

*Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського*

**Здобутки клінічної
і експериментальної
медицини**

Науково-практичний журнал

*Ternopil State Medical University
by I. Ya. Horbachevsky*

***Achievements of Clinical
and Experimental Medicine***

Scientific and Practical journal

2(9)/2008

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Хара М.Р.
Відповідальний секретар – Андріішин О.П.

Ковальчук Л.Я.
Швед М.І.
Яшан О.І.
Волков К.С.
Бігуняк В.В.
Мисула І.Р.
Гнатюк М.С.
Грубник В.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М.А. (Тернопіль)
Андрейчин С. М. (Тернопіль)
Бакалюк О.Й. (Тернопіль)
Боднар Я.Я. (Тернопіль)
Вадзюк С.Н. (Тернопіль)
Галайчук І.Й. (Тернопіль)
Голяченко О.М. (Тернопіль)
Гонський Я.І. (Тернопіль)
Гощинський В.Б. (Тернопіль)
Грошовий Т.А. (Тернопіль)
Гудима А.А. (Тернопіль)
Дем'яненко В.В. (Тернопіль)
Дрижак В.І. (Тернопіль)
Зербіно Д.Д. (Львів)
Климнюк С.І. (Тернопіль)
Ковалик П.В. (Тернопіль)
Колесник Ю.М. (Запоріжжя)
Кресюн В.Й. (Одеса)
Луцик О.Д. (Львів)
Маланчук Л.М. (Тернопіль)
Пасько В.В. (Київ)
Посохова К.А. (Тернопіль)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)
Файфура В.В. (Тернопіль)
Федорців О.Є. (Тернопіль)
Фіра Л.С. (Тернопіль)
Франчук А.Ю. (Тернопіль)
Черних В.П. (Харків)
Шкробот С.І. (Тернопіль)

ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

(науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.
Виходить 2 рази на рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 6793 від 18 грудня 2002 року.

Журнал “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” затверджений постановою Президії ВАК України від 9 березня 2006 р. № 1-05/3

Засновник і видавець:
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Адреса редакції:
Журнал
“Здобутки клінічної і експериментальної медицини”

Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956
(0352) 431133
Факс: (0352) 524183
e-mail: zdobutky@tdmu.edu.te.ua

*Рекомендовано до видання Вченою радою
Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 7 від 25 грудня 2008 р.)*

Рукописи рецензуються.

*Редколегія залишає за собою право редагування.
За істинність наведених результатів і реклами
відповідальність несуть автори і рекламодавці.*

*У разі передруку матеріалів посилання на журнал
обов'язкове.*

ТДМУ

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Відповідальний за випуск М.Р. Хара
Комп'ютерна верстка Яскілка Зоряна
Художник Кушик Павло

Підписано до друку 23.12.2008. Формат 60×84/8.
Гарнітура Pragmatica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 19,30. Обл.-вид. арк. 19,74.
Наклад 600. Зам. № 325.

Надруковано в друкарні видавництва
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Т.В. Бігуняк

СПАДКОВІ СИНДРОМИ ІНТЕРСЕСУАЛІЗМУ З ПРОМІЖНОЮ ХРОМОСОМНОЮ СТАТТЮ

T.V. Bihuniuk

HEREDITARY SYNDROMES OF INTERSEXUALITY WITH INTERMEDIATE CHROMOSOME SEX 9

Г.І. Гарюк, І.С. Кармазіна

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ

H.I. Haryuk, I.S. Karmazina

MODERN VIEWS ON CYTOKINE ROLE IN INFLAMMATION DEVELOPMENT AND TUMOR PROGRESSION 15

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Л.В. Абдул-Огли

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ І ПЛАЦЕНТИ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ ПРИ УСКЛАДНЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

L.V. Abdul-Ogly

RESEARCH OF MORPHOGENESIS OF HUMAN HEART AND FETUS PLACENTA IN DIFFERENT GESTATION

TERMS AT COMPLICATED PREGNANCY 20

О.П. Андрієшин, С.М. Марчишин

СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА СЕЛЕЗИНКИ НА 7 ДОБУ ПІСЛЯ ТЯЖКОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ШКІРИ

O.P. Andriyishyn, S.M. Marchyshyn

STRUCTURAL REORGANIZATION OF SPLEEN AT THE 7TH DAY AFTER SEVERE THERMAL DAMAGE OF SKIN 24

М.Е. Барінова, Н.М. Канана, О.М. Сулаєва

АКТИВНІСТЬ іNOS МОНОЦИТІВ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СЕНСИТИВНІСТЮ АТ₁ РЕЦЕПТОРІВ

M.E. Varinova, N.M. Kanana, O.M. Sulayeva

ACTIVITY OF іNOS IN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN

RATS WITH DIFFERENT SENSITIVITY OF АТ₁ RECEPTORS 27

О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна, Є.В. Мокляк, Н.О. Олійник

ГОСТРА КРОВОВТРАТА ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ КОМБІНАЦІЄЮ МЕКСИДОЛУ З ПРЕПАРАТОМ ЗАЛІЗА

O.M. Vazhnycha, T.O. Devyatkina, Ye.V. Moklyak, N.O. Oliynyk

ACUTE BLOOD LOSS AND ITS CORRECTION BY COMBINATION OF MEXIDOL WITH IRON PREPARATION 30

Н.М. Волкова

МЕТЕОТРОПНІ ЗМІНИ РЕГІОНАРНОГО КРОВООБІГУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ І ЇХ АДАПТИВНЕ ЗНАЧЕННЯ

N.M. Volkova

METEOTROPIC CHANGES OF REGIONAL BLOOD CIRCULATION IN BRAIN AND THEIR ADAPTIVE MEANING 32

О.С. Волошин, В.О. Яковлев, В.Д. Волошин, С.І. Галантюк, І.Б. Чень, Н.І. Ярема

ОЦІНКА АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ НА ОСНОВІ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАЦІЙНОГО АНАЛІЗУ РИТМІВ СЕРЦЯ

O.S. Voloshyn, V.O. Yakovlev, V.D. Voloshyn, S.I. Halantiuk, I.B. Chen, N.I. Yarema

ESTIMATION OF AUTONOMOUS REGULATION ON THE BASIS OF INDEXES OF VARIATION ANALYSIS OF HEART

RHYTHMS 35

О.О. Галай, Б.Т. Білинський, Ю.М. Стернюк

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІМФАДЕНЕКТОМІЮ ПРИ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

O.O. Halay, B.T. Bilynsky, Y.M. Sterniuk

MODERN VIEW OF THE LYMPH NODE DISSECTIONS IN PATIENTS WITH THYROID CANCER 40

А.А. Гудима, О.Я. Зятковська

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ НА ТЛІ ТЕРМІЧНОГО ОПІКУ ШКІРИ

A.A. Hudyma, O.Ya. Zyatkovska

PATHOGENETIC PECULIARITIES OF MECHANICAL TRAUMAS AT SKIN THERMAL BURNS 43

А.А. Гудима, Т.Я. Секела

ВПЛИВ МЕХАНІЧНОГО ДЕФЕКТУ ШКІРИ НА ПЕРЕБІГ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

A.A. Hudyma, T.Ya. Sekela

INFLUENCE OF THE SKIN MECHANICAL SHORTCOMING UPON THE COURSE OF SEVERE TRAUMA IN EXPERIMENT 48

О.В. Денефіль

ЗНАЧЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПОРУШЕННІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ СТУДЕНТІВ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ПОГОДИ

O.V. Denefil

ROLE OF PSYCHOLOGICAL INDEXES IN CHANGES OF STUDENTS' CARDIHEMODYNAMICS AT DIFFERENT

WEATHER TYPES 51

<i>Л.М. Заяць, І.Б. Кременська, З.М. Ящишин</i> ОЦІНКА РОЛІ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ОКСИДУ АЗОТУ В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ ВИСОКОЇ ТА ПОМІРНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ <i>L.M. Zayats, I.B. Kremynska, Z.M. Yaschyshyn</i> ESTIMATION OF ENDOTHELIN-1 AND NITRIC OXIDE ROLE IN DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT MAXIMUM AND MODERATE PHYSICAL LOADING	55
<i>В.О. Каширін, Л.Л. Воронцова</i> АНТИГОМОТОКСИЧНА ТЕРАПІЯ – КОМПОНЕНТ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ В ОНКОЛОГІЇ <i>V.O. Kashyryn, L.L. Vorontsova</i> ANTIOMOTOXICAL THERAPY – COMPONENT OF SPECIAL METHODS OF TREATMENT IN ONCOLOGY	57
<i>І.В. Кіреєв, Б.А. Самура</i> ВПЛИВ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ НА ВІСЦЕРАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ БОЛЬОВИХ РЕЦЕПТОРІВ <i>I.V. Kireyev, B.A. Samura</i> IMPACT OF 7,8-DISUBSTITUTED-3-METHYLXANTHINES ON VISCERAL PAIN STIMULATION RECEPTORS	63
<i>Л.Я. Ковальчук, О.В. Олійник, В.В. Гнатів, А.Д. Беденюк</i> ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ НА КИСНЕВИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ В УМОВАХ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО НАРКОЗУ <i>L.Ya. Kovalchuk, O.V. Oliynyk, V.V. Hnativ, A.D. Bedeniuk</i> INFLUENCE OF DIFFERENT REGIMES OF ARTIFICIAL LUNG VENTILATION ON OXYGEN HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING INTRAVENOUS ANESTHESIA	66
<i>Р.В. Луценко</i> ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ “ВІДКРИТЕ ПОЛЕ” ДЛЯ ПОШУКУ СТРЕСПРОТЕКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 2-ОКСИІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ <i>R.V. Lutsenko</i> USING OF “OPEN FIELD” TEST FOR FINDING STRESS-PROTECTIVE SUBSTANCES AMONG DERIVATIVES OF 2-OXYINDOLIN-3-GLYOXILIC ACID	70
<i>Л.В. Паніна, О.І. Терлецька, С.М. Ковальчук, М.Р. Гжегоцький</i> ОЦІНКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ <i>L.V. Panina, O.I. Terletska, S.M. Kovalchuk, M.R. Hzhohotsky</i> ESTIMATION OF ENDOGENOUS INTOXICATION OF ORGANISM UNDER HEMIC HYPOXIA IN EXPERIMENT	72
<i>Л.Й. Плосканич</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUZІЙНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ <i>L.Y. Ploskanych</i> THE PROTECTIVE EFFECT OF L-ARGININE-L-GLUTAMATE IN PREVENTION OF HEPATIC ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY	77
<i>І.Л. Попович</i> ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЗАЄМОЗВ’ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ У ЩУРІВ-САМЦІВ <i>I.L. Popovych</i> FUNCTIONAL INTERRELATIONS BETWEEN PARAMETERS OF NEUROENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX AT MALE RATS	80
<i>Л.Д. Тодоріко</i> СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГІПОФІЗА, ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ <i>L.D. Todoriko</i> STRUCTURAL-MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF HYPOPHYSIS, THYROID GLAND, ADRENAL GLANDS IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS	87
<i>М.Р. Хара, В.Є. Пелих, А.М. Дорохіна, Г.О. Хара</i> ГОНАДЕКТOMІЯ І АДАПТАЦІЯ СЕРЦЯ ДО АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ <i>M.R. Khara, V.Ye. Pelykh, A.M. Dorokhina, H.O. Khara</i> GONADECTOMY AND HEART ADAPTATION TO ADRENALIN INJURY	93
<i>О.О. Чернухіна</i> РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ <i>O.O. Chernukhina</i> ROLE OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN PATHOGENESIS OF KIDNEY DAMAGE AT DIABETES MELLITUS	97
<i>В.Ф. Шаторна, В.В. Кошарний</i> КРИТИЧНІ ПЕРІОДИ КАРДІОГЕНЕЗУ ЩУРА <i>V.F. Shatorna, V.V. Kosharny</i> CRITICAL PERIODS OF CARDIOGENESIS OF RAT	101

<i>Н.М. Ярема</i> ЗАСТОСУВАННЯ КАЛЬЦЕМІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ <i>N.M. Yarema</i> CALCIMINE ADMINISTRATION FOR OSTEOPENIA TREATMENT IN CHILDREN SUFFERING FROM JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS	105
МАТЕРІАЛИ 1-ї НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ “АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЗА УМОВ ДІЇ НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ НА ОРГАНІЗМ” (6-7 ЛИСТОПАДА 2008 р.)	
<i>І. М. Алексєєва, Н.В. Макогон, Т.В. Мартинова, С.І. Павлович, Т.М. Бризгіна, Л.І. Алексюк, Н.Г. Грушка, В.С. Сухіна</i> РЕАКЦІЯ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕЧІНКИ ТА ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУННОГО ГЕПАТИТУ	109
<i>Л.Л. Алієв, В.З. Харченко, І.І. Фомочкіна</i> ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ І КОНТРИКАЛУ НА ПРОТЕОЛІТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ РОЗВИТКУ РЕПЕРFUЗІЙНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ	109
<i>А.С. Анчев, А.І. Гоженко</i> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ КИШЕЧНИКА ЩУРІВ НАЩАДКІВ ЗА УМОВ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ	110
<i>Т.П. Бодаченко, Л.Т. Соколова, В.В. Дмитрієнко, О.Д. Якубенко</i> СИНГЛЕТНИЙ КИСЕНЬ ЯК ДОДАТКОВИЙ ЗАСІБ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ПИЛОВИХ ХВОРОБАХ ЛЕГЕНЬ	111
<i>Я.Я. Боднар, Т.В. Дацко, О.М. Березький, Ю.М. Батько, Г.М. Мельник, Л.І. Косило</i> МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ЦИТОЛОГІЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ ДИСПЛАЗІЙ	112
<i>Я.Я. Боднар, М.Я. Фурдела</i> ВПЛИВ ЗМІН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА РОЗВИТОК СЕРЦЕВИХ АРИТМІЙ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	112
<i>А.Б. Бойків</i> ВІДНОСНИЙ ОБ'ЄМ УРАЖЕНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ	113
<i>М.С. Гнатюк, А.М. Пришляк, С.О. Коноваленко</i> ІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ	114
<i>А.І. Гоженко, М.Р. Копа, Н.А. Самохіна</i> ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОБМІНУ ЖИРНИХ КИСЛОТ ПРИ МЕТАЛОНЕФРОПАТІЯХ	114
<i>М.М. Головачов, В.В. Колдунов</i> ФІЛОСОФСЬКО-ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНІВ ТА НАДМІРНОГО СТРЕСУ	115
<i>Б.Я. Гучко</i> ВАРІАНТИ ПОСТСТРЕСОРНИХ ЗМІН АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ У ЩУРІВ ТА ЇХ НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ, МЕТАБОЛІЧНИЙ І ІМУННИЙ АКОМПАНеМЕНТ	116
<i>К.П. Должкова</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ	117
<i>В.М. Єльський</i> ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНІВ ТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ	117
<i>В.М. Єльський, С.В. Зяблицев, О.Д. Якубенко, Л.П. Лінчевська, С.В. Колесникова</i> СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ	118
<i>В.М. Єльський, Г.К. Кривобок, Є.В. Антонов, Ю.І. Стрельченко</i> СТАН СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ РУЙНІВНИХ ЧИННИКІВ ПІДЗЕМНОГО ШАХТНОГО ВИБУХУ	119
<i>С.В. Івасівка, В.Р. Білас, А.І. Попович</i> СТРЕСЛІМІТУЮЧІ ЕФЕКТИ ОЗОКЕРИТУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ	120
<i>Н.В. Кабанова, І.А. Хріпаченко, Г.В. Головіна</i> ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО ОБУМОВЛЕНА ІНФЕКЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	120
<i>О.М. Камишний, А.Г. Портніченко, Ю.М. Колесник</i> ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ БІЛКІВ ТЕПЛООВОГО ШОКУ HSP70 В ТИМУСІ ЩУРІВ	121

<i>М.С. Кишеня</i> ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ В РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ	122
<i>М.О. Клименко, О.Ю. Литвиненко, В.В. Золотухін</i> РОЛЬ ОПІОЇДНИХ σ -РЕЦЕПТОРІВ В КЛІТИННИХ РЕАКЦІЯХ ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ	122
<i>М.О. Клименко, Р.У. Ліпшиць, С.В. Татарко, О.М. Шевченко</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВТОРИННО ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ ...	123
<i>М.О. Клименко, М.В. Лупир</i> КІСТКОВОМОЗКОВЕ КРОВОТВОРЕННЯ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ФОНІ СИСТЕМНОГО ВИДАЛЕННЯ ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ	124
<i>М.О. Клименко, О.О. Павлова</i> ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПЕРИБРОНХІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ТА СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ	125
<i>М.О. Клименко, І.О. Савенко</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ДІЇ АНТАГОНІСТІВ ОПІОЇДНИХ ПЕПТИДІВ	125
<i>О.А. Ковалишин</i> ВМІСТ ДІЄНОВИХ КОН'ЮГАТІВ ТА АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В НАДНИРКАХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ	126
<i>Н.В. Козявкіна</i> ВАРІАНТИ ТИРОТРОПНИХ І ЛІПІДНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ "НАФТУСЯ"	127
<i>О.В. Козявкіна, Л.Г. Барилляк</i> ДВОЇСТІ ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ "НАФТУСЯ" І МОЖЛИВОСТІ ЇХ ПРОГНОЗУ У ЩУРІВ	127
<i>М.А. Колішецька</i> ВМІСТ Т- І В-ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ	128
<i>М.В. Кришталь, Т.Б. Земляк</i> УЧАСТЬ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА УМОВ ЕНДОТОКСИКОЗУ	129
<i>Р.Л. Кулинич, Р.О. Сичов, І.Б. Приходько, С.І. Свистун, Т.О. Кулинич</i> ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАТУСУ НИРОК ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	130
<i>М.І. Куліцька, М.В. Чорна, Я.І. Гонський</i> ВПЛИВ НІТРИТУ НАТРІУ НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ	130
<i>Д.Ю. Кустов</i> ЗАСТОСУВАННЯ ГРУМІНГ-ТЕСТУ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАНУ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГОНАД	131
<i>А.А. Лепявко, М.Р. Хара</i> ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ХОЛІНЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ СЕРЦЯ СТАРИХ ЩУРІВ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ	132
<i>Ю.В. Ломакіна, В.П. Пішак, В.Г. Висоцька</i> ХРОНОРИТМІЧНІ ПЕРЕБУДОВИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК СТАРИХ ЩУРІВ ЗА ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА СВІТЛОВОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ	133
<i>Л.О. Лось, О.В. Атаман</i> ВПЛИВ СУЛЕМОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА ВМІСТ КАЛЬЦІУ В АОРТІ І КІСТКАХ ЩУРІВ	133
<i>В.М. Мерецький, М.С. Гнатюк</i> ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У СТІНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХЛОРИДУ АЛЮМІНІУ	134
<i>Х.Ю. Недошитко, О.С. Покотило</i> ВПЛИВ БАД "АЛЬФА+ОМЕГА" НА АКТИВНІСТЬ МАРКЕРІВ ЦИТОЛІЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГЕПАТИТАХ	135
<i>Л.Я. Нечитайло, Г.М. Ерстенюк, І.Д. Сиротинська</i> ВПЛИВ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРИТОМ НАТРІУ НА МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ОРГАНІВ І ТКАНИН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН	135
<i>О.Є. Омельченко</i> ЗАЛЕЖНІСТЬ ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ВІД СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ ДІЇ ГОСТРОГО ЕМОЦІОНАЛЬНОГО СТРЕСУ	136

<i>Ю.М. Орел, Я.Я. Боднар, О.С. Орел, І.П. Крижан, Є.Ю. Москальчук</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ АСПЕКТИ ТА ОКРЕМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	137
<i>С.В. Піщуліна</i> КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ	137
<i>Л.Й. Плосканич, К.А. Посохова</i> ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ, ЗАЛУЧЕНІСТЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ	138
<i>І.Л. Попович</i> ЕФЕКТИ ГОСТРОГО СТРЕСУ НА ІНФОРМАЦІЙНІ СКЛАДОВІ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ЙОГО ПАТОГЕННИМИ І САНОГЕННИМИ ЕФЕКТАМИ	139
<i>К.А. Посохова, О.М. Олещук</i> ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ – ПОРЯТУНОК ЧИ ЗАГРОЗА ЗДОРОВ'Ю?	139
<i>М.С. Регеда, Н.Г. Семенців</i> ВМІСТ СЕРОГЛІКОЇДІВ І СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ЗМІН	140
<i>Н.А. Рикало, І.І. Незгода, Т.М. Слободянюк</i> ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМУ ЦИТОЛІЗУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ У ДІТЕЙ	140
<i>А.О. Різниченко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман</i> КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ, ВИКЛИКАНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ЗАСОБАМИ	141
<i>О.В. Савельєва</i> ГАЗОТРАНСПОРТНА ФУНКЦІЯ КРОВІ ПРИ ГОСТРІЙ ГІПОБАРИЧНІЙ ГІПОКСІЇ ТА ЇЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ	142
<i>Г.С. Сатурська, М.Р. Хара</i> ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОПІАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ НА ХОЛІНЕРГІЧНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЯ ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА	143
<i>В.А. Слободянюк</i> ЛІКУВАННЯ КІСТОЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК	143
<i>В.М. Сокрут, О.С. Поважна, І.В. Зубенко, І.В. Терещенко, І.В. Пеклун, В.М. Попов</i> ОСНОВИ АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ	144
<i>В.М. Сокрут, О.С. Поважна, В.М. Попов, І.В. Пеклун, О.О. Ликов</i> КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ФІЗИЧНИМИ ЧИННИКАМИ	145
<i>Н.В. Соловейова</i> ОСОБЛИВОСТІ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У СІМ'ЯНИКАХ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ВІДПРАЦЬОВАНОВОГО АВТОМОБІЛЬНОГО МАСЛА	145
<i>О.М. Сопель, М.О. Кашуба, В.А. Кондратюк, Г.А. Крицька, Д.В. Козак, О.В. Лотоцька, Н.І. Рега, К.О. Пашко, О.М. Смачило, О.Я. Зятковська, Н.В. Флекей</i> ВПЛИВ ГІСТИДИНАТУ МІДІ НА СТАН ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ЩУРІВ З АМАНІТА-ФАЛЛОЇДИНОВОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ	146
<i>Ю.І. Стрельченко</i> ПОРУШЕННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ПРОНИКНОСТІ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ПРИ КОНТУЗІЙНІЙ ВИБУХОВІЙ ШАХТНІЙ ТРАВМІ	147
<i>Л.М. Тарасенко</i> МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СТРЕСОРНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА	147
<i>В.П. Ткаченко, М.М. Головачов, В.В. Колдунов</i> ВПЛИВ ТИРОКСИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЦНС	148
<i>Т.І. Тюпка</i> ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ	149
<i>Т.М. Усачова, О.М. Бакурова, Б.Г. Борзенко, О.О. Верхова, О.В. Богатирьова</i> ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ІШЕМІЇ ТА ПІСЛЯ РЕПЕРFUЗІЇ	149
<i>Н.В. Флекей, В.А. Кондратюк, В.В. Лотоцький</i> СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ВЖИВАННІ ВОДИ З РІЗНИМИ КОМБІНАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАДМІЮ	150
<i>І.І. Фомочкіна</i> ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ ПРИ СИСТЕМНОМУ РЕПЕРFUЗІЙНОМУ СИНДРОМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	151

<i>І.І. Фомочкіна, В.З. Харченко, А.В. Кубишкін, І.І. Фомочкін</i> ПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОРВІТИНУ, КОНТРИКАЛУ І ЇХ КОМБІНАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕСІ	151
<i>О.Л. Фучко, А.Я. Бульба</i> ТИРОЇДНИЙ СТАТУС, ЛІПІДНИЙ І ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ СПЕКТРИ ПЛАЗМИ ТА ФІЗИЧНА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	152
<i>А.В. Хамінч, Л.В. Романів</i> ДО МЕТОДИКИ ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ЛЮДИНИ	153
<i>М.Р. Хара, С.В. Дзига, Н.Я. Потіха, Р.С. Усинський</i> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ КОМИ ТА СПОСІБ ЇЇ КОРЕКЦІЇ	153
<i>М.Р. Хара, В.Є. Пелих, А.М. Дорохіна</i> ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІЇ НА АВТОНОМНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ САМОК ЩУРІВ НА ТЛІ БЛОКАДИ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ	154
<i>Я.В. Хижня, О.В. Атаман</i> ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТІВ У СУДИННІЙ СТІНЦІ ТА КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ У ЩУРІВ ЗА УМОВ D-ВІТАМІННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ	155
<i>Н.С. Хопта, Г.М. Ерстенюк</i> ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЩУРІВ ЗА ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ КСЕНОБІОТИКІВ – ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НІТРИТУ НАТРІЮ	155
<i>Я.А. Цветкова</i> МЕТАБОЛІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАДХОДЖЕННІ ПЕСТИЦИДУ – 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ	156
<i>С.М. Чарнош, Л.М. Сас, В.В. Файфура</i> АЦЕТИЛХОЛІНСИНТЕЗУЮЧА ЗДАТНІСТЬ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПО- І ГІПЕРТИРЕОЗІ	157
<i>І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Т.Ю. Небесна</i> КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАСОБІВ	158
<i>О.О. Чернухіна, К.А. Посохова</i> ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	158
<i>В.В. Черняшова</i> ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ	159
<i>М.В. Чорна, М.І. Куліцька, І.Р. Бекус</i> ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ НА ФОРМУВАННЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ	160
<i>О.П. Шатова, І.І. Зінкович</i> МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ АДЕНОЗИНДЕЗАМІНАЗИ ТА ІМУННОГО СТАНУ ХВОРИХ ПРИ ЕНДОЛІМФАЛЬНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ	160
<i>Л.М. Шафран, О.В. Третьякова, О.М. Третьяков, Д.І. Леонова, Д.В. Большой, О.Г. Пихтєєва</i> МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФАКТОРІВ ПОЖЕЖІ	161
<i>С.І. Шкробот, Аль Хашим Ахмед, З.В. Салій</i> ПАРАМЕТРИ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ, ЩО ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	162
<i>О.З. Яремчук, М.І. Куліцька</i> ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ	162
РІШЕННЯ 1-Ї НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ “АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЗА УМОВ ДІЇ НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ НА ОРГАНІЗМ” (ТЕРНОПІЛЬ, 6-7 ЛИСТОПАДА 2008 Р.)	163

Огляди літератури

УДК 612.-056.7:612.014.2:616-089-008.442.36

СПАДКОВІ СИНДРОМИ ІНТЕРСЕСУАЛІЗМУ З ПРОМІЖНОЮ ХРОМОСОМНОЮ СТАТТЮ

©Т.В. Бігуняк

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Визначення статі у людини залежить від комбінації статевих хромосом у зиготі, диференціація статі відбувається в онтогенезі. Порушення генетичної статі можливе при геномних, хромосомних, генних мутаціях та мозаїцизмі за статевими хромосомами. Синдроми Тернера та Клайнфельтера є прикладами інтерсексуалізму з проміжною хромосомною статтю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інтерсексуалізм, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера.

Вступ. Серед життєздатних новонароджених 1 з 400 хлопчиків та 1 з 650 дівчаток мають різні форми анеуплоїдії за статевими хромосомами [1, 2]. З них найчастіше зустрічаються синдроми Клайнфельтера та Тернера [3]. Патологічними ефектами даних геномних мутацій є варіанти інтерсексуалізму з проміжною хромосомною статтю [4]. Актуальним питанням є дослідження та встановлення механізмів порушення формування статі, змін фенотипу на всіх стадіях онтогенезу та проведення медико-генетичного консультування у хворих із синдромами Клайнфельтера та Тернера.

Основна частина. За літературними даними, стать (лат. *seco* – розділяю; англ. *sex*) – сукупність ознак і властивостей організму, які забезпечують його участь у відтворенні нащадків і передачі спадкової інформації за рахунок утворення гамет [5]. Стать людини – генетично детермінована менделююча ознака, яка визначається в момент запліднення (сингамно) і залежить від комбінації статевих хромосом обох батьків у зиготі [6]. У людини стать – це багатоконпонентне поняття, яке включає генетичну, гонадну, генітальну, соціальну та психологічну стать [4, 7].

Таблиця 1. Визначення поняття “стать” (П.М. Боднар і співавт., 2003)

Види статі	Ознаки в чоловіків	Ознаки в жінок
Генетична	XY	XX
Гонадна	Яєчка	Яєчники
Гормональна	Андрогени	Естрогени
Соматична	Будова тіла, геніталій, морфоструктура тіла	
Громадянська	Стать, встановлена після народження	
Психічна	Самоусвідомлення людини в певній статі, психосексуальна орієнтація	
Соціальна	Сприйняття суб'єкта його оточенням (соціумом)	

Для забезпечення фертильності, крім усіх перерахованих вище чинників, необхідний також повноцінний гаметогенез, що детермінується генетичними та гормональними факторами [4].

Отже, розвиток ознаки статі відбувається у два етапи. На першому етапі в момент запліднення стать визначається генотипово (хромосомний механізм визначення статі) [8]. На другому етапі в ході онтогенезу відбувається диференціація статі, тобто формування конкретного фенотипу (чоловічого чи жіночого) [6]. Хоча стать ембріона визначається генетичними факторами у момент утворення зиготи, гонади не набувають чоловічих або жіночих морфологічних ознак до сьомого тижня розвитку. Первинно статеві залози мають вигляд пари поздовжніх

статевих гребенів, статеві клітини з'являються у статевих гребенях лише після 6 тижня розвитку [9]. Отже, у людини зигота потенційно бісексуальна. Фактором, який спрямовує фенотип у чоловічий бік, є Y-хромосома. Наявність двох X хромосом визначає закладання яєчників, а X-та Y-хромосом – яєчок (формування гонадної статі). Таким чином, Y-хромосома домінує у визначенні гонадної статі [4].

Y-хромосома містить на короткому плечі ген SRY (sex determining region on Y) [1]. З 6-го тижня починається формування ембріональних тестикул з мозкової речовини первинної гонади. Цей процес детермінується специфічним білком H-Y-антигеном, який індукує експресію каскаду генів, що призводить до утворення мюллерівсь-

кої інгібіторної субстанції (MIS або антимюлерівського гормону) і тестостерону. MIS, який виділяють клітини Сертолі (суспендоцити), викликає регресію парамезонефральних проток. У жінок MIS не синтезується, і за її відсутності зберігаються парамезонефральні протоки, з яких розвиваються маткові труби і матка. У чоловічому організмі на 8 тижні ембріогенезу інтерстиціальні ендокриноцити (клітини Лейдига) починають продукувати тестостерон. Таким чином, яєчко стає здатне впливати на статеву диференціацію статевих проток і зовнішніх статевих органів [9]. До 13-го тижня ембріогенезу клітини Лейдига виділяють тестостерон незалежно від гонадотропінів, а після 13-го тижня секрецію тестостерону стимулюють лютропін і хоріогонін. У період ембріогенезу тестостерон зумовлює диференціювання первинних статевих клітин у сперматогонії (22-й тиждень), регулює розвиток статевих проток, гонадотропних клітин гіпофіза, стимулює сперматогенез, пригнічує секрецію лютропіну [7]. Ген, що кодує H-Y-антиген, локалізований в 6 хромосомі у локусах p2-3q12 і є в плодів обох статей. Проте сам білок синтезується лише при наявності Y-хромосоми [4]. Отже, якщо на 6-10 тижні ембріогенезу зародок, що має Y-хромосому, не почав розвиватися за чоловічим типом, то надалі він набуває жіночих вторинних статевих ознак [6].

Яєчники відшнуровуються від первинної нирки на 7-му тижні ембріогенезу. Структура жіночих статевих залоз формується до 20 тижня ембріогенезу. До 6-го місяця ембріогенезу утворюється близько 7 млн овогоніїв, 15 % із них стають первинними овоцитами [7]. Фактори, що контролюють розвиток жіночих зовнішніх статевих органів, чітко не встановлені, але суттєва роль належить естрогенам [9].

Складність процесів формування статі визначає імовірність поломок, головним чином, генетично детермінованих [4]. Таким чином, порушення генетичної статі можливе за таких причин [7]:

1. Зміна кількості чи структури статевих хромосом.

2. Мозаїцизм за статевими хромосомами.

3. Точкові мутації генів на статевих хромосомах.

Поняття "інтерсексуалізм" (від лат. *inter* – між, *sexus* – стать) включає патологічні стани, пов'язані з проміжною хромосомною статтю і / чи невідповідністю між різноманітними компонентами, що складають стать [4]. Генетичний інтерсексуалізм є наслідком відхилення від норми набору статевих хромосом та генів автосом [5]. Інтерсексуалізм поділяють на 1) справжній гермафродитизм (наявність одночасно і оваріальної, і тестикулярної тканини), 2) несправжній жіночий

гермафродитизм (жіноча генетична стать при маскулінізації зовнішніх статевих ознак) і 3) несправжній чоловічий гермафродитизм (чоловіча генетична стать із фемінізацією зовнішніх статевих ознак) [4, 10].

Відомо, що ступінь відхилень у розвитку організму залежить від якісної та кількісної характеристики успадкованої хромосомної аномалії. Як правило, живонародженими є діти з трисоміями за хромосомами, які багаті гетерохроматином (8; 9; 13; 18; 21) [19]. Полісомії за статевими хромосомами мають менш виражені патологічні прояви, ніж анеуплоїдії за автосомами. Це пояснюється тим, що Y-хромосома містить мало генів, а додаткові X-хромосоми бувають гетерохроматизовані [11]. Найбільш генетично виправданими є варіанти інтерсексуалізму з проміжною хромосомною статтю, прикладами яких є синдроми Тернера та Клайнфельтера [3, 4].

Синдром Тернера (45,X) – єдина форма моносомії у живонароджених [11, 8]. Співвідношення за статтю – чоловіча / жіноча як 0:1 [12]. Частота захворювання серед новонароджених дівчаток становить 1:2000-1:5000. Близько 95 % всіх зигот з хромосомним набором 45,X елімінуються природним добром (гинуть внутрішньоутробно) [6].

Захворювання вперше було описане у 1925 році ендокринологом Н.А. Шерешевським, який вважав, що воно пов'язане з недорозвитком передньої частки гіпофіза і яєчників в комбінації з іншими аномаліями розвитку [3]. За літературними джерелами [1, 2, 8], моносомію X відкрив Henry Turner у 1938 році (раніше, у 1930 році опис був зроблений Otto Ullrich). У 1954 році Polani і співавтори встановили відсутність типового для жіночої статі статевого хроматину у цих хворих і вважали, що комплекс статевих хромосом у них відповідає чоловічому типу – XY. Цитогенетично синдром X0 відкрив С.Е. Ford у 1959 році [3, 13].

Клінічно синдром Тернера проявляється у трьох "напрямах": 1) гіпогонадізм, недорозвинуті статеві органи та вторинні статеві ознаки; 2) вроджені вади розвитку; 3) низький зріст [11].

За класифікацією Н.С. Старкова (2000 рік), синдром Тернера – це одна з клінічних форм порушень статевого диференціювання – агенезія із соматичними вадами розвитку [7]. У статевій системі спостерігається відсутність статевих залоз (агенезія гонад), гіпоплазія матки та маткових труб, первинна аменорея, недостатнє оволодіння лобка та пахвових ділянок, недорозвиток молочних залоз, недостатність естрогенів, надлишок гіпофізарних гонадотропінів. У дітей з синдромом Тернера до 25 % зустрічаються вроджені вади серця, судин (коарктація аорти, незарощення міжшлуночкової перетинки, стеноз

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

устя легеневої артерії) та нирок (підковоподібна нирка, подвійні мисочки або сечоводи). Характерний зовнішній вигляд хворих. Діти народжуються з масою тіла 2500-2900 г та ростом 45-47,5 см [13]. У новонароджених шия коротка з надлишком шкіри та крилоподібними складками (pterygium coli), спостерігається низький ріст волосся на шиї. У хворих лімфатичний набряк стоп, гомілок, кистей рук та передпліч. У шкільному віці, особливо у пубертатному періоді, відмічається відставання у рості та розвитку вторинних статевих ознак [11].

Для дорослих характерні порушення скелета, черепно-лицеві дизморфії, вальгусна девіація колінних та ліктьових суглобів, вкорочення метакарпальних та метатарзальних кісток, викривлення V пальців, збільшені відстані між I та II пальцями стопи, остеопороз, бочкоподібна грудна клітка із широко розміщеними сосками, антимонголоїдний розріз очних щілин, птоз, епікант, ретрогенія, низьке розміщення вушних раковин, зріст на 20-30 см нижче середнього [14, 15]. Середній зріст дорослих з синдромом Тернера складає 140,8 см [12]. Однією з причин низького росту є недостатня кількість естрогенів у хворих. Крім впливу на статеві органи та гіпотала-

мус, естрогени мають значний анаболічний ефект, зокрема на ріст і дозрівання кісток скелета (прискорюють ріст кісток, сприяють осифікації епіфізів) [7].

Пацієнти з синдромом Тернера безплідні. На місці яєчників визначаються тяжі. Гістологічно виявляють сполучну тканину, в якій зустрічаються поодинокі острівці клітин яєчника з премордальними і дуже рідко розвиненими фолікулами [11, 15].

За даними різних авторів, в 16-50 % випадків хворі з синдромом Тернера розумово відсталі [3, 12]. Відомо, що якщо пацієнтка з синдромом Тернера отримала X-хромосому від свого батька, то вона має вищий рівень IQ (intellectual coefficient) та кращу адаптацію в суспільстві, ніж та, що отримала статеву хромосому від матері [1]. Хворі пасивні та астеничні, схильні до психогенних реакцій і реактивних психозів. Часто спостерігається порушення слуху (близько 40 %), отити. Це пояснюється аномальним розміщенням слухової труби через неправильне формування каудального відділу зовнішнього слухового проходу [3]. Серед хворих із синдромом Тернера частота аутоімунних тиреоїдитів перевищує середньостатистичну [7].

Таблиця 2. Клінічні симптоми синдрому Тернера та їх частота (Н.П. Бочков, 1997)

Симптоми	Частота, % від загальної кількості хворих
Низький зріст	100
Вроджена лімфедема	65
Крилоподібні складки шиї	65
Низький ріст волосся на шиї	75
Сплющена грудна клітка	55
Коротка шия	50
Вальгусне викривлення кінцівок	45
Зміна нігтів на стопах і кистях	75
Високе піднебіння	70

Хромосомні аномалії у жінок з синдромом Тернера досить різні: 50 % даних пацієнтів мають 45,X каріотип у лімфоцитах крові, 30-40 % є мозаїками у більшості випадків з каріотипом 45,X/46,XX, рідше – 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX [2, 10]. Серед живонароджених часто спостерігається обмежений плацентарний мозаїцизм. Чим більше нормальних клітин має плід, тим більша ймовірність його виживання. Мозаїки із хромосоною Y у частині клітин схильні до малігнізації (гонадобластоми), що виникає з гонадних тяжів. Близько 10-20 % пацієнтів з синдромом Тернера мають структурні зміни X-хромосоми, що включають делецію короткого або довгого плеча (46,X,Xp-; 46,X,Xq-), ізохромосоми [46,X,i(Xq); 46,X,i(Xp)], кільцеві хромосоми [46,X,R(X)] [13, 11, 16]. Ці різноманітності хромосомних аберацій обумовлюють фенотип

хворих. Молекулярні дослідження показали, що 60-80 % моносомій-X спричинені зникненням батьківської статевої хромосоми, що трапилось або в ранньому мітозі під час ембріогенезу, або в процесі сперматогенезу (тобто хвора дитина отримала X-хромосому від батька) [2].

Молекулярний аналіз також дозволив точно визначити специфічні гени, що відповідають за фенотип при синдромі Тернера. Наприклад, мутація в гені *SHOX* спричиняє низький зріст. Даний ген локалізований в дистальному сегменті X-хромосоми та в короткому плечі Y-хромосоми (у псевдоавтосомному регіоні, що не зазнає X-інактивації). Отже, даний ген зазнає нормальної транскрипції, перебуваючи у двох копіях в чоловіків та жінок. Оскільки хворі з синдромом Тернера мають лише одну копію цього гена, то вони

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

мають високу ймовірність розвитку низької ста-
тури [1].

Отже, діагностика синдрому Тернера ґрун-
тується на клінічній картині, даних каріотипуван-
ня та визначенні статевого хроматину (він
відсутній у хворих, на відміну від здорових жінок,
де його знаходять більш ніж у 20 % соматичних
клітин) [3, 17]. При дерматогліфічному обстеженні
знаходять дистальне розташування осьового три-
радіуса, поперечну долонну складку, збільшення
частоти візерунків у ділянці гіпотенара, високий
гребневий рахунок. Лабораторні дослідження
вказують на зниження рівня естрогенів в крові і
сечі в середньому у 5 разів, прогестинів – у 2-3
рази при одночасному підвищенні лютропіну у 10
разів та фолітропіну – у 20 разів [13].

Диференціальна діагностика проводиться з
синдромом Нунана, який є генокопією синдро-
му Тернера і успадковується за автосомно-домі-
нантним типом [4]. Але синдром Нунан буває і в
жінок, і в чоловіків, формування гонад та гені-
талій при цьому не порушені. Такі хворі плідні,
аномалій каріотипу не спостерігається [7].

Лікування хворих з синдромом Тернера про-
водять в таких напрямках [11, 7]:

1. Для стимуляції росту призначають соматот-
ропін.

2. У препубертатний та пубертатний періоди
для фемінізації зовнішності проводять терапію
естрогенами.

3. Естроген-гестагенні препарати дорослим
призначають на все життя до вікової межі, коли
повинен наступити фізіологічний клімакс.

4. Хірургічна корекція фізичних вад (крило-
подібні складки, недорозвиток зовнішніх гені-
талій, видалення залишків статевого тяжа, якщо
в каріотипі є Y-хромосома).

Повторний ризик народження хворої ди-
тини з синдромом Тернера в родині при нор-
мальному каріотипі батьків не перевищує 1 %
[13].

Синдром Клайнфельтера – найпоширеніша
велика аномалія статевої диференціації, яка
трапляється з частотою 1:500 - 1:1000 живона-
роджених хлопчиків [1, 9]. Виходячи з цього,
можна підрахувати кількість хворих у різних
містах. Зокрема, число таких пацієнтів в Москві
повинно складати 12 000 чоловік [18]. Незва-
жаючи на високу частоту, приблизно в полови-
ни хворих протягом всього життя цей синдром
залишається невиявлений [19].

Захворювання описане в 1942 році Harry
Klinefelter в осіб чоловічої статі з відставанням у
статевому розвитку. В 1959 році Якобс і Стренг
показали наявність у цих хворих патологічного
комплексу статевих хромосом – ХХУ [3]. Даний
синдром включає у себе випадки полісомії за

статевими хромосомами, при яких в каріотипі є
не менше двох Х-хромосом та не менше однієї
Y-хромосоми [11].

Таблиця 3. Типи полісомій за статевими хромосома-
ми при синдромі Клайнфельтера (Н.П. Бочков, 1997)

Вид полісомії	X-полісомії з однією Y- хромосомою	Полісомії за обома статевими хромосомами
Каріотипи	47, ХХУ	48, ХХУУ
	48, ХХХУ	49, ХХХУУ
	49, ХХХХУ	

Найчастіша причина синдрому Клайнфель-
тера – нерозходження ХХ-гомологів під час мей-
озу [8, 9]. Хворі з синдромом Клайнфельтера у
60 % випадків отримують зайву Х-хромосому від
матері. З віком матері, як і при синдромі Дауна,
зростає ймовірність народження дитини з даним
синдромом [20]. У 40-річних матерів хворі діти
народжуються у 2-3 рази частіше, ніж у 30-річних
[7]. Попередньо встановлено, що половина ви-
падків з каріотипом 47, ХХУ закінчується спонтан-
ними абортами. Мозаїцизм серед живонародже-
них спостерігається у 15 % випадків [1].

Присутність Y-хромосоми визначає форму-
вання чоловічого фенотипу. Генетичний дисба-
ланс у зв'язку з надлишковою Х-хромосомою
проявляється клінічно в період статевого дозрі-
вання у недорозвитку сім'яників та вторинних
чоловічих статевих ознак. Чим більше Х-хромо-
сом у каріотипі, тим вища ймовірність розвитку
розумової відсталості [6, 22].

Отже, у хворих спостерігається високий зріст,
євнуходизм (диспропорційно довгі ноги віднос-
но тулуба), вузькі плечі та широкий таз, розви-
ток підшкірної клітковини за жіночим типом,
відсутній ріст волосся на обличчі, у пахвових
ділянках і в ділянці лобка волоссяний покрив
збіднений, сім'яники недорозвинені (менше 10
мл), знижена їх ендокринна функція (продукція
андрогенів) [1, 4]. Розповсюдженість андроген-
ного дефіциту у пацієнтів з синдромом Клайн-
фельтера досягає 79 % [18].

Гістологічно визначають дегенерацію гермі-
нативного епітелію та гіаліноз сім'яних канатиків.
Вважається, що гіаліноз прискорює збільшена
кількість фолітропіну. Інтерстиціальні ендокрино-
цити (тільця Лейдїга) не гинуть, проте вони змен-
шують секрецію тестостерону. Посилюється анд-
рогенез у надниркових залозах [7]. Хворі у
більшості випадків безплідні (внаслідок азоос-
пермії, олігоспермії) [11]. Серед чоловіків, які
страждають від безпліддя, більше 10 % мають
додаткову Х-хромосому [13]. Приблизно один з
трьох хворих з даним синдромом має гінекома-
стію та підвищений ризик розвитку раку молоч-

ної залози. Цей ризик можна зменшити, провівши мастектомію [1]. Гінекомастія та ожиріння з відкладенням жиру за жіночим типом є наслідком відносної гіперестрогенемії [7]. Необхідно відзначити, що у 60-75 % підлітків пубертатного віку також відмічається збільшення грудних залоз — пубертатна гінекомастія, яка самостійно проходить протягом 2 років, в той час як у пацієнтів з синдромом Клайнфельтера гінекомастія залишається на все життя [18].

В осіб з 3-4 X-хромосомами спостерігаються скелетні аномалії, більш виражений гіпогеніталізм, крипторхізм, розумова відсталість, аж до ідіотії [21]. Зазвичай рівень IQ у пацієнтів є на 10-15 одиниць нижчий, ніж середній показник [1]. Характерна також підвищена втома, зниження толерантності до фізичних навантажень [18].

Ризик для сибсів при синдромі Клайнфельтера становить 1 %. [13]. Ризик народження хворих дітей у пацієнтів з синдромом Клайнфельтера — 10 %. Зважаючи на це, необхідна пренатальна діагностика [4].

Таким чином, діагноз синдрому Клайнфельтера ґрунтується на клінічній картині, даних каріотипування та визначенні статевих хроматинів (виявляють у 80 % випадків хворих) [6]. Серед дерматогліфічних ознак нерідко зустрічається поперечна складка, дистальне розміщення трирадіуса, збільшення частоти дуг на пальцях [13]. Змінні лабораторні показники: зменшений вміст тестостерону в крові та екскреція з сечею 17-кетостероїдів; збільшена кількість естрогенів у плазмі крові, а також екскреція їх з сечею; спостерігається високий вміст гонадотропінів у плазмі крові, особливо фолітропіну. За невиразності лабораторних показників може бути використана біопсія генеративного епітелію, аспермія [7].

Лікування хворих із синдромом Клайнфельтера включає [1, 3, 7, 18, 22]:

1. У препубертатний період призначають анаболічні стероїди, солі цинку (цинктерал, цинку сульфат), полівітаміни.

2. Замісну терапію андрогенами проводять хворим з 14 до 20 років для розвитку вторинних статевих ознак, передміхурової залози та зменшення ризику остеопорозу (андростерон, тестостерон, сустанон, омнадрен, небідо).

3. При вираженій андрогенній недостатності у хворих замісну андрогенну терапію проводять

усе життя, забезпечуючи цим анаболічний вплив андрогенів і роблячи можливим статеве життя пацієнтів із даним синдромом.

4. Мастектомію рекомендовано при гінекомастії.

Висновки. 1. Генетичне визначення статі у людини відбувається в момент запліднення і залежить від комбінації статевих хромосом обох батьків у зиготі (XX – у жінок, XY – у чоловіків). Порушення генетичної статі можливе при: зміні кількості чи структури статевих хромосом, мозаїцизмі за статевими хромосомами, точкових мутаціях генів на статевих хромосомах.

2. Диференціація статі відбувається під час онтогенезу. Гонадна, гормональна та соматична стать формується за участю гена *SRY* (є лише в осіб чоловічої статі) та гена, що локалізований в 6 хромосомі у локусах *p2-3q12* (є в осіб чоловічої та жіночої статі).

3. Наслідком анеуплоїдій за статевими хромосомами та генних мутацій в автосомах є генетичний інтерсексуалізм. Синдроми Клайнфельтера та Тернера є варіантами інтерсексуалізму з проміжною хромосомною статтю.

4. Нерозходження X-хромосом під час мейозу в одного з батьків спричиняє виникнення синдромів Клайнфельтера (частіше порушення гаметогенезу у матері) та Тернера (частіше порушення гаметогенезу у батька).

5. Моносомія-X (синдром Тернера) визначає жіночий фенотип. Основні клінічні прояви хвороби: гіпогонадізм, недорозвинуті статеві органи та вторинні статеві ознаки; вроджені вади розвитку; низький зріст. Ідентифіковано ген *SHOX*, що спричиняє низький зріст хворих.

6. Хворі з синдромом Клайнфельтера мають чоловічий фенотип. Генетичний дисбаланс у зв'язку з надлишковою X-хромосоною проявляється клінічно гіпоплазією сім'яників та вторинних чоловічих статевих ознак, безпліддям, високим зростом, євнухоїдизмом, розвитком розумової відсталості.

7. Діагностика синдромів Тернера та Клайнфельтера ґрунтується на клінічній картині, даних каріотипування, визначенні статевих хроматинів, зміні рівня статевих гормонів та даних біопсії гонад. Лікування таких хворих включає замісну терапію статевими гормонами для розвитку вторинних статевих ознак, проте безпліддя невиліковне.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad, Raymond L. White. Medical Genetics. – III-rd edition, 2006. – P. 118-120.

2. Allanson J.E., Graham G.E. Sex chromosome abnormalities / In: D.L. Rimoin, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf (eds) Emery and Rimoin's Principles and Practice

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

of Medical Genetics, 4th ed. Vol 1. Churchill Livingstone, London, 2002 P. 1184-1201.

3. Сміян І.С., Банадига Н.В., Багірян І.О. Медична генетика дитячого віку. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 36-41.

4. Клінічна генетика / Т.В. Соркман, В.П. Пішак, І.С. Ластівка, О.П. Волосовець – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – С. 78-79, 207-211.

5. Бариліак І.Р., Ковальчук Л.Є., Скибан Г.В. Медико-генетичний тлумачний словник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 159, 282.

6. Кулікова Н.А., Ковальчук Л.Є. Медична генетика. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 83-84, 132-133.

7. Ендокринологія / П.М. Боднар, О.П. Приступюк, О.В. Щербак та ін.; за ред. проф. П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2002. – С. 340-355.

8. Sylvia S. Mader, Wm. C. Brown. Biology. – IV-th edition, 1993. – P. 204, 218-219.

9. Томас В. Садлер. Медична ембріологія за Лангманом. – Львів: НАУТИЛУС, 2001. – С. 332-343.

10. Dorland's illustrated Medical Dictionary – Philadelphia: W.B. Saunders company, 28-th American edition. – P. 851, 1632-1633, 1642.

11. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – С. 109, 120-122.

12. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник / С.И. Козлова, Е. Семанова, Н.С. Демикова, О.Е. Блинникова. – Л.: Медицина, 1987. – С. 149-150.

13. Пішак В.П., Мажора Ю.І. Медична біологія. – Вінниця: Нова книга, 2004. – С. 211-213.

14. Frias J.L., Davenport M.L. Committee on Genetics, Section on Endocrinology: Health Supervision for Children with Turner Syndrome // Pediatrics. 2003 – V. 111. – P. 692-702.

15. Sybert V.P., McCauley E. Turner's syndrome // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 351. – P. 1227-1238.

16. Kovaleva N.D., Shaffer L.G. Under-ascertainment of mosaic carries of balanced homologous acrocentric translocations and isochromosomes // Amer. J. Med. Genet. – 2003. – V. 121. – P. 180-187.

17. Генетическая медицина / В.М. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.І. Бажора та ін.; за ред. В.М. Запорожана. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – С. 284.

18. Опыт применения Небидо у пациента с синдромом Клайнфельтера / Д.А. Гусакова, Г.Ж. Мсхалая, Ю.А. Титова, С.Ю. Калинченко // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 2. – С. 32-34.

19. Abramsky L., Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling // Prenat. Diagn. – 1997. – V. 17. – P. 363-368.

20. Бігуняк Т.В. Сучасні погляди на причини та фенотипові прояви синдрому Дауна // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1(8). – С. 7-11.

21. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – Київ: Здоров'я, 2001. – С. 40-42.

22. Lanfranco F., Kamischke A., Zitmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome // Lancet. – 2004. – P. 364. – P. 273-283.

HEREDITARY SYNDROMES OF INTERSEXUALITY WITH INTERMEDIATE CHROMOSOME SEX

T.V. Bihunyak

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Sex determination in human depends on combination of sex chromosomes in zygote, sex differentiation occurs in ontogenesis. Abnormalities of genetic sex are possible as a result of genomic mutations, chromosome aberrations, gene mutations and mosaicism by sex chromosomes. Turner's and Klinefelter's syndromes are the examples of intersexuality with intermediate chromosome sex.

KEY WORDS: intersexuality, Turner's syndrome, Klinefelter's syndrome.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ

©Г.І. Гарюк, І.С. Кармазіна

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. Надано огляд останніх літературних даних щодо сучасних уявлень про роль цитокінів у розвитку запалення та пухлинної прогресії. Показано, що цитокіни є висококомпетентними та плюрипотентними білками, що визначають реакцію організму на імунне пошкодження, беруть участь у розвитку запальної реакції, індукції пухлинної прогресії, виступають як трансмітери міжклітинної взаємодії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цитокіни, запалення, пухлинна прогресія.

Біохімія білків є предметом пильної уваги дослідників протягом багатьох десятиліть, і цей інтерес останніми роками лише поглиблюється, оскільки у зв'язку з розвитком нових технологій відкриваються нові властивості білків і їх функцій. Виявлено нові групи і родини білків, які беруть участь в реалізації складних міжклітинних взаємодій в нормі і патології, а також білки, що продукуються клітинами злоякісних пухлин. Можна зі впевненістю стверджувати, що у зв'язку з впровадженням цих технологій відбулася революція в уявленнях про білки та їх функції [8].

Натепер вивчено більше 30 білків плазми крові, що беруть участь у запальній відповіді організму на різні пошкодження. Білки гострої фази запалення (БГФ) синтезуються в печінці [5], їхня концентрація залежить від стадії хвороби і вираженості пошкодження. Більшість БГФ неспецифічні по відношенню до етіології запалення, тому диференційна діагностична значущість їх обмежена [29]. Проте вони є чутливими маркерами запалення на відміну від ШОЕ, кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули. Особливе значення серед БГФ відводиться С-реактивному білку (СРБ), який визнаний одним з основних учасників гострої фази запалення [10, 24, 31].

СРБ належить до еволюційно стародавньої родини білків, що поволі змінювалася, пентраксинів. Він складається з 5 однакових субодиниць, нековалентно пов'язаних між собою. При вірусних інфекціях, метастазуванні пухлин, уповільнених хронічних інфекціях рівень СРБ підвищується до 10-30 мг/л, при бактерійних інфекціях у пошкоджених тканинах концентрації зростають до 40-200 мг/л, а при важких генералізованих інфекціях, опіках, сепсисі рівень СРБ підвищується до 300 мг/л і більше. Разом з СРБ підвищуються концентрації інших БГФ [5, 10]. При злоякісних пухлинах описані різні зміни рівнів БГФ: при некрозі пухлин, пухлинах нирок, легенів, товстого кишечника, простати відмічено значне підвищення СРБ [19, 26]. Якщо при високому рівні БГФ не виявляються ознаки запалення, дуже вірогідне злоякісне новоутворен-

ня [19, 31, 32]. Для з'ясування питання, чи є СРБ неспецифічним маркером злоякісних захворювань або чинником ризику їх виникнення, необхідні подальші дослідження [5, 29, 33].

Синтез білків гострої фази включається і регулюється цілою низкою медіаторів, серед яких особливе місце посідають цитокіни. Цитокіни – біологічні речовини пептидної природи, які продукуються активованими клітинами імунної системи, ендотелієм і здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних взаємодій всіх ланок імунної системи, а також міжсистемні взаємодії [11]. Від цитокінів залежать виживаність, стимуляція, пригнічення росту клітин, їхнє диференціювання, функціональна активність, апоптоз [3, 6, 7]. При взаємодії цитокінів із рецепторами на поверхні клітин в ядрі активуються гени, відповідальні за продукцію клітиною низькомолекулярних білкових речовин, регулюючих ці процеси. Цитокіни виступають у формі, що секритується, і в мембранозв'язаній формі, їхня активність здійснюється як позаклітинним (паракринним), так і внутрішньоклітинним (автокринним) шляхом. Основними функціями цитокінів є регуляція гемопоезу, імунної відповіді, запалення, участь в ангиогенезі, апоптозі, хемотаксисі, ембріогенезі [7, 12, 16]. Цитокіни можна розділити на декілька "родин": інтерлейкіни, пухлинонекротизуючі чинники, власне ростові чинники, інтерферони, хемокіни і ін. Залежно від клітин-продуцентів виділяють інтерлейкіни, монокіни і лімфокіни.

Відомими є 23 інтерлейкіни (ІЛ), 4 родини інтерферонів (ІФ), 2 пухлинонекротизуючих фактори (ФНП), 5 родин факторів росту, 4 родини хемокінів [9, 13, 14]. Виділяють 4 групи цитокінів імунної системи: гемопоетичні фактори, регулятори природного імунітету, регулятори специфічних імунних реакцій, регулятори запальних реакцій, які поділяються на прозапальні (ІЛ-1-12), запальні (ІЛ-3-6, ФНП- α , ІФ- γ) і протизапальні (ІЛ-4-10, -13). Запальні цитокіни мають низьку молекулярну вагу, що дозволяє їм фільтруватися через базальну мембрану ниркових клубочків і виводитися з організму. Протизапальні цитокі-

ни мають високу молекулярну масу, завдяки чому їх концентрація в плазмі більш постійна [6].

ІЛ-1 продукується головним чином активними макрофагами, а також епітеліальними, ендотеліальними, гліальними клітинами, фібробластами, кератиноцитами [6, 7], лідирує серед прозапальних цитокінів, відповідає на бактерійну інфекцію, пошкодження тканин. Стимулює продукування гепатоцитами СРБ, гаптоглобіну, α_1 -антитрипсину, церулоплазміну, підсилює Т-клітинну відповідь на антигени, індукує продукування ІЛ-2, впливає на мононуклеарні фагоцити і клітини ендотелію, стимулюючи подальше продукування ними ІЛ-1, стимулює синтез всього каскаду ІЛ [13]. Здатність продукувати ІЛ-1 мають багато пухлинних клітин, у зв'язку з чим секреція ІЛ-1 може сприяти прогресії пухлини [1]. Системне застосування ІЛ-1 в експерименті у тварин покращувало васкуляризацію пухлин, збільшувало їх розміри, а додавання ІЛ-1 до культури пухлинних клітин сприяло їх проліферації. Ці ефекти пов'язуються з порушенням реалізації протипухлинної імунної відповіді, оскільки ІЛ-1 активно інгібує послідовність експресії на клітинах антигенів гістосумісності II класу.

Крім того, ІЛ-1 сприяє продукуванню ІЛ-6, який у свою чергу стимулює проліферацію пухлинних клітин. В той же час, ІЛ-1 може пригніблювати проліферацію [17, 22].

Існують експериментальні дані, які свідчать про те, що ІЛ-1, введений як системно, так і в пухлину, може пригнічувати пухлинний ріст. Це ще раз підкреслює пліуріпотентність цитокінів, залежність їх дії від типу пухлини, особливостей імунної відповіді та інших чинників. Натепер ведуться клінічні випробування ІЛ-1 при різних злоякісних утвореннях.

ІЛ-2 продукується активованими Т-клітинами і індукує їхню проліферацію. Системне застосування ІЛ-2 призводить до регресії метастазів пухлин, тому він використовується в терапії злоякісних пухлин. Найкращі результати отримані при раку нирки і меланомі. Вважають, що ІЛ-2 сприяє активації цитотоксичних Т-лімфоцитів і підвищує розпізнавання антигенів системи HLA [3].

ІЛ-3 секретується Т-клітинами, мастоцитами, тимусом. Підсилює продукцію нейтрофілів і еритроцитів [2].

ІЛ-4 – глікопротеїн, який продукується Т-хелперами-2, пригнічує секрецію макрофагами ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП, відіграє важливу роль в розвитку алергічних і протизапальних реакцій. Клітини більшості пухлин продукують ІЛ-4, зв'язування цього цитокіну з рецептором пригнічує зростання пухлини [27].

ІЛ-5 також продукується Т-хелперами-2, регулює проліферацію і дозрівання еозинофілів,

стимулює цитотоксичну активність лімфоцитів, апоптоз, що дозволяє передбачати його протипухлинну активність.

ІЛ-6 – глікопротеїн, який синтезується мононуклеарними фагоцитами, фібробластами, ендотеліальними, мезангіальними та ін. клітинами. Індукторами продукції ІЛ-6 є ІЛ-1, ФНП- α , інтерферони, бактерійні продукти, мітогени. ІЛ-6 є могутнім прозапальним цитокіном, але продукується пізніше за ІЛ-1 та ФНП, інгібує їх синтез, належить до цитокінів, що завершують розвиток запальної реакції. Пухлини різних експериментальних ліній здатні продукувати ІЛ-6 і експресувати його рецептори. ІЛ-6 стимулює розвиток раку шийки матки, нирки, товстої кишки, молочної і передміхурової залоз в експерименті. При більшості злоякісних новоутворень збільшується експресія ІЛ-6, що є несприятливою ознакою перебігу хвороби. Пухлинному росту сприяє нео-експресія ІЛ-6 [23, 28]. ІЛ-6 підсилює продукцію БГФ, кортикотропіну, володіє різноманітнішими ефектами, ніж інші цитокіни [6, 13].

ІЛ-7 продукується клітинами кісткового мозку, тимуса, макрофагами, відіграє важливу роль в лімфопоезі, є лімфопоетином. Дані про роль цього цитокіну в протипухлинному імунитеті суперечливі [30]. ІЛ-9 продукується Т-хелперами-2, є синергістом ІЛ-1,2,4,5 по продукуванню ІgE і ІgG. Основні ефекти – активація цитотоксичних клітин і підвищення активності мастоцитів [20]. Ці властивості можуть бути підґрунтям для участі ІЛ-9 у протипухлинному імунитеті. ІЛ-10 продукується Т-хелперами-1, моноцитами і цитотоксичними клітинами. Пригнічує Т-клітинний імунітет, продукування низки цитокінів, стимулює гуморальну відповідь і пухлинну прогресію. Останній ефект не є однозначним і залежить від стану імуннокомпетентних клітин. ІЛ-11 продукується кістковим мозком і фібробластами, має спільний рецепторний ланцюг із ІЛ-6 - gp130, що призводить до подібності їхніх функцій. ІЛ-12 складається з двох пептидних ланцюгів, продукується макрофагами, моноцитами, активованими В-лімфоцитами при стимуляції переважно бактерійними продуктами. Він є прозапальним цитокіном, індукує продукцію ІЛ-6, ІЛ-15, ІЛ-18, ФНП- α . Припускається участь ІЛ-12 у протипухлинному імунитеті [30]. ІЛ-13 синтезується активованими Т-хелперами-2, підвищує синтез ІЛ-4, знижує функцію моноцитів-макрофагів, пригнічує продукування прозапальних цитокінів. ІЛ-14 продукується Т-лімфоцитами, пригнічує синтез імуноглобулінів [4]. ІЛ-15 і ІЛ-16 підсилюють генерацію, диференціювання, проліферацію Т-лімфоцитів. Пухлинні клітини різного генезу можуть продукувати ІЛ-15. ІЛ-17 підсилює секрецію ІЛ-6 і ІЛ-8. ІЛ-18 продукується моноцитами-макрофагами, підсилює

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

продукцію Т-хелперами-1 ІЛ-1, ІФН- γ , знижує продукцію ІЛ-10. Є дані, що ІЛ-18 має протипухлинний ефект, більш виражений при високоімунних пухлинах [4].

Фактор некрозу пухлин (ФНП) займає особливе місце серед цитокінів. Цю назву він отримав завдяки здатності викликати геморагічний некроз деяких пухлин у експериментальних тварин. Основним джерелом ФНП- α (кахектину) є мононуклеарні фагоцити і ендотелій. Він розглядається як ключовий поліпептидний медіатор запалення і клітинної імунної відповіді, індукує антивірусну і протипаразитарну активність, є центральним медіатором розвитку ендотоксин-індукованого септичного шоку. Підвищена експресія ФНП- α лежить в основі автоімунних і запальних пошкоджень, він індукує експресію тканинних прокоагулянтних чинників, зменшує експресію тромбомодуліну, підсилює секрецію інгібітору активатора плазміногена-1, підвищує секрецію ІЛ-1, ІЛ-8. Цей цитокін має здатність викликати цитоліз, він підсилює експресію на клітинній поверхні пухлиноасоційованих антигенів, сприяючи розвитку інтенсивнішої імунної відповіді на пухлину. Ефекти ФНП- α значною мірою залежать від використаної дози: при введенні тваринам пухлинних клітин, трансфектованих геном ФНП- α , захист від пухлинного росту здійснювався лише при використанні клітин, що продукують помірну кількість ФНП- α [7, 25].

ФНП- α підвищує проникність капілярів, ушкоджує епітелій судин, викликає гіперкоагуляцію, активує систему комплементу з подальшою акумуляцією нейтрофілів і внутрішньосудинним тромбоемболоутворенням. Зниження сироваткового рівня ФНП- α відбиває неспроможність системи захисту організму у зв'язку з метаболічним імунодефектом і є несприятливою прогностичною ознакою. Підвищений рівень цього цитокіну свідчить про зрив регуляторних механізмів, зниження продукції ФНП- α , є віддзеркаленням некерованого цитокінового каскаду, імунотоксикозу [18].

До найцікавіших відкриттів останніх років належить встановлення функціональної спеціалізації білкових молекул, що входять до складу рецепторних комплексів. Одні молекули відповідальні за специфічність сигналу (антигенного, цитокінового), інші уніфікують величезне (антигени) або невелике (цитокіни) число сигналів, перетворюючи їх в 2-3 сигнали, спрямованих до генома. Молекулярним перетворювачем (трансдуцером) сигналів цитокінів родини ІЛ-6 є молекула gp130 [9], активація якої інтенсивно вивчається при пухлинному рості. Цитокіни, що передають сигнал всередину клітини через молекулу gp130, називаються цитокінами родини ІЛ-6 або просто gp130-цитокінами. Рецептор ІЛ-6

складається з двох поліпептидних ланцюгів: а-ланцюг – це власне рецептор ІЛ-6 (р-80); в-ланцюг – це спільна трансдуцерна молекула (р-130) для 6 різних цитокінів: ІЛ-6, лейкомічного інгібіторного фактора, онкостатину М, кардіотрофіну-1, циліарного нейротропного фактора і ІЛ-11 [22, 23]. З позицій онкології важливо відзначити, що gp130 сприяє виживанню і проліферації клітин. Найбільш детально значення gp130 в пухлинному рості вивчено при множинній мієломі [9, 30], ІЛ-6 є головним ростовим чинником для цієї пухлини. ІЛ-6 синтезується пухлинним оточенням при крупноклітинних лімфомах, що асоціюються зі СНІДом, його інгібування може виявляти протипухлинну дію. Дослідження функціонального стану рецепторного комплексу ІЛ-6 при пухлинах має важливе прикладне значення.

Родина інтерферонів (ІФН) представлена секреторними глікопротеїдами, що володіють багатьма біологічними ефектами: антивірусним, антипроліферативним, протипухлинним, підвищують активність ефекторів природного і специфічного імунітету, регулюють процеси клітинного диференціювання, стимулюють апоптоз, зменшують утворення фіброзу. Доведено, що їхній протівірусний ефект спрямований проти як онкогенних, так і неонкогенних вірусів. Одним з механізмів протипухлинної дії ІФН вважається дія на імунну систему людини і апоптоз. ІФН стимулює активність клітин природного захисту організму. Протипухлинні ефекти ІФН широко використовуються при лікуванні злоякісних пухлин [6, 7].

Клітини імунної системи здійснюють функції імунного нагляду завдяки здібності до міграції. Взаємодія лімфоцитів з ендотеліальними клітинами, що вистилають стінку кровоносних судин, є важливим етапом в здійсненні імунної відповіді. Ці міжклітинні взаємодії здійснює комплекс адгезивних молекул, серед яких виділяються 3 групи: селектини, інтегрини, суперродина імуноглобулінів [8, 15, 20, 21].

Порушення міжклітинних взаємодій на різних рівнях є характерним для пухлинного росту: між пухлинними клітинами, між пухлинними клітинами і елементами строми, сполучної тканини, що прилягає до пухлини. Ці порушення здійснюються за рахунок адгезивних молекул, онкобілків, інтерлейкінів, факторів росту, ФНП.

Дослідження системи цитокінів останніми роками спрямовані на вивчення їхньої ролі в здійсненні гормональних реакцій. Доведено, що регуляторні медіатори цитокіни, продуковані клітинами системи імунітету, володіють вираженими ефектами на стан і функцію ендокринної системи [4]. Встановлено стимулюючий вплив монокінів на функцію надниркових залоз: спільна культивування клітин надниркових залоз із мононуклеарами

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

периферичної крові призводить до підвищення продукування кортизолу. В той же час, гормони мають імунорегуляторні (цитокіноподібні) ефекти і можуть змінювати рецепцію і функції цитокінів. Наявність у культуральному середовищі комбінації дексаметазону з цитокінами ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α в 2-5 разів підвищує продукування мРНК білків гострої фази запалення в культурі нормальних гепатоцитів щура порівняно з ефектом одного дексаметазону [13, 15]. Експериментальні і клінічні дослідження підтверджують існування єдиної цитокіногормональної системи медіаторної регуляції. Пропонується використання полікомпонентних цитокінових препаратів (лейкінтерферон, суперлімф), що мають безліч точок застосування вздовж всієї осі гормональної регуляції, для комплексної корекції ендокринопатій під контролем рівня цитокінів в крові [4].

Таким чином, цитокіни є високопотентними і плюрипотентними білками, активними в пікомольних концентраціях, які мають широкий спектр

біологічних ефектів. На відміну від гормонів, що підтримують гомеостаз, цитокіни забезпечують реакцію на впровадження чужорідних тіл, імунне пошкодження, а також здійснюють запальні процеси, репарацію і регенерацію, беруть участь в індукції і прогресії пухлинного росту, розглядаються як мікроендокринна система [12, 17]. Цитокіни є трансмітерами міжклітинної взаємодії, формують мережу комунікаційних сигналів між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин. Вони розглядаються як найважливіші спеціалізовані засоби міжклітинної взаємодії, символи, що дозволяють клітинам обмінюватися інформацією. Існує думка, що система цитокінів є стародавньою догормональною системою регуляції гомеостазу, яка не втратила і натеper своє значення у вищих тварин і людини [4]. Подальше вивчення взаємодії цитокінів і клітин-мішеней сприятиме поглибленню знань про порушення механізмів розвитку запалення, репарації, автоімунізації, пухлинного росту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – Киев: Наукова думка, 2005. – 790 с.
2. Болгова Л.С. Цитологические исследования в ранней диагностике онкологических заболеваний // Лабораторная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 69-72.
3. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. – 2001. – Т. 43, №12. – С. 1101-1111.
4. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 55-59.
5. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость // Лабораторная медицина. – 2006. – № 8. – С. 1-7.
6. Драннік Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія. – Київ, 2005. – 479 с.
7. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 24-35.
8. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – Москва: Медицина, 1995. – 224 с.
9. Тупицын Н.Н. Новое о трансдучерном рецепторе цитокинов g-130 в онкогематологии // Новости фундаментальной онкологии. – 1999. – Т. 1, № 11. – С. 17-24.
10. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – № 5. – С. 12-18.
11. Черний В.И., Несторенко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 13-14. – С. 16-20.
12. Ярмин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
13. Biology of multifunctional cytokines IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF) / S. Akira, T. Hiruno, T. Tago, T. Kishimoto // FASEB J. – 1990. – Vol. 4. – P. 2860-2867.
14. Biology of multifunctional cytokines: IL6 and related molecules (IL1 and TNF) / S. Akira, T. Hiranj, T. Tago, T. Kishimoto // FASEB J. – 1990. – Vol. 4. – P. 2860-2867.
15. Albelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules// FASEB J. – 1990. – Vol. 4. – P. 2868-2880.
16. Altieri D.C. Coagulation assembly on leukocytes in transmembrane signaling and cell adhesion // Blood. – 1993. – Vol. 81. – P. 569-579.
17. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-6 antagonism // Blood. – 1991. – Vol. 77. – P. 1627-1653.
18. Edeiman G.M. Morphoregulatory molecules // Biochemistry. – 1988. – Vol. 27. – P. 3533-3543.
19. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer / T. Erlinger, E. Plaiz, N. Rifai, K. Helzlsouer // JAMA. – 2004. – Vol. 291(5). – P. 585-590.
20. Hemler M.E. VLA proteins in the integrin family: structures, functions and their the on leukocyte//Ann. Rev. Immunol. – 1990. – Vol. 8. – P. 365-400.
21. Hynes R.O. Integrin // Cell. – 1987. – Vol. 48. – P. 459-554.
22. Kishimoto T. The biology on interleukin 6 // Blood. – 1989. – Vol. 74. – P. 1-10.
23. Interleukin-6 family of cytokines and gp130 / T. Kishimoto, S. Akira, M. Narazati, T. Taga //Blood. – 1995. – Vol. 86(4). – P. 1243-1254.
24. Kusher I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 68. – P. 535-537.
25. Anticancer agents sensitize tumor cells to TNF related apoptosis inducing ligand mediated Caspase 8

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

- activation and apoptosis / S. Lakour, A. Hammann, A. Wotava et al. // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1645-1651.
26. C-reactive protein is significantly associate wuth prostate-specific antigen and metastatic discase in prostate cancer / S. Lehrer, E. Diamond, B. Mamkine et al. // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 95. – P. 961-962.
27. Maliszewski C.R., Fanslow W.C. Soluble receptors for IL-1 and IL-4: biological activity and therapeutic potential // *Trends Biotech.* – 1990. – Vol. 8. – P. 324-329.
28. McCornick C., Freshney R.I. Activity of growth factors in the IL-6 group in the differentiation of human lung adenocarcinoma // *Britain J. Cancer.* – 2000. – Vol. 82. – P. 881-890.
29. Pepys M., Hirschfield G. C-reactive protein: a critical update // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1805-1812.
30. Pirtielij J.E.A. et al. IL12, 6 a promising adjuvant for cancer vaccination // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 133-144.
31. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function // *Mol. Immunol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 189-197.
32. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women / S. Zhang, J. Buring, I. Lee et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 425-432.

MODERN VIEWS ON CYTOKINE ROLE IN INFLAMMATION DEVELOPMENT AND TUMOR PROGRESSION

H.I. Haryuk, I.S. Karmazina

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. The present literary review includes the information about the modern views on the cytokine role in the inflammation development and tumor progression. Cytokines are the high-competent and pluripotentive proteins. They determine the organism reaction on the immunity damage, take part in the inflammation development, induction of the tumor progression and also in the intercellular transmission.

KEY WORDS: cytokines, inflammation, tumor progression.

Оригінальні дослідження

УДК 611.12:611.013.8:572.7

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЦЯ І ПЛАЦЕНТИ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ GESTAЦІЇ ПРИ УСКЛАДНЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

©Л.В. Абдул-Огли

Дніпропетровська державна медична академія

РЕЗЮМЕ. Зіставлення окремих розмірів серця показує, що вони міняються з віком і залежать від форми. Вивчення морфометричних параметрів серця проводилося на 78 плодах 13-40 тижнів. Проаналізовані морфологічні характеристики серця і його форми. Було встановлено, що форма серця з віком не змінюється, при цьому параметри і їх динаміка у серцець різних форм різні. Порушення плацентарного кровотоку є причиною виникнення хронічної внутрішньоутробної гіпоксії і гіпотрофії плода. Головними складовими, які визначають морфологічні зміни плаценти, є тканинна гіпоксія плаценти, яка пов'язана з морфологічною перебудовою судинної системи і структурних елементів плаценти, що негативно впливає на внутрішньоутробний розвиток і ріст плода.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіогенез, ембріогенез, міокард, кардіогель, вагітність, морфологічні зміни плаценти, затримка росту плода, судинне русло плаценти.

Вступ. Для успішного проведення робіт з профілактики аномалій, природжених захворювань і зниження перинатальної смертності необхідні докладні відомості про становлення органів і тканин плода і новонародженого [2, 4]. Вивчення динаміки розмірів, а також індивідуальної мінливості органа в пренатальному онтогенезі є важливою ланкою в розкритті патогенезу і успішного лікування серцевих захворювань [6, 13]. Незважаючи на активне дослідження морфологічних характеристик серця, динаміка розмірів серця ембріона і плода вивчена недостатньо [7, 14]. В даний час рішення перинатологічних проблем в організації охорони здоров'я матері і дитини набуває все більшого значення [3, 5]. Захворювання, що виникають в постнатальному періоді онтогенезу, частіше за все є результатом структурних порушень, що відбулися протягом внутрішньоутробного періоду розвитку [8, 9, 10]. В системі "мати – плацента – плід" при уrogenітальній інфекції в першу чергу страждає плацента, орган, що забезпечує обмін речовин між материнським організмом і плодом [11, 12]. Матеріальним носієм речовин, що постачаються плоду організмом матері, і речовин, що видаляються з організму плода, є кров. Саме кров і система кровообігу плода першими зустрічаються з несприятливою дією, викликаною інфекцією матері, що приводить до можливого порушення трофіки і мікроциркуляції, що може призвести до формування природжених вад розвитку [1, 13, 14].

Мета дослідження – вивчити закономірності зростання лінійних розмірів серця людини в пренатальному онтогенезі при фізіологічній і ускладненій вагітності.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом послужило 78 плодів, у віці з 13 по 40-й

тиждень пренатального онтогенезу (рис. 1), причиною загибелі яких було штучне переривання вагітності за соціальними показаннями за бажанням клінічно здорової матері. Морфометричне дослідження включало вимірювання лінійних розмірів витягнутого з грудної клітки серця. Також розраховувався індекс F (відношення довжини серця до його ширини), за значенням якого визначали форму серця: широке (при $F > 0,95$), довге (при $F < 0,80$) і проміжне (при $0,80 > F > 0,95$).

Результати й обговорення. Нами встановлено, що впродовж періоду 8 – 40 тижнів габаритні розміри серця постійно збільшуються. Динаміка розвитку серця в пренатальному періоді онтогенезу відповідає особливостям прояву параболічного зростання. Зростання серця в пренатальному періоді онтогенезу слід розглядати у вигляді складного хвилеподібного

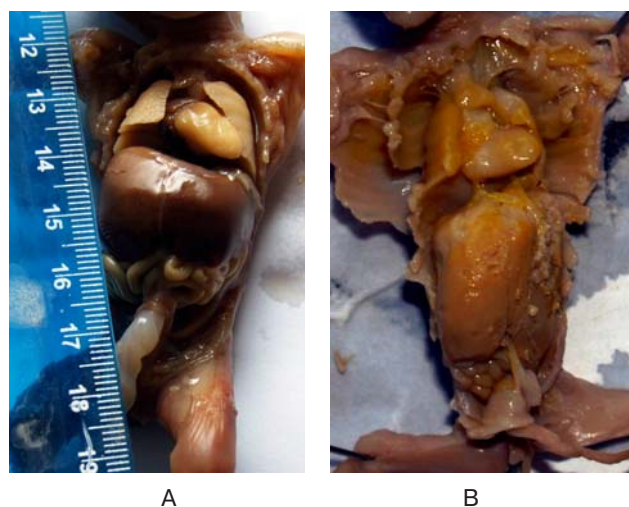


Рис. 1. Плід людини 16 (А) і 18 (В) тижнів розвитку.

процесу, оскільки зміна відносних швидкостей росту органа в довжину, ширину і товщину відбувається з різним періодом коливань. Так, період коливань середньої відносної швидкості росту серця в довжину рівний одному місяцю, а завширшки – чотирьом місяцям.

Аналіз кореляційної залежності лінійних розмірів серця від розмірів і ваги плода показав, що в пренатальному періоді із збільшенням терміну гестації спостерігається посилення кореляційних зв'язків між параметрами серця і основними розмірами плода. Встановлено, що довжина, ширина і товщина серця в першій половині вагітності слабо пов'язані з вагою плода і окружністю грудної клітки, тоді як в другій половині вагітності між цими показниками встановлюються позитивні корелятивні зв'язки. Знайдена позитивна кореляція середньої сили між довжиною серця і вагою плаценти в другій половині вагітності, що свідчить про те, що параметри плода із збільшенням терміну гестації все більше впливають на параметри серця.

Відомо, що вага серця щодо ваги тіла з віком зменшується.

У доступній літературі немає відомостей про динаміку зростання внутрішньосерцевих параметрів в пренатальному онтогенезі. У зв'язку з цим, нами вивчалися співвідношення розмірів довжини шляху притоку і відтоку, ширини притоку до шляху відтоку правого і лівого шлуночків, відношення довжини синусної частини міжшлуночкової перегородки до її ширини.

Встановлено, що співвідношення цих параметрів впродовж досліджуваного періоду зберігаються постійними, хоча унаслідок гетерохронності зростання систематично відхиляються від середньої величини. В даній роботі встановлено, що збільшення шляхів притоку і відтоку правого шлуночка збігається з тенденцією зростання серця в довжину. Графік зростання висоти і ширини передсердя не відрізняється по контурах від зростання серця завширшки.

Відомо, що формоутворення серця в ембріональному періоді пренатального онтогенезу закінчується достатньо рано і надалі форма органа не змінюється. Нами за величиною індексу всі досліджені препарати були розбиті на три групи: вузьке довге серце, широке коротке і серце перехідної форми. Встановлено, що максимальну і мінімальну величину габаритних розмірів і масу мають серця крайніх форм: вузького довгого і широкого короткого, а серця перехідної форми займають проміжне значення. Для кожної вікової групи широкі серця одержані від плодів, що мають максимальну масу, окружність голови і грудної клітки, а плоди з мінімальними значеннями цих параметрів мають вузьке за формою серце.

Показано, що висота і ширина передсердя широких сердець більші, ніж вузьких. Довжина шляху притоки, відтоку шлуночків більше у вузьких сердець, ніж у широких. Тому у широких сердець більше величина передсердя, а у вузьких – шлуночків. Серця з крайніми формами максимально відрізняються за вагою і лінійними розмірами. Виявлені особливості кількісних характеристик сердець з перехідною формою, які за величиною займають проміжне положення. У вузького серця розміри шлуночків до 13-го тижня більші, ніж сердець інших форм і це положення зберігається до 40-го тижня. Динаміка зростання розмірів сердець різних форм різна. У вузьких сердець максимум константи зростання в довжину спостерігаються на 24 і 32 тижнях. У широких сердець найбільш інтенсивно цей розмір росте в періоди 12 – 16 і 20 – 24 тижні, перехідних – в 12 – 16 і 24 – 28 тижнів. У широких і коротких сердець прискорене зростання завширшки спостерігається в період 16 – 28 тижнів і з 32 по 36 тижнів, уповільнення зростання завширшки відбувається 12 – 16 і 28 – 32 тижні. Серця перехідної форми швидше ростуть завширшки з 20 по 32 і з 36 по 40 тижнів. Вузькі серця інтенсивніше ростуть завширшки з 24 по 40 тижні, повільніше – з 16 по 24 тижнів.

Константи збільшення широких сердець в товщину максимальні за величиною на 12 – 16, 24 – 28 тижнях, мінімальні – на 20 – 24 і 32 – 36 тижнях. У сердець перехідної форми найбільш інтенсивне збільшення в товщину відбувається з 16 по 24 тижнів, повільніше – з 24 по 28 і 36 – 40 тижні. Вузькі серця найбільш інтенсивно ростуть в товщину від 20 до 24 і від 32 до 36 тижнів, повільніше – від 28 до 32 тижнів. Така ж закономірність відмічається для збільшення завширшки: широкі серця раніше починають прискорене збільшення завширшки, а вузькі серця останніми вступають в періоди прискореного збільшення в товщину.

Враховуючи обставину пропорційності збільшення розмірів органа, можна зробити висновки, що серця перехідної форми мають більш гармонійні співвідношення розмірів.

Серце забезпечує гемодинаміку в тілі плода і плаценті, і саме серце зміною своїх параметрів діяльності вирішує задачі, поставлені при ускладненій вагітності.

Умови функціонування при ускладненій вагітності, що змінилися, спричиняють за собою морфологічні зміни в серці. Нами встановлено, що при вагітності, ускладненій уrogenітальною інфекцією, маса серця менша, а маса плода, окружність грудної клітки і голови при ускладненій вагітності більші, ніж в нормі. Кардіофетальний індекс при ускладненій вагітності менший, ніж при тій, що

нормально перебігає. В той же час, висота і ширина правого передсердя при ускладненій вагітності не відрізняються від таких сердець, одержаних від плодів при не ускладненій вагітності. Порівняно з вагітністю, що нормально перебігає, при ускладненій відбувається зменшення товщини стінки лівого шлуночка.

Корелятивні зв'язки між параметрами серця і плода в першій половині ускладненої вагітності у разі штучних абортів не відрізняються від таких у нормі. У разі спонтанних викиднів ці зв'язки посилюються раніше, ніж у нормі, з випередженням на один місяць.

Мінливість розмірів і ваги серця при ускладненій вагітності відрізняється від такої в нормі. Якщо при неускладненій вагітності вузькі серця мали мінімальні габаритні розміри і вагу, а широкі серця – максимальні розміри і масу, то при ускладненій вагітності розміри і маса мінімальні для сердець перехідної форми. При ускладненій вагітності плоди з серцями перехідної форми мають мінімальні вагу тіла, окружність голови і грудної клітки. Кардіофетальний індекс плодів з серцями перехідної форми при неускладненій вагітності максимальний порівняно з плодами, що мають серця крайніх форм: при ускладненій вагітності цей показник мінімальний у плодів з серцями перехідної форми.

Якщо при неускладненій вагітності розміри висоти і ширини передсердя максимальні за величиною у широких сердець, а мінімальні – вузьких, то при ускладненій вагітності відмінностей цих параметрів у серцях різних форм не знайдено. Товщина правого шлуночка при неускладненій вагітності завжди мінімальна за величиною у вузьких сердець, максимальна у широких, тоді як при ускладненій вагітності відповідно у перехідних форм.

Серця вузької форми мають кращі умови для гемодинаміки в правому шлуночку. У разі ускладненої вагітності гірші умови гемодинаміки в правому шлуночку мають серця перехідної форми.

Відносна швидкість росту параметрів серця перехідної форми порівняно з серцями крайніх форм менш варіабельна, тобто швидкості росту розмірів вузького і широкого серця змінюються в більшому діапазоні впродовж досліджуваного періоду онтогенезу, що підтверджує найгармонійнішу, по співвідношенню лінійних розмірів, перехідну форму серця.

У другій половині вагітності при 100 % мимовільних викиднях плодів знайдені серця, що мають перехідну форму. Разом з тим, серця крайніх форм однаково часто зустрічаються як при мимовільних викиднях, так і при штучних абортах.

Все вищесказане дозволяє нам припустити, що серця перехідної форми більш гармонійні

за співвідношенням лінійних розмірів. В той же час, вузька і широка форми серця є певним способом адаптації до несприятливих умов раннього онтогенезу, забезпечуючи кращу, порівняно з серцями перехідної форми, гемодинаміку.

Як при не ускладненому, так і при ускладненому перебігу вагітності габаритні розміри серця (довжина, ширина, товщина) і маса серця залежать від форми органа. Мінливість сердець плодів людини при вагітності, ускладненій урогенітальною інфекцією, виявляється в тому, що серця різних форм по-різному реагують на ускладнення. Розміри і вага при ускладненій вагітності мінімальні у серцях перехідної форми до 28 тижнів; потім відмінності цих параметрів сердець різних форм згладжуються.

Широкі серця всіх вікових груп мають великі розміри і масу. При цьому розміри правого передсердя широких сердець більші, ніж вузьких. У серцях різної форми всі розміри шлуночків не мають істотних відмінностей. Розмір лівого передсердя в пренатальному онтогенезі від форми серця не залежить.

Діапазон констант зростання розмірів і маси серця різної форми різний. Для широких сердець в першу чергу настають періоди прискореного зростання показників, окрім довжини серця, а для вузьких сердець – з відставанням. Для довжини серця першими в періоди прискореного зростання вступають вузькі серця, а в подальшому і широкі.

Виявлення парних коефіцієнтів кореляції між різними параметрами серця і розмірами плода в другій половині неускладненої вагітності більше і тісніше зв'язані, ніж в першій половині. Порівнюючи середні для вікових груп величини, можна зробити висновок, що при вагітності, ускладненій урогенітальною інфекцією, у всіх вікових групах серця плодів легші, ніж при не ускладненій, але габаритні розміри при цьому не відрізняються від таких при нормальному перебігу вагітності. Параметри правого передсердя для сердець перехідної форми так само відрізняються від аналогічних параметрів вузьких і широких сердець до 28 тижнів, а потім ці відмінності згладжуються.

Таким чином, показана нами мінливість лінійних розмірів і параметрів серця в пренатальному періоді розвитку людини виступає як ступінь, що характеризує індивідуальну мінливість органа.

Висновки. 1. Для форми і лінійних розмірів серця характерна виражена індивідуальна мінливість. В пренатальному онтогенезі виділяються три форми серця: вузьке довге, перехідне, широке коротке. Вузькі серця властиві плодам з мінімальною масою і розмірами окружності голови і грудної клітки, широкі – плодам, що мають максимальні вказані параметри.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

2. Кожній формі серця відповідає специфічний комплекс параметрів органа, що зберігається впродовж 8 – 40 тижнів розвитку. Для вузького серця характерні: мінімальна вага, висота і ширина правого передсердя, товщина стінки лівого шлуночка. Широке коротке серце відрізняється максимальною масою, висотою і шириною правого передсердя. Серце перехідної форми має найгармонійнішу форму за співвідношенням лінійних розмірів серця.

3. У пренатальному періоді онтогенезу виявляється відносна постійність співвідношень між розмірами різних відділів серця, не залежна від віку, але пов'язана з формою серця.

4. Наявність внутрішньоутробної інфекції негативно впливає на динаміку збільшення сер-

ця, що виявляється в зменшенні його маси, зміні конфігурації правого передсердя.

5. Вагітність, ускладнена урогенітальною інфекцією, рідше закінчується мимовільним викиднем для плодів з серцями крайніх форм. Формування вузького, довгого або широкого серця є сприятливим прогнозом при ускладненому перебігу вагітності.

Перспективи подальших досліджень.

Виявлені закономірності диференціювання і зростання органних параметрів людини в пренатальному онтогенезі можуть мати певне значення для інтерпретації особливостей їх будови в нормі і при різних патологічних станах у дорослої людини, що потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей. – Санкт-Петербург, 2002. – 210 с.

2. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука, 1991. – 314 с.

3. Ожиганова И.Н. Патоморфология особенностей взаимоотношений в системе мать-плацента-плод: Автореф. – Новосибирск, 1994.

4. Петренко В.М. Основы эмбриологии. Вопросы развития в анатомии человека. – Изд. второе, исп. и доп. – С.Пб.: СПбГМА, Издательство ДЕАН, 2004. – 400 с.

5. Сидорова И.С., Макаров И.О., Сидоров А.А. Особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробном инфицировании плода // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 1997. – № 1. – С. 15-18.

6. Соколов В.В. Особенности васкуляризации структур проводящей системы сердца при различных вариантах кровоснабжения сердца // Тез. докл. I науч. сессии Ростовск. мед. университета. – Ростов-Дону, 1996. – С. 53-54.

7. Шаторна В.Ф. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі: Дис... канд. біол. наук: 14.03.01. – Дніпропетровськ, 2003. – 168 с.

8. Лызын А.М. Ультраструктурные изменения плаценты при задержке роста плода // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1. – С. 140-141.

9. Андреев М.Д., Куприк О.Г., Полякова Т.В. Морфометричний аналіз периферичного цитотрофобласта в плаценті при ізоімунному конфлікті матері та плоду // Вісник морфології. – 2001. – № 6. – С. 49-50.

10. Лызын А.М. Гистологическая структура плаценты у женщин с синдромом задержки роста плода // Вісник наукових досліджень. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 112-114.

11. Черкасов В.Г., Лизин Т. М. Гемомікроциркуляторне русло плаценти при її структурних змінах у жінок з передчасними пологами // Вісник морфології. – 2007. – № 2. – С. 482.

12. Калашникова Е.П. Плацента человека и ее роль в норме и при патологии // Архив патологии. – 1985. – Т. 47, № 1. – С. 3-11.

13. Snijders R., Noble P., Sebire N. et al. UKI diagnosis of aneuploidy in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry // Sixth International Congress of International Down's Syndrome Screening Group. – May 19-20, 2003. London, Abstracts' book. – P. 22.

14. Zhang E.G., Burton G.J., Smith S.K. Placental vessel adaptation during gestation and light altitude changes in diameter and perivascular cell coverage // Placenta (England). – Nov. 2002. – Vol. 23, № 10. – P. 751-762.

RESEARCH OF MORPHOGENESIS OF HUMAN HEART AND FETUS PLACENTA IN DIFFERENT GESTATION TERMS AT COMPLICATED PREGNANCY

L.V. Abdul-Ogly

Dnipropetrovsk State Medical Academy

SUMMARY. Comparison of different sizes of heart shows that they change with age and depend on a shape. The study of morphometrical parameters of heart was conducted on 78 fetus of 13-40 weeks. Morphological descriptions of heart and its shape have been analysed. It was set that heart shape doesn't change with age, parameters and dynamics of the hearts of different shape are different. Violation of placenta blood stream is the reason of arising chronic hypoxia and hypotrophy of embryo. The main component determining the morphological changes of placenta is tissue hypoxia of placenta related to morphological alteration of the vascular system and structural elements of placenta, that negatively affects the fetus, its growth and development.

KEY WORDS: cardiogenesis, embryogenesis, myocardium, cardiogel, pregnancy, morphologic placenta changes, fetus grow retardation, placental blood circulation.

УДК 616.411-091.8-02:616-001.17

СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА СЕЛЕЗІНКИ НА 7 ДОБУ ПІСЛЯ ТЯЖКОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ ШКІРИ

©О.П. Андрішшин, С.М. Марчишин

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В експерименті на морських свинках-самцях вивчено особливості структурної перебудови селезінки на 7 добу після тяжкої опікової травми шкіри. Гістологічні дослідження виявили помірне зменшення клітинних елементів у Т-залежних зонах лімфатичних вузликів та ознаки активації лімфоцитів у В-залежних зонах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: селезінка, термічна травма, структурна перебудова.

Вступ. Комплексна нейроендокринна та імунна регуляція організму забезпечується тісною морфофункціональною взаємодією органів цих систем. Підтвердженням цього може бути реакція імунокомпетентних органів на дію стресових факторів. Нерідко таким стресорним чинником є тяжке термічне ураження шкіри. Опіки стійко займають третє місце серед травм різних видів, а питома вага їх становить до 10 %. В Україні кількість термічних уражень з кожним роком знижується, проте тяжкість опікової травми зростає, що одночасно призводить до збільшення летальності серед опечених [1, 2]. Незважаючи на це, в доступній науковій літературі недостатньо морфологічних досліджень, які б показали особливості змін органів імунної системи за таких умов. Якщо врахувати, що шкіра опечених ділянок є джерелом аутоантигенів (змінених власних білків з ділянки ураження) та водночас воротами для проникнення їх та мікроорганізмів іззовні у внутрішнє середовище організму, то виникає необхідність дослідження структури селезінки як периферійного органа імунної системи при тяжких термічних опіках.

Мета дослідження – встановити особливості структурної перебудови селезінки у ранній термін (7 доба) після тяжкої термічної травми шкіри в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведені на 15 статевозрілих морських свинках-самцях згідно з вимогами щодо використання лабораторних тварин [3, 4, 5]. Знеживлення усіх тварин здійснювали на 7-й день після нанесення термічного опіку шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Матеріал для світлооптичних досліджень (селезінку) забирали і обробляли згідно з загальноприйнятими методиками [6]. Препарати, забарвлені гематоксиліном-еозином, досліджували та документували з допомогою світлооптичного мікроскопа ЛОМО Биолам И та системи аналізу зображення гістологічних препаратів.

Результати й обговорення. Дослідження селезінки інтактних морських свинок пока-

зало, що сполучнотканинна капсула та трабекули у цих тварин слабо виражені. Паренхіма органа представлена білою та червоною пульпою [7]. Біла пульпа утворена лімфатичними вузликами та периваскулярними лімфатичними муфтами артерій та артеріол, що йдуть до них. Лімфатичні вузлики здебільшого кулеподібні, рідше видовжено-овальної форми. Чисельність їх в зрізі помірна. У вузликах добре видно ексцентрично розташовану центральну артерію. Іноді у вузликах було видно кілька її зрізів. Реактивні центри спостерігаються не у всіх фолікулах залежно від площі перерізу. Щільність розташування лімфоцитів в періартеріальних зонах вузликів та в периваскулярних муфтах судин, що йдуть до вузлика, помірна. Малі лімфоцити в цих ділянках часто утворювали суцільний шар довкола судин. Добре простежувались мантийні зони завдяки наявності в них численних малих лімфоцитів та деякої кількості середніх. Крайові зони довкола вузликів та муфт були широкі. Лімфоїдні клітини цих зон були більшими та не так щільно розташовані, як лімфоцити Т-залежних зон білої пульпи. У всіх зонах лімфатичних вузликів виявлялись макрофаги в невеликій кількості – великі клітини із слабобазофільною цитоплазмою та бобоподібними ядрами, в каріоплазмі яких переважав еухроматин. Межа між білою та червоною пульпою була достатньо виразною. Тяжі Більрота червоної пульпи та синуси чітко не розрізнялися, містили велику кількість еритроцитів та небагато ядровмісних клітин – лейкоцитів. Як у білій, так і в червоній пульпі спостерігали клітини ретикулярної строми з невеликими овальними ядрами (рис. 1).

На 7 добу експерименту в білій пульпі селезінки тварин було виявлено, що кількість лімфатичних вузликів не змінилась, але в більшості з них були добре виражені реактивні центри. Тут нерідко спостерігали клітини на різних стадіях поділу. Слід зазначити, що в Т-залежних зонах малі лімфоцити розташовувались більш дифузно, не утворювали суцільних ланцюжків довкола артерій. Ширшими були мантийні та крайові зони лімфатичних вузликів, межа переходу в

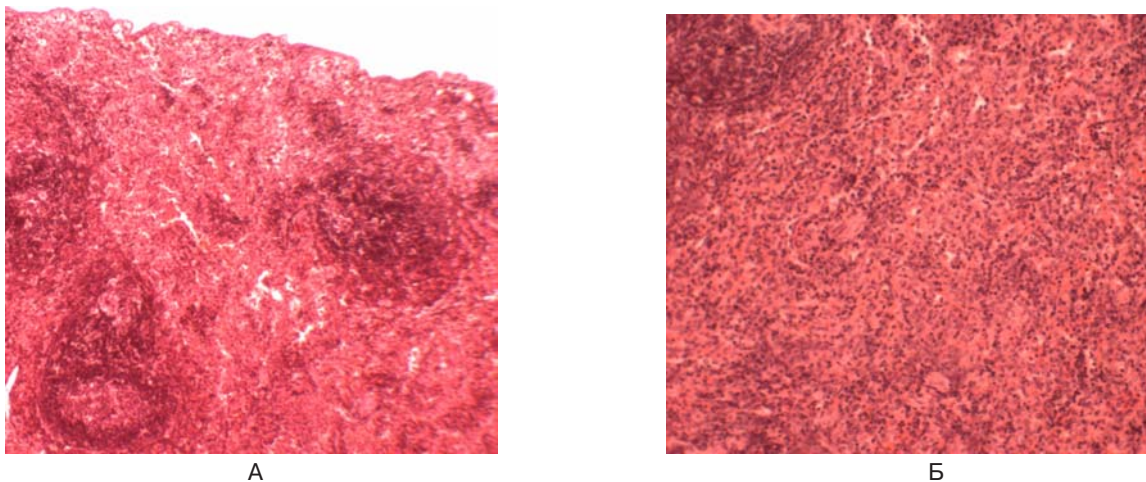


Рис. 1. Селезінка морської свинки в нормі. Гематоксилін-еозин. X 160: А – слабовиражена капсула і трабекули, помірна кількість лімфатичних вузликів із добре вираженою мантийною зоною. Б – фрагмент червоної пульпи селезінки із нечітко вираженими тяжами Більрота і незначною кількістю макрофагів.

червону пульпу була менш чіткою. В періартеріальних піхвах Т-лімфоцити не прилягали щільно один до одного, як у препаратах тварин контрольної групи, між ними спостерігались незначні проміжки. В червоній пульпі добре простежувалось розташування клітин у вигляді тяжів, в яких порівняно більше було лейкоцитів. Венозні синуси були щільно заповнені форменими елемен-

тами, довкола яких можна чітко простежити плоскі ядра ендотеліальних клітин. Зростала кількість макрофагів. Як у маргінальних зонах білої пульпи, так і в червоній пульпі ці клітини великих розмірів із світлими ядрами нерідко розташовувались поруч, чого не спостерігалось у контрольній групі. Клітини строми видимих змін не мали (рис. 2).

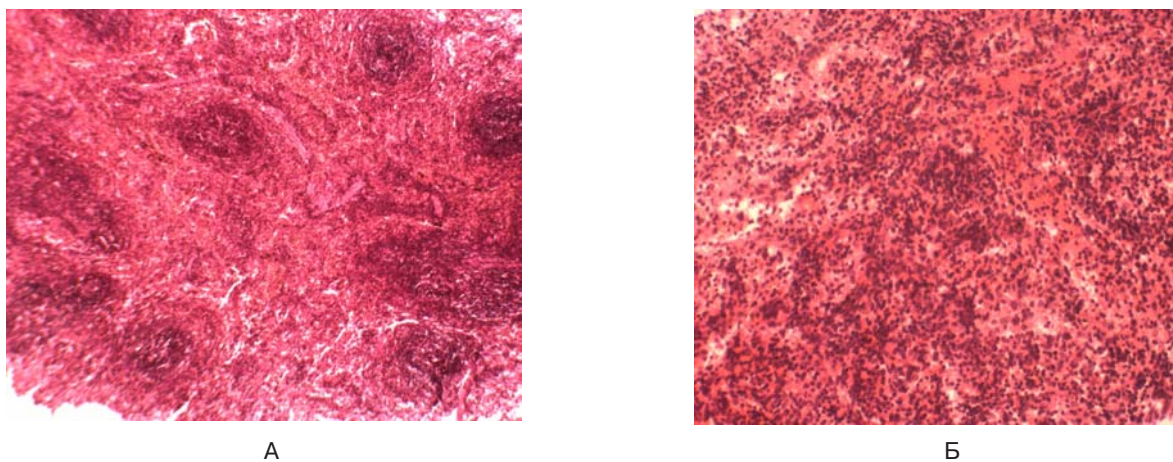


Рис. 2. Селезінка морської свинки на 7 добу після опіку шкіри. Гематоксилін-еозин. X 160: А – лімфатичні вузлики із добре вираженими реактивними центрами та дещо розширеними мантийними зонами та нечітким переходом маргінальних зон у червону пульпу. Б – добре виражені пульпарні тяжі, помірне збільшення кількості макрофагів.

Відомо, що періартеріальні зони лімфатичних вузликів та периваскулярні піхви білої пульпи селезінки містять Т-лімфоцити, які надходять сюди з тимуса [8]. В цих зонах відбувається остаточне диференціювання тимоцитів та перетворення їх у зрілі Т-лімфоцити. Маргінальна зона вміщує В-лімфоцити та служить місцем, де антитіла, які наявні в крові, можуть активувати відповідним чином детерміновані лімфоцити до перетворення в імунологічно

компетентні клітини (антитілоутворюючі) – плазматичні клітини, що виявляються у червоній пульпі органа [9, 10].

Оскільки після нанесення тяжкої термічної травми в центральному органі імуногенезу – тимусі тварин виникають виразні реактивні зміни, які свідчать про різке зниження його функціональної активності, зрозуміле виявлене нами зменшення кількості клітин в Т-залежних зонах вузликів та муфт білої пульпи селезінки у цих

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

тварин. Виявлені ознаки активації в реактивних центрах фолікулів та збільшення кількості макрофагів можна пояснити масивним надходженням із кров'ю антигенів в орган [11].

Висновок. Тяжка термічна травма шкіри на 7 добу досліду спричиняє виразні зміни як у білій, так і в червоній пульпі селезінки, які характеризуються морфологічною неоднорідністю реакції імунокомпетентних клітин.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним є дослідження реакції імунокомпетентних органів на різних стадіях після термічного ураження, що дозволить розкрити особливості їх змін в зазначених умовах та буде сприяти розробці патогенетично обґрунтованих методів корекції морфофункціональних змін, що виникають.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бігуняк В.В., Повстяний М.Ю. Термічні ураження. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 194 с.

2. Нагайчук В.І., Смелянський О.О., Гуда Н.В. Анестезіологічне забезпечення раннього оперативного лікування хворих з поверхневими опіками // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 3. – С. 108-110.

3. Казимирко Н.З. К методике нанесения экспериментальных ожогов // Науч. записки Чернов. мед. ин-та. – 1962. – № 15. – С. 168-173.

4. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 1986. – N 123. – P. 52.

5. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К., 2002. – С. 156.

6. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техники. – М.: Медицина, 1971. – 240 с.

7. Лабораторные животные / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – К.: Вища школа, 1982. – С. 230.

8. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: ООО "Полиграф плюс", 2006. – 482 с.

9. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунитет и стресс. – М.: Медицина, 2001.

10. Гистология, эмбриология, цитология / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – С. 268-271.

11. Tristram G. Parslow. The Phagocytes: Neutrophils & Macrophages / Basic Clinical Immunology / Ed. D.S. Stites, A.I. Terr, Parslow. – 8th edition. Copyright. – Lebanon, 1994. – P. 9-22.

STRUCTURAL REORGANIZATION OF SPLEEN ON THE 7TH DAY AFTER SEVERE THERMAL DAMAGE OF SKIN

O.P. Andriyishyn, S.M. Marchyshyn

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In experiments on guinea pigs it was investigated the structural reorganization of spleen on the 7th day after severe burn injury of skin. Histological investigations had revealed moderate decrease of cellular elements in T-dependent zones of lymphatic nodules and signs of lymphocyte activation in B-dependent zones.

KEY WORDS: spleen, thermal damage, structural reorganization.

АКТИВНІСТЬ iNOS МОНОЦИТІВ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СЕНСИТИВНІСТЮ AT₁ РЕЦЕПТОРІВ

©М.Е. Барінова, Н.М. Канана, О.М. Сулаєва

Донецький національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. За допомогою інгібіторного аналізу проведено дослідження чутливості AT₁ рецепторів тромбоцитів та активності iNOS моноцитів периферійної крові 106 щурів, яким моделювали алоксановий діабет. Встановлено, що динаміка чутливості AT₁ рецепторів і активності iNOS має індивідуальні розбіжності. Початкова гіпосенситивність AT₁ рецепторів на 14 добу алоксанового діабету змінювалася підвищенням через 1 міс. в 2-й групі і через 2 міс. в 1-й групі. Гіперсенситивність AT₁ рецепторів визначала ранній і тривалий приріст активності iNOS, що може відображати прозапальну активацію моноцитів і розвиток інфільтрації внутрішніх органів за умов ЦД.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту, моноцити, цукровий діабет, ангіотензин 1 рецептори.

Вступ. Одним з факторів розвитку органних ускладнень цукрового діабету (ЦД) є ангіопатія. В основі її патогенезу лежить розвиток стійкої вазоконстрикції, яка призводить до порушення мікроциркуляції та трофіки органів. Ключовим вазоконстриктором, рівень та ефекти яких посилюються за умов ЦД, є ангіотензин II (АнгII), патогенетичні ефекти якого реалізуються через AT₁ і AT₂ рецептори. Більшість патогенетичних ефектів АнгII за умов ЦД опосередковуються за рахунок AT₁ рецепторів, підвищення кількості і чутливості яких пов'язують з розвитком артеріальної гіпертензії, мікротромбоутворенням, посиленням інфільтрації, апоптозом спеціалізованих клітин та розвитком дисфункції внутрішніх органів. Відомо, що це певною мірою пов'язане з ініціацією прозапального каскаду завдяки активації NF-κB. Крім того, є дані щодо можливості стимуляції АнгII експресії iNOS в лейкоцитах периферійної крові, серед яких ключову роль в модуляції параметрів специфічної і неспецифічної імунологічної реактивності відіграють моноцити [4]. Відомими стимуляторами iNOS за умов ЦД можуть бути гіперглікемія, підвищення рівня кінцевих продуктів глікозилювання та активні радикали кисню. Але наскільки активність ферменту пов'язана з дисрегуляторними розладами та індивідуальними параметрами реакції клітин-мішеней на ліганди, досі невідомо.

Мета дослідження – вивчення залежності активності iNOS від чутливості AT₁ рецепторів в динаміці цукрового діабету.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконані на 106 щурах лінії Вістар. Моделювання ЦД 1 типу проводили шляхом введення алоксану (16 мг/кг) в хвостову вену. Показником розвитку інсулярної недостатності вважали підвищення рівня глюкози в крові більш 12-14 ммоль/л на 14 добу експерименту. Оцінку чутливості AT₁ рецепторів проводили через 14 діб, 1, 2 і 3 міс. після початку експерименту. До

суспензії тромбоцитів вводили АнгII у вигляді концентрованого розчину (5-15 мкл), таким чином, щоб кінцева концентрація індуктора агрегації в пробі складала 0,25-2 мкМ. Оцінювали дозозалежний напрямок зрушення і величину зміни агрегації тромбоцитів (АТ), використовуючи криву доза-відповідь [1, 3]. На основі проведених досліджень визначали EC₅₀ – ефективну концентрацію агоністу, що викликає 50 % АТ [1]. Результати зміни АТ виражали в процентах відносно показника, зареєстрованого під час інкубації з АнгII. Для оцінки iNOS моноцитів їх виділяли з крові щурів методом градієнтного центрифугування (Histopaque, ρ = 1,077г/см³), відмивали їх забуференим ізотонічним розчином NaCl і ресуспендували в культуральному середовищі RPMI 1640 (ICN) [2]. Прилипли до пластику мононуклеарні клітини виділяли після 3-годинної інкубації в ямковому планшеті ("Flow Lab") з використанням CO₂-інкубатора. Виділені клітини з розрахунку 10⁶ на лунку поміщали в 96-ямковий планшет в 200 мкл середовища RPMI-1640 з додаванням 5 % ембріональної телячої сироватки. Продукцію NO моноцитами вивчали в базальних умовах і після додавання стимулятора та інгібітору iNOS - L-аргініну (200 мкМ) та аміногуанідину (150 мкМ). Крім того, з метою визначення ролі AT₁ рецепторів в модуляції активності iNOS проводили інкубацію з їх селективним блокатором – лозартаном (5мкМ). Після інкубації протягом 24 годин за умов 37 °C в атмосфері з 5 % CO₂ проводили аналіз продукції NO за накопиченням в середовищі нітрит-іонів NO₂⁻ за допомогою СФ-46. В дослідженнях були використані реактиви фірми "Sigma" (США). Отримані дані обробляли статистично [2].

Результати й обговорення. В інтактних тварин EC₅₀ АнгII складала 0,85±0,13 мкМ. В базальних умовах продукція моноцитами оксиду азоту складала 20,1±3,2 нмоль NO₂⁻/мл на 10⁶ клітин. За умов стимуляції L-аргініном цей показник зростав до

36,4±4,2 1 нмоль NO₂⁻/мл на 10⁶ клітин, що перевищувало базальну продукцію на 81,09 % (p<0,01). Додавання в інкубаційну суміш аміногуанідину призводило до зменшення продукції оксиду азоту до 12,02±1,7 1 нмоль NO₂⁻/мл на 10⁶ клітин, що було на 40,2 % нижчим за базальний показник.

Модулювання ЦД вже через 14 діб після початку експерименту супроводжувалося вірогідним підвищенням EC₅₀ АнгII, що відбивало зниження чутливості AT₁ рецепторів. Однак цей показник мав індивідуальні особливості, що дозволило розподілити експериментальних тварин на дві групи. До 1-ї групи (n=62) віднесли щурів із значним початковим зниженням чутливості AT₁ рецепторів (на 67,07 % відносно контролю). Така реакція може відбивати адаптаційну відповідь клітин-мішеней на підвищення активності PAC за умов гіперглікемії. На відміну від цього у тварин 2-ї групи зростання EC₅₀ склало 21,18 % (p<0,05), що на 27,46 % відрізнялося від показника в тварин 1-ї групи (p<0,05). Міжгрупові відмінності були зареєстровані й відносно активності iNOS моноцитів. Так базальна продукція NO змінилася незначно – на 6,97 % (p<0,05). При цьому ефект L-аргініну мало відрізнявся від показника в контролі, хоча відносно базального рівня амплітуда стимульованої продукції NO стала меншою. Продукція нітритів при додаванні субстрату зросла на 74,42 % (p<0,01) порівняно з базальним рівнем, що було на 8,23 % нижчим за контроль (p<0,05). За цих умов амплітуда ефекту аміногуанідину склала 43,72 %, тобто стала на 8,76 % вищою за контроль. Ці факти свідчать про підвищення реальної активності iNOS за рахунок використання резервної потужності ферменту. У тварин 2-ї групи (n=44) показник базальної продукції оксиду азоту зріс більш значущо – на 13,94 % (p<0,05) відносно контролю, що на 6,51 % відрізнялося від показника в 1-й групі. Це було зумовлене використанням резервної потужності ферменту. L-аргінін стимулював продукцію оксиду азоту на 65,6 % (p<0,01), тобто амплітуда ефекту була на 19,23 % нижчою за показник в інтактних тварин (p<0,05). Тоді як аміногуанідин пригнічував продукцію NO майже в 1,5 раза, що свідчило про підвищення активності iNOS відносно інтактних тварин (на 27,1 %; p<0,01), і на 16,86 % перевищувало аналогічний показник у тварин 1-ї групи (p<0,05). Ці дані свідчать про більш виражене зростання реальної активності iNOS у тварин 2-ї групи, що на фоні гіпосенситивності AT₁ рецепторів може бути пов'язано з гіперглікемією, дією кінцевих продуктів глікозилювання, а також компенсаторною активацією експресії AT₂ рецепторів до АнгII, що стимулюють продукцію NO як шляхом активації eNOS, так і за рахунок iNOS через підсилення

експресії NF-κB. Даний факт вірогідно має величезне практичне значення з огляду на участь моноцитів в процесах неоваскуляризації та ремоделювання судинного русла органів під час гіпертрофії за умов цукрового діабету.

Через 1 місяць після введення алоксану в 1-й групі визначено збереження низької чутливості клітин-мішеней до АнгII. EC₅₀ для АнгII на 25,88 % перевищувала показник в контролі, хоча й знизилася на 22,65 % порівняно з попереднім терміном дослідження. В 2-й групі EC₅₀ знизилася на 12,62 % відносно попереднього терміну дослідження і не вірогідно відрізнялася (на 5,88 %) від контролю. Міжгрупові відмінності при цьому склали 15,89 % (p<0,05). Це свідчить про індивідуальні розбіжності реакції клітин мішеней на дію АнгII – збереження гіпосенситивності AT₁ рецепторів в одних тварин межувало з нормалізацією відповіді на регулятор в інших. Про характер цих змін дозволяє судити динаміка активності iNOS. В даний термін дослідження базальна продукція NO моноцитами в 1-й і 2-й групах зросла на 10,23 % (p<0,05) і 34,06 % (p<0,01) відповідно, перевищивши контрольне значення на 17,91 % та 52,74 % (p<0,01), що свідчить на користь підйому базальної активності iNOS моноцитів-макрофагів. Підтвердженням цього стала зміна продукції оксиду азоту за умов селективного пригнічення iNOS – до 47,68 % та 59,28 % (p<0,01) відповідно в 1-й і 2-й групах, що на 18,61 % (p<0,05) і 47,47 % (p<0,01) перевищувало показник у інтактних щурів. Міжгрупові розбіжності в амплітуді ефекту аміногуанідину за останні 2 тижні також зросли і склали 24,34 % (p<0,01). Про різні механізми зростання продукції NO свідчив аналіз ефекту L-аргініну. В 1-й групі стимуляція iNOS призводила до підйому продукції NO на 57,38 % (p<0,01), тобто амплітуда резервної потужності ферменту знизилася на 9,94 % порівняно з попереднім терміном дослідження (p<0,05). На відміну від цього, в 2-й групі додавання L-NAME підвищувало синтез NO на 62,21 % порівняно з базальними умовами (p<0,01). Цей показник не відрізнявся вірогідно від показника в попередній термін дослідження та у щурів 1-ї групи, але був на 23,28 % нижчим за контроль (p<0,05). Дана ситуація може свідчити про зростання сумарної експресії iNOS в 2-й групі, оскільки зростання реальної активності ферменту не супроводжувалося падінням його резервної потужності. Цікаво, що базальна продукція NO зменшувалася за умов додавання в інкубаційну суміш лозартану (на 41,8 %; p<0,01), що свідчить про роль AT₁ рецепторів в стимуляції активності iNOS.

Через 2 місяці від початку експерименту чутливість AT₁ рецепторів тромбоцитів щурів 1-ї групи була на 7,06 %, а в 2-й групі – на 25,29 % вищою за контроль (p<0,05). Продукція NO за умов

зростання чутливості AT_1 рецепторів також значно зросла. В 1-й групі базальна продукція NO збільшилася на 27,43 % порівняно з попереднім терміном і на 50,52 % перевищила контрольний показник ($p < 0,01$). На відміну від цього в 2-й групі продукція NO зросла більш значно на 97,43 % ($p < 0,001$). При цьому відмінності від попереднього терміну та 1-ї групи склали 29,32 % і 31,46 % відповідно ($p < 0,01$). Закономірно, що за цих умов зросла амплітуда ефекту аміногуанідину до 59,93 % і 72,8 % ($p < 0,01$). Резервна потужність iNOS зазнавала міжгрупових розбіжностей – залишалася стабільною в 1-й групі та зменшувалася на 49,39 % порівняно з попереднім терміном дослідження в 2-й групі ($p < 0,01$). Підйом продукції NO в обох групах може бути результатом прозапальної стимуляції моноцитів-макрофагів, певною мірою залежно від гіперчутливості AT_1 рецепторів. Це ствердження базувалося на тому, що за умов додавання в інкубаційну суміш лозартану базальна продукція NO і ефект L-аргініну зменшувалися відповідно на 32,6 % і 24,2 % в 1-й групі ($p < 0,05$) і на 52,3 % і 44,2 % в 2-й ($p < 0,01$).

До кінця 3-го місяця в обох групах зареєстроване підвищення чутливості AT_1 рецепторів. Про це свідчило підвищення EC_{50} в 1-й групі 15,29 %, а в 2-й – 40,0 % ($p < 0,01$). Це супроводжувалося зростаючим метаболізмом оксиду азоту. Амплітуда приросту базальної продукції NO в 1-й групі виявилася дещо меншою порівняно з попереднім місяцем і складала 21,52 % ($p < 0,05$). Але

відмінність від контролю досягла 54,85 % ($p < 0,01$). Інша ситуація була виявлена в 2-й групі – при незначному зростанні протягом третього місяця – на 9,07 %, відмінність продукції NO від контролю досягала 115 % ($p < 0,001$), і на 17,98 перевищувала показник в 1-й групі. Ефект аміногуанідину в обох групах був подібним (72-76 %), що свідчить про значне підвищення реальної активності iNOS. Закономірне за цих умов зменшення резервної потужності ферменту виявилось на 22,15 % ($p < 0,05$) більш значним в 2-й групі, що може свідчити про виснаження експресії iNOS за умов хронічної стимуляції, порушення метаболізму та оксидативного стресу.

Висновок. Проведене в роботі зіставлення динаміки чутливості AT_1 рецепторів і активності iNOS моноцитів визначило наявність індивідуальних розбіжностей. Початкова гіпочутливість AT_1 рецепторів на 14 добу алоксанового діабету змінювалася підвищенням чутливості до Анг II через 1 міс. в 2-й групі і через 2 міс. в 1-й групі. Ці зміни супроводжувалися підвищенням активності iNOS в 1-й групі через 2 місяці, а в тварин з гіперчутливістю AT_1 рецепторів відзначений ранній і тривалий приріст активності iNOS, що може відображати прозапальну активацію моноцитів і розвиток інфільтрації внутрішніх органів за умов ЦД.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується проведення дослідження впливу інших модуляторів систем оксиду азоту та ангіотензину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баринов Э.Ф. Использование теста агрегации тромбоцитов *in vitro* для оценки адренореактивности организма // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 39-42.
2. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики. – Д., 2006. – 211 с.
3. Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитарных

клеток при оценке иммунного статуса человека. – Л., 1986.

4. Nagareddy P.R. Increased expression of iNOS is associated with endothelial dysfunction and impaired pressor responsiveness in streptozotocin-induced diabetes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 2144-2152.

ACTIVITY OF iNOS IN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN RATS WITH DIFFERENT SENSITIVITY OF AT_1 RECEPTORS

M.E. Barinova, N.M. Kanana, O.M. Sulayeva

Donetsk National Medical University

SUMMARY. Investigation of platelets AT_1 receptors sensitivity and monocytes iNOS activity was performed by means of inhibitory analysis in 106 rats with modelled alloxan diabetes. It was shown that dynamics of AT_1 receptors sensitivity and iNOS activity had individual peculiarities. Initial hyposensitivity of AT_1 receptors on the 14th day after alloxan injection was changed on increase of target cells reaction to Angiotensin II after 1 month in the 2nd group and after 2 months in the 1st group. Hypersensitivity of AT_1 receptors led to early and intensive stimulation of iNOS, that could reflect proinflammatory activation of monocytes and development of inner organs infiltration at diabetes mellitus.

KEY WORDS: nitric oxide, monocytes, diabetes mellitus, angiotensin 1 receptors.

ГОСТРА КРОВОВТРАТА ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ КОМБІНАЦІЄЮ МЕКСИДОЛУ З ПРЕПАРАТОМ ЗАЛІЗА

©О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна, Є.В. Мокляк, Н.О. Олійник

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія",
Полтава

РЕЗЮМЕ. В експериментах на білих щурах-самцях відтворено гостру крововтрату і порівняно профілактичну дію мексидолу (100 мг/кг), препарату заліза "Феррум-Лек" (0,075 мл/кг) та їх комбінації. Показано, що гостра крововтрата у терміні 24 години супроводжується зменшенням кількості еритроцитів (RBC), гематокриту (Hct), гемоглобіну (Hb) за відсутності змін еритроцитарних індексів. Мексидол запобігає змінам RBC, Hct, Hb і впливає на ці показники сильніше за препарат заліза. Водночас він не змінює еритроцитарні індекси. Комбінована дія мексидолу і Феррум-Лек у даній фазі розвитку компенсаторних реакцій не має переваг перед застосуванням самого мексидолу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра крововтрата, еритроцити, мексидол, препарат заліза.

Вступ. Гостра крововтрата є екстремальним чинником, що вимагає напруження захисних сил організму й, в разі їх недостатності, становить загрозу життю [1]. Вона виникає під час травм і операцій, ускладнює перебіг захворювань шлунково-кишкового тракту, гінекологічну патологію, лікування антикоагулянтами і фібринолітиками [2 – 5]. Гостра втрата крові спричиняє швидкий розвиток анемії і пов'язаної з нею гемічної гіпоксії, має виражений стресорний компонент у своєму патогенезі [3, 6]. Такий розвиток процесів потребує невідкладних заходів щодо корекції гемодинамічної рівноваги та гематологічних показників, порушених внаслідок гострої втрати крові [1, 3]. Традиційно для підвищення або відновлення киснево-транспортної функції крові застосовують еритроцитарну масу та препарати заліза, особливо засоби для парентерального введення [3, 7]. Але ефективність антиоксидантів в профілактиці й лікуванні гострої крововтрати майже не досліджена. До числа таких засобів належить мексидол (6-метил-2-етил-3-оксипіридину сукцинат), який володіє антиоксидантними, антигіпоксичними властивостями, має нейротропну та антистресорну активність [8, 9]. Експериментально доведено перспективність застосування мексидолу для фармакологічної корекції порушень еритроцитарної маси [10], однак являє інтерес вивчення поєднаної дії цього засобу з препаратами заліза при гострій крововтраті.

Мета дослідження – вивчити комбіновану дію мексидолу та препарату заліза "Феррум-Лек" на гематологічні показники при гострій крововтраті.

Робота є фрагментом планової НДР ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" "Вивчення зв'язку ушкоджень органів системи травлення і кровопостачання за умов емоційного стресу та корекції" (№ державної реєстрації 0107U001557).

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконано на 35 статевозрілих білих щурах-самцях, яких утримували за стандартних

умов віварію. Гостру крововтрату моделювали шляхом вилучення крові з серця під кетаміновим наркозом. Кров вилучали в кількості 25 % від її об'єму, що становило в середньому 3-3,5 мл для щурів масою тіла 170-200 г [11]. За 30 хвилин перед крововтратою тваринам інтраперитонеально вводили мексидол (100 мг/кг), Феррум-Лек (0,075 мл/кг) або одночасно обидва ці засоби. Препарат заліза вводили в дозі, що дорівнює половині розрахункової дози, необхідної для повної компенсації втрат заліза за даного об'єму вилученої крові [12]. Інтактні щури слугували контролем.

Через 24 години після крововтрати щурів забивали під неінгаляційним наркозом шляхом вилучення крові з серця до його зупинки. Проби крові стабілізували антикоагулянтом і за допомогою гематологічного аналізатора MS4 визначали загальну кількість еритроцитів (RBC), гемоглобін (Hb), гематокрит (Hct), середній об'єм еритроцита (MCV), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), середню кількість гемоглобіну в еритроциті (MCH), коефіцієнт варіації середнього об'єму еритроцитів (RDW) [3]. Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартних комп'ютерних програм Microsoft Excel.

Результати й обговорення. Показано, що в терміні 24 години після крововтрати спостерігаються істотні гематологічні зрушення (табл. 1). RBC, Hct та Hb зменшуються рівною мірою в 1,8 раза ($p < 0,001$). При цьому еритроцитарні індекси не відрізняються від контролю.

Одержані результати свідчать, що в першу добу після втрати $1/4$ об'єму циркулюючої крові в білих щурів розвивається нормохромна нормоцитарна анемія, що узгоджується з даними літератури [3]. Це відповідає фазі гідремічної компенсації, коли гематологічні показники знижені за рахунок надходження в кров тканинної рідини та гемодилуції.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Препарат заліза "Феррум-Лек" у терміні 24 години після гострої крововтрати збільшує RBC у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з тим же терміном після крововтрати без введення препарату (див. табл. 1). За цих умов Hct зростає в 1,5 раза ($p < 0,001$). Спостерігається підвищення загального рівня Hb у 1,4 раза ($p < 0,002$), але відсутність вірогідних змін MCH та MCHC свідчить, що насичення еритроцитів гемоглобіном ще істотно не поліпшилось. Збільшення MCV ($p < 0,001$) вказує на зростання об'єму еритроцитів, а зміни RDW ($p < 0,001$) – на більшу однорідність їх популяції за об'ємом порівняно з патологічним фоном.

Запобіжне введення мексидолу через 24 години після крововтрати викликає зростання RBC у 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно за показниками тварин без фармакологічної корекції (див. табл. 1). Вміст Hb вірогідно в 1,8 раза перевищує такий у щурів з гострою крововтратою. Аналогічним чи-

ном мексидол впливає на Hct. Цей показник в 1,9 раза ($p < 0,001$) більший за Hct при гострій крововтраті без введення препарату. В зазначеному терміні спостережень еритроцитарні індекси під впливом мексидолу істотно не змінюються.

Комбіноване введення мексидолу та Феррум-Лек характеризується збільшенням RBC та загального Hb у 1,5 раза ($p < 0,01$) порівняно з патологічним фоном (див. табл. 1). За цих умов Hct зростає в 1,7 раза ($p < 0,01$). Спостерігається вірогідне збільшення MCV ($p < 0,01$) та зниження MCHC ($p < 0,01$). Такі зміни еритроцитарних індексів відмінні від стану зазначених показників при окремому застосуванні мексидолу чи Феррум-Лек. Вони, вочевидь, свідчать про те, що інтенсивність еритропоезу, стимульована поєднанням препаратів, не задовольняється наявною в організмі кількістю заліза і може бути подолана збільшенням дози препарату заліза.

Таблиця 1. Гематологічні показники при гострій крововтраті та її фармакологічній корекції мексидолом і препаратом заліза "Феррум-Лек" ($M \pm m$)

Групи тварин	RBC, 10^{12} /л	Hct	Hb, г/л	MCH, пг	MCHC, г/дл	MCV, $\mu\text{м}^3$	RDW, %
Інтактні, n=6	6,02±0,15	0,31±0,01	110,3±4,0	18,3±0,5	359±13	51,2±0,7	14,4±0,4
Крововтрата, n=11	3,36±0,47*	0,17±0,02*	61,1±9,0*	17,0±1,0	357±13	50,3±0,8	14,6±0,5
Крововтрата + Феррум-Лек, n=5	4,52±0,16**	0,25±0,01**	83,4±1,7**	18,5±0,35	334±6,9	55,7±0,1**	12,3±0,3**
Крововтрата + мексидол, n=8	5,95±0,36**	0,30±0,02**	103,8±5,2**	17,5±0,5	348±11	50,9±0,7	14,3±0,4
Крововтрата + мексидол + Феррум-Лек, n=5	5,19±0,32**	0,29±0,01**	90,4±6,3**	17,4±0,7	311±5,9**	56,0±1,6**	13,4±1,0

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами (контроль); ** $p < 0,05$ порівняно з втратою крові без фармакологічної корекції.

Отже, ефективність профілактичного введення мексидолу при гострій крововтраті зіставна з ефективністю препарату заліза "Феррум-Лек". Привертає увагу, що в терміні 24 години після втрати крові (тобто у фазу гідремічної компенсації [3]) під впливом мексидолу RBC, Hct та Hb більше наближуються до норми, ніж аналогічні показники під дією препарату заліза. Це дає підстави припустити, що при гострій крововтраті мексидол може регулювати термінові реакції, пов'язані з викидом крові з депо. Імовірно, такий ефект є наслідком його центральної нейротропної активності. Водночас комбінована дія мексидолу і препарату заліза за своїми виявами в гідремічну фазу компенсаторних реакцій не має переваг перед застосуванням самого мексидолу. Це може пояснюватись тим, що очікуваний синергізм буде виявлятися пізніше, в стадію кістково-мозкової компенсації гострої крововтрати, коли починається регенерація еритрону [3].

Висновки. 1. Гостра крововтрата в терміні 24 години після вилучення крові супроводжується зменшенням RBC, Hct, Hb за відсутності змін еритроцитарних індексів.

2. Антиоксидантний засіб мексидол (100 мг/кг) при гострій крововтраті запобігає змінам RBC, Hct, Hb через 24 години після вилучення крові.

3. Мексидол (100 мг/кг) в терміні 24 години після втрати крові сильніше за Феррум-Лек (0,075 мл/кг) впливає на RBC, Hct та Hb.

4. Комбіноване застосування мексидолу та препарату заліза не має переваг перед його складовими стосовно впливу на показники "червоної крові" у фазу гідремічної компенсації гострої крововтрати.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити вияви комбінованої дії мексидолу та препарату заліза в фазу кістково-мозкової компенсації гострої крововтрати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Усенко Л.В., Шифрин Г.А. Интенсивная терапия при кровопотере. – 3-е изд. – Днепропетровск: Изд. “Новая идеология”, 2007. – 243 с.
2. Острая кровопотеря: взгляд на проблему / В.В. Мороз, Д.А. Остапченко, Г.Н. Мещеряков, С.М. Радаев // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 4-9.
3. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 173 с.
4. Sobieraj-Teague M., Gallus A.S., Eikelboom J.W. The risk of iatrogenic bleeding in acute coronary syndromes and long term mortality // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – № 4. – P. 327-334.
5. Timmouth A.T., McIntyre L.A., Fowler R.A. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients // CMAJ. – 2008. – V. 178, №1. – P. 49-57.
6. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
7. Hoigniy R., Freymann C., Kynzi U.P., Brunner F. Parenteral iron therapy: problems and possible solutions / Schweiz. Med. Wochenschr. – 1998. – V. 128, № 14. – P. 529-535.
8. Изучение антистрессорного и анальгетического эффектов мексидола, диазепама, парацетамола и их комбинации / Т.А. Воронина, Г.М. Молодавкин, И.И. Бабаев и др. // Эксперим. и клин. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 4. – С. 6-9.
9. Исследование сочетанного применения мексидола с антиаритмическими препаратами / А.А. Котляров, Л.Д. Смирнов, Л.Э. Смирнова и др. // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 31-34.
10. Пат. 32193 UA, МПК7 А61 К31/44. Спосіб фармакологічної корекції постгеморагічної анемії / Н.О. Олійник, О.М. Важнича, Є.В. Мокляк. – Заявка №u200714021; Заявл. 13.12.2007; Опубл. 12.05.2008; Бюл. № 9 2008 р.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 284-288.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства.– М.: Новая Волна, 2006. – 1206 с.

ACUTE BLOOD LOSS AND ITS CORRECTION BY COMBINATION OF MEXIDOL WITH IRON PREPARATION

O.M. Vazhnycha, T.O. Devyatkina, Ye.V. Moklyak, N.O. Oliynyk

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

SUMMARY. In experiments on albino male rats it is designed acute blood loss and compared preventive action of mexidol (100 mg/kg), iron preparation “Ferrum-Lek” (0,075 ml/kg), and their combination. It is shown that acute blood loss in 24 hours after the procedure is accompanied by decrease in erythrocytes count (RBC), hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb) without any changes in erythrocytes indexes. Mexidol prevents changes of RBC, Hct, Hb and acts on these parameters stronger than iron prepararion. At the same time it does not modify erythrocytes indexes. Combined action of mexidol and “Ferrum-Lek” in this phase of compensation does not predominate over the effect of mexidol used alone.

KEY WORDS: acute blood loss, erythrocytes, mexidol, iron preparation.

УДК 616.831-005-02:613.16

МЕТЕОТРОПНІ ЗМІНИ РЕГІОНАРНОГО КРОВООБИГУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ І ЇХ АДАПТИВНЕ ЗНАЧЕННЯ

©**Н.М. Волкова**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Для дослідження кровообігу головного мозку у практично здорових осіб застосували транскраніальне ультразвукове сканування судин при медико-метеорологічній ситуації I і III типу. Оцінку розумової працездатності при сприятливій і несприятливій метеоситуації здійснили за допомогою функціональної проби з виконанням математичних дій при дефіциті часу і мотивації на точність роботи. При метеоситуації III типу адаптивна реакція системи кровообігу була спрямована на покращання трофіки тканини головного мозку внаслідок гіпоксичного ефекту атмосфери, який спостерігається за умов метеоциклону. Особливості психоемоційного стану практично здорових обстежених при виконанні тестового навантаження за умов метеоциклону вимагають корекції шляхом фізіологічної раціоналізації режиму праці і відпочинку. При формуванні індивідуального динамічного стереотипу доцільно урахувати психофізіологічні особливості певної людини, зокрема рівень нейротизму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метеотропні реакції, регіонарний кровообіг, розумова працездатність.

Вступ. Механізми метеотропних змін в організмі здорових людей пояснюють комплексом специфічних і неспецифічних реакцій. Метеофактори виступають причиною поганого самопочуття, сонливості, зниженої працездатності.

Діяльність організму людини, спрямована на адаптацію, забезпечує не лише виживання і еволюційний розвиток. Завдяки цьому ланцюгу фізіологічних функцій здійснюється диференційована поточна корекція інтегративної діяльності мозку. Ці базисні регуляторні механізми суттєво впливають на результати когнітивної діяльності людини, емоційні та поведінкові реакції. Рівень працездатності залежить не тільки від вихідного стану організму [1], але й від зовнішніх впливів. Враховуючи зростання кількості інформації, яку людина має сприйняти і опрацювати, актуальним постає підвищення ефективності розумової праці. Особливо це стосується представників тих професій, які займаються інтенсивною інтелектуальною діяльністю, де необхідна висока точність та швидкість обробки інформації. Але питання про індивідуальну профілактику погіршення самопочуття практично здорових осіб при несприятливих метеоумовах знаходиться у стадії розробки.

Мета дослідження – дослідити стан регіонарного кровообігу головного мозку залежно від метеовпливів і виявити можливі шляхи покращання функціонального стану практично здорових осіб.

Матеріал і методи дослідження. Для дослідження кровообігу головного мозку у практично здорових осіб здійснили транскраніальне ультразвукове сканування судин [2]. Обстежено 12 практично здорових осіб віком 19-23 роки. Обстеження проводили при медико-метеорологічній ситуації I і III типу. Досліджували кровотік в а. carotis comunis (ACC), а. carotis interna (ACI), а. cerebri externa (ACE), а. supratrochlearis (AS), а. vertebralis (AV), а. cerebri media (ACM), а. cerebri posterior (ACP), а. basilaris (AB), v. jugularis (VJ). Обраховували індекс циркуляторного опору, індекс пульсації, середню і максимальну швидкість кровотоку в систолу, кінцеву діастолічну швидкість кровотоку; середню швидкість кровотоку за цикл; показник ступеня стенозу артерії; систоло-діастолічний показник.

Оцінку розумової працездатності при сприятливій і несприятливій метеоситуації здійснили за допомогою функціональної проби з виконанням математичних дій при дефіциті часу і мотивації на точність роботи [3]. Цією методикою обстежено 52 практично здорових особи віком 19-21 рік. Проводилося виявлення метеочутливості обстежених шляхом збирання анамнезу. Всім обстеженим визначали рівень нейротизму за опитувальником Айзенка. Статистичну оброб-

ку результатів обстеження здійснили методами непараметричної і параметричної статистики у програмі Exel.

Результати й обговорення. Нами виявлені суттєві зміни регіонального кровотоку у судинах головного мозку при метеоциклоні, порівняно з антициклоном. За метеоситуації III типу спостерігали збільшення індексу пульсації при скануванні ACI, AS, AV, AB, VJ. Середня систолічна швидкість кровотоку зростала в ACC, ACI, AS, VJ, AV, AB і знижувалася в ACM та ACP. Кінцево-діастолічна швидкість кровотоку за умов цикло-ну зменшувалася в ACI справа, AS і зростала в AV справа та ACP зліва. Індекс циркуляторного опору при медико-метеорологічній ситуації III типу зростав у AB, зменшувався у ACM зліва і ACP зліва. Результати наведено у таблиці 1.

Таким чином, при метеоситуації III типу адаптивна реакція системи кровообігу спрямована на покращання трофіки тканини головного мозку. Так, підвищується тонус магістральних артерій, які несуть кров до головного мозку (ACI, AV, AB), і знижується тонус дрібних артерій (ACM, AS). Завдяки цьому перерозподілу циркулюючої крові покращується кровопостачання ядер основи мозку, дорсолатеральної кори лобної, тім'яної, скроневої часток та острівця. Виявлені зміни поєднуються зі зростанням колатерального припливу крові з басейну зовнішньої сонної артерії через AS.

Спостерігається перерозподіл кровопостачання між півкулями головного мозку. Кровотік правої півкулі покращується не тільки за рахунок посилення припливу справа, а й завдяки зростанню тонусу судин зліва. Зниження тонусу AS може пояснити деякою мірою появу головного болю в осіб з високою метеочутливістю. Залучення колатеральних зв'язків з басейном зовнішньої сонної артерії і зниження тонусу даних судин призводить до їх надмірного розтягу пульсовим об'ємом крові. Цей механізм наведено в літературі для обґрунтування появи головного болю судинного генезу [4].

Виявлені особливості мозкового кровообігу за метеоситуації I і III типу імовірно забезпечують адекватну трофіку структур головного мозку, відповідальних за адаптаційні реакції організму в цілому. Кровотік у інших ділянках мозку мав значну індивідуальну мінливість. Таким чином, виявлені зміни кровотоку є пристосуванням до гіпоксичного ефекту атмосфери, який спостерігається за умов метеоциклону. Тому адекватними заходами профілактики підвищеної метеочутливості практично здорових осіб, які виконують інтенсивні розумові навантаження, доцільно вважати оптимальне забезпечення організму киснем, вітамінами, мікроелементами,

Таблиця 1. Стан регіонарного кровообігу головного мозку у практично здорових осіб за різних метеоумов

Показники регіонарного кровотоку головного мозку	Показники церебральної гемодинаміки при метеоситуації I типу		Показники церебральної гемодинаміки при метеоситуації III типу	
	M±m справа	M±m зліва	M±m справа	M±m зліва
Індекс пульсації				
ACI	1,04±0,03	1,07±0,04	1,14±0,04*	1,16±0,04*
AS	1,56±0,04	1,52±0,04	2,75±0,07*	2,57±0,07*
AV	1,24±0,02	0,87±0,03	1,35±0,05*	1,04±0,04*
AB	0,87±0,02		1,04±0,03*	
ACP	0,91±0,03	1,14±0,2	0,91±0,08	0,76±0,02*
Середня систолічна швидкість кровотоку				
ACC	4,73±0,14	4,37±0,12	5,19±0,17*	8,15±0,28*
ACI	2,55±0,08	2,59±0,07	2,99±0,10*	2,74±0,09*
AS	4,70±0,17	4,00±0,12	24,6±1,79*	8,57±0,35*
AV	3,49±0,11	3,03±0,11	5,25±0,20*	9,90±0,36*
AB	2,19±0,07		6,82±0,28*	
ACM	2,37±0,08	2,50±0,09	2,33±0,14	1,99±0,07*
ACP	2,26±0,07	2,43±0,08	2,23±0,21	2,08±0,06*
Кінцеводіастолічна швидкість кровотоку				
ACI	12,7±0,33	4,58±1,02	8,50±0,36*	4,48±0,96
AS	1,97±0,08	2,22±0,07	0,89±0,03*	0,97±0,04*
AV	1,51±0,05	1,96±0,07	4,60±0,21*	3,8±1,21
ACP	22,30±4,35	18,3±0,62	24,14±5,81	29,5±1,27*
Індекс циркуляторного опору				
ACM	0,58±0,06	0,54±0,01	0,53±0,11	0,49±0,01*
AB	0,50±0,01		0,54±0,02*	
ACP	0,56±0,05	0,56±0,01	0,55±0,12	0,46±0,01*

Примітка. * – (P<0,05) порівняно з метеоситуацією I типу.

поживними речовинами тощо. Доцільним буде застосування фізіотерапії, методик функціонального розвантаження організму, а також збагачення дієти адаптогенами.

За даними письмового опитування самооцінки психологічного стану при сприятливій і несприятливій погоді, були респонденти, які не вважали себе метеочутливими. Але проведені нами психофізіологічні обстеження практично здорових осіб [5] виявили при метеоциклоні у кожній людини хоча б найменші зміни – тривожності, автономної регуляції, регіонарного кровообігу, електричної активності головного мозку тощо.

Отже, метеофактори впливають на всіх, але для частини людей цей вплив не є екстремальним.

Проба з тестовим психоемоційним навантаженням показала різний рівень розумової працездатності в осіб з високим і низьким нейротизмом залежно від метеоумов (табл. 2).

За класифікацією авторів методики, реакція практично здорових обстежених на метеоциклон відповідає III класу психоемоційної стійкості, а саме стану психоемоційного напруження. При таких функціональних умовах адекватним засобом корекції рекомендується обрати фізіологічну раціоналізацію режиму праці і відпочинку [3].

Таблиця 2. Стан розумової працездатності обстежених при метеоситуації I і III типу

Показники	Результати обстежуваних з високим нейротизмом M±m		Результати обстежуваних з низьким нейротизмом M±m	
	Метеоситуація I типу	Метеоситуація III типу	Метеоситуація I типу	Метеоситуація III типу
Кількість опрацьованих знаків за хвилину	149,0±5,0	164,0±6,0*#	150,0±6,0	147,0±5,0*
Кількість помилок	4,4±0,5	5,2±0,4	4,7±0,6	5,5±0,7
Коефіцієнт розумової працездатності	65,5±1,0	54,2±1,1*#	60,8±2,3	48,7±2,1*

Примітки: * – (P<0,05) порівняно з метеоситуацією I типу; # – (P<0,05) порівняно з обстежуваними з низьким нейротизмом.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Висновки. Таким чином, за несприятливих метеоумов в організмі здорової людини розвивається каскад адаптаційних реакцій, котрі реалізуються шляхом модуляції функціонування півкуль головного мозку під впливом змінних латералізованих подразників біосфери і призводять до змін регіонарного кровотоку головного мозку, що відображується на психофізіологічному стані та рівні розумової працездатності. Дослідження механізмів розвитку метеотропних реакцій дозволяє рекомендувати практично здоровим особам надати перевагу засобам попередження метеотропних реакцій шляхом раціональної організації праці і відпочинку. До індивідуальних заходів про-

філактики підвищеної метеочутливості у практично здорових осіб можна зарахувати широковідомі методи киснетерапії, фізіотерапії, збагачення дієти вітамінами, мікроелементами і адаптогенами, а також методики функціонального розвантаження. При формуванні індивідуального динамічного стереотипу доцільно урахувати психофізіологічні особливості певної людини, зокрема рівень нейротизму.

Перспективи подальших досліджень. Подальша розробка методів індивідуальної профілактики підвищеної метеочутливості вимагає урахування вікових і типологічних, особливостей реактивності практично здорових осіб на несприятливі метеовпливи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бокша В.Г., Богуцкий Б.В. Медицинская климатология. – К.: Здоров'я, 1980. – 216 с.
2. Лущик У.Б. Основы методики ультразвуковой диагностики сосудов головного мозга. – Киев: МЧП НМЦУЗМД "Истина", 1997. – 107 с.
3. Решетюк А.Л., Бакалейникова В.Л. Методика экспресс-диагностики психо-эмоциональной устойчи-

вости человека // Физиология человека. – 1991. – Т.17, № 3. – С. 47-53.

4. Шток В.Н. Головная боль. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.

5. Вплив погоди на психофізіологічний стан здорових людей / С.Н. Вадзюк, Н.М. Волкова, М.М. Микула, В.Г. Церковнюк. – Тернопіль: Джура, 1998. – 147 с.

METEOTROPIC CHANGES OF REGIONAL BLOOD CIRCULATION IN BRAIN AND THEIR ADAPTIVE MEANING

N.M. Volkova

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Investigation of cerebral blood circulation in practically healthy people was conducted by means of transcranial ultrasonic scanning of vessels in comfortable and uncomfortable weather conditions. Evaluation of mental ability for work was performed in test with functional load by performing arithmetic calculations in time deficit and motivation to precision of work. In uncomfortable weather conditions the adaptive reaction of circulatory system was directed onto appropriate blood supply of brain tissue. This is a result of hypoxic effect of cyclonic weather. Peculiarities of psycho-emotional condition of healthy people while performing test mental loading in uncomfortable weather conditions require rational organizing regimen of work and rest. When organizing individual dynamic stereotype of activity, it is expediently to take into account psychological parameters, in particular, neurotism level.

KEY WORDS: meteotropic reactions, regional circulation, mental ability for work.

УДК 612.897 – 06:612,172

ОЦІНКА АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ НА ОСНОВІ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАЦІЙНОГО АНАЛІЗУ РИТМІВ СЕРЦЯ

©**О.С. Волошин, В.О. Яковлев, В.Д. Волошин*, С.І. Галантюк, І.Б. Чень, Н.І. Ярема**

*Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка, *Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

РЕЗЮМЕ. Наукова робота представляє результати досліджень функціональних особливостей автономної нервової системи в осіб з різними регуляторними впливами. Встановлено, що рівень функціонування автономної нервової системи, резерви автономної регуляції, адаптаційні можливості до умов середовища мають найкращі

характеристики в осіб з парасимпатотонічним статусом автономної нервової системи. Найнижчими досліджувані показники є в осіб з перевагою церебральних ерготропних і/або гуморально-метаболических впливів, що відповідає зниженим адаптаційними можливостям і супроводжується напруженістю регуляторних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, автономна нервова регуляція, електрокардіосигнал, інтервалограма.

Вступ. Аналіз варіабельності серцевого ритму вважають одним з найбільш сучасних та інформативних методів оцінки функціонального стану серцево-судинної системи, нервово-гуморальної регуляції та адаптаційних реакцій організму в цілому [4, 5, 9]. Суть цього методу полягає у розпізнаванні, реєстрації та вимірюванні часових інтервалів між R-R інтервалами електрокардіограми, побудові динамічних рядів кардіоінтервалів та наступному аналізу отриманих даних математичними методами.

Дослідження варіабельності серцевого ритму має важливе діагностичне та прогностичне значення. Показано зокрема, що існує зв'язок між частотою виникнення небезпечних для життя аритмій та підвищенням функціональної активності симпатичного або пригніченням парасимпатичного відділу автономної нервової системи [5, 7]. Варіаційний аналіз серцевих ритмів дозволяє виявляти індивідуальні особливості нейрогуморальної регуляції та характеристики загального функціонального стану організму. Ці дані широко використовують у сучасній кардіології з метою оцінки діяльності серця та характеристики автономних регуляторних впливів, прогнозування ризику виникнення аритмій.

Протягом останніх років доведено взаємозв'язок між функціональними особливостями автономної нервової системи та характеристикою серцевої діяльності [6, 8, 10, 11, 12, 13]. Роботу серцево-судинної системи справедливо вважають відображенням адаптаційних можливостей організму. Оцінка таких можливостей зазвичай пов'язана із труднощами, викликаними як різноманітністю методів дослідження, так і великим об'ємом фізіологічних показників.

Підвищенню об'єктивності та інформативності вивчення функціонального стану організму чи окремих органів сприяє використання сучасних цифрових апаратних методів дослідження. В основі таких методів лежить одночасна реєстрація багатьох показників з наступною математичною обробкою отриманих результатів за допомогою відповідних комп'ютерних програм, що дозволяє адекватно описувати досліджуваний об'єкт. В кінцевому рахунку опис характеристики функціональної системи здійснюється через аналіз її основних констант. Такий мультипараметричний аналіз спирається на математичну обробку інтервалограм як часову складову будь-якої вегетативної функції. У даному разі такою

інтервалограмою є електрокардіосигнал – зручна модель для отримання всієї повноти інформації про стан організму в цілому [1, 2, 3, 14]. Таким чином, аналіз варіабельності серцевого ритму є носієм основної інформації як про діяльність серцево-судинної системи, так і про стан регуляторних систем організму.

Мета дослідження – вивчення функціональних особливостей автономної нервової системи в осіб з різними регуляторними впливами.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження особливостей автономної регуляції здійснювали за допомогою приладу комплексної комп'ютерної діагностики "Омега-М", що призначений для мультипараметричного аналізу біологічних ритмів організму людини, виділених з електрокардіосигналу у широкій частотній смузі. Метод ґрунтується на фрактальній нейродинаміці – новій інформаційній технології аналізу біоритмологічних процесів. Використання "Омега-М" дозволяє визначити рівень і резерви серцево-судинної системи, автономної і центральної регуляції, а також оцінювати ступінь відхилення цих показників від норми. Зокрема, програма варіаційного аналізу ритмів серця дозволяє методами статистичного, часового та спектрального аналізів серцевого ритму характеризувати особливості автономної регуляції.

Обстежено 70 практично здорових осіб чоловічої і жіночої статі віком 18-20 років. Виміри здійснювали після 15-хвилинного відпочинку. Записи сигналів тривали 5 хв в положенні лежачи. На основі даних спектрального аналізу обстежених розділили на три групи: парасимпатотоніків (54,2 % від загальної кількості обстежуваних), симпатотоніків (32,9 %) і осіб з перевагою церебральних ерготропних впливів (12,9 %). Спектральний аналіз ґрунтується на фізичному перетворенні послідовності серцевих скорочень у спектр потужності коливань тривалості інтервалів R-R, які відповідають послідовності частот (у Гц), що характеризують динаміку ритмів серця. Результати спектрограми дозволяють визначити, які регуляторні впливи переважають в організмі: парасимпатичні, симпатичні або церебральні ерготропні і/або гуморально-метаболическі.

У своїй роботі ми досліджували такі показники: загальний рівень функціонування автономної нервової системи, рівень і резерви автономної регуляції, індекс напруження (ІН) регуляторних систем, показники моди (Мо).

Індекс напруження регуляторних систем відображує ступінь централізації управління серцевим ритмом, характеризує активність механізмів симпатичної регуляції і стан центрального контуру регуляції. Цей показник обчислюється на основі аналізу графіка розподілу кардіоінтервалів – варіаційної пульсограми і є дуже чутливим до посилення тону симпатичної нервової системи. Активація центрального контуру, посилення симпатичної регуляції під час психічних або фізичних навантажень має прояв у стабілізації ритму, збільшенні кількості однакової тривалості кардіоінтервалів і відображується у зростанні ІН у 1,5 – 2 рази, за умов значного навантаження (стенокардія, психічний стрес, недостатність кровообігу, гострий інфаркт міокарда) – у 5 – 10 разів. Мода – це значення R-R-інтервалів, що зустрічаються найчастіше, даний показник вказує на домінуючий рівень функціонування синусного вузла і найбільших значень досягає при ваготонії [3]. Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за Стьюдентом.

Результати й обговорення. Аналіз діаграми автономної регуляції показав, що в осіб із парасимпатотонічним автономним статусом рівень і резерви регуляції в середньому по групі становлять відповідно 89,6 % і 68,5 % при нормі від 60 % до 100 %. Слід відзначити, що ці показники, незалежно від статі, мають найбільші значення серед усіх обстежених (табл. 1). Нормальний рівень автономної регуляції і високі функціональні резерви

організму відзначено у 64,7 % осіб чоловічої статі та у 66,7 % осіб жіночої статі від загальної кількості обстежених цієї групи. Такі показники є свідченням оптимальної роботи систем регуляції і характерні для задовільної адаптації організму до умов середовища. Стан функціонального напруження, що супроводжує мобілізацію захисних механізмів, виявили у 23,5 % осіб чоловічої та в 19,0 % осіб жіночої статі. У цих обстежених, однак, немає відхилень у автономній регуляції, а функціональні резерви організму знаходяться в межах норми. Стан перенапруження регуляторних систем і зниження функціональних резервів організму, при якому адаптаційні захисні механізми є недостатніми, відзначено лише у 11,8 % осіб чоловічої та 14,2 % осіб жіночої статі (табл. 2).

За результатами гістограми встановлено, що показник моди у даної групи обстежуваних знаходиться в межах норми і становить в осіб чоловічої статі $865 \pm 117,1$, і дещо нижчий – $810 \pm 105,3$ – в осіб жіночої статі. Слід зазначити, що показники моди у цій групі є найвищими серед усього контингенту обстежених, що свідчить про відсутність домінування синусного вузла і схильність до ваготонії (табл. 3).

Показники індексу напруженості в осіб з парасимпатотонічним статусом автономної нервової системи виявились найнижчими серед усього контингенту обстежених: відповідно $64,4 \pm 35,5$ та $77,5 \pm 32,1$ у представників чоловічої і жіночої статі (див. табл. 3).

Таблиця 1. Показники автономної регуляції (%)

Рівень автономної регуляції	Особливості регуляторних впливів					
	Перевага парасимпатичних впливів		Перевага симпатичних впливів		Перевага церебральних ерготропних і гуморально-метаболических впливів	
	чоловіча	жіноча	чоловіча	жіноча	чоловіча	жіноча
Стать						
V1-рівень регуляції (Норма 60-100)	95,1	84,1	76,2	71,5	60,2	60,5
V2-резерви регуляції (Норма 60-100)	71,2	65,9	61,3	67,9	57,2	50,2

Таблиця 2. Рівень функціонування автономної нервової системи (кількість осіб)

Рівень автономної регуляції	Особливості регуляторних впливів					
	Перевага парасимпатичних впливів		Перевага симпатичних впливів		Перевага церебральних ерготропних і гуморально-метаболических впливів	
	чоловіча	жіноча	чоловіча	жіноча	чоловіча	жіноча
Стать						
Автономна регуляція відповідає нормі. Функціональні резерви високі	11	14	6	5	1	–
Автономна регуляція відповідає нормі. Функціональні резерви в нормі	4	4	4	2	1	1
Автономна регуляція в межах норми. Функціональні резерви нижче норми	2	3	3	3	1	3
Автономна регуляція порушена. Функціональні резерви низькі	–	–	–	–	2	–

Таблиця 3. Характеристика показників серцевої діяльності ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Особливості регуляції					
	Перевага парасимпатичних впливів		Перевага симпатичних впливів		Перевага церебральних ерготропних і/або гуморально-метаболических впливів	
	чоловіча	жіноча	чоловіча	жіноча	чоловіча	жіноча
Мода (М) Норма 700-900	865±117,1	810±105,3	854±119,2	730±118,5	700±169,7	780±48,4
Індекс напруженості (ІН) (Норма 10-100)	64,4±35,5	77,5±32,1	75,4±64,7	94,9±58,9	174,8±73,3	136,3±26,8

Рівень та резерви автономної регуляції у групі осіб-симпатотоніків відповідають межах норми і становлять в середньому відповідно 73,9 % та 64,6 % (табл. 1). Дослідження рівня функціонування автономної системи показало, що стан мінімального напруження виявляється лише у 46,1 % осіб чоловічої статі та 50 % осіб жіночої статі, що суттєво менше, ніж в осіб-парасимпатотоніків. Стан функціонального напруження, що свідчить про мобілізацію захисних механізмів організму, в тому числі підвищення активності симпато-адреналової системи та системи гіпофіз-надниркові залози, спостерігали у 20 % осіб жіночої статі і значно більше – 30,7 % – в осіб чоловічої статі, що перевищує відповідні показники у групі парасимпатотоніків. Стан перенапруження виявили у 23,2 % осіб чоловічої і у 30 % осіб жіночої статі, що удвічі більше, ніж в осіб з парасимпатотонічним автономним статусом (див. табл. 2).

Показники моди дещо нижчі відносно показників у попередній групі, однак залишаються в межах норми і становлять в осіб чоловічої статі 854±119,2, а у осіб жіночої статі лише 730,2±118,5 (табл. 3).

Показники індексу напруженості в обстежених із симпатотонічним автономним статусом є вищими порівняно з відповідними показниками у групі парасимпатотоніків, однак нижчими, ніж у групі осіб з перевагою церебральних/ або гуморальних впливів: відповідно 75,4±64,7 та 94,9±58,9 у представників чоловічої і жіночої статі (див. табл. 3).

Дослідження показників діаграми автономної регуляції показало, що у групі осіб з перевагою церебральних ерготропних/або гуморально-метаболических впливів, порівняно з іншими групами, найнижчі показники як рівня регуляції, так і резервів регуляції, відповідно: 60,4 % і 53,7 % (табл. 1). Аналіз рівня функціонування автономної системи в осіб цієї групи показав, що у 75 % осіб жіночої статі домінантним виявляється стан перенапруження, а у 40 % осіб чоловічої статі виявлена порушена автономна регуляція, що є свідченням недостатності адаптаційних за-

хисних механізмів організму. Що стосується показника моди, то його значення в осіб чоловічої статі відповідає нижній межі норми і становить в середньому 700±169,7, а в осіб жіночої статі дещо вище – 780±48,4 (табл. 3).

Індекс напруженості в осіб з перевагою церебральних ерготропних/або гуморально-метаболических впливів значно перевищує норму і має найбільші значення серед усього контингенту обстежених: відповідно 174,8±73,3 та 136,3±26,8 у представників чоловічої і жіночої статі (табл. 3).

Висновки. 1. В результаті варіаційного аналізу ритмів серця встановлено, що значення рівня і резервів автономної регуляції та рівня функціонування автономної нервової системи є найкращими у групі осіб з парасимпатотонічним статусом автономної нервової системи. Це свідчить про те, що потенційно ці особи мають найкращі адаптаційні можливості до умов середовища при мінімальному напруженні регуляторних систем. Найнижчими досліджувані показники виявились у групі осіб з перевагою церебральних ерготропних і/або гуморально-метаболических впливів, що супроводжується зниженою регуляторних систем. 2. Спостерігається залежність між схильністю до ваготонії (показники моди) та значеннями індексу напруженості – чим більша схильність до ваготонії, тим менший показник напруженості. При цьому чоловіча стаття має більші показники моди і менші значення індексу напруженості порівняно з жіночою статтю. Така залежність спостерігається у парасимпатотоніків і симпатотоніків, тоді як в осіб з перевагою церебральних або гуморальних впливів картина розподілу показників між статтями протилежна – особи жіночої статі мають менші показники індексу напруженості і вищі показники моди.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення функціональної характеристики автономної нервової системи та серцевої діяльності є частиною комплексного дослідження з метою об'єктивізації оцінки адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Зокрема, викорис-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики тання аналізу варіабельності серцевого ритму дозволяє отримати високоінформативні кількісні характеристики рівня функціонування автономної регуляції, що підвищує обґрунтованість діагностики вегетативних дисфункцій і ступінь індивідуалізації заходів їх корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения <http://www.ecg.ru/books/book03/content.shtml>
2. Богданова Э.А., Кутерман Э.М., Платонова А.А. Типологические особенности структуры сердечного ритма здорового человека // В кн.: Теория и практика автоматизации электрокардиографических и клинических исследований. – Каунас, 1981. – С. 181.
3. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Институт медико-биологических проблем, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Научно-исследовательская лаборатория “Динамика”. – Москва, Санкт-Петербург, 2002. – 27 с.
4. Галеев А.Р., Игишева Л.Н., Казин Э.М. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6-16 лет // Физиология человека. – 2002. – Т.28, № 4. – С. 54-58.
5. Коваленко С.О., Кудій Л.І., Каленіченко О.В. Вариабельність серцевого ритму у людей з різною частотою дихання // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 43-47.
6. Коркушко О.В., Писарук А.В. Суточные ритмы вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему при старении // Пробл. старения и долголетия. – 1999. – Т. 8, №1. – С. 3-8.
7. Вариабельность ритма сердца у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца пожилого возраста / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневська, Ю.Н. Чеботарева http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2002/5/korkushko.htm.
8. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31-39.
9. Поддубная Е.П. Комплексная оценка адаптационных возможностей организма у детей на основе показателей реактивности сердечно-сосудистой системы и характеристик ЭЭГ // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2006. – V. 38, №1. – С. 72-81.
10. Суликовская О.В., Майданник В.Г. Жизнеугрожающие аритмии у детей с вегетативными дисфункциями // Матеріали ІХ Конгресу педіатрів Росії “Актуальные проблемы педиатрии” (Москва, 10-12 февраля 2004 г.). – Вопросы современной педиатрии. – Т. 3 (приложение №1). – С. 262.
11. Современная структура нарушений ритма у детей с вегетативными дисфункциями / О.В. Суликовская, В.Г. Майданник, Л.П. Глебова и др. // Матеріали конгресу педіатрів з міжнародною участю “Ребенок и общество: проблемы здоровья, воспитания и образования” (Киев, 22-25 октября 2001 г.). – К., 2001. – С. 99.
12. Суліковська О.В. Можливості холтеровського моніторингу електрокардіограми та аналіз варіабельності ритму серця у дітей з вегетативними дисфункціями: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Київ, 2005.
13. Суліковська О.В., Майданник В.Г. Дослідження варіабельності ритму серця у дітей з вегетативними дисфункціями // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 6. – С. 13-17.
14. Ярилов С.В. Физиологические аспекты новой информационной технологии анализа биофизических сигналов и принципы технической реализации / Российская военно-медицинская академия, Научно-исследовательская лаборатория “ДИНАМИКА”. – Санкт-Петербург, 2001. – 47 с.

ESTIMATION OF AUTONOMOUS REGULATION ON THE BASIS OF INDEXES OF VARIATION ANALYSIS OF HEART RHYTHMS

O.S. Voloshyn, V.O. Yakovlev, V.D. Voloshyn*, S.I. Halantiuk, I.B. Chen, N.I. Yarema

*Ternopil National Pedagogical University by Volodymyr Hnatiuk, *Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. The advanced study represents the results of researches of functional features of autonomic nervous system at people with the various regulatory effects. It has been revealed that the people with parasympathotonic status of autonomic nervous system are characterized with the best indices of level of the autonomic nervous system functioning, reserves of autonomous regulation and adaptative possibilities to the environment conditions. People with advantage of cerebral ergotropic and/or humoral-metabolic influencings have lower explored indices which testify to mionectic adaptative possibilities and they are combined with tension of regulatory systems.

KEY WORDS: variability of cardiac rhythm, autonomous nervous regulation, electric cardiac signal, intervalogram.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІМФАДЕНЕКТОМІЮ ПРИ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

©О.О. Галай*, Б.Т. Білинський**, Ю.М. Стернюк**

*Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Проведено аналіз лікування 55 хворих на рак щитоподібної залози, які знаходилися на лікуванні у Львівському онкоцентрі. Тироїдектомія виконана в усіх пацієнтів. При проведенні планового гістологічного дослідження у 36 пацієнтів верифікована папілярна форма раку, у 17 – фолікулярна, в однієї пацієнтки – медулярний рак і в одному випадку – недиференційований. Різні типи лімфаденектомій виконано у 35 хворих; у 9 – операція Крайля і у 11 – центральна лімфодисекція, при якій у чотирьох пацієнтів не було виявлено метастазів у лімфатичні вузли. Діагностика ураження лімфатичних вузлів шиї відіграє важливу роль при визначенні прогнозу основного захворювання і виборі методу лікування.

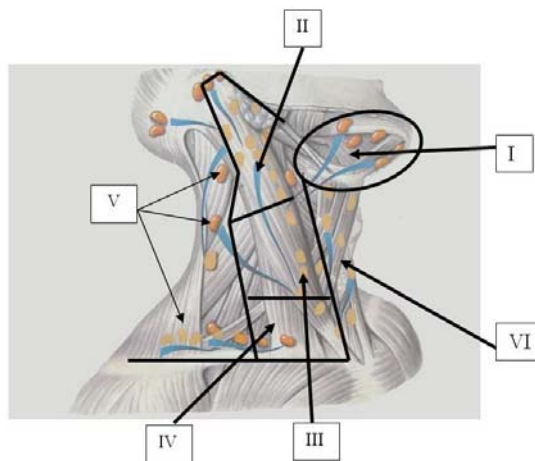
КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак щитоподібної залози, метастази в регіонарні лімфовузли, оперативне лікування.

Вступ. Рак щитоподібної залози – актуальна проблема сучасної клінічної онкології. Так, в Україні частка раку щитоподібної залози складає 2,2–2,7 % від усієї онкопатології, що виявляється [3]. Незважаючи на доступність щитоподібної залози (ЩЗ) для огляду і пальпації, захворюваність на рак продовжує збільшуватися, а смертність до року складає 9,3 % [5]. Для раку щитоподібної залози характерною є наявність метастазування в регіонарні лімфовузли, яке на момент первинного обстеження виявляється у 65 % хворих. При цьому, окрім ураження клітковинних прошарків на шиї, у 56,8 % і 47,3 % пацієнтів виявляють загрудинні і паратрахеальні метастази відповідно. Можливість адекватного видалення клітковини середостіння через шийний доступ традиційним методом технічно досить складна [6]. Для більш повної медіастинальної лімфодисекції були запропоновані додаткові доступи: поздовжня або “Г”-подібна стернотомія, або розсічення ключиці, але в зв’язку з травматичністю доступів вони не отримали особливого поширення. Проблема ранньої діагностики раку щитоподібної залози та виявлення регіонарних метастазів залишається невиршеною і актуальною. Серед методів діагностики регіонарних метастазів при патології голови та шиї особливе місце займає ультразвукове дослідження (УЗД) [6, 7]. Основна перевага методу полягає в доступності та ефективності, що дає можливість виявити метастази розміром до 1 см і після проведення прицільної біопсії віддиференціювати їх від перифокально змінених вузлів, які можуть зустрічатися при різній інфекційній патології ротової порожнини та на шиї [3, 4].

Мета дослідження – охарактеризувати і оцінити різні типи лімфодисекцій при раку щитоподібної залози.

Матеріал і методи дослідження. Проведено аналіз лікування 55 хворих з папілярним,

фолікулярним, медулярним та недиференційованим раком щитоподібної залози, які знаходилися на лікуванні у Львівському онкоцентрі. Серед них було 46 жінок (83,6 %) і 9 чоловіків (16,4 %). Вік хворих складав від 23 до 79 років. З метою виявлення ураження лімфатичних вузлів усім хворим проводили ультразвукове дослідження шиї. Зона обстеження – від лінії нижньої щелепи, защелепових ямок вниз до ключиці, включаючи всі трикутники шиї з основними групами лімфатичних вузлів, які поділяють на 6 рівнів – відображено на рисунку 1.



I – підборідні та підщелепні	IV – каудальноюгулярні
II – краніоюгулярні	V – задньошийні та надключичні
III – медіоюгулярні	VI – передгортанні і передтрахеальні

Рис. 1. Рівні лімфатичних вузлів на шиї (класифікація Robbins [11]).

Результати й обговорення. У 55 хворих була виконана тироїдектомія, з них – у 11 тироїдектомія завершення, в зв’язку з тим, що під час доопераційної аспіраційної біопсії і навіть при проведенні інтраопераційного гістологічного ек-

спрес-дослідження діагноз раку спочатку не був встановлений. При проведенні планового гістологічного дослідження у 36 пацієнтів верифікована папілярна форма раку, у 17 – фолікулярна, в однієї пацієнтки – медулярний рак і в одному випадку – недиференційований. Різні типи лімфаденектомій виконано у 35 хворих; у 9 – операція Крайля і у 11 – центральна лімфодисекція, при якій у чотирьох пацієнтів не було виявлено метастазів у лімфатичні вузли. При УЗД дослідженні для метастазів раку щитоподібної залози була характерною наявність у структурі дрібних включень підвищеної інтенсивності. Частіше зустрічалось дифузне розподілення судин без наявності периферичного кровоплину. Для незмінених лімфатичних вузлів характерною була наявність в структурі поодиноких судин, а при виявленні в структурі декількох судин їх розподіл, як правило, був рівномірним від воріт до периферії, тоді як метастатичне ураження лімфатичних вузлів характеризувалося хаотично розташованими хвилеподібними судинами. Особливості розподілу судин у структурі лімфатичних вузлів послужили важливою прикметою в диференціації метастатично уражених лімфовузлів від незмінених [2, 4].

Базовим методом лікування хворих на РЩЗ є хірургічний з врахуванням особливостей гістологічної структури.

Диференційований РЩЗ.

Загальноприйнятим стандартом лікування диференційованих форм РЩЗ є тироїдектомія з центральною лімфодисекцією шиї (винятком є лише папілярний рак I стадії (T1) за відсутності мультицентричного росту і віку пацієнта до 45 років). На користь такого радикального підходу у разі диференційованого раку говорять такі обставини:

1. Виключення можливості мультифокального росту пухлини.
2. Профілактика можливого рецидиву.
3. Профілактика можливої анапластичної трансформації первинно-диференційованих мікроскопічних залишків пухлини.
4. Можливість використовувати тироглобулін як маркер пухлинного росту.
5. Можливість застосовувати для діагностики і лікування радіоактивний йод.

Найефективнішим способом лікування віддалених метастазів диференційованого РЩЗ є радіойодтерапія (за винятком можливих випадків хірургічного втручання.) Передумовою застосування радіойодтерапії є повна абляція тканини ЩЗ.

Медулярний рак.

Незалежно від форми медулярного раку обов'язковою є тироїдектомія з адекватною лімфаденектомією. З огляду на значну негативну роль

уражених лімфатичних вузлів за даної форми раку хірургія її має значно агресивніший характер. При відсутності даних про ураження лімфатичних вузлів вона включає обов'язкову центральну та профілактичну дисекції. Біохімічне підтвердження наявності С-клітинної гіперплазії в процесі скринінгу сімейного медулярного раку є абсолютним показанням до тироїдектомії з центральною дисекцією [1, 8, 9, 10].

Недиференційований рак.

Незважаючи на вкрай несприятливий прогноз при недиференційованому РЩЗ, інколи вдається макроскопово радикально видалити пухлину. У разі інфільтративного росту з поширенням на гортань, трахею, стравохід видалення щитоподібної залози з пухлиною є неможливим, хоча від різноманітних циторедуктивних та паліативних операцій, включаючи лімфаденектомію, відмовлятися недоцільно, якщо це сприятиме декомпресії органа і покращенню загального стану хворого.

Існують різні типи лімфатичних дисекцій, які проводяться у хворих на рак щитоподібної залози залежно від конкретної клінічної ситуації. Загалом виділяють такі різновидності лімфодисекцій.

Центральна дисекція лімфовузлів шиї. Вона передбачає системне видалення передгортанних, передтрахеальних, паратироїдних та паратрахеальних лімфатичних вузлів вздовж поворотного нерва, що відповідає VI рівню за Robbins [11]. Центральна дисекція виконується з технічних міркувань профілактично у межах мобілізації ЩЗ.

Функціональна дисекція – це системне видалення клітковини з лімфатичними вузлами від основи черепа до ключиці зі збереженням внутрішньої яремної вени і кивального м'яза.

Модифікована радикальна дисекція. Цей вид дисекції аналогічний до попереднього, але передбачає додаткову резекцію внутрішньої яремної вени у зв'язку з технічною складністю збереження її цілісності.

Радикальна дисекція передбачає видалення клітковини з лімфатичними вузлами від основи черепа до ключиці включно з резекцією внутрішньої яремної вени, поверхневих і глибоких м'язів, включаючи кивальний м'яз і підщелепову слинну залозу (операція Крайля).

Профілактична лімфодисекція – це профілактичне видалення клітковини з лімфатичними вузлами від основи черепа до ключиці, яке без проведення експрес-гістологічного дослідження показано лише при медулярній формі раку.

Висновки. 1. Загальноприйнятим стандартом хірургічного лікування будь-якого гістологічно верифікованого РЩЗ є тироїдектомія з лімфодисекцією в необхідному об'ємі (за винят-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики окремих випадків у хворих з папілярною формою раку).

2. Ультразвукове дослідження лімфатичного апарату шиї є обов'язковим у хворих з підозрою чи вже встановленим раком щитоподібної залози.

3. Своєчасна діагностика ураження лімфатичних вузлів шиї – один з основних факторів

визначення прогнозу основного захворювання і методу його лікування.

Перспективи подальших досліджень. В перспективі планується оптимізувати підходи до ранньої діагностики і лікування метастатичного ураження лімфатичних вузлів у хворих з пухлинами голови і шиї (рак слизової порожнини рота, ротоглотки, гортані і щитоподібної залози).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко Н.І., Павловський М.П., Дуда О.Р. Медулярний рак щитоподібної залози // Проблеми ендокринної патології. – 2003. – № 1. – С.3–6.

2. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. Заболевания щитовидной железы. – М., 1995. – 25 с.

3. Онкологічні захворювання в Україні 1993–2000 рр. – Київ, 2004. – С. 17.

4. Припачкина А.П. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике опухолей щитовидной железы: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1997. – 26 с.

5. Рак в Україні: бюлетень національного канцерреєстру України. – 2007. – № 8. – С. 55–56.

6. Хірургічна тактика та особливості лімфаденектомії за раку щитоподібної залози / Ю.М. Стернюк, Б.Т. Білинський, О.О. Галай та ін. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 61–66.

7. Діагностика, лікування, спостереження та реа-

білітація хворих на рак щитоподібної залози / Ю.М. Стернюк, Б.Т. Білинський, О.О. Галай та ін. // Методичні рекомендації. – Львів–Відень, 2005. – 47 с.

8. Giuffrida D., Ferrau F., Bordonaro R. et al. Medullary carcinoma of the thyroid: diagnosis and therapy. [Review] // Clinica Terapeutica. – 2000. – № 151(1). – P. 29–35.

9. Adams S., Baum R.P. Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors. [Review] [82 refs] // Quarterly Journal of Nuclear Medicine. – 2000. – № 44(1). – P. 59–67.

10. Learoyd D.L., Messina M., Zedenius S.I., Robinson B.G. Molecular genetics of thyroid tumors and surgical decision-making // World Journal of Surgery. – 2000. – № 24(8). – P. 923–933.

11. Robbins K.T., Mediana J.E., Wolfe G.T. et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy Committee for Head and Neck Surg. – 1991. – P. 117 – 601.

MODERN VIEW OF THE LYMPH NODE DISSECTIONS IN PATIENTS WITH THYROID CANCER

O.O. Halay*, B.T. Bilynskyi, U.M. Sterniyuk****

*Lviv State Regional Oncological Diagnostical and Medical Center

**Lviv State Medical University by Danylo Halytsky

SUMMARY. We analyzed the treatment of 55 patients with thyroid cancer that were managed in the Lviv Cancer Center. All patients were treated with thyroidectomy. Routine pathological examination revealed papillary cancer in 36 patients, follicular – in 17 patients, medullary cancer – in 1, and undifferentiated – in 1 patient. Various types of lymph node dissections were performed in 35 patients; 9 radical neck dissections and 11 central neck dissections. Diagnosis of involved cervical lymph nodes plays an important role in determining the prognosis of cancer and planning treatment.

KEY WORDS: thyroid cancer, lymph node metastases, surgical treatment.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ НА ТЛІ ТЕРМІЧНОГО ОПІКУ ШКІРИ

© А.А. Гудима, О.Я. Зятковська

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Після моделювання механічної травми, опіку та їх поєднання відмічається істотне зниження показників жовчовидільної функції печінки, характер якого залежить від виду патогенного чинника. Після механічної травми відмічається стрімке зниження досліджуваних показників на 1 добу спостереження. В подальшому на 3 добу за величиною швидкості жовчовиділення настає відносна стабілізація, проте продовжують знижуватися швидкості виділення загальних жовчних кислот і прямого білірубину з наступною стабілізацією на 7 добу. Для опечених тварин характерним є поступове зниження швидкості жовчовиділення, екскреції загальних жовчних кислот і прямого білірубину з 1 до 7 днів після травми. Ступінь зниження досліджуваних показників та тлі опіку суттєво переважав аналогічний після механічної травми. На тлі комбінованої травми показники функціональної активності печінки досягали мінімальних величин вже на 1 добу після травмування з наступною відносною стабілізацією. Інтенсивність їх зниження була статистично достовірно більшою, ніж після механічної травми і опіку.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: механічна травма, опік, комбінована травма, функція печінки.

Вступ. Лікування постраждалих з комбінованою травмою відноситься до найскладніших проблем сучасної медицини. Для неї характерним є нашарування патогенетичних механізмів ураження різних за походженням екстремальних чинників, які взаємно посилюють один одного і створюють вкрай несприятливі умови для виживання [13, 14]. Частота комбінованих травм, зокрема механічної і термічної, останніми роками стрімко зростає, тому питання запобігання травматизму, розробка стандартів надання медичної допомоги на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах мають вагомий медико-соціальний значення [6, 10].

На тлі термічного опіку шкіри завдяки потужному інтероцептивному впливу, викиду медіаторів запалення, ендотоксемії відмічається системний патогенний вплив на організм [1, 5, 16]. Однак є небагато публікацій, в яких би вирізнялися патогенетичні особливості впливу опікової рани на перебіг тяжкого механічного ураження, не розроблено є експериментальна модель для корекції опіку шкіри в умовах тяжкої механічної травми.

Мета дослідження – розробити експериментальну модель і з'ясувати особливості перебігу механічної травми на тлі термічного опіку шкіри.

Матеріал і методи дослідження. В експериментах використано 60 нелінійних білих щурів-самців масою 170-180 г. Прототипом моделі політравми послужила методика [11], яка передбачала перелом стегнової кістки, кровотечу зі стегнової вени і введення автокрові у паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини. Прототипом опіку шкіри III А-Б ступеня 9-10 % поверхні тіла було використано методику [17] у нашій модифікації, відповідно до якої в умовах ефірного знечулення до

депільованої поверхні шкіри спини прикладали мідну пластину площею 28 см², попередньо занурену в кип'ячу воду не менше 10 хв. Критерієм системного впливу на стан внутрішніх органів стала жовчовидільна функція печінки, яка чутливо реагує на будь-які негативні впливи зовнішнього середовища [2]. У першій дослідній групі моделювали політравму, у другій – політравму поєднували із термічним опіком шкіри. У дослідних групах використано по 18 тварин. Контрольну групу склали 6 тварин, яких тільки вводили в ефірний наркоз і проводили епіляцію шкіри спини. Жовчовидільну функцію вивчали відповідно до рекомендацій [7]. Її виконували у підгрупах по 6 тварин в обох дослідних групах на 1, 3 і 7 доби після моделювання травми. Підтіопентало-натрієвим наркозом (60 мг на кілограм маси тіла) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і здійснювали забір жовчі протягом 1 год. У жовчі визначали концентрацію загальних жовчних кислот, холестеролу, загального білірубину і його прямої фракції. На основі одержаних результатів розраховували швидкість жовчовиділення, а також швидкість екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Одержаний цифровий матеріал піддавали статистичній обробці. Достовірність відмінностей у групах порівняння з'ясовували на основі критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Як видно з рис. 1, на тлі модельованих травматичних ушкоджень відмічалось істотне зниження швидкості жовчовиділення порівняно з контрольною групою. Так, в умовах травми через 1 добу цей показник зменшувався на 16,3 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 19,1 % ($p < 0,01$), через 7 днів – на 28,4 % ($p < 0,001$). Слід відмітити, що через 7 днів швидкість жовчовиділення виявилася статистично достовірно меншою, ніж на 1 і 3 доби спостереження (відповідно на 14,4 і 11,5 %, $p < 0,05$).

Через 1 добу після опіку досліджуваний показник зменшувався порівняно з контрольною групою на 12,6 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 34,4 % ($p < 0,001$), через 7 – на 45,6 % ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу той факт, що інтенсивність зни-

ження швидкості жовчовиділення на тлі опіку була більш виражена, ніж після механічної травми, у зв'язку з чим цей показник на 3 добу виявився істотно меншим, ніж на 1, а на 7 добу – достовірно меншим, ніж на 1 і 3 доби спостереження ($p < 0,05$).

Зовсім іншим був характер зменшення швидкості жовчовиділення після комбінованої травми (рис. 2-4). Практично через 1 добу показник досягав мінімального рівня ($1,22 \pm 0,06$) $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, що виявилось на 43,2 % меншим від контролю, і в подальшому знижувався незначно: відповідно на 46,0 і 49,8 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи величини досліджуваного показника між дослідними групами в день спостереження (табл. 1), з'ясувалося, що у випадку комбінованої травми швидкість жовчовиділення була статистично достовірно меншою, порівняно із групою тварин, в яких моделювали механічну травму в усі дні спостереження ($p_{1-3} < 0,001$). Порівнюючи даний показник між групами з комбінованою травмою і опіком, встановлено статистично достовірні відмінності тільки на 1 і 3 дні спостереження ($p < 0,001$). На 7 день істотних відмінностей між групами порівняння не спостерігалось.

Закономірність зниження швидкості екскреції загальних жовчних кислот була аналогічною, як і швидкості жовчовиділення. Звертає на себе більший ступінь зниження досліджуваного показника. Так, на тлі травми через 1 добу він був меншим порівняно з контрольною групою на 54,4 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 62,8 % ($p < 0,001$), через 7 днів – на 61,3 % ($p < 0,001$). В умовах опіку зниження складало відповідно 38,8, 61,7 і 72,8 % ($p < 0,001$). На тлі комбінованого ураження – відповідно на 76,9, 81,6 і 85,8 % ($p < 0,001$). На 3 добу спостереження в усіх дослідних групах рівень досліджуваного показника був статистично достовірно меншим, ніж на 1 добу спостереження ($p < 0,05$). На 7 добу на тлі опіку і комбінованої травми швидкість екскреції загаль-

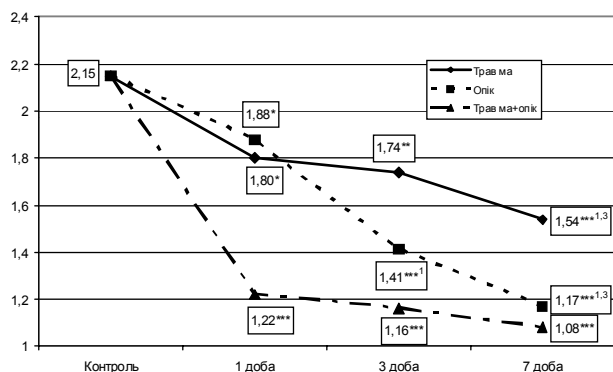


Рис. 1. Динаміка швидкості жовчовиділення ($\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$) під впливом комбінованої (механічної і термічної) травми. Тут і на інших рисунках: * – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); ¹ – відмінність порівняно з 1 добою спостереження статистично достовірна ($p \leq 0,05$); ³ – відмінність порівняно з 3 добою спостереження статистично достовірна ($p \leq 0,05$).

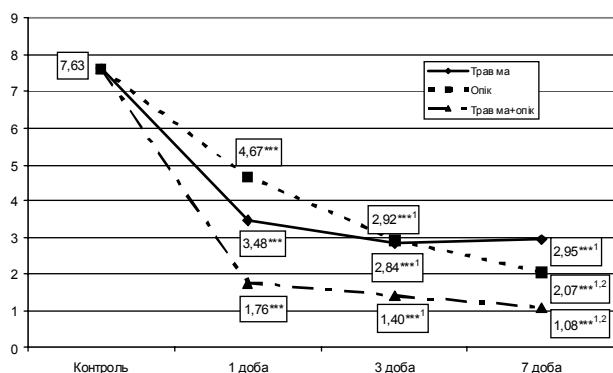


Рис. 2. Динаміка швидкості екскреції загальних жовчних кислот ($\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) під впливом комбінованої (механічної і термічної) травми.

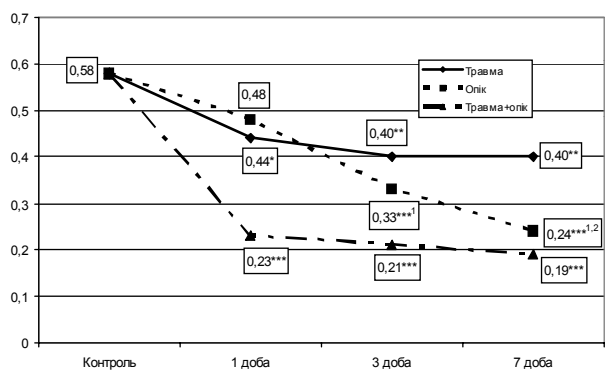


Рис. 3. Динаміка швидкості екскреції холестеролу ($\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) під впливом комбінованої (механічної і термічної) травми.

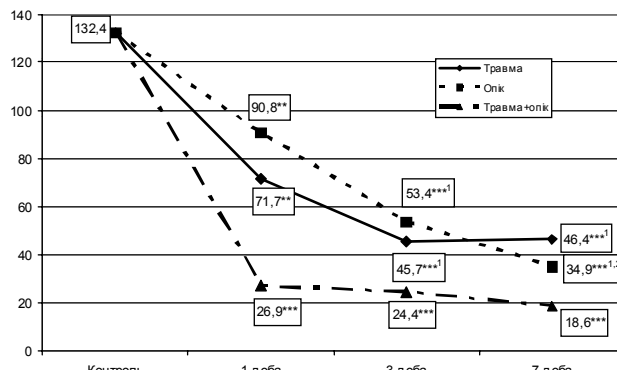


Рис. 4. Динаміка швидкості екскреції прямого білірубину ($\mu\text{моль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) під впливом комбінованої (механічної і термічної) травми.

Таблиця 1. Достовірність відмінностей між показниками дослідних груп у день спостережень

Показник	День спостережень	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Швидкість жовчовиділення	Перший	>0,05	<0,001	<0,001
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот		<0,01	<0,001	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу		>0,05	<0,001	<0,001
Швидкість екскреції прямого білірубіну		<0,05	<0,001	<0,001
Швидкість жовчовиділення	Третій	<0,01	<0,001	<0,01
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот		>0,05	<0,001	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу		<0,01	<0,001	<0,001
Швидкість екскреції прямого білірубіну		>0,05	<0,01	<0,01
Швидкість жовчовиділення	Сьомий	<0,001	<0,001	>0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот		<0,001	<0,001	<0,001
Швидкість екскреції холестеролу		<0,001	<0,001	<0,05
Швидкість екскреції прямого білірубіну		<0,10	<0,001	<0,01

Примітки: p₁₋₂ – достовірність відмінностей між показником груп з політравмою і опіком; p₁₋₃ – з політравмою і комбінацією політравма + опік; p₂₋₃ – з опіком і комбінацією політравма + опік.

них жовчних кислот виявилася істотно меншою, ніж на 1 і 3 доби спостереження (p<0,05). Після механічної травми даний показник був меншим на 3 і 7 доби спостереження тільки порівняно з 1 добою (p<0,05).

Порівнюючи величину швидкості екскреції загальних жовчних кислот між групами (табл. 1), з'ясувалося, що у перший день спостережень рівень досліджуваного показника був статистично достовірно меншим на тлі комбінованої травми, порівняно з іншими групами спостереження (p₁₋₃<0,001, p₂₋₃<0,001), в також у групі з механічною травмою, порівняно з опіком (p₁₋₂<0,001). На 3 добу стосовно групи з комбінованою травмою ситуація склалася аналогічно, проте відмінностей між групами з механічною травмою і опіком не спостерігалось. На 7 добу спостереження після комбінованої травми величина швидкості жовчовиділення продовжувала залишатися статистично достовірно нижчою, порівняно з іншими групами спостереження (p₁₋₃<0,001, p₂₋₃<0,001), проте рівень цього показника на тлі опіку ставав істотно меншим, ніж після травми (p₁₋₂<0,001).

Особливості реагування швидкості екскреції холестеролу були такими. На тлі механічної травми через 1 добу величина досліджуваного показника порівняно з контрольною групою статистично достовірно зменшувалася – на 24,1 % (p<0,05) і в подальшому залишалася практично на такому ж рівні. Після опіку цей показник через 1 добу знижувався на 17,2 %, проте результат істотно не відрізнявся від контрольної групи (p>0,05). На 3 добу інтенсивність його зниження склала 43,1 %, а на 7 – 58,6 %, що виявилось статистично достовірно меншим, ніж у контролі

(p<0,001), а також порівняно з попередніми термінами спостереження (p<0,05). Після комбінованої травми швидкість екскреції холестеролу знижувалася до мінімального рівня вже через 1 добу – на 60,3 % і в подальшому змінювалася незначно.

Порівнюючи досліджуваний показник між дослідними групами відповідно до днів спостереження (табл. 1), вияснилося, що через 1 добу істотних відмінностей між групами, в яких моделювали механічну травму й опік, не було. Разом з тим після комбінованої травми рівень досліджуваного показника був статистично достовірно меншим, ніж в решти груп порівняння (p₁₋₃<0,001, p₂₋₃<0,001). На 3 добу швидкість екскреції холестеролу в опечених тварин ставала суттєво меншою, порівняно із групою, в якій моделювали саму механічну травму (p₁₋₂<0,01). На тлі комбінованої травми рівень досліджуваного показника був найнижчим (p₁₋₃<0,001, p₂₋₃<0,001). На 7 добу спостереження співвідношення між показниками виявилось аналогічним.

Швидкість виділення прямого білірубіну виявилася теж досить чутливим показником в умовах модельованих травматичних ушкоджень. На тлі механічної травми вже через 1 добу рівень цього показника зменшився на 45,8 % (p<0,01), на 3 і 7 – відповідно на 65,4 і 65,0 % (p<0,001), що було статистично достовірно меншим, порівняно з 1 добою спостереження (p<0,05). В опечених тварин через 1 добу швидкість екскреції прямого білірубіну зменшувалася на 31,4 % (p<0,01), через 3 доби – на 59,7 % (p<0,001), на 7 добу – на 73,6 % (p<0,001). На 3 і 7 дні спостереження в цій групі відмічалася істотна відмінність досліджуваного показника порівняно з попередніми тер-

мінами спостереження ($p < 0,05$). Після комбінованої травми через 1 добу швидкість екскреції прямого білірубину знижувалася на 79,8 % і в подальшому змінювалася не істотно.

Порівнюючи досліджуваний показник у дослідних групах у дні спостережень, було встановлено (табл. 1), що через 1 добу відмінностей за величиною швидкості екскреції прямого білірубину у групах, в яких моделювали механічну травму і опік, не спостерігалось ($p_{1,2} > 0,05$). Після моделювання комбінованої травми рівень досліджуваного показника був статистично достовірно меншим порівняно з іншими групами порівняння ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Така ж закономірність спостерігалася й на 3 і 7 дні спостереження.

Одержані результати свідчать про те, що після механічної травми відмічається стрімке зниження досліджуваних показників вже на 1 добу спостереження. Ці дані, очевидно, зумовлені патогенними механізмами самої травми: циркуляційною гіпоксією, переломом стегна [9]. В подальшому на 3 добу за величиною швидкості жовчовиділення настає відносна стабілізація, обумовлена, ймовірно, активацією компенсаторних механізмів, проте на 7 добу цей показник знижується ще більше. Цей результат, вірогідно, пов'язаний з розвитком ендогенної інтоксикації, обумовленої введенням автокрові, імунними порушеннями, які мають місце в цей термін після травмування, набряком перипортальних просторів, розвитком холестазу [5, 16]. Динаміка швидкостей виділення загальних жовчних кислот і прямого білірубину була дещо відмінною. Відмічалось істотне зниження цих показників впродовж 1 і 3 діб з наступною стабілізацією. Можна припустити, що механізми утворення загальних жовчних кислот і прямого білірубину, які пов'язані з функціональним станом ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів, високочутливі до найменших відхилень в життєдіяльності цілісного організму. До 7 доби, ймовірно, досягають певного розвитку компенсаторні механізми, спрямовані на відновлення діяльності мітросомальної системи гепатоцитів, яка метаболізує екзо- і ендотоксини [16].

В опечених тварин порушення функціонального стану печінки відбувалося поступово з найбільшими відхиленнями на 7 добу спостереження. Очевидно, що формування цих змін пов'язане із загальними закономірностями та етапністю перебігу опікової травми, що відповідає даним [3], в яких відмічалися найбільші структурні порушення в експериментальних тварин з опіком 10 % площі поверхні шкіри III А-Б ступеня саме на 7 добу спостереження.

В умовах комбінованої травми загальною закономірністю було досягнення максимальних

відхилень вже на 1 добу спостереження з подальшою стабілізацією досліджуваних показників. Одержані дані, очевидно, зумовлені на шаруванням патогенних механізмів механічної травми й опіку і є проявом синдрому взаємного обтяження [8, 12, 15]. Відносна стабілізація досліджуваних показників впродовж 3 і 7 діб спостереження, очевидно, зумовлена особливістю організму лабораторних білих щурів, в яких генетично виражені потужні компенсаторні механізми. Можна припустити, що у випадку низьких резервних можливостей життєдіяльність організму, підданого тяжкій комбінованій травмі, впродовж 1-7 діб знаходиться у вкрай невизначеному стані, який вимагає медикаментозної корекції тих компенсаторних механізмів, які в даного організму є ослабленими в силу геонотипічних особливостей чи ситуативних обставин. Це припущення націлює на необхідність індивідуалізованого підходу до корекції тяжкої комбінованої травми, а також дозволяє пояснити, чому при подібному ступені ураження в клінічних умовах смертність і розвиток тяжких ускладнень є вкрай варіативними [4].

Висновки. 1. Після моделювання механічної травми, опіку та їх поєднання відмічається істотне зниження показників жовчовидільної функції печінки, характер якого залежить від виду патогенного чинника.

2. Після механічної травми відмічається стрімке зниження досліджуваних показників на 1 добу спостереження. В подальшому на 3 добу за величиною швидкості жовчовиділення настає відносна стабілізація, проте продовжують знижуватися швидкості виділення загальних жовчних кислот і прямого білірубину з наступною стабілізацією на 7 добу.

3. Опеченим тваринам характерним є поступове зниження швидкості жовчовиділення, екскреції загальних жовчних кислот і прямого білірубину з 1 до 7 днів після травми. Ступінь зниження досліджуваних показників та тлі опіку суттєво переважав аналогічний після механічної травми.

4. На тлі комбінованої травми показники функціональної активності печінки досягали мінімальних величин вже на 1 добу після травмування з наступною відносною стабілізацією. Інтенсивність їх зниження була статистично достовірно більшою, ніж після механічної травми і опіку.

5. Показники функціонального стану печінки є чутливим індикатором системних порушень в організмі експериментальних тварин під дією екстремальних чинників.

Перспективи подальших досліджень. На основі запропонованої моделі в перспективі можна вивчати методи корекції опеченої шкіри в умовах комбінованої травми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бігуняк В.В., Повстяний М.Ю. Термічні ураження. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 196.
2. Гудима А.А., Сван О.Б., Дацко Т.В. Структурний стан печінки після механічної травми шкірних покривів і його корекція ліофілізованими ксеродермотрансплантатами // Зб. матер. конф. “Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 32-34.
3. Гунас И.В. Ультраструктурные изменения в печени крыс после ожога кожи // Вісник морфології. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 174-175.
4. Кравченко О.І., Петров С.Р. Політравма мирного часу: характер, тактичні і діагностичні помилки при наданні допомоги потерпілим // Одес. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 42-43.
5. Кривенко С.Н., Шипаченко Н.Н. Динамика метаболических процессов у пострадавших с множественными переломами костей конечностей в остром периоде травматической болезни // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 1. – С. 16-19.
6. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Местное лечение ран и ожогов // Российские аптеки. – 2006. – № 5. – С. 29-31.
7. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К.: ФКМЗ України, 1994. – 46 с.
8. Неотложная хирургическая помощь на этапах медицинской эвакуации / Э.Я. Фисталь, Г.Е. Самойленко, В.В. Самойленко, Н.Н. Фисталь // Укр. журнал екстрем. медицини ім. Г.О. Можаяева. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 31-34.
9. Особенности метабол. изменений при тяжелых открытых повреждениях конечностей, сочетанных с травмами сосудов и нервов / А.В. Борзых, И.М. Труфанов, Л.И. Донченко и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 1. – С. 20-23.
10. Особенности развития эндогенной интоксикации при тяжелых ожогах и отморожениях / Г.П. Козинец, О.И. Осадча, Г.П. Хитрый, Б.С. Шейман // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяева. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 48-51.
11. Пат. на корисну модель 30028 Україна МПК 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т.Я. Секела, А.А. Гудима (Україна); Тернопільський мед. університет. – № U 2007 10471; Заявл. 21.09.2007; Опубл. 11.2.08; Бюл. № 3. – 4 с.
12. Показники імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму хворих з важкими термічними опіками / Л.Ф. Климчук, М.А. Нікітенко, О.Є. Кузів та ін. // Шпит. хірургія. – 1999. – № 4. – С. 37-42.
13. Полісистемна травма: деякі питання адекватної діагностики та ефективного лікування постраждалих / С.О. Гур'єв, Г.Г. Рошцін, Н.М. Барамія та ін. // Укр. журнал екстрем. медицини ім. Г.О. Можаяева. – 2004. – Т. 5, № 1(Д). – С. 54-56.
14. Политравма: патофизиологические и клинические аспекты, лечебная тактика и принципы организации помощи больным / В.В. Бойко, В.Г. Рынденко, А.Е. Зайцев и др. // Междунар. мед. журн. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 68-74.
15. Среднемолекулярные пептиды крови как эндогенные регуляторы перекисного окисления липидов в норме и при термических ожогах / Б.М. Вальдмол, И.А. Волчегорский, А.С. Пужевский и др. // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 23-26.
16. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме / И.А. Ерохин, С.В. Гаврилин, Н.С. Немченко и др. // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 120-124.
17. Regas F.C., Ehrlich H.P. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model // J. Trauma. – 1992. – V. 32, № 5. – P. 557-563.

PATHOGENETIC PECULARITIES OF MECHANICAL TRAUMAS AT SKIN THERMAL BURNS

A.A. Hudyma, O.Ya. Zyatkovska

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Significant decrease of bile-excretory function indices has been revealed after modelling of mechanical trauma, burns and their combination depending on the character of pathogenic factor. Drastic decrease of the studied indices per one day has been observed after mechanical traumas. On the 3rd day of the experiment the rate of the bile secretion is gradually stabilized, but the rate of bile acids and bilirubin secretion continues to the following stabilization on the 7th day. Animals with burns are characterized by gradual decrease of bile secretion and general bile acid and bilirubin excretion from 1 to 7 days after trauma. The degree of the studied indices decrease at burns has been significantly higher than that at mechanical traumas. The liver functional indices have already been minimal on the first day after combined traumas with the following gradual stabilization. The intensity of their decrease has been statistically higher than after mechanical traumas or burns.

KEY WORDS: mechanical trauma, burn, combined trauma, liver function.

ВПЛИВ МЕХАНІЧНОГО ДЕФЕКТУ ШКІРИ НА ПЕРЕБІГ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©А.А. Гудима, Т.Я. Секела

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. На тлі тяжкої травми виникають значні порушення функціонального стану печінки, зокрема процесів утворення і виділення жовчі, які сповільнюються протягом перших 7 діб спостереження. Додаткове нанесення шкірної рани (скальпування 10 % поверхні) поглиблює ураження печінки, що проявляється ще більшим зниженням швидкості жовчовиділення, вмісту у жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину. Застосування розробленої експериментальної моделі дає можливість скринінгового вивчення різноманітних засобів корекції механічних дефектів шкіри.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: травма, скальпована рана, печінка.

Вступ. Проблема збільшення частоти стихійних лих, аварій і катастроф з кожним роком стає все більш актуальною. Тільки за останні 100 років, як свідчать дані ЮНЕСКО, вони стали причиною загибелі більше як 9 млн чоловік. При цьому частота травм складає в середньому 91,8 випадків на 100 тис. населення. Смертність від них за останні 10 років зросла на 32,68 % [1, 6]. Серед основних причин травматизму значну питому вагу займають дорожньо-транспортні пригоди. Зростання числа автомобілів, збільшення швидкості пересування навіть у країнах з високою дисципліною руху ставить ризик загинути на дорозі чи одержати травму на перше місце серед інших причин тяжких уражень. Понад 80 % травм, які виникають на дорозі, – це політравми. Серед них переважну більшість складають поєднані і множинні ураження, летальність при яких досягає 40 і більше відсотків [3, 4, 5, 10]. У структурі таких травм серйозною проблемою є ушкодження шкіри з виникненням скальпованих ран, при яких відмічається відшарування шкіри і клітковини з повним їх відділенням від підлягаючих тканин. Ці рани можуть зумовити низку ускладнень, пов'язаних з плазмолізатом та приєднанням інфекції [7]. Проте роль скальпованих ран у патогенезі системних відхилень при тяжкій травмі вивчена недостатньо, немає досконалих патогенетично обґрунтованих шляхів їх корекції.

Мета дослідження – з'ясувати патогенетичні особливості впливу механічного дефекту шкіри на перебіг тяжкої травми.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті використано 42 нелінійних білих щурів масою 165-180 г. В першій дослідній групі (18 щурів) в асептичних умовах під легким ефірним наркозом моделювали тяжку травму [12]. У другій дослідній групі (18 тварин) додатково на депільованій поверхні спини викроювали шкірний клапоть площею близько 10 % поверхні шкіри. На рану накладали стерильну пов'язку. З третьої доби рану вели відкритим способом. Тварин у-

римували ізолювано одна від одної. Поверхню рани один раз на день обробляли Декасаном ("Юрія-Фарм", м. Київ, Україна). Контрольну групу склали тварини, яких тільки вводили в ефірний наркоз і депільовали шкіру спини. Як критерій системного впливу травми на організм відповідно до рекомендацій [2] були використані показники функціонального стану печінки. У підгрупах по 6 тварин кожної дослідної групи на 1, 3 і 7 доби після травмування за методикою М.П. Скакуна і А.М. Олійник [8] вивчали жовчовидільну і жовчотворювальну функції печінки. Під тіопентало-натрієвим знечуленням ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку, збирали жовч протягом 1 год і розраховували швидкість жовчовиділення. В одержаній порції жовчі визначали вміст загальних жовчних кислот (ЗЖК), холестеролу (ХОЛ), загального і прямого білірубину (відповідно ЗБ, ПБ), обчислювали холато-холестероловий коефіцієнт ($\text{ХХК} = \text{ЗЖК} / \text{ХОЛ}$). З експерименту тварин виводили швидкою декапітацією. Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Як видно з таблиці 1, через 1 добу після травмування ШЖВ була статистично достовірно меншою порівняно з контрольною групою на 16,3 % ($p < 0,05$). На 3 і 7 доби показник продовжував знижуватися відповідно на 19,1 % ($p < 0,01$) і 28,4 % ($p < 0,001$). На 7 добу досліджуваний показник ставав суттєво меншим, ніж у попередні терміни спостереження ($p < 0,05$). При поєднанні травм з раною на шкірі ШЖВ зменшувалася більшою мірою і відповідно була меншою на 26,0, 36,2 і 35,3 % ($p < 0,001$).

При поєднанні травми з раною на шкірі ступінь зниження був більш виражений. ШЖВ на 3 день спостереження виявилася на 13,8 % меншою, ніж на 1 ($p_{1-3} < 0,05$), на 7 – відповідно на 12,6 % ($p < 0,01$).

Порівнюючи цей показник між дослідними групами, встановлено, що вже на 1 день спос-

Таблиця 1. Динаміка показників функціонального стану печінки у відповідь на поєднану травму (M±m)

Показник	Умови досліду	Контроль	1 доба	3 доба	7 доба
ЩЖВ, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	Травма	2,15±0,08	1,80±0,08*	1,74±0,07** p ₁₋₃ >0,05	1,54±0,04*** p ₁₋₇ <0,05 p ₃₋₇ <0,05
	Травма+ рана шкіри		1,59±0,04***#	1,37±0,07***## p ₁₋₃ <0,05	1,39±0,02***## p ₁₋₇ <0,01 p ₃₋₇ >0,05
ЗЖК, г·л ⁻¹	Травма	3,55±0,13	1,95±0,09***	1,64±0,07*** p ₁₋₃ >0,05	1,53±0,05*** p ₁₋₇ <0,01 p ₃₋₇ >0,05
	Травма+ рана шкіри		1,72±0,08***	1,42±0,06***# p ₁₋₃ <0,05	1,37±0,05***# p ₁₋₇ <0,01 p ₃₋₇ >0,05
ХОЛ, г·л ⁻¹	Травма	0,28±0,01	0,24±0,01*	0,23±0,01** p ₁₋₃ >0,05	0,26±0,01 p ₁₋₇ >0,05 p ₃₋₇ <0,10
	Травма+ рана шкіри		0,22±0,02*	0,22±0,01** p ₁₋₃ >0,05	0,23±0,01** p ₁₋₇ >0,05 p ₃₋₇ >0,05
ЗБ, мкмоль·л ⁻¹	Травма	95,5±5,5	69,7±3,4***	60,5±2,7*** p ₁₋₃ >0,05	71,1±3,9*** p ₁₋₇ >0,05 p ₃₋₇ <0,05
	Травма+ рана шкіри		64,7±3,6***	61,2±3,9*** p ₁₋₃ >0,05	67,6±3,6*** p ₁₋₇ >0,05 p ₃₋₇ >0,05
ПБ, мкмоль·л ⁻¹	Травма	61,2±3,9	39,9±3,4***	26,6±3,3*** p ₁₋₃ <0,05	30,2±3,1*** p ₁₋₇ <0,10 p ₃₋₇ >0,05
	Травма+ рана шкіри		28,8±1,8***#	24,4±2,5*** p ₁₋₃ >0,05	28,3±3,6*** p ₁₋₇ >0,05 p ₃₋₇ >0,05
ХХК	Травма	13,4±0,5	9,2±0,8**	6,2±0,5*** p ₁₋₃ <0,01	5,9±0,2*** p ₁₋₇ <0,01 p ₃₋₇ >0,05
	Травма+ рана шкіри		8,4±0,7***	6,6±0,4*** p ₁₋₃ <0,05	5,0±0,4*** p ₁₋₇ <0,01 p ₃₋₇ <0,05

Примітки: * – достовірність відмінностей між дослідними і контрольною групами (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); # – достовірність відмінностей між дослідними групами у день спостереження (# – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001); p₁₋₃ – достовірність відмінностей показника у дослідній групі, одержаного на 1 і 3 дні спостереження, p₁₋₇ – на 1 і 7 дні спостереження, p₃₋₇ – на 3 і 7 дні спостереження.

тереження у групі травмованих тварин з раною на шкірі він був на 11,6 % меншим, ніж у тварин без шкірної рани (p<0,05). Аналогічно меншим цей показник виявився й на 3 і 7 доби спостереження – відповідно на 21,2 і 9,7 % (p<0,01).

Вміст у жовчі ЗЖК на тлі травми і її поєднання з раною на шкірі теж зменшувався у всі терміни спостереження: у травмованих тварин відповідно на 45,1, 53,8 і 57,2 % (p<0,001); у тварин додатково з раною на шкірі – на 51,5, 60,0 і 61,1 % (p<0,001). Аналогічно в обох дослідних

групах вміст у жовчі ЗЖК на 7 добу виявився статистично достовірно меншим, ніж на 1 (p<0,01). При порівнянні показника між дослідними групами з'ясувалося, що на 1 і 7 доби не відмічалося статистично достовірних відмінностей, проте на 3 добу у тварин з раною шкіри він виявився суттєво меншим – на 13,4 % (p<0,05).

Рівень ХОЛ у жовчі дослідних груп порівняно з контрольною групою знижувався: у травмованих тварин на 1 і 2 доби (відповідно на 14,3 %, p<0,05 і 17,9 %, p<0,01); у тварин додатково з

раною шкіри – у всі терміни спостереження (на 17,9-21,4 %, $p < 0,05-0,01$). Статистично значущих відмінностей вмісту ХОЛ у жовчі між дослідними групами тварин не спостерігалось.

Концентрація ЗБ і ПБ жовчі дослідних груп у всі терміни спостереження була статистично достовірно меншою, ніж у контрольній групі: відповідно на 25,5-36,6 % ($p < 0,001$) і 34,8-60,3 % ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу той факт, що у травмованих тварин з раною шкіри вміст ПД у жовчі на 1 добу спостереження виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі травмованих тварин без ураження шкірних покривів (відповідно на 27,8 % ($p < 0,05$)).

ХХК у дослідних групах знижувався з 1 до 7 дня спостережень: у групі травмованих тварин відповідно на 31,3, 53,7 і 56,0 % ($p < 0,01-0,001$); у групі тварин додатково з раною шкіри відповідно на 37,3, 50,7 і 62,7 % ($p < 0,001$). Спостерігалися статистично значущі відмінності ХХК у дослідних групах, визначені на 1 і 3 та 1 і 7 доби спостереження ($p < 0,05-0,01$). Проте різниці показників за днями спостереження між цими групами не відмічалось.

Одержані результати свідчать про те, що модельоване травматичне ураження здійснює виражений негативний вплив на функціональний стан печінки, зокрема на процеси утворення і виділення жовчі, що можна пов'язати безпосередньо з патогенними чинниками модельованої травми: циркуляторною гіпоксією, зумовленою крововтратою, ендогенною інтоксикацією за рахунок введеної автокрові, шокогенним впливом за рахунок перелому стегнової кістки [12]. Крім цього, в умовах проведених експериментів, як і при будь-якій травмі, очевидно, відмічається активізація вільнорадикальних процесів в тканинах і органах, здатних викликати перекисне окислення ліпідів, пошкоджувати клітинні мембрани, змінювати трансмембранний іонний баланс [9, 11, 14]. Як наслідок в першу чергу страждають процеси, пов'язані з функціонуванням клітинних мемб-

ран: утворення компонентів жовчі в ендоплазматичному ретикулумі та їх виведення на біліарному полюсі гепатоцитів. Зменшення вмісту ЗБ, ймовірно, більшою мірою зумовлено зниженням об'єму циркулюючої крові та вмісту еритроцитів [13].

Додаткове ураження шкіри в умовах тяжкої травми зумовлює більш виражене погіршення показників функціонального стану печінки, ніж сама травма. Зокрема це відмічається за ступенем зниження жовчовиділення у всі терміни спостереження, за вмістом ЗЖК на 3 і 7 доби спостереження, ПБ – на 1 добу після травмування. В цілому відмічається тенденція до менших величин більшості досліджуваних показників на тлі додаткового травмування шкірних покривів. Отже, порушення мембранозалежних функцій гепатоцитів поглиблюються. Враховуючи той факт, що в умовах експерименту проводилася профілактика розвитку септичних ускладнень, можна припустити, що виявлені зміни, очевидно, зумовлені інтенсивним інтероцептивним впливом з ділянки травмованої шкіри та плазматратою за рахунок відсутності шкіри і появи значної площі випаровування.

Висновки. 1. Модельоване травматичне ураження здійснює виражений негативний вплив на функціональний стан печінки, зокрема на процеси утворення і виділення жовчі, які сповільнюються з 1 до 7 діб спостереження.

2. Додаткове нанесення шкірної рани (скальпування 10 % поверхні) поглиблює ураження печінки, що проявляється ще більшим зниженням швидкості жовчовиділення, вмісту у жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубіну.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком подальших досліджень є можливість застосування розробленої експериментальної моделі для скринінгового вивчення різноманітних засобів корекції механічних дефектів шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анкин Л.Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы). – М: МЕД-пресс-информ, 2004. – 176 с.

2. Гудима А.А., Сван О.Б., Дацко Т.В. Структурный стан печінки після механічної травми шкірних покривів і його корекція ліофілізованими ксеродермотрансплантатами // Зб. матер. конф. “Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 32-34.

3. Журавлев С.М. Травматизм и ортопедическая заболеваемость – приоритетная медицинская и де-

мографическая проблема. Актовая речь. – М: ЦИТО, 1997. – 48 с.

4. Картавенко В.И., Шабанов А.К. Применение шкалы APACHE-II для оценки тяжести пострадавших // Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию со дня рождения проф. Ю.Н. Циби-на, “Интегральная оценка и прогнозирование в экстренной медицине”. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 18-25.

5. Классификация и хирургическое лечение черепно-мозговой травмы, сочетанной с травмой конечностей. Методические рекомендации / В.В. Лебедев, В.В. Крылов, В.П. Охотский и др. – М., 1998. – 19 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

6. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак и др. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 87-92.
7. Логинов Л.П. Особенности свободной пересадки кожи при травматических дефектах // Мат. конференции “Пластическая хирургия при ожогах и ранах”. – М., 1994. – С. 4951.
8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.
9. Моррисон В.В., Кудин Г.Б., Нефедова Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегнойной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 41-43.
10. Непроизводственный городской травматизм как медико-социальная проблема / А.Н. Косинец, В.П. Дейкало, М.А. Никольский, В.В. Сиротко // Мат. международной конференции “Новые технологии в военной хирургии и хирургии поврежденный мирного времени”. – С.Пб., 2006. – С. 336 – 337.
11. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях / Г.Я. Рябов, Ю.М. Азизов, С.И. Дорохов и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 2. – С. 72-75.
12. Патент на корисну модель № 30028 Україна МПК (2006) G09B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т.Я. Секела, А.А. Гудима (Україна); Тернопільський мед. університет. – № у 2007 10471; Заявл. 21.09.2007; Опубл. 11.02.08; Бюл. № 3. – 4 с.
13. Смертность населения Санкт-Петербурга от сочетанной и множественной черепно-мозговой травмы / В.В. Щедренюк, О.В. Могучая, И.В. Яковенко и др. // Российский биомедицинский журнал. – 2007. – Т. 8. – С. 184-191.
14. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, traumatic injury or stroke? // Acta Neurol. Scand. – 1989. – Vol. 126. – P. 23-33.

INFLUENCE OF THE SKIN MECHANICAL SHORTCOMING UPON THE COURSE OF SEVERE TRAUMA IN EXPERIMENT

A.A. Hudyma, T.Ya. Sekela

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Against the background of the severe trauma appear considerable disorders in the liver functional state, particularly those concerning the process of the bile formation and secretion, which tend to slow down within the first 7 days of investigation. Additional skin scalped wounds (e.g. scalping of the skin surface up to 10 %) aggravate the liver lesion, the last being manifested by considerable slowing down the bile discharge rate as well as reducing the content of general bile acids and direct bilirubin. The use of elaborated experimental model enables to perform screening investigations of various means of the skin mechanical defects correction.

KEY WORDS: trauma, scalped wound, liver.

УДК 616.12+88.4+613.1

ЗНАЧЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПОРУШЕННІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ СТУДЕНТІВ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ПОГОДИ

©О.В. Денефіль

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Проведено обстеження відносно здорових студентів 17-21 року з різними рівнями нейротичності, депресивності, тривожності за різних типів погоди (I, II і III). Вимірювали артеріальний тиск та пульс. Встановлено, що показники діяльності серцево-судинної системи у молоді з різними рівнями нейротичності, депресивності, тривожності не залежать від зміни погоди; більше значення має статива різниця. Механізми підтримання артеріального тиску і пульсу в молоді змінюються залежно від статі та типу погоди.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: психологічні показники, кардіогемодинаміка, студенти, погода.

Вступ. Сучасна людина постійно працює у стресових умовах при порушенні гігієнічних норм життя. Наслідком такої надмірної напруги є порушення в роботі регуляторних механізмів і, зокрема, автономної регуляції, що істотно знижує не тільки рівень фізичної та розумової працездатності, але й призводить до різних порушень стану здоров'я [1, 2]. Значно впливають на розвиток захворювань психоемоційні стреси [3, 4, 5]. Емоційні розлади корелюють з важчим перебігом соматичного захворювання [6]. Тоді організм людини стає уразливим до будь-яких чинників. У доступній літературі не знайдено порівняльного аналізу зміни параметрів кардіогемодинаміки залежно від показників психологічних тестів при дії атмосферних впливів у статевому аспекті.

Мета дослідження – вивчити вплив різного рівня невротичності, депресивності, тривожності на показники кардіогемодинаміки студентської молоді в статевому аспекті за різних погодних умов.

Матеріал і методи дослідження. Проведено психологічне обстеження відносно здорових студентів чоловічої та жіночої статі II курсу медичного університету 17–21 років за допомогою опитувальника FPI, форма В [7, 8]. Опитувальник FPI, форма В включає 12 шкал, аналіз проводився за трьома: невротичності (Н), депресив-

ності (Д), сором'язливості (С) (вказує на стресове реагування на звичайні життєві ситуації за пасивним типом, тривожність).

У студентів вимірювали зріст, масу, систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТс, АТд), пульс (П).

Обстеження проводилися за медико-метеорологічної ситуації (ММС) I, II і III. Дані про погоду отримували в обласній метеослужбі [9].

Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистики з визначенням критерію t Стьюдента [10].

Результати й обговорення. Малий відсоток студентів має низький рівень досліджуваних психологічних показників. В основному переважають середні показники. У дівчат дані кардіогемодинаміки значно не залежать від періоду менструального циклу, тому в роботі наведені дані без урахувань його фаз.

Показники кардіогемодинаміки в студентів з різними рівнями Н, Д та С за різних типів погоди подано у таблицях 1-3.

Показники АТ і П значно не залежать від погодних умов у студентів з різними рівнями психологічних показників, які вивчалися. Відмічено тільки більший АТд за I типу погоди порівняно з III у дівчат при середньому рівні Н.

Таблиця 1. Показники гемодинаміки студентів з різними рівнями невротичності за медико-метеорологічної ситуації I, II і III типів

Показник	Стать	Тип погоди		
		I	II	III
Низький рівень невротичності (n _{хлопці} =8; 7; 9; n _{дівчата} =6; 6; 6)				
АТс, кПа	Х	15,58±0,49	16,28±0,32	15,48±0,53
	Д	13,33±0,52 [@]	13,89±0,50 [@]	13,55±0,66 [@]
АТд, кПа	Х	9,67±0,33	9,90±0,42	9,55±0,47
	Д	8,44±0,41 [@]	9,33±0,49	8,89±0,44
Пульс, хв ⁻¹	Х	73,00±2,80	80,14±2,27	76,00±4,92
	Д	76,67±2,72	78,50±5,63	80,33±2,98
Середній рівень невротичності (n _{хлопці} =43; 43; 36; n _{дівчата} =37; 46; 28)				
АТс, кПа	Х	15,15±0,21	15,39±0,26 [#]	15,26±0,28
	Д	14,02±0,22 [@]	13,95±0,22 [@]	13,71±0,23 [@]
АТд, кПа	Х	9,36±0,16	9,61±0,18	9,20±0,22
	Д	8,97±0,16	8,75±0,16 [@]	8,40±0,21 ^{*,@}
Пульс, хв ⁻¹	Х	73,58±1,54	73,93±1,29 [#]	73,72±1,65
	Д	72,49±1,26	75,63±1,46	74,07±1,48
Високий рівень невротичності (n _{хлопці} =21; 21; 17; n _{дівчата} =33; 39; 25)				
АТс, кПа	Х	14,57±0,34	14,60±0,28 ^{#,&}	14,94±0,45
	Д	13,80±0,22	13,78±0,21 [@]	13,78±0,30 [@]
АТд, кПа	Х	9,08±0,23	9,21±0,19	8,94±0,28
	Д	8,52±0,16 ^{&,@}	8,55±0,15 [@]	8,48±0,24
Пульс, хв ⁻¹	Х	72,62±1,49	70,33±1,45 [#]	74,06±2,14
	Д	77,51±1,47 ^{&,@}	75,92±1,57 [@]	78,72±1,56 ^{&}

Примітки. Тут і в наступних таблицях: 1. # – p<0,05 порівняно з низьким рівнем; 2. & – p<0,05 порівняно з середнім рівнем; 3. @ – p<0,05 порівняно з хлопцями; 4. * – p<0,05 порівняно з I типом погоди; 5. Х – хлопці; 6. Д – дівчата.

Таблиця 2. Показники гемодинаміки студентів з різними рівнями депресивності за медико-метеорологічної ситуації I, II і III типів

Показник	Стать	Тип погоди		
		I	II	III
Низький рівень депресивності (n _{хлопці} =11; 12; 12; n _{дівчата} =8; 9; 7)				
АТс, кПа	X	15,63±0,37	15,83±0,27	15,28±0,42
	Д	13,75±0,53 [@]	13,55±0,51 [@]	12,86±0,50 [@]
АТд, кПа	X	9,39±0,34	9,72±0,32	9,05±0,34
	Д	8,42±0,31 [@]	9,04±0,35	8,28±0,20
Пульс, хв ⁻¹	X	71,45±2,66	74,75±2,18	72,75±3,36
	Д	73,25±2,64	72,33±3,00	75,00±2,34
Середній рівень депресивності (n _{хлопці} =42; 42; 36; n _{дівчата} =36; 42; 28)				
АТс, кПа	X	15,05±0,22	15,22±0,28	15,16±0,27
	Д	13,96±0,21 [@]	13,70±0,20 [@]	13,90±0,23 [@]
АТд, кПа	X	9,24±0,16	9,59±0,18	9,22±0,21
	Д	8,83±0,16	8,73±0,16 [@]	8,52±0,23 [@]
Пульс, хв ⁻¹	X	74,38±1,53	74,07±1,36	74,86±1,68
	Д	75,22±1,42	76,36±1,76	76,50±1,60
Високий рівень депресивності (n _{хлопці} =19; 17; 14; n _{дівчата} =32; 39; 24)				
АТс, кПа	X	14,56±0,35 [#]	14,82±0,27 [#]	15,24±0,58
	Д	13,45±0,24	13,88±0,22 [@]	13,80±0,31 [@]
АТд, кПа	X	9,44±0,25	9,21±0,19	9,19±0,41
	Д	8,62±0,19 [@]	8,61±0,14 [@]	8,55±0,26
Пульс, хв ⁻¹	X	73,05±1,59	70,53±1,74	73,50±2,74
	Д	75,72±1,56	75,38±1,60	77,62±1,68

Таблиця 3. Показники гемодинаміки студентів з різними рівнями сором'язливості за медико-метеорологічної ситуації I, II і III типів

Показник	Стать	Тип погоди		
		I	II	III
Низький рівень сором'язливості (n _{хлопці} =18; 17; 18; n _{дівчата} =5; 7; 4)				
АТс, кПа	X	15,22±0,35	15,25±0,31	15,11±0,43
	Д	13,86±0,93	13,81±0,58 [@]	14,16±0,32
АТд, кПа	X	8,96±0,20	9,49±0,25	9,07±0,26
	Д	8,27±0,27	8,86±0,19	8,50±0,32
Пульс, хв ⁻¹	X	74,56±2,53	76,41±1,76	77,61±3,02
	Д	79,60±5,19	70,00±3,15	74,50±4,99
Середній рівень сором'язливості (n _{хлопці} =30; 29; 27; n _{дівчата} =40; 46; 30)				
АТс, кПа	X	14,93±0,26	15,26±0,36	14,79±0,29
	Д	13,95±0,17 [@]	13,74±0,21 [@]	13,91±0,28 [@]
АТд, кПа	X	9,33±0,19	9,58±0,22	9,04±0,25
	Д	9,02±0,14 [#]	8,80±0,18 [@]	8,77±0,17
Пульс, хв ⁻¹	X	72,23±1,67	71,00±1,48 [#]	71,07±1,52
	Д	74,20±1,21	75,96±1,43 [@]	76,84±1,20 [@]
Високий рівень сором'язливості (n _{хлопці} =23; 25; 17; n _{дівчата} =31; 37; 25)				
АТс, кПа	X	15,00±0,32	15,46±0,31	15,76±0,43
	Д	13,72±0,26 [@]	13,66±0,24 [@]	13,49±0,26 [@]
АТд, кПа	X	9,58±0,22 [#]	9,52±0,21	9,29±0,35
	Д	8,36±0,19 ^{&,@}	8,36±0,19 [@]	8,29±0,29 [@]
Пульс, хв ⁻¹	X	74,04±1,58	75,44±1,54 ^{&}	76,41±2,31
	Д	76,23±1,62	76,68±1,96	77,08±1,71

За II типу ММС юнаки з низьким рівнем Н мають найвищі показники АТс і П порівняно із студентами із середнім і високим рівнями. У дівчат із середнім рівнем Н порівняно з висо-

ким вищий АТд за I типу ММС, і менший П за I і III типів ММС.

Виявлено, що за I і II типів ММС юнаки з низьким рівнем Д мають вищі показники АТс порівня-

но із студентами із високим рівнем.

За II типу ММС юнаки з середнім рівнем С мають найменші значення П, за I типу погоди вищі показники АД порівняно із студентами із низьким рівнем. У дівчат із середнім рівнем С найвищий АД за I типу ММС.

Виявлено статеву різницю у досліджуваних показниках. АТс вищий у хлопців майже завжди (крім I типу погоди при високому рівні Н і Д; I і III типів ММС при низькому рівні С). Значення АД вищі за при низькому рівні Н і Д за I типу ММС, середньому – II і III, високому – I і II типах; при середньому рівні С за II типу, високому – за всіх типів погоди. П вищий у дівчат тільки із високим рівнем Н за I і II типів ММС; середнім рівнем С за II і III типів ММС.

Отже, отримані дані свідчать про те, що погодні умови значно не впливають на зміни основних показників діяльності серцево-судинної системи у молоді. Можна думати, що вищі значення АТс (не виходять за межі вікової норми) при низькому рівні Н, Д та АД при середніх значеннях Н, С спричинені кращими регуляторними процесами (як центральної, так і периферичної лан-

ки), що запобігають розвитку вегето-судинної дистонії. У нормі АТ вищий у хлопців. Відсутність різниці може свідчити про зниження рецепторної чутливості. Вищі значення П при низькому рівні Н і С вказують на більше споживання кисню (можливо, це і забезпечує низьку Н і тривожність). Це потребує подальших досліджень з вивчення механізмів автономної регуляції серцевої діяльності та мозкового кровотоку.

Висновки. 1. Показники діяльності серцево-судинної системи у відносно здорової молоді з різними рівнями нейротичності, депресивності, тривожності не залежать від зміни медико-метеорологічної ситуації; більше значення має статеві різниця.

2. Регуляторні процеси, які забезпечують підтримання артеріального тиску і пульсу в молоді з різними рівнями нейротичності, депресивності, сором'язливості, змінюються залежно від статі та типу погоди.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому буде вивчено механізми автономної регуляції серцевого ритму в студентів за різних типів погоди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов С.Н. Вегетативная регуляция и периферическое кровообращение у подростков с нейродисрегуляторной дистонией кардиального типа // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 70–74.

2. Golzio P. G. Myocardial infarction with normal coronary arteries: ten-year follow-up / P. G. Golzio, F. Orzan, P. Ferrero et al. // Ital. Heart J. – 2004. – V. 5, № 10. – P. 732–738.

3. Кузнецова Л.М., Кузнецов В.Д., Тимошенко К.Т. Показатели психического здоровья современных старшеклассников и студентов вуза // Гигиена и санитария. – 2008. – № 3. – С. 59–63.

4. Дроздова И.В., Борисюк В.С., Стоянов В.С. Роль стрессов в стратификации общего сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 66–70.

5. Сидоров П.И., Соловьёв А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей. – М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – 568 с.

6. ENRICHD Investigators: Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study investigation: rationale and design // Psychosom. Med. – 2001. – V. 63. – P. 747–755.

7. Вансовская Л.И. Исследование личности с помощью модифицированной формы В опросника FPI // Практикум по экспериментальной и прикладной психологии: Учеб. пособие / Под ред. А.А. Крылова. – Л.: Издательство Ленинградского университета, 1990. – С. 51–60.

8. Розов В. И. Методики оцінки і самооцінки адаптивних індивідуально-психологічних властивостей особистості // Практична психологія та соціальна робота. – 2007. – № 6. – С. 30–48.

9. Руководство по составлению медицинских прогнозов погоды к комплексной профилактике метеотропных реакций / Под ред. И.И. Григорьева. – М.: Рос. гос. мед. ун-т, 1993. – 19 с.

10. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. – Л.: Медицина, 1975. – 151 с.

ROLE OF PSYCHOLOGICAL INDEXES IN CHANGES OF STUDENTS' CARDIOHEMODYNAMICS AT DIFFERENT WEATHER TYPES

O.V. Denefil

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The examination of relatively healthy 17-21-year old students with different level of neurotics, depression, anxiety at different weather types (I, II and III) has been carried out. It has been measured arterial pressure and pulse. It has been shown that reactions of cardio-vascular system in healthy youth with different level of neurotics, depression, and anxiety don't depend on weather changes. More important is sex difference. Mechanisms, which provide supporting of arterial pressure and pulse in youth change depending on sex and weather type.

KEY WORDS: psychological parameters, cardiohemodynamics, students, weather.

ОЦІНКА РОЛІ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ОКСИДУ АЗОТУ В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ ВИСОКОЇ ТА ПОМІРНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

©Л.М. Заяць, І.Б. Кремінська, З.М. Ящишин

Івано-Франківський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Метою дослідження було вивчення ролі ендотеліну-1 та оксиду азоту у розвитку ендотеліальної дисфункції при фізичному навантаженні. Встановили, що фізичні навантаження високої інтенсивності супроводжуються збільшенням синтезу ендотеліоцитами ендотеліну-1 та зменшенням продукції ними NO, тоді як помірні фізичні навантаження супроводжуються збільшенням концентрації в плазмі крові NO та незначним збільшенням ендотеліну-1.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендотеліальна дисфункція, фізичні навантаження, ендотелін-1, оксид азоту.

Вступ. На сучасному етапі експериментальними дослідженнями доведено, що першоосновою цілого ряду захворювань серцево-судинної системи є розвиток ендотеліальної дисфункції, а дослідження останніх років значно розширили уявлення про етіопатогенез такої дисфункції [3, 6]. Крім існування тісних реципрокних стосунків між компонентами крові і судинним ендотелієм, останньому належить провідна роль у підтриманні балансу між важливими функціями судинної стінки, а саме між вазодилатацією та вазоконстрикцією [2, 3]. Серед вазоконстрикторних ендотеліозалежних факторів провідне місце, згідно з сучасними уявленнями, відводиться біциклічному поліпептиду, який називається ендотеліном і представлений різною комбінацією 21 амінокислоти [4, 7]. Залежно від такої комбінації, виділяють три ізоформи такої сполуки: ендотелін – 1,2,3. Ендотелін-1 є не тільки потужним вазоконстриктором, але й сенсibiliзує судини до дії інших судиннозвужувальних середників. Безперечно, що його вазоконстрикторний ефект супроводжується значними змінами системної та регіональної геодинаміки. Крім вазоконстрикторних, ендотеліальні клітини продукують вазорелаксуючі фактори, до яких в першу чергу відносять оксид азоту (NO). NO є нестійкою речовиною, яка обумовлює ендотеліозалежну дилатацію артерій у відповідь на дію ацетилхоліну, що вперше описано R. Furchgott і J. Zawadzki в 1980 р. [3, 8]. NO синтезується із амінокислоти L-аргініну за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). В доповнення до eNO-синтази на сьогодні відомі дві інші ізоформи цього ферменту: нейрональна (тип 1 або nNO-синтаза) і індукцибельна (тип 2 або iNO-синтаза). Вони виявляються в багатьох типах клітин, остання є кальційнезалежним ферментом. NO дифундує до ГМК судинної стінки і обумовлює їх розслаблення, стимулюючи розчинну гуанілатциклазу, що сприяє збільшенню концентрації циклічного 3,5-гуанозину монофосфату (цГМФ) [8]. Крім вазодилаторної, NO виконує цілий ряд

інших важливих функцій: модулює збільшення у крові вазоактивних медіаторів, пригнічує адгезію лейкоцитів [7], бере участь в регуляції ремоделювання судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію і агрегацію тромбоцитів, міграцію і проліферацію ГМК [2]. На сьогодні залишається невстановленим факт розвитку ендотеліальної дисфункції із ознаками порушення продукції вазоактивних ендотеліозалежних факторів при фізичних навантаженнях різної інтенсивності.

Мета дослідження. Метою даної роботи стало дослідження порушення функції ендотелію кровеносних судин через визначення вмісту основних продуктів його синтезу, а саме ендотеліну-1 та оксиду азоту в плазмі крові при фізичних навантаженнях.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне моделювання фізичного навантаження високої та помірної інтенсивності (ФНВІ і ФНПІ) здійснювалося на 24 щурах-самцях бігом у тредбані зі швидкістю відповідно 36 і 24 м/хв протягом 1 години щоденно тривалістю 2 місяці [5], а 10 – склали контрольну групу. Кров для дослідження бралася з черевної аорти натще з використанням ЕДТА як антикоагулянту. Вміст ендотеліну-1 визначався імуноферментним методом з використанням набору реактивів Biomedica (Австрія). Концентрація ендотеліну-1 виражається у фікомолях на мілілітр (фМоль/мл). Вміст оксиду азоту визначався за допомогою набору реагентів RDS (UK). Принцип методу побудований на ферментному перетворенні нітрату в нітрит за участю нітрат-редуктази (реакція Грісса), рівень якого і свідчив про концентрацію в крові оксиду азоту.

Для статистичної обробки отриманих цифрових даних використовувалася сучасна комп'ютерна програма "STATISTICA 5.0".

Результати й обговорення. Як стверджують літературні джерела, суттєвий вплив на стан ендотелію судин та рівень ліпідних показників крові мають різні види фізичних навантажень, а

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

саме високої чи помірної інтенсивності, динамічні чи статичні [1]. У своїй роботі ми дослідили вплив ФНВІ і ФНПІ на рівень окремих ендотеліязалеж-

них вазоконстрикторних і вазодилітаторних факторів, які беруть участь в регуляції судинного тону (табл. 1).

Таблиця 1. Показники вмісту у плазмі крові ендотеліну-1 та NO₂ при фізичних навантаженнях різної інтенсивності (M±m)

Показник	Умови досліді і кількість тварин		
	Контроль (n=10)	ФНВІ (n=12)	ФНПІ (n=12)
Ендотелін-1 (фМоль/мл)	0,64±0,12	1,62±0,10 p<0,001	0,92±0,06 p>0,05
NO ₂ (мкМоль/л)	17,21±0,47	13,62±0,09 p<0,001	18,4±0,11 p<0,05

Встановлено, що фізичні навантаження високої інтенсивності, які є нехарактерними для тварин, призводять до вираженої ендотеліальної дисфункції, що підтверджується збільшенням вмісту у плазмі крові ендотеліну-1 та зменшенням концентрації NO₂. Так, порівняно з контролем вміст ендотеліну-1 зростає в 2,5 раза (p<0,001), а рівень NO₂ зменшується приблизно в 1,3 раза (p<0,001). Значні зміни вмісту у плазмі крові ендотеліязалежних факторів є свідченням розвитку ендотеліальної дисфункції, яка є наслідком ушкодження ендотелію судин та посиленого ліполізу. Крім того, відомо про те, що вільний холестерин підсилює транскрипцію гена кавеоліну-білка, який зв'язується з молекулами eNOS і інактивує їх, та ушкоджуючу дію ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на ендотелій судин [1, 2]. Під їх впливом знижується рівень експресії гена eNOS, через що порушується синтез NO. При цьому, на фоні значного пригнічення утворення релаксуючих факторів, окислені ЛПНЩ стимулюють стійкий спазм судин, підсилюють проліферацію гладком'язових клітин медії судин, є індукторами апоптозу ендотеліоцитів [2, 6]. Поряд з цим, стійкий спазм судин при ФНВІ підтримується збільшенням синтезу ендотеліоцитами ендотелі-

ну-1, який викликає тривале скорочення ГМК, взаємодіючи з їх А рецепторами [7].

Фізичні навантаження помірної інтенсивності, що є більш характерними для рухової активності тварин, не значно впливають на зміни функціонального стану судинного ендотелію. Все ж незначне збільшення продукції NO₂ (його вміст у плазмі крові зростає в 1,1 раза, p<0,05) ми вважаємо позитивним явищем. Достовірно збільшення концентрації ендотеліну-1 (p>0,05) підтверджується розвитком легкої форми стресу у тварин, що перебувають певний час у незвичних умовах тредбану.

Висновок. Отже, ФНВІ виступають в ролі ушкоджуючого чинника ендотелію судин і проявляються вираженим дисбалансом між його вазодилітаторними і вазоконстрикторними факторами. Тоді, як ФНПІ не супроводжуються розвитком глибоких порушень функції ендотелію, а навпаки, навіть сприяють збільшенню продукції ним оксиду азоту.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення корелятивних зв'язків між вмістом ендотеліну-1 та NO у плазмі крові із її ліпідним спектром та станом ендотелію стегнових артерій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Н.В. Перова и соавт. // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 43-49.
2. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4-15.
3. Малая Л.Т., Корж Л.Т., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы – Харьков: Торсинг, 2000. – С. 79-134.
4. Ендотеліни та серцево-судинна патологія / З.О. Серебровська, М.В. Белікова, М.М. Данилов, О.І. Плиска // Український медичний часопис. – 2000. – № 1 (15). – С. 102-106.

5. Талько В.И. Морфологические изменения сократительных структур сердца и стенок магистральных сосудов при физических нагрузках // Врачебное дело. – 1989. – № 6. – С. 55-58.
6. Collin B., Busseuil D., Zeller M. et al. Increased superoxide anion production is associated with early atherosclerosis and cardiovascular dysfunctions in a rabbit model // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2007. – Vol. 294, № 1-2. – P. 225-235.
7. Murohara T., Wizenbicher B., Spyridopoulos I. et al. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Endothelial Cell Migration // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 1999. – № 19. – P. 1156-1161.
8. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. – 1998. – №105. – P. 32S-39S.

ESTIMATION OF ENDOTHELIN-1 AND NITRIC OXIDE ROLE IN DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT MAXIMUM AND MODERATE PHYSICAL LOADING

L.M. Zayats, I.B. Kreminska, Z.M. Yaschyshyn

Ivano-Frankivsk State Medical University

SUMMARY. The research purpose was to study the role of endothelin-1 and nitric oxide of nitrogen in development of endothelial disfunction at physical loading. It was established that the maximum physical loadings are accompanied by increasing the synthesis cells of endothelin-1 by endothelial and diminishing of NO production by them, while the moderate physical loadings are accompanied by increasing the concentration of NO in blood plasma and insignificant increase of endothelin-1.

KEY WORDS: endothelial disfunction, physical loadings, endothelin-1, nitric oxide.

УДК 615:612.21-006

АНТИГОМОТОКСИЧНА ТЕРАПІЯ – КОМПОНЕНТ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ В ОНКОЛОГІЇ

©В.О. Каширін, Л.Л. Воронцова

Запорізька медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. Обстежено 246 хворих з морфологічно підтвердженим діагнозом рак гортані (Т₃ N_x M₀). Лабораторні дослідження проведено за критеріями Т-клітинного імунітету (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, HLA-DR+, CD95+) і NK (CD16+, CD56+). Представлена методика проведення антигомотоксичної терапії (АГТ) під контролем лейкоцитарної формули периферійної крові. Досліджені ефекти АГТ, яка посилює і пролонгує дію спеціальних методів лікування. Оцінка ефективності АГТ проведена за критерієм 5-річної безрецидивної виживаності хворих (критерій підвищений на 12,2 %) і з використанням методики оцінки ефективності додаткової терапії при клінічних випробуваннях. Отримані результати дозволяють рекомендувати АГТ для впровадження в практику ЛОР-клінік і відділень "голова-шия" онкологічних диспансерів як складову частину спеціальних методів лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак гортані, антигомотоксична терапія.

Вступ. Підвищення ефективності лікування онкологічних хворих є важливим завданням сучасної медицини, актуальність якого зумовлена ростом захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень. Разом з тим, якщо розцінювати результати лікувальних заходів, що проводяться, за критерієм виживаності хворих, слід зауважити, що за невеликою кількістю виключень положення у цьому питанні за останні десятиріччя практично не змінились. Цілком слушно це має відношення і до проблеми онкопатології ЛОР-органів [1–3].

Ведучим методом у ЛОР-онкології залишається хірургічне лікування. Спочатку небезпечні для життя хворих операції, з розвитком хірургічної техніки та завдяки росту можливостей медикаментозного супроводження, досягли наразі найвищого рівня. Разом з тим і функціональнозберігаючі і понадрадикальні хірургічні втручання наблизилися до краю своїх лікувальних можливостей. Нові перспективи пов'язувалися з успіхами у розвитку променевої та хіміотерапії. Уявлялося, що сполучення саме цих методів, разом з прогресом у техніці

виконання операцій, дозволять досягнути значних позитивних змін у клінічній онкології. На жаль, у більшості випадків ці прогнози не виправдалися і сподівання виявилися передчасними. Не можуть бути характеризовані як достатньо ефективні і результати спроб застосування при лікуванні злоякісних новоутворень імуномодуляторів широкого спектра дії [4–6]

Таким чином, сучасний стан клінічної онкології, коли підвищити виживаність хворих на злоякісні пухлини при застосуванні тільки основних методів лікування є практично нереальним, знов сприяв постановці проблеми біологічної терапії, сучасне визначення якої – метод лікування злоякісних новоутворень шляхом активації природних захисних механізмів організму з використанням натуральних або штучно утворених біологічно активних речовин [7–10].

Мета дослідження – вивчення ефективності антигомотоксичної терапії (АГТ) при комбінованому лікуванні (КЛ) онкологічних хворих.

АГТ, в комплексі зі спеціальними засобами

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики лікування, вперше розроблена і впроваджена у клінічну практику нами при лікуванні хворих на злоякісні новоутворення гортані та гортанної частки глотки [11–14].

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 246 хворих на рак гортані категорії Тз Nx Mo (табл. 1). Контрольна група – 46 клінічно здорових осіб.

Лабораторні дослідження до початку та на етапах лікування, а також через 6 та 12 місяців, склали вивчення стану Т-клітинного імунітету (CD3+; CD4+; CD8+; CD25+; CD95+; HLA-DR+) і NK (CD16+; CD56+).

Порівняльний аналіз проведено за допомогою програми STATISTICA [15] з використанням інтегральних показників (імунорегуляторний індекс (IPI) – CD4+/CD8+; індекс апоптозу (IA) – CD95+/ CD3+; індекс CD25+/CD95+, відображає параметр утворення/елімінація лімфоцитів; індекс HLA-DR+/ CD95+, відображає параметр дозрівання/елімінація; індекс лф/сн – характеризує тип адаптаційної реакції) і нормованих одиниць (CD 16+, CD56+), що більш інформативно відображає динаміку імунного статусу хворих.

Таблиця 1. Розподілення хворих по групах

Група	Кількість хворих (n)	Лікування	Лабораторні дослідження (n)
А	82	КЛ + АГТ	31
Б	164	КЛ	31

Проведення АГТ (табл. 2) починали безпосередньо після встановлення діагнозу. Контроль за адекватністю проведення АГТ здійснювали, орієнтуючись по відношенню лімфоцити/сегментоядерні нейтрофіли периферійної крові (індекс лф/сн = 0,5 – 0,9). Якщо після введення управляючого препарату (адреналін гідротартрат 0,018 % 0,5 ml) показник індексу не змінювався, дозу препарату необхідно поділити (помножити) на 1,2 [16].

Результати й обговорення. 1. У таблиці 3 надані вихідні значення, аналіз яких дозволяє підтвердити той факт, що функціональність системи імунітету у хворих на рак гортані достатньою мірою збережена, або навіть активована, але з інверсією елементів її міри збережена і навіть активована (достовірно превалювання значень

Таблиця 2. Принципова схема проведення антигомотоксичної терапії

Препарати базового курсу		
Galium – Heel, Lymphomyosot., Psorinoheel	Активізація неспецифічного захисту, лімфодренаж, детоксикація	Сублінгвально по 10 крапель 1, 2 місяць – 6 разів на день; 3, 4 місяць – 4 рази на день; 5, 6 місяць – 3 рази на день
Управляючі препарати		
Адреналін г/г 0,018 %	Усунення операційного стресу та отримання необхідної адаптаційної реакції	Щодня, починаючи з п/ш ін'єкцій 0,5 ml
Cerebrum comp.	Стабілізація адаптаційної реакції	1 раз у 3 – 5 днів, починаючи з п/ш ін'єкцій 2,2 ml
Препарати супроводу спеціальних методів лікування		
Echinacea comp.	Імуномодулятор	Призначається тільки після видалення пухлини (1 раз у 3 – 5 днів, п/ш ін'єкцій 2,2 ml)
Traumeel S, Coenzyme comp., Ubichinon comp., Nepar comp.	Терапія гострих та хронічних запалень, активація сульфідних ферментів, нормалізація діяльності блокованих ферментних систем, стимуляція тканинного обміну та синтезу АТФ, стимуляція детоксикаційної функції печінки	Призначення препаратів проводиться за методом східчастої автогемотерапії [17]
Thyreoidea comp., Mucosa comp.	Стимуляція функції залоз, поновлення трофіки, бар'єрної, секреторної та всмоктувальної функції слизової оболонки	При супроводі променевої терапії (1 раз 5 днів, п/ш ін'єкцій по 2,2 ml)

показників вмісту субпопуляції Т-лімфоцитів CD8+ та NK CD16+), але з інверсією елементів її складових (зниження вмісту зрілих Т-лімфоцитів та індексів CD25+/ CD95+ і HLA-DR+/ CD95+, при достовірно більшому значенні показника IA).

Зменшення індексу лф/сн до 0,35 вказує на напруженість адаптаційних реакцій організму, з превалюванням у більшості хворих значень індексу, що характерні для хронічного стресу (лф/сн = 0,18 – 0,31[16]).

Таблиця 3. Вихідні значення показників імунного статусу хворих на рак гортані

Тест (%)	Контроль	До лікування	Індекс	Контроль	До лікування
CD3+	63,3	47,3	CD95+/CD3+ (IA)	0,30	0,67
CD4+	37,2	32,9	CD25+/ CD95+	0,69	0,23
CD8+	33,2	43,6	HLA-DR+/ CD95+	1,08	0,73
CD25+	13,2	8,8	CD4+/CD8+ (IPI)	1,12	0,75
HLA-DR+	20,7	23,1	лф/сн	0,48	0,35
CD95+	19,2	31,6	Нормовані одиниці		
CD16+	18,6	45,2	CD16+	1,0	2,4
CD56+	20,1	25,7	CD56+	1,0	1,3

Жирним шрифтом виділені значення показників, які мають статистично достовірні відмінності. Wald-Wolfowitz Run Test ($p < 0,0500$).

2. У післяопераційному періоді в показниках Т-клітинного імунітету виявлено достовірні зміни щодо вихідних даних – збільшення значень індексів CD4+/CD8+ (група А), CD25+/CD95+, HLA-DR+/CD95+ (групи А і Б).

При завершенні I курсу променевої терапії (ПТ; сумарна загальна доза (СЗД) = 40 Гр) в групах хворих відмічено достовірне зниження значень індексів CD25+/CD95+ і HLA-DR+/CD95+. При цьому в групі Б ІА збільшився до 0,92 (у хворих групи А практично не змінився). ІРІ у хворих групи А знизився з 1,14 до 0,92, а в групі Б підвищився з 0,78 до 0,89.

Значення CD16+ та CD56+ у хворих групи А підвищилися і достовірно перевищували аналогічні показники хворих групи Б.

Зміни в показниках імунного статусу хворих, на даному етапі, обумовлені агресивністю ПТ. Здавалося, що з СЗД можливості АГТ нівелювати небажані ефекти ПТ будуть якщо і не втрачені, то значною мірою понижені. Проте це сталося далеко не так. Зміни показників в період завершення радикального курсу ПТ (СЗД = 60-65 Гр) мали, у ряді випадків, несподіваний характер. Так, зменшення ІА в групах хворих свідчило про збільшення кількості зрілих Т-лімфоцитів. Збільшення значень індексів CD25+/CD95+ і HLA-DR+/CD95+ вказувало на тенденцію до відновлення процесів “утворення/елімінація” і “дозрівання/елімінація” лімфоцитів. Відсутність достовірних відмінностей в ІРІ і значеннях НК можна розцінювати як показник підвищеної захисної реакції організму. Слід підкреслити, що в період проведення ПТ достовірно превалювали значення показників НК хворих групи А. Проте слід відзначити, що при ретроспективному аналізі підвищені значення показників вмісту НК (CD16+) були визначені у хворих, у яких було діагностовано, у подальшому, рецидив або метастази новоутворення.

При завершенні курсу АГТ зміни досліджуваних показників імунного статусу хворих характеризувалися:

– ІРІ у хворих групи А збільшився до 1,04, у хворих групи Б – практично не змінився; ІА знизився до 0,45 і 0,47; індекси CD25+/CD95+ (група Б) і HLA-DR+/CD95+ достовірно поступалися контрольним значенням;

– показники НК (CD16+) в 2,7 і 1,6, НК (CD56+) 1,9 і 1,2 рази перевищували контрольні значення.

Через 1 рік в показниках Т-клітинного імунітету превалювали значення, отримані при обстеженні хворих групи А (ІА та індекс CD25+/CD95+ відповідали контрольним даним; індекс HLA-DR+/CD95+ дорівнював 0,82 (контроль 1,08); ІРІ – 1,31 (контроль 1,12)).

Значущих міжгрупових відмінностей в показниках вмісту НК не було, але значення CD16+ достовірно перевищувало контрольний показник (табл. 4).

На всіх етапах спостереження превалював індекс лф/сн хворих групи А, що свідчить – АГТ сприяє розвитку в організмі хворих антистресових реакцій. Крім того, при ретроспективному аналізі, з оцінкою ефективності проведеного лікування, доведено, що індекс лф/сн у хворих з позитивним критерієм 5-річного безрецидивного виживання з достовірністю 71 – 96 % є маркером адекватності лікувальних заходів, що проводилися.

Таким чином, проведення за розробленою методикою АГТ, в комплексі зі спеціальними методами лікування, дозволило поліпшити основні показники Т-клітинного імунітету хворих на рак гортані категорії ТзNxMo, оцінюючи їх динаміку з позицій сучасного рівня розвитку імунології.

3. Для визначення ефектів АГТ проведено порівняльний аналіз показників хворих групи А як з контрольними даними (К), так і зі значеннями показників хворих групи Б з позитивним критерієм 5-річного безрецидивного виживання, тобто з ідеальним результатом стандартного лікування (група хворих Б+; n = 19, з 31-го хворого, яким проводилися лабораторні дослідження).

Аналіз наведених даних підтверджує факт того, що у хворих (група А) значення індексу в більшості випадків CD25+/CD95+ перевищува-

Таблиця 4. Значення показників імунного статусу в період проведення спеціальних методів лікування і спостереження за хворими

Індекс	Група	Період спостереження				
		день	променева терапія		місяць	
		1	40 Гр	60 Гр	VI	XII
CD95+/CD3+ (IA)	А	0,53	0,52	0,49	0,45	0,31
	Б	0,49	0,92	0,56	0,47	0,42
CD25+/ CD95+	А	0,81	0,23	0,45	0,52	0,66
	Б	0,52	0,16	0,29	0,40	0,52
HLA-DR+/ CD95+	А	1,14	0,41	0,52	0,57	0,82
	Б	0,97	0,38	0,59	0,69	0,64
CD4+/CD8+ (IPI)	А	1,14	0,92	0,80	1,04	1,31
	Б	0,78	0,89	0,99	0,94	1,03
лф/сн	А	0,21	0,44	0,29	0,44	0,41
	Б	0,31	0,51	0,31	0,58	0,51
Нормовані одиниці						
CD16+	А	2,1	2,7	2,5	2,7	1,8
	Б	1,9	1,9	1,6	1,6	1,9
CD56+	А	1,1	1,6	1,7	1,9	1,0
	Б	0,99	1,1	1,3	1,2	1,2

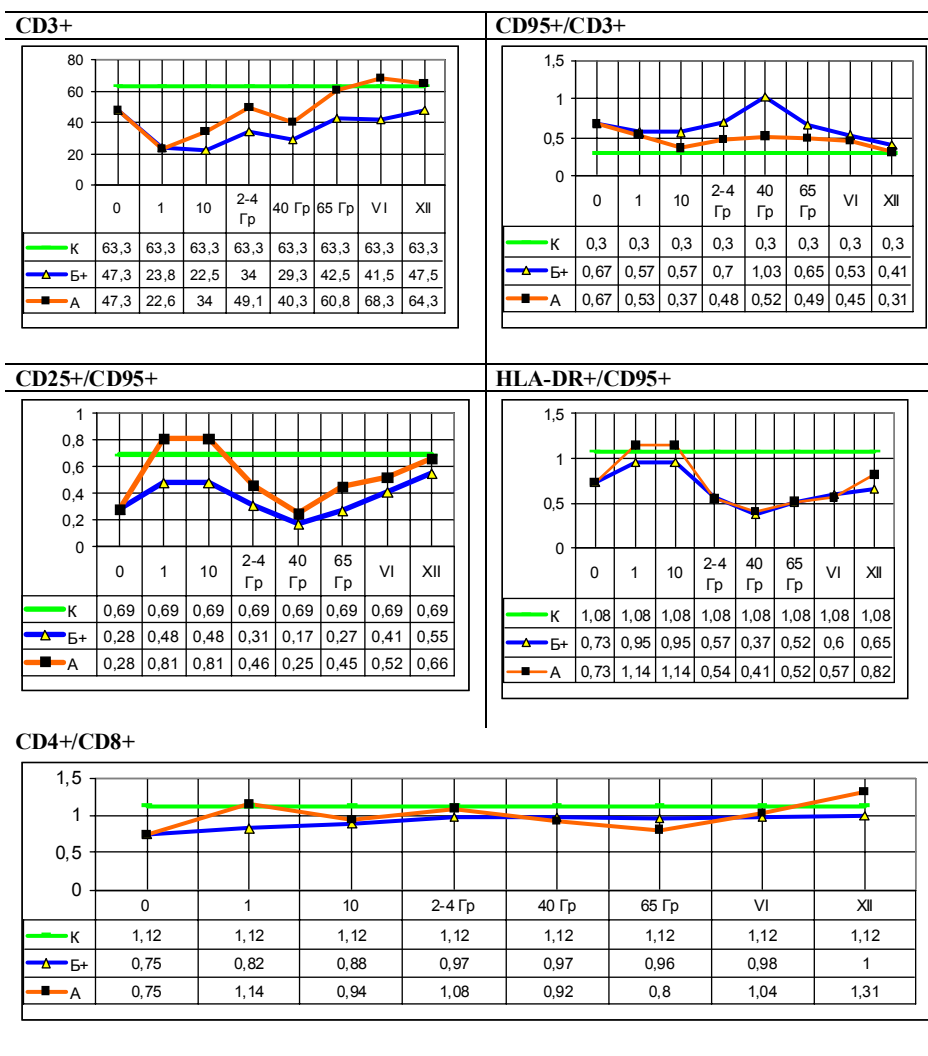


Рис. 1. Динаміка показників Т-клітинного імунітету на етапах комбінованого лікування хворих на рак гортані (Т3хМ0).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

ли або індекс HLA-DR+/CD95+ відповідали аналогічним показникам хворих групи Б. Отже, АГТ надає стимулювальну дію на утворення та диференціювання лімфоцитів (рис. 1).

АГТ підвищує вміст зрілих Т-лімфоцитів, при значуще менших величинах ІА, у хворих групи А в період проведення ПТ. Разом з тим, збільшення кількості CD3+ не має визначального впливу на виразність протипухлинного захисту організму (у групі А, на відміну від групи Б, були хворі як з позитивним, так і з негативним критерієм 5-річного безрецидивного виживання).

Динаміка змін ІРІ в групах хворих підкреслює той факт, що субпопуляції Т-лімфоцитів CD4+ і CD8+

включають клони з хелперною, супресорною і цитотоксичною активністю. Тому, який рівень регуляції відображає ІРІ, співвідношення яких клітин його визначають у кожному конкретному випадку (про що свідчать його зміни в ту або іншу сторону) питання, які часто залишаються без відповіді [18].

Разом з тим, значення ІРІ хворих групи А більшою мірою мали тенденцію наближення до контрольного показника, а зменшення значення ІРІ свідчить про підвищення вмісту CD8+, що разом з достовірно більшими значеннями показників НК (ПТ – VI місяць) свідчить – АГТ здатна нівелювати небажані ефекти ПТ, підтримуючи на високому рівні резистентність організму (рис. 2).

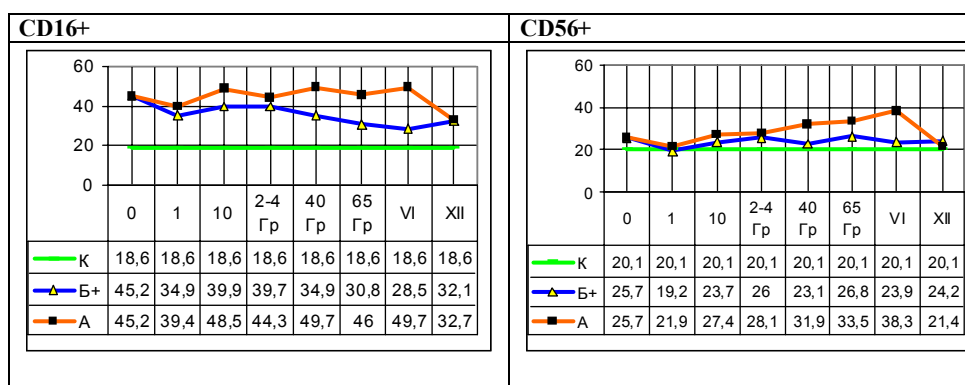


Рис. 2. Динаміка показників вмісту НК на етапах лікування хворих на рак гортані (Т₃Н_хМ₀).

Слід відзначити, що практично на всіх етапах спостережень превалювали показники Т-клітинного імунітету та НК хворих групи А, крім того, їх розвиток випереджав у часі і був більш тривалим, відносно динаміки аналогічних показників хворих групи Б+.

Разом з тим, безумовним критерієм ефективності проведених лікувальних заходів є 5-річне безрецидивне виживання хворих. Наведені в таблиці 5 дані свідчать, що вказаний показник склав в групі А 74,4 % а в групі Б 62,2 % (різниця – 12,2 %), при продовженому зростанні, метастазах, смертності впродовж одного року, відповідно, 1,2 % і 11,6 % (різниця 10,4 %). Довести істотність такого приросту за рахунок ефекту проведення АГТ, враховуючи кількісні відмінності в групах хворих, складно. Тому проведено оцінку впливу АГТ на збільшення показника п'ятирічної безрецидивної виживаності хворих групи А.

Для виконання поставленого завдання необхідно виділити такі показники [19]:

NA – загальне число хворих групи А (NA = 82);

SA – число хворих групи А, що прожили 5 років без рецидивів і/або метастазів новоутворень (SA = 61);

PA – вірогідність прожити 5 і більше років без рецидивів і/або метастазів новоутворень для хворих групи А (PA = SA : NA = 61 : 82 = 0,743);

Таблиця 5. Показники виживання хворих на рак гортані (Т₃Н_хМ₀)

Група	Продовжене зростання пухлини, рецидиви, метастази, померлі впродовж одного року	5-річне безрецидивне виживання
А	1 (1,2 %)	61 (74,4 %)
Б	19 (11,6 %)	102 (62,2 %)

РБ – вірогідність прожити 5 і більше років без рецидивів і/або метастазів новоутворень для хворих групи Б (РБ = SB : NB = 102 : 164 = 0,621);

q – вірогідність розвитку рецидивів і/або метастазів новоутворень для хворих групи А (q = (1 - PA) : (NA - SA) = (1 - 0,744) : (82 - 61) = 0,012;

η – ефективність АГТ (η = (PA - РБ) : (1 - РБ - q) = (0,744 - 0,622) : (1 - 0,622 - 0,012) = 0,332.

Таким чином, АГТ була обґрунтовано призначена і надала позитивний вплив на показник 5-річного безрецидивного виживання в 33,2 % випадків або у 20 з 61 хворого групи А.

Висновки. 1. У хворих на рак гортані функціональність системи імунітету достатньою мірою збережена і навіть активована, але з інверсією елементів її складових.

2. Пригноблення реактивності, наростання дисбалансу, характеризує стан системи імунітету хворих на рак гортані безпосередньо після виконання хірургічних втручань, але більшою мірою в період проведення променевої терапії.

3. Антигомтоксичні препарати посилюють і пролонгують дію спеціальних методів лікування.

4. Ефективність антигомтоксичних препаратів (позитивний вплив на показник 5-річної безрецидивної виживаності) склала 33,2 % при комбінованому лікуванні хворих на рак гортані категорії Т3NxMo.

ЛІТЕРАТУРА

1. Быков В.Л. Анализ результатов лучевого и комбинированного лечения больных раком гортанной части глотки // Журн. ушных, носовых и горл. болезней. – 1989. – № 2. – С. 78-80.

2. Лукач Э.В. Проблемы ЛОР – онкологии в Украине // IX з'їзд оториноларингологів України. – К., 2000. – С. 272-273.

3. Заболотный Д.И., Розенфельд Л.Г., Евчев Ф.Д. Лечение больных раком гортани. Резервы и новые проблемы // Журн. ушных, носовых и горл. болезней. – 2006. – № 3. – С. 82-91.

4. Бережная Н.М. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований // Журн. практич. врача. – 1997. – № 4. – С. 11-14.

5. Мельников О.Ф. Иммунотерапия больных со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей // Журн. ушных, носовых и горл. болезней. – 1991. – № 3. – С. 29-36.

6. Поповская Т.Н. Иммунология рака. Современные представления и противоречия // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 1. – С. 80-84.

7. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н., Хансон К. Биотерапия при злокачественных новообразованиях // Рос. онкологич. журн. – 1997. – № 5. – С. 57-59.

8. Экспериментально-клінічне обґрунтування вакцинотерапії в ЛОР-онкології / Д.І. Заболотний, В.В. Паламарчук, Г.П. Потебня та ін. // Журн. ушных, носовых и горл. болезней. – 2000. – № 3. – С. 18-26.

9. Де Вита В.Т., Хеллман С., Розенберг С.А. Биологические методы лечения онкологических заболеваний: Пер. с англ. Л.А. Певлицин. – М.: Медицина, 2002. – 918 с.

10. Биотерапия рака – история проблемы и тра-

5. Индекс лф/сн з достовірністю 71 % - 96 % відображає не тільки характер адаптаційної реакції, що розвивається в організмі, але є і маркером адекватності лікувальних заходів, що проводяться.

6. Отримані результати дозволяють рекомендувати АГТ для впровадження в практику ЛОР-клінік і відділень “голова – шия” онкологічних диспансерів як компонент спеціальних методів лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним є проведення дослідження ефективності АГТ при інших стадіях раку гортані та при іншій локалізації онкопатології.

диции отечественной онкологии / Г.П. Потебня, З.Д. Савцова, Г.С. Лисовенко и др. // Doctor. – 2003. – № 4. – С. 42-45.

11. Каширин В.А. Эффективность использования антигомтоксических препаратов фирмы “HEEL” в комплексном лечении больных раком гортани // Научно-практическая конференция “Возможности использования антигомтоксических препаратов в терапии хронических системных заболеваний”. – Запорожье, 1999. – С. 7 – 9.

12. Каширин В.А. К вопросу о лечебной тактике при раке гортани // Журнал вушних, горлових і носових хвороб. – 2003. – № 3. – С. 32 – 39.

13. Каширин В.О., Воронцова Л.Л. Спосіб лікування хворих на рак гортані. ПАТЕНТ на корисну модель № 23415 (25 травня 2007 р.).

14. Каширин В.О., Воронова Л.Л. Використання антигомтоксичних препаратів у комплексному лікуванні хворих на рак фаринголарингіальної області. – К., 2007.

15. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. – С.Пб.: Питер, 2001. – 656 с.

16. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: Имедис, 1998. – 655 с.

17. Дагмар Л.-Б. Целительная сила крови: Руководство по аутогемотерапии. – М.: Арнебия, 2001. – 140 с.

18. Бережная Н.М. Клиническая иммунология: возможности и реальность // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 2. – С. 12-16.

19. Двойрин В.В. Методические особенности оценки эффективности дополнительной терапии при клинических испытаниях // Вопросы онкологии. – 1986. – № 6. – С. 18-22.

ANTIOMOTOXICAL THERAPY – COMPONENT OF SPECIAL METHODS OF TREATMENT IN ONCOLOGY

V.O. Kashyryin, L.L. Vorontsova

Zaporizhyan Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. 246 patients with the morphologically confirmed diagnosis cancer of larynx (Т3NxMo) have been examined. Laboratory researches have been implemented by criteria of T-cells immunity (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, HLA-DR+, CD95+) and NK (CD16+, CD56+). Implementation of antihomotoxic therapy (AHT) is controlled by leucocyte formula data of peripheral blood. The effects of AHT have been investigated. AHT strengthens and prolongs the action of the special methods of treatment. The efficiency of AHT has been estimated by the criterion of 5-year-old unrecidive survivability of patients (a criterion is enhanced on 12,2 %) and with the use of method of additional therapy efficiency estimation at clinical tests. The results obtained allow to recommend AHT for introduction into practice of ORL-clinics and “head-neck” departments of oncologic dispensaries, as a component of the special methods of treatment.

KEY WORDS: larynx cancer, antihomotoxic therapy.

ВПЛИВ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ НА ВІСЦЕРАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ БОЛЬОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

©І.В. Кіреєв, Б.А. Самура

Національний фармацевтичний університет, Харків

РЕЗЮМЕ. Проведені дослідження впливу 7,8-дизаміщених 3-метилксантину на чутливість вісцеральних ноціцепторів за допомогою моделі “оцтових корчей”. Виявлена сполука 15, яка зменшує больову реакцію на стимуляцію вісцеральних ноціцепторів оцтовою кислотою на 42,4 %. Заміна β-окси-γ-(п-нітрофенокси)пропільного (спол. 15) радикалу на етильний (спол. 1), п-нітрофенілгідроксиетильний (спол. 12), β-оксипропільний (спол. 13), β-окси-β-фенілетильний (спол. 14) призводила до зниження аналгетичної активності. Таким чином, 7,8-дизаміщені 3-метилксантину є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їхній основі знеболювальних засобів.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: 7,8-дизаміщені 3-метилксантину, аналгетична активність.

Вступ. На сьогодні більше 30 мільйонів людей щодня застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), з них 40 % пацієнти віком старше 60 років. Близько 20 % хворих, які знаходяться на лікуванні в стаціонарі, призначають НПЗЗ. Порівняльна дешевизна та ефективність розширили сферу їх застосування у різних галузях клінічної медицини і забезпечили велику популярність цих препаратів у населення. Вони широко застосовуються в амбулаторній і стаціонарній медичній практиці, у стоматології, травматології, при невідкладних станах, у практиці швидкої медичної допомоги, в анестезіології, реаніматології та інтенсивній терапії [8, 9, 13].

Центральний аналгезуючий ефект пов'язаний з їх безпосереднім впливом на синтез простагландинів у головному і спинному мозку. Периферична дія пов'язана в основному із впливом на циклооксигеназний шлях перетворень арахідонової кислоти [3, 18, 19].

При застосуванні НПЗЗ виникає потенційна небезпека побічних реакцій з боку ШКТ (виразково-ерозивні процеси, кровотечі), нирок (зменшення екскреції натрію, нефротоксична дія), легенів (bronхоспазм), гемостазу (антиагрегаційна дія, геморагії), а також алергічні реакції (шкірні прояви, епідермальний некроліз, набряк Квінке), а також такі прояви, як васкуліти, перикардит, міокардит, стоматит [4, 6, 7].

У той час як неселективні НПЗЗ можуть спровокувати розвиток виразкового ураження шлунка і дванадцятипалої кишки внаслідок зниження синтезу гастропротекторних простагландинів, селективні блокатори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) несуть загрозу розвитку тромботичних ускладнень, у тому числі інфаркту міокарда [5, 10, 11].

Широке впровадження у клінічну практику НПЗЗ нового класу – селективних (німесулід та ін.) і специфічних інгібіторів ЦОГ-2 (коксибів) дозволило значною мірою знизити кількість побічних реакцій НПЗЗ у терапевтичній практиці.

Проте при тривалому прийомі специфічних інгібіторів ЦОГ-2 потенційний ризик усе-таки залишається, що не дозволяє вважати їх “ідеальними” препаратами класу НПЗЗ [14, 15, 16].

У зв'язку із побічними ефектами НПЗЗ, які обмежують їх застосування у великої групи пацієнтів, ведеться пошук нових фармакологічних речовин, що мають протизапальні властивості.

Перспективною є група метилксантинів, які відіграють важливу роль в організмі. Протизапальний ефект метилксантинів реалізується за допомогою модулювання синтезу ряду цитокінів: інгібуванням експресії генів, відповідальних за синтез протизапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин α (ФНО-α), інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), а також посиленням експресії генів, відповідальних за синтез протизапальних цитокінів, інтерлейкіну-10 (IL-10) [2, 7, 12, 17].

Результати комп'ютерного прогнозу, виконані за допомогою програми “ОРАКУЛ”, свідчать про високу імовірність наявності у вперше синтезованих 7,8-дизаміщених 3-метилксантину аналгетичних властивостей.

На підставі вищевикладеного було проведено дослідження аналгетичної активності з метою відбору найбільш ефективних речовин.

Мета дослідження – вивчення впливу 7,8-дизаміщених-3-метилксантинів на вісцеральну стимуляцію у лабораторних тварин.

Матеріал і методи дослідження. Аналгетичну активність 7-алкіл-8-піперидиноксантинів (спол. 1-15), 7-алкіл-8-морфоліноксантинів (спол. 16-29) і 7-алкіл-8-піперазиноксантинів (спол. 30-45) визначали за допомогою моделі “оцтових корчів” у дослідах на білих щурах лінії Вістар масою 130-175 г. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0,75 % водного розчину оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчів проводи-

ли через 20 хвилин після внутрішньочеревного введення оцтової кислоти впродовж 30 хвилин. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у виді 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 0,05 ЛД₅₀, за допомогою спеціального металевго зонда. Зменшення кількості корчів у тварин, порівняно з контрольною групою, слугувало показником аналгетичної активності досліджуваних речовин. Аналгетичну активність виражали у відсотках [1].

Одержані дані обробляли методами варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2003", електронних таблиць Excel і пакета математичної обробки Mathcad-5.0. Достовірними вважалися розходження при рівні значень $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Результати отриманих експериментальних досліджень наведені у таблиці 1. Встановлено, що у ряду 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноаміноксантинів (спол.1-15) сполуки 1-3, 12-15 зменшують прояв у тварин рефлекторної реакції на хімічний подразник на 6,2-42,4 %, а сполуки 4-10 збільшують кількість корчів, викликаних оцтовою кислотою, що свідчить про їх стимулювальну дію на ноціцептори. Найбільшу аналгетичну активність проявила сполука 15, яка у 7-му положенні має β -окси- γ -(*n*-нітрофенокси)пропільний радикал. Заміна β -окси- γ -(*n*-нітрофенокси)пропільного (спол. 15) радикалу на етильний (спол. 1), *n*-нітрофенілгідроксиетильний (спол. 12), β -оксипропільний (спол. 13), β -окси- β -фенілетильний (спол. 14) призводила до зниження аналгетичної активності.

Таблиця 1. Аналгетична активність 7,8-дизаміщених 3-метилксантину

Спол. №	Доза, мг/кг	Кількість корчів	Аналгетична активність, %	Спол. №	Доза, мг/кг	Кількість корчів	Аналгетична активність, %
1	18,8	50,2±6,9	16,9	25	57,0	55,8±5,2	—
2	5,5	48,6±5,8	19,5	Контроль	—	54,7±5,1	—
3	28,1	51,9±6,3	14,1	26	42,7	45,2±4,6	15,7
4	19,8	64,0±6,2	—	27	22,4	41,4±3,2	22,8
Контроль	—	60,4±5,1	—	28	35,8	40,2±2,9	25,0
5	18,1	65,9±4,6	—	29	20,6	39,2±2,4*	26,9
6	4,6	71,4±5,1	—	30	9,9	41,0±4,4	23,5
7	14,5	72,5±3,9	—	31	13,2	38,0±2,4*	29,1
8	11,8	70,7±7,2	—	32	13,9	32,4±2,9*	39,6
9	15,5	78,9±8,1	—	Контроль	—	53,6±3,2	—
10	19,6	70,3±8,6	—	33	12,0	44,2±5,2	14,8
11	19,1	55,8±9,2	6,2	34	11,8	41,6±6,1	19,9
Контроль	—	59,5±5,7	—	35	10,4	46,8±5,9	9,8
12	22	42,6±3,1*	30,8	36	8,0	45,9±4,6	11,6
13	26,3	40,6±4,1*	34,1	37	5,2	46,8±4,9	9,8
14	16,5	41,4±3,9*	32,8	38	14,3	43,9±5,2	15,4
15	22,6	35,5±3,2*	42,4	39	12,6	45,0±6,1	13,3
16	20,8	52,4±6,1	14,9	Контроль	—	51,9±4,3	—
17	18,5	55,8±6,6	9,4	40	12,7	45,2±5,1	10,3
18	33,6	57,2±7,2	7,1	41	15,6	43,7±6,2	13,3
Контроль	—	61,6±4,2	—	42	15,9	44,6±5,9	11,5
19	21,8	63,8±4,9	—	43	21,9	42,8±4,7	15,28
20	5,9	68,5±5,1	—	44	37,3	41,4±5,1	17,9
21	4,1	65,0±4,2	—	45	38,0	39,5±6,0	21,6
22	10	71,0±6,3	—	Диклофенак	8,0	27,2±4,9*	50,5
23	3,9	45,0±4,1	17,7	Мелоксікам	5,0	26,4±4,27*	51,9
24	16,8	48,7±5,9	11,0	Контроль	—	54,9±4,7	—

Примітка. *, ** – вірогідність результатів при $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Більшість похідних 3-метил-7-алкіл-8-морфо-ліноксантинів (спол. 16-18, 23, 24, 26-29) зменшують прояв у тварин рефлекторної реакції на хімічний подразник на 7,1-26,9 %, а сполуки 19-22, 25 збільшують кількість корчів, викликаних

оцтовою кислотою, на 2,0-29,8 %, що свідчить про їх збудливу дію на ноціцептори. Найбільшу аналгетичну активність (26,9 %) серед речовин цього ряду має сполука 29, яка у 7-му положенні має β -гідрокси- γ -*n*-нітрофеноксипропільний ра-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики
дикал. Заміна β-гідрокси-γ-п-нітрофеноксипро-
пільного радикалу (спол. 29) на етильний (спол.
16), γ-хлорбензтеніл-2 (спол. 23), β-гідроксиетил-
фенільний (спол. 26), β-гідрокси-γ-феноксипро-
пільний (спол. 28) призводила до зниження
аналгетичної активності.

Знеболювальну активність проявляють
похідні 3-метил-7-алкіл-8-піперазиноксантинів
(спол. 30-45), які знижують рефлекторну реак-
цію на хімічний подразник на 9,8-39,6 %. Най-
більшу аналгетичну активність (39,6 %) має спо-
лука 32, яка у 7-му положенні має ізопропільний
радикал. Заміна ізопропільного радикалу (спол.
32) на β-оксиетильний (спол. 30), етильний (спол.

31), β-диметилетильний (спол. 34), β-гідрокси-γ-
феноксипропільний (спол. 44) призводила до
зниження аналгетичного ефекту.

Висновок. Найбільший аналгетичний ефект
виявила сполука 15 – 7- β-окси-γ-(п-нітрофенок-
си)пропіл 8-піперидино-3-метилксантину, яка
викликала зменшення збудливої дії оцтової кис-
лоти на 42,4 %.

Перспективи подальших досліджень.
7,8-дизаміщені 3-метилксантину є перспектив-
ною групою органічних речовин для подальшо-
го цілеспрямованого синтезу і проведення фар-
макологічного скринінгу з метою створення на
їхній основі нестероїдних протизапальних за-

собів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Експериментальне дослідження протизапальної та аналгетичної активності амонієвих солей 1,3-диметилксантину-7 / І.Б. Самура, Б.О. Прийменко, В.В. Дунаєв, Д.В. Свєнтух // Вісник Сумського державного університету. – 2003. – № 9 (55). – С. 27-31.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206-212.
4. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А.Е. Каратеев, Н.Н. Коновалова, А.А. Литовченко и др. // Клини. мед. – 2005. – № 5. – С. 33-38.
5. Рябкова А., Шостак Н., Маларова Л. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Врач. – 2004. – № 4. – С. 26-27.
6. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34-37.
7. Чичасова Н.В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии // Лечащий врач. – 2003. – № 1. – С. 16-19.
8. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 8. – С. 634-638.
9. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage / H.E. Hajjal, A. Marcellis, J.-P. Devogelaer, D.-H.J. Manicourt // Rheum. – 2003. – Vol. 30. – P. 2444-2451.
10. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis / D.O. Clegg, D.J. Reda, C.L. Harris et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 795-808.
11. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // Arthr. Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 402-411.
12. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / V. Panoulas, K. Douglas, A. Stavropoulos-Kalinoglou et al. // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 72-75.
13. Morgan T., Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs // J. Clin. Hypertens. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 53-57.
14. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K.J. Warrington, P.D. Kent, R.L. Frye et al. // Arthritis Res. Ther. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 984-991.
15. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D.J. Graham, D. Campen, R. Hui et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 475-481.
16. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M. Hudson, E. Rahme, H. Richard, L. Pilote // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57, № 33. – P. 516-523.
17. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G. Gislason, S. Jacobsen, J. Rasmussen et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 25. – P. 2906-2913.
18. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / R.A. Moore, S. Derry, G.T. Makinson, H.J. McQuay // Arthr. Research and Ther. – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 644-665.
19. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / D.Y. Graham, A.R. Opekun, F.F. Wilingham, W.A. Qureshi // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – № 3. – P. 55-59.

IMPACT OF 7,8-DISUBSTITUTED-3-METHYLXANTHINES ON VISCERAL PAIN STIMULATION RECEPTORS

I.V. Kireyev, B.A. Samura

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. The research on the impact of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine on visceral sensitivity nociceptors using the model of “acetic convulsions” has been carried out. The compound 15, which reduces the pain response to stimulation of visceral nociceptors by acetic acid by 42,4 % was revealed. Replacement of β -oxy- γ -(n-nitrophenoxy)propyl (comp. 15) radicals in the ethyl (comp. 1), n-nitrophenylhydroxyethyl (comp. 12), β -oxypropyl (comp. 13), β -oxy- β -phenylethyl (comp. 14) led to decline of analgesic activity. Thus, the 7,8-disubstituted 3-methylxanthine is a promising group of organic substances targeted for further synthesis and the pharmacological screening in order to create analgesic remedies on their basis.

KEY WORDS: 7,8-disubstituted 3-methylxanthine, analgesic activity.

УДК 616.89–008.441:618.3

ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ НА КИСНЕВИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ В УМОВАХ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО НАРКОЗУ

©Л.Я. Ковальчук, О.В. Олійник, В.В. Гнатів, А.Д. Беденюк

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Стаття присвячена дослідженню функціональних показників роботи дихальної та серцево-судинної систем у хворих з супутньою хронічною обструктивною хворобою серця під час проведення анестезіологічного забезпечення з використанням різних патернів ШВЛ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: штучна вентиляція легень, кисневий гомеостаз, хронічне обструктивне захворювання легень.

Вступ. Кількість хворих на ХОЗЛ щорічно значно зростає. В деяких районах США кількість хворих на ХОЗЛ серед осіб, старших 40 років, перевищує 50 %. В Україні захворюваність на ХОЗЛ поки що дещо нижча і становить в середньому близько 14-28 % залежно від регіону [1, 2]. В умовах виникнення хірургічної патології та при необхідності проведення анестезії лікар-анестезіолог зустрічається з певними труднощами, обумовленими супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Анестезіолог під час проведення знеболення може змінювати параметри вентиляції хворого, оскільки сучасна анестезіологічна апаратура дає можливість використовувати різні величини дихального патерну. Існують рекомендації щодо особливостей проведення знеболення хворим на ХОЗЛ. Проте нами не було знайдено даних про те, як різні режими вентиляції впливають на функціональний стан серцевого м'яза.

Мета дослідження – вивчення основних показників роботи серцевого м'яза та дихальної системи під час внутрішньовенного наркозу у хворих на ХОЗЛ.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 30 хворих на ХОЗЛ II стадії та 30 хворих на ХОЗЛ III стадії, емфізему легень, які мали супутню хірургічну патологію (28 – гострий холецистит, 14 – апендицит, 15 – фіброміому матки, 3 – післяопераційні киля великих розмірів) та лікувались в лікувально-діагностичному центрі Тернопільського державного медичного університету. Хворим проводили оперативні втручання, відповідні до їх хірургічної патології, під внутрішньовенним знеболенням з міоплегією та штучною вентиляцією легень (ШВЛ) за допомогою апарата “Бриз”. За 20 хв до операції всім пацієнтам вводили внутрішньовенно 0,1 % розчин атропіну та 1 % розчин димедролу в дозі 0,01 мл/кг, морфін 1 % розчин 0,01 мл/кг та сибазон 0,5 % розчин в дозі 0,02 мл/кг [3]. Введення в наркоз проводили тіопенталом в дозі 4 мг/кг, для інтубації трахеї використовували дитилін 2 % розчин в дозі 0,1 мл/кг. Потім релаксацію забезпечували введенням ардуану в дозі 40 мкг/кг. Для забезпечення анестезії тіопентал комбінували з кетаміном, який вводили в дозі 1 мг/кг. Дихальний об'єм встановлювали з розрахунку

6 мл/кг (використовували FiO₂, що дорівнювало 0,2) [3].

Кожну групу хворих на ХОЗЛ (II та III стадії) було поділено у свою чергу ще на три групи. В першій групі після ввідного наркозу використовували дихальний режим з тривалістю вдиху 40 % від тривалості дихального циклу, в другій – 33 % , в третій – 25 %. Хворих всіх груп обстежували за добу до проведення знеболення (за 30 хв до початку обстеження вводили атропіну сульфат в дозі, як при премедикації) та через 20 хв від початку базисного наркозу з відповідними до кожної групи режимами вентиляції. Крім того, в другій групі після 20 хвилин ШВЛ застосовували вентиляцію з позитивним тиском в кінці видиху (ПТКВ) з середнім значенням 7 см вод. ст. В такому випадку досліджувані параметри визначали через 5 хв та через 30 хв після початку вентиляції у відповідному режимі.

Хворих обстежували за допомогою оксиметрії оксиметром "Unistat" [4], тетраполярної реографії [5]. Парціальний тиск кисню та вуглекислого газу в артеріальній крові визначали за допомогою апарата "Biological Microanalyzer type OP-210/3" [6, 7]. На основі даних оксиметрії та показника хвилинного об'єму крові, визначеного реографічно, вираховували величини доставки (DO₂), споживання (VO₂) кисню організмом та коефіцієнт екстракції кисню (VO₂/DO₂) [4], величину внутрішньолегового шунтування крові У [8]. Також за формулами вираховували загальний периферичний опір судин та середній дина-

мічний тиск [4, 5]. Під час ШВЛ визначали еластичний динамічний опір (ЕДО) диханню та опір вдиху [4, 5]. За допомогою метаболічного візка, який включали в дихальний контур, на пряму визначали кількість кисню, необхідну для життєдіяльності організму за 1 хв, тобто величину енергетичного обміну Д [4, 5]. Для комплексної оцінки кисневого гомеостазу використовували методику В.В. Гнатіва [9]. При цьому вираховували ІПКН – інтегральний показник кисневої недостатності, СЛГ – ступінь легеневої гіпоксії, СГГ – ступінь гемічної гіпоксії, СЦГ – ступінь циркуляторної гіпоксії.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми STATISTIKA [10].

Результати й обговорення. Ми спостерігали у хворих на ХОЗЛ порушення кисневого обміну, ступінь яких залежив від стадії ХОЗЛ (табл. 1, 2). Це супроводжувалось стійкою тенденцією щодо зниження сатурації артеріальної та венозної крові, парціального тиску кисню в артеріальній крові. Парціальний тиск вуглекислого газу був дещо нижчим норми, що можна пояснити наявністю синдрому гіпервентиляції. Останній є компенсаторною реакцією організму на гіпоксію. Ударний об'єм серця у хворих на ХОЗЛ достовірно не відрізнявся від такого у здорових осіб, а хвилинний об'єм мав тенденцію до збільшення. Зростання роботи серця є першою відповіддю організму на гіпоксію. Ці зміни знаходили підтвердження в показниках інтегральної оцінки вираженості гіпоксій. Зокрема, у хворих на ХОЗЛ визначали достовірно зростання СЛГ та ІПКН.

Таблиця 1. Показники функціонального стану дихальної та серцево-судинної системи у хворих на ХОЗЛ II стадії до та під час проведення наркозу

	Здорові особи	Вихідний стан до наркозу	Тривалість вдиху, %				
			40,0 протягом 20 хв	33,3 протягом 20 хв	33,3+ПТКВ (7 мм вод. ст., 5 хв)	33,3+ПТКВ (7 мм вод. ст., 30 хв)	25,0 протягом 20 хв
УО, мл	70,2±5,3	69,1±5,4	64,3±5,4	68,3±4,3	64,3±5,2	63,3±4,6	69,4±4,7
SaO ₂ , %	96,2±0,2	94,7±0,4	97,5±0,8	96,8±0,5	99,0±0,6	95,2±0,5	95,5±0,5
SvO ₂ , %	56,2±0,4	54,2±4,6	76,5±6,1	79,1±5,4**	76,0±4,2	59,0±3,9	79,5±4,3**
ЗПОС, дін·см ⁻⁵ ·с	1086±54	1114±63	1152±83	1144±77	1539±91*	1501±93*	1126±81
ІПКН, %	0,0±0,1	8,4±0,5*	2,9±0,2***	4,0±0,2***	-0,5±0,2***	5,5±0,3***	5,0±0,3***
СГГ, %	1,2±0,1	12,0±1,2*	12,0±1,2*	12,0±1,2*	12,0±1,2*	12,0±1,2*	12,0±1,2*
СЛГ, %	0,0±0,1	2,5±0,2*	-2,1±0,1***	-0,8±0,1***	-3,1±0,1***	0,8±0,1***	0,2±0,1***
СЦГ, %	-1,2±0,1	-4,4±0,5*	-3,7±0,2*	-3,6±0,2*	-3,4±0,5*	-5,7±0,5*	-2,3±0,3***
VO ₂ , мл/хв·м ²	154,2±13,4	199,2±9,6	91,8±6,1***	102,4±7,3***	228,8±14,2	213,5±11,7	90,6±11,4***
DO ₂ , мл/хв·м ²	556,1±20,6	415,6±12,4	525,3±21,6	495,0±31,4	558,2±41,3	414,8±43,1	488,1±29,6
У, л/хв	0,1±0,1	0,2±0,1	0,0±0,1	0,2±0,1	0,0±0,1	0,3±0,1*	0,3±0,1*
раO ₂ , мм рт. ст.	96,3±1,1	82,2±4,2	98,6±1,2	92,6±6,3	99,4±0,3	82,0±5,4	90,1±5,2
рСО ₂ , мм рт. ст.	39,2±5,4	35,9±2,6	35,8±1,1	36,0±1,1	36,2±1,1	36,9±1,4	36,0±1,2
Д, мл	202,1±9,5	221,2±7,8	156,0±13,2**	174,6±12,1	263,1±14,9	289,2±14,6	145,0±14,3**
ЕДО, мл/см вод. ст.	–	–	66,6±5,2	39,3±3,1	44,3±2,7	45,6±3,1	29,6±1,4
Опір вдиху, см/л·с	–	–	6,31±0,5	6,31±0,5	6,31±0,5	6,31±0,5	6,31±0,5

Примітки: * – результати достовірні (P<0,001) по відношенню до здорових осіб; ** – результати достовірні (P<0,001) по відношенню до вихідних даних.

Таблиця 2. Показники функціонального стану дихальної та серцево-судинної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії до та під час проведення наркозу

	Здорові особи	Вихідний стан до наркозу	Тривалість вдиху, %				
			40,0 протягом 20 хв	33,3 протягом 20 хв	33,3+ПТКВ (7 мм вод.ст., 5 хв)	33,3+ПТКВ, (7 мм вод.ст., 30 хв)	25,0 протягом 20 хв
УО, мл	70,2±1,5	67,0±5,4	64,0±4,4	66,3±2,7	63,0±4,2	62,9±4,6	68,3±2,7
SaO ₂ , %	96,2±0,2	94,0±0,3	96,5±0,8	96,2±0,4	98,1±0,5	94,0±0,4	95,2±0,3
SvO ₂ , %	56,2±0,4	51,3±4,6	73,1±6,1 **	77,0±3,5 **	76,9,0±2,2 **	52,0±3,3	77,6±2,3**
ЗПОС, дін·см ⁻⁵ ·с	1086±54	1211±67	1252±54	1297±53	1587±66	1598±69	1231±51
СДТ, мм рт. ст.	85,5±5,6	105,5±8,5	103,4±5,2	105,0±2,1	126,1±7,6	130,2±4,2	95,5±6,2
ІПКН, %	0,0±0,1	8,4±0,5*	2,9±0,2 * **	4,0±0,2* **	-0,5±0,2* **	5,5±0,3* **	5,0±0,3* **
СГГ, %	1,2±0,1	1,1±1,2	1,1±1,2	11,1±1,2	1,1±1,2	1,1±1,2	11,1±1,2
СЛГ, %	0,0±0,1	4,5±0,2*	0,1±0,1* **	0,4±0,1* **	-0,1±0,1* **	4,5±0,1*	0,7±0,1* **
СЦГ, %	-1,2±0,1	-7,5±0,5*	-3,7±0,2* **	-3,6±0,2* **	-3,7±0,5* **	-6,4±0,5* **	-2,9±0,3* **
Д, мл	202,1±9,5	221,2±7,8	165,0±11,2 **	177,2±9,1	276,1±12,6	295,2±13,1	151,0±12,4 **
VO ₂ , мл/хв·м ²	154,2±13,4	203,1±7,4	99,8±6,1* **	113,4±7,3* **	236,5±9,2*	254,9±9,7*	96,6±7,6* **
DO ₂ , мл/хв·м ²	556,1±20,6	401,1±11,4	409,1±17,9	391,1±27,5	456,4±22,4	310,8±24,2*	372,1±21,6*
pCO ₂	39,2±5,4	35,4±2,6	36,2±1,1	36,4±1,1	36,8±1,2	39,9±1,2	36,2±1,2
pH, од	7,37±0,03	7,44±0,05	7,45±0,02	7,43±0,02	7,42±0,02	7,37±0,02	7,44±0,02
У, л/хв	0,1±0,1	0,3±0,1	0,0±0,1* **	0,2±0,1* **	0,0±0,1* **	0,3±0,1*	0,3±0,1*
раО ₂ , мм рт. ст.	96,3±1,1	86,2±2,2	90,1±1,2	89,8±5,1	94,5±1,6	86,2±3,5	89,8±3,5
ЕДО, мл/см вод. ст.		–	69,5 ±3,4	41,6±2,7	47,1±2,5	49,5±3,3	33,4±1,4
Опір вдиху, см/л·с		–	6,31±0,5	6,31±0,5	6,31±0,5	6,31±0,5	6,31±0,5

Примітки: * – результати достовірні (P<0,001) по відношенню до здорових осіб; ** – результати достовірні (P<0,001) по відношенню до вихідних даних.

СГГ у хворих на ХОЗЛ мав від'ємні значення, які свідчили про компенсаторне збільшення роботи серцевого м'язу у відповідь на гіпоксію. ЗПОС у хворих на ХОЗЛ мав тенденцію до зростання порівняно зі здоровими особами.

Проведення наркозу, який супроводжувався ШВЛ, значно впливало на кисневий гомеостаз та енергетичний обмін. В першу чергу, це проявлялось вираженою тенденцією до зниження енергетичного обміну у вигляді зменшення показників Д та VO₂ в обох групах хворих. При цьому спостерігали тенденцію до зростання DO₂. Останнє на фоні зменшення VO₂ є свідченням покращення обміну кисню на фоні проведення ШВЛ. Достовірної різниці у значеннях DO₂ на фоні проведення різних режимів вентиляції не виявлено.

Показники сатурації артеріальної та венозної крові, СЛГ та ІПКН у хворих на ХОЗЛ II та III стадій мали значення, близькі до нормальних величин, на фоні режимів вентиляції з подовженим вдихом та відразу після використання ПТКВ. Дослідження показників фазового аналізу серцевого циклу свідчать про те, що функціональний стан серця на фоні вентиляції з подовженим вдихом гірший, ніж при застосуванні режимів вентиляції з коротким вдихом. Особливо добре це видно в групі на фоні тривалого (30 хв) ви-

користання ПТКВ. Якщо через 7 хв від початку ПТКВ спостерігали значну позитивну динаміку більшості показників кисневого гомеостазу, то після 30 хв функціонування організму в такому стані спостерігали тенденцію до зменшення СЦГ, SaO₂, SvO₂, зростання СЛГ. В такому випадку можна говорити про нівелювання позитивних ефектів ПТКВ, яке спостерігали на початку застосування цього режиму вентиляції.

Підсумовуючи отримані дані, можна думати, що процеси обміну кисню в альвеолах відбуваються краще на фоні застосування режимів вентиляції з подовженим вдихом. Проте серцю в таких умовах працювати важче, ніж при режимі з коротким вдихом. Ще гірші показники функціонального стану серця на фоні застосування вентиляції з ПТКВ. При цьому, на початку вентиляції в цьому режимі, спостерігали кращі показники обміну кисню в легенях, в першу чергу SaO₂. Проте такі позитивні зміни зникали через 30 хв від початку ПТКВ, коли спостерігали найгірші показники функціонального стану серця і легень порівняно з іншими режимами вентиляції. Ймовірно, що на фоні режиму вентиляції з тривалим вдихом серцевому м'язу важче переборювати периферичний опір легеневої судин, який ще більше зростає в умовах тривалого застосування ПТКВ.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Можна думати, що при серцевій патології серцю легше працювати в режимі ШВЛ з використанням патерну з коротким вдихом, проте процеси обміну кисню в альвеолах в такому випадку страждають. Навпаки, при наявності легеневої патології, спостерігається значне покращення показників, що характеризують обмін кисню в альвеолах при переході на режим вентиляції з використанням ПТКВ. Ці позитивні тенденції зникають при тривалому, більше 30 хв використанні такого режиму. Останнє, очевидно, можна пояснити тим, що такий режим роботи є несприятливим для серцевого м'яза. Можна думати, що найкраще використовувати змінні режими ШВЛ, тобто добре змінювати режими вентиляції в терміні до 30 хв, що сприятиме створенню оптимальних умов для діяльності як легень, так і серцевого м'яза.

Висновки. 1. Серцевому м'язу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень під час проведення анестезії з використанням штуч-

ної вентиляції легень та оперативного втручання з приводу супутньої хірургічної патології легень працювати при використанні патерну штучної вентиляції легень з коротким вдихом.

2. Показники обміну кисню у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень під час проведення анестезії з використанням штучної вентиляції легень та оперативного втручання з приводу супутньої хірургічної патології при вентиляції з використанням позитивного тиску в кінці видиху значно покращуються в перші 10 хв такого режиму. Через 30 хв вентиляції з позитивним тиском в кінці видиху спостерігається погіршення кисневого балансу. Функціональний стан серцевого м'яза погіршується в умовах тривалої штучної вентиляції легень з позитивним тиском в кінці видиху.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо вивчити вплив інших патернів ШВЛ на функціональний стан серцевого м'яза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Горovenko Н.Г. Хронические обструктивные заболевания легких. – К.: Морион, 2001. – 80 с.
2. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень // Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічне захворювання легень: Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. – Київ, 2003. – 100 с.
3. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 739 с.
4. Марино П. Интенсивная терапия: Пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.
5. Брудная Е.М. Функціональні методи дослідження серцево-судинної системи і зовнішнього дихання. – К.: Здоров'я, 1975. – С. 95–183.
6. Березовский В.П. Напряжение кислорода как показатель функционального состояния тканей. Полярографическое определение кислорода в биологических объектах / Под ред. проф. Е.В. Колпакова. – К.: Наукова думка, 1978. – С. 218 – 235.
7. Полярографическое определение кислорода в биологических объектах / Под ред. В.А. Березовского. – К.: Наукова думка, 1968. – 302 с.
8. Утверидзе Г.А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения. – Тбилиси, 1988. – 30 с.
9. А.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00 Способ диагностики гипоксии / В.В. Гнатив, В.И. Лысенко (СССР). – Заявлено 16.02.88; Опубл. 30.08.91, Бюл. № 12. – 3 с.
10. Гойго О.В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних. – К., 2004. – 76 с.

INFLUENCE OF DIFFERENT REGIMES OF ARTIFICIAL LUNG VENTILATION ON OXYGEN HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING INTRAVENOUS ANESTHESIA

L.Ya. Kovalchuk, O.V. Oliynyk, V.V. Hnativ, A.D. Bedeniuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The article is devoted to investigation of functional data of pulmonary and cardiac system in patients with chronic obstructive pulmonary disease during anesthesia due to operations with different patterns of lung ventilation.

KEY WORDS: artificial lung ventilation, oxygen homeostasis, chronic obstructive pulmonary disease.

ВИКОРИСТАННЯ ТЕСТУ “ВІДКРИТЕ ПОЛЕ” ДЛЯ ПОШУКУ СТРЕСПРОТЕКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3- ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

©Р.В. Луценко

*Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”,
Полтава*

РЕЗЮМЕ. В тесті “відкрите поле” досліджено вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти у дозі 12 мг/кг маси тіла на емоційно-поведінкові реакції у щурів. Показано, що субстанція 18 пригнічує вертикальну і горизонтальну активність, зменшує відчуття тривоги і страху, стабілізує емоційну сферу тварин, що свідчить про наявність у досліджуваної речовини седативної і анксиолітичної активності, які лежать в основі позитивної дії при гострому стресі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: похідне 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислот, “відкрите поле”, емоційно-поведінкові реакції, стрес.

Вступ. Вплив надзвичайних чинників на організм викликає розвиток стрес-реакцій, які включають набір відносно стандартних, стереотипних, генетично закріплених процесів, які реалізуються на клітинному, тканинному і системному рівнях [8, 9]. Реакції організму на стрес відрізняються якісно і кількісно. При фізіологічному стресі, викликаному субпатогенними факторами, виникає адаптація організму до стресорного фактора будь-якої природи. Однак при тяжкому патологічному стресі спостерігаються дезадаптаційні і дезрегуляторні порушення інтегративних систем організму, ушкодження внутрішніх органів і патологічні зміни можуть набути характеру захворювання [11]. Одним із напрямків запобігання негативним наслідкам стресу є фармакопрофілактика і фармакотерапія стресорних порушень [2]. Численна група анксиолітиків з різним механізмом дії, які здатні зменшувати відчуття тривоги і негативні наслідки стресу, є однією з основних, які застосовують для корекції стресорних порушень різної етіології [3, 15]. Поряд із позитивними стреспротективними властивостями, анксиолітики можуть порушувати процеси пам'яті та обробки інформації, не завжди усувають депресивну дію стресу і в повному обсязі не відновлюють нормальні поведінкові реакції [14]. Тому пошук ефективних стреспротективних речовин лишається актуальним завданням сучасної фармакології. Вченими Національного фармацевтичного університету м. Харкова синтезовано нові похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, у яких фармакологічні властивості залежать від природи заміщуючих радикалів [12]. Виявлено, що ці сполуки мають антирадикальну, антиоксидантну, антигіпоксичну, кардіопротекторну і діуретичну активність [1, 10]. Попередніми дослідженнями встановлено, що при гострому іммобілізаційному стресі похідні 2-оксоіндоліну попереджали розвиток тріади Сельє, нормалізували процеси перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту [6].

Мета дослідження – дослідити вплив похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на емоційно-поведінкові реакції у щурів у тесті “відкрите поле”.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконані на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, які знаходились в стандартних умовах віварію по 6 тварин у клітці при 12-годинному світловому режимі протягом двох тижнів до експерименту. Досліди проводили в першій половині дня. Для дослідження використовували похідне 2-оксоіндоліну, з умовним позначенням 18 (1-нафтиламід-2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти). Субстанцію ex tempore суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор “Твін-80” (1 крапля та 25 мг досліджуваної речовини) і вводили тваринам у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 3 години до початку тестування. Контрольній групі тварин вводили в такому ж об'ємі розчинник з емульгатором. Емоційно-поведінкові реакції тварин оцінювали в тесті “відкрите поле”. Вона являє собою прямокутне поле 140 x 70 см, розділене на квадрати 10 x 10 см і освічене лампою 100 Вт. Передня частина камери прозора і через неї проводять спостереження. У тесті “відкрите поле” оцінювали поведінку, зумовлену розміщенням тварин у незнайомому відкритому просторі, втеча з якого неможлива. Для аналізу поведінки використовуються такі нейрофізіологічні показники: латентний період першого переміщення (с), кількість виходів до центру, амбулація (горизонтальна активність), кількість стійок (вертикальна активність), показники вегетативного балансу: кількість актів грумінгу і актів дефекації за кількістю фекальних болюсів [7]. Обробку отриманих результатів проводили за програмами Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Стьюдента [4].

Результати й обговорення. Дослідження емоційно-поведінкових реакцій у тесті “відкрите

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

поле” показало, що уведення розчинника і емульгатора (контрольна група) вірогідно не впливало на дослідницьку і рухову активність, а також на показники вегетативного балансу порівняно з показниками інтактних тварин (табл. 1). Профілактичне застосування похідного 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти, з умовним позначенням 18, модифікувало емоційно-поведінкові реакції тварин у тесті “відкрите поле”. Дослідження рухової активності виявило, що кількість стійок зменшилась у 4,8 раза і спостерігалось зменшення кількості перетнутих квадратів у 2 рази порівняно з контрольною групою тварин (див. табл. 1). За цих умов вірогідно зменшилась кількість виходів тварин у центр “відкритого поля”, однак час латентного періоду першого переміщення вірогідно не змінювався порівняно з контролем (див. табл. 1).

Поряд з дослідженням рухової активності орієнтовно-дослідницьких реакцій враховували вплив субстанції 18 на вегетативну функцію щурів. Встановлено, що через 3 год після застосування досліджуваної речовини зменшувалась кількість болюсів в 1,7 раза порівняно з контролем, але вірогідно не змінювалась кількість активів грумінгу порівняно з тваринами, яким вводили розчинник і емульгатор (див. табл. 1).

Таблиця 1. Вплив похідного 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти на вегетативні реакції інтактних тварин у тесті “відкрите поле”

Групи тварин, n = 10	Латентний період, с	Кількість вставань	Кількість виходів у центр	Кількість болюсів	Кількість активів грумінгу	Кількість пересічених квадратів
1. Інтактні	1,2±0,37	18,1±1,82	2,0±0,33	2,0±0,27	5,61±0,66	109,8±9,48
2. Контрольна група P ₁₋₂	1,17±0,31 >0,25	19,6±2,18 >0,25	2,1±0,30 >0,25	2,2±0,31 >0,25	5,56±0,51 >0,25	123,5±11,4 >0,25
3. Після введення субстанції 18, через 3 год P ₂₋₃	0,8±0,21 >0,25	5,3±0,81 <0,001	0,6±0,12 <0,001	1,3±0,17 <0,05	3,82±0,89 >0,25	61,8±8,11 <0,001

Таким чином, профілактичне введення похідного 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти характеризувалось вірогідним зменшенням кількості вертикальних вставань, пересічених квадратів і виходів у центр, що свідчить про пригнічення локомоторної і дослідницької активності у інтактних тварин. На цьому фоні вірогідне зменшення кількості фекальних кульок вказує на пригнічення емоційної сфери тварин, зменшення відчуття тривоги і страху за умов стресової ситуації помірної аверсивності, яким виступає тест “відкрите поле”. Отримані результати узгоджуються з даними щодо подібного впливу досліджуваної субстанції на поведінково-вегетативні реакції за інших експериментальних умов [13].

На основі проведеного аналізу можна стверджувати, що субстанція 18 модифікувала психофізіологічний портрет інтактних щурів. Подібні зміни емоційно-поведінкових реакцій у тварин були виявлені при скринінговому дослідженні психотропних властивостей інших субстанцій, що

активно вивчаються і свідчать про наявність у досліджуваної речовини помірної седативної і анксиолітичної активності [5].

Таким чином, зміни поведінкових реакцій, седативна і анксиолітична активність, яку виявляє похідне 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти у тесті “відкрите поле”, вочевидь, вказує центральні механізми стреспротективної дії субстанції 18 і перспективність її дослідження як потенційного засобу для корекції негативних наслідків стресу.

Висновки. 1. Субстанція 18 (1-нафтиламід-2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти) в дозі 12 мг/кг змінює поведінково-вегетативні реакції у інтактних щурів.

2. Субстанція 18 у тесті “відкрите поле” виявляє анксиоседативну дію.

Перспективи подальших досліджень. В наступних наших дослідженнях планується провести поглиблене дослідження можливих механізмів стреспротективної дії похідних 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантна активність нового похідного 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти / М.Є. Березнякова, Е.Л. Торяник, І.І. Шевцов і співавт. // Проблеми екології та медицини. – 2005. – Т. 9, № 3-4. – С. 14-15.
2. Важничая Е.М., Девяткина Т.А. Ноотропы и система крови в условиях стресса. – Полтава: Полимет, 2002. – 160 с.

3. Воронина Т.А. Перспективы развития современных анксиолитиков // Материалы III съезда фармакологов России: Фармакология практическому здравоохранению / Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7, спец. вып., ч. 1. – С. 1645.

4. Гельман В.Я. Медицинская информатика: Практикум. – С.Пб.: Питер, 2001. – 480 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

5. Епишина В.В., Меркушенкова О.В. Сравнительное экспериментальное изучение психотропных свойств новых производных глутаминовой кислоты – соединений РГПУ0135 и РГПУ-202 // Бюл. Волг. науч. центра РАМН. – 2007. – № 2. – С. 11-13.

6. Пошук біологічно-активних речовин зі стрес-протективною активністю в ряду похідних 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, О.М. Важнича і співавт. // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (51). – С. 67-69.

7. Маркель А.Л., Хусаинов Р.А. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста “открытого поля” // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1976. – Т. 26, № 6. – С. 13-14.

8. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер с англ. Е.Н. Живописцевой / Под ред. А.С. Бутаева. – М.: Высш. шк., 1991. – 399 с.

9. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физiol. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24-31.

10. Фармакологічна дія амідів 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти / Е.Л. Торяник, М.Є. Березнякові, І.І. Шевцов і співавт. // Проблеми екології та медицини. – 2005. – Т. 9, № 5-6. – С. 6-7.

11. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2007. – 784 с.

12. Зв'язок “Структура-дія-активність” у ряду похідних 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти / І.І. Шевцов, В.І. Березняков, Е.Л. Торяник, С.В. Колісник // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 67-71.

13. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксиіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник і співавт. // Вісник фармації. – 2008. – № 3 (55). – С. 60-63.

14. Gorissen M., Eling P., Vanluijelaar N., Coenen A. Effects of diazepam on encoding processes // J. Psychopharmacol. – 1995. – Vol. 9, № 2. – P.113-121.

15. Nielsen C.K., Sanchez C. Effect of chronic diazepam treatment of footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats // Pharmacol. Toxicol. – 1995. – Vol. 77, № 3. – P. 177-181.

USING OF “OPEN FIELD” TEST FOR FINDING STRESS-PROTECTIVE SUBSTANCES AMONG DERIVATIVES OF 2-OXYINDOLIN-3-GLYOXILIC ACID

R.V. Lutsenko

Higher State Educational Establishment Of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

SUMMARY. An “open field” test investigates the influence of derivative of 2-oxyindolin-3-glyoxilic acid in a dose 12 mg/kg of body weight upon emotional-behavior reactions in rats. It is shown that substance 18 oppresses vertical and horizontal activity, decreases sensitivity of trouble and fear, stabilizes emotional sphere of animals. It proves that substance 18 has sedative and anxiolytic action. These properties of investigated substance are in basis of its positive effect at acute stress.

KEY WORDS: derivative of 2-oxyindolin-3-glyoxilic acid, “open field”, emotional-behavior reactions, stress.

УДК 612.015.11:612.1:615.835.13

ОЦІНКА ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

©Л.В. Паніна, О.І. Терлецька, С.М. Ковальчук, М.Р. Гжегоцький

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Проведено експериментальне дослідження з метою оцінки міри ендогенної інтоксикації організму за умов нітритної інтоксикації. При введенні нітритру натрію у дозах 20 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла відмічено вірогідне збільшення пероксидного гемолізу еритроцитів, що мало дозозалежний характер. Встановлено, що оцінка пероксидної резистентності еритроцитів слугує інформативним тестом для визначення функціонального стану еритроцитарних мембран за умов нітритної інтоксикації. Відмічено достовірне збільшення окислювальної модифікації білків, вмісту молекул середньої маси, вмісту та співвідношення молочної і пірвіноградної кислот у крові, лактату у печінці та міокарді за дії нітросполуки у дозі 20 мг/кг.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемічна гіпоксія, пероксидна резистентність еритроцитів, окислювальна модифікація білків, молекули середньої маси, молочно і пірвіноградна кислоти та їх співвідношення.

Вступ. За дії факторів антропогенної природи організм людини і тварин підлягає постійним стресовим впливам. У тих випадках, коли сила дії стресора зростає, діагностують рівень функціонального напруження, що передуює розвитку патологічних змін і вказує на зниження адаптаційних можливостей організму [1, 5]. При цьому найбільш ранні зміни при дії ушкоджуючих чинників різної природи універсально пов'язані зі змінами структурно-метаболических параметрів клітинних та субклітинних мембранних структур. Відомо, що нітрити – широко розповсюджені забруднювачі антропогенної природи, які при надходженні в організм ссавців можуть бути джерелом утворення високореакційного оксиду азоту та його похідних. Дані вільнорадикальні інтермедіати, що за умов фізіологічної норми реалізують широкий спектр своїх регуляторних властивостей на різних рівнях організації організму, при інтоксикації донаторами нітропохідних сполук спричиняють розвиток дестабілізуючих процесів, початковими етапами яких є активація пероксидного окиснення ліпідів та зміни параметрів вільнорадикального гомеостазу [4, 9]. Тому для адекватної оцінки ступеня уражувачої дії нітросполук доцільним є використання комплексу методик для характеристики вільнорадикального гомеостазу, а також тестів для визначення міри ендогенної інтоксикації організму.

Мета дослідження – за умов введення токсичних доз нітриту натрію дослідити пероксидну резистентність мембран еритроцитів (ПРЕ), зважаючи, що цей показник може бути інтегративним універсальним тестом для оцінки функціонально-метаболического стану мембранних структур клітини.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на нелінійних щурах-самцях масою 180 – 220 г. Всі маніпуляції проведені відповідно до вимог гуманного ставлення до експериментальних тварин. Гемічну гіпоксію моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину нітриту натрію (NaNO_2) у дозах 20 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла (В.П. Реутов та співавт., 1998). Дослідження проводили у період піку утворення метгемоглобіну. Визначали інтенсивність окислювальної модифікації білків згідно з реакцією взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону [3]. Вміст молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові визначали за методом [6], що полягає у вимірюванні екстинкції сироватки крові після осадження білків. Кількісно визначали вміст молочної та піровиноградної кислот, що ґрунтується на відновленні НАД(Ф)Н у відповідних дегідрогеназних реакціях

і реєстрації змін оптичної густини реакційного середовища [7]. Для аналізу використовували також співвідношення лактат/піруват у крові. Оцінювали величину пероксид-індукованого гемолізу еритроцитів (ПГЕ) запропонованим нами методом, підтвердженим авторським свідоцтвом на винахід [2]. Суть методу полягає у визначенні відсотка гемолізованих еритроцитів під дією H_2O_2 . Опрацювання результатів здійснювали з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та статистичної програми STATISTICA FOR WINDOWS.

Результати й обговорення. У наших дослідженнях після введення нітриту натрію у дозах 20 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла було відмічено вірогідне збільшення, відносно норми, пероксидного гемолізу еритроцитів (на 66,8 % та 82,4 %, відповідно) (рис. 1), що, згідно з даними літератури, може бути обумовлене декількома причинами.

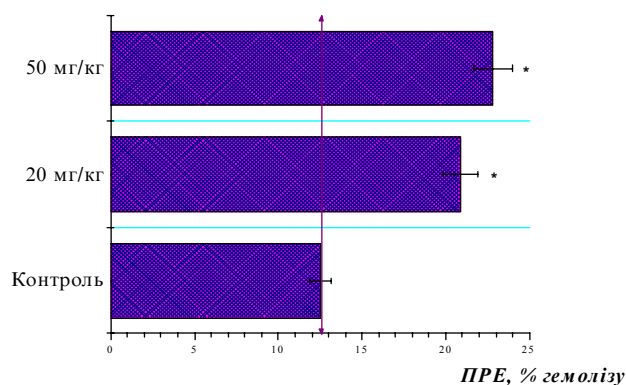


Рис. 1. Пероксидна резистентність еритроцитів щурів за умов нітритної інтоксикації.

Примітка. * – вірогідність ($p < 0,05$) відносно контролю.

Так, нітрит-іони (NO_2^-) після надходження у кров за досить короткий проміжок часу проникають крізь еритроцитарні мембрани, ініціюючи тут вільнорадикальне перетворення посередництвом утворення активних форм кисню, таких як NO , NO_2 , $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 та ін. Інтенсифікація унаслідок цього вільнорадикального окиснення ліпідів та зниження антиоксидантного захисту, згідно з даними літератури, є визначальними факторами зменшення резистентності мембран еритроцитів до пероксидного гемолізу [8]. Окрім того, вільнорадикальні сполуки NO і NO_2 у певних концентраціях можуть окислювати SH-групи цистеїну, що входять до складу білків. Це може призводити до утворення дисульфідних (S-S)-зв'язків між білками цитоплазми і мембрани. Фізіологічний зміст такої взаємодії полягає у тому, що зв'язування білків на плазматичній мембрані і на мембранах субклітинних структур забезпечує їх іммобілізацію, підвищуючи стабільність ліпопротеїнових комплексів. Зростає також швидкість мембранопов'язаних ферментативних реакцій, зокре-

ма тих, які збільшують синтез АТФ [4]. Такі передумови сприяють підвищенню активності адаптивно-компенсаторних перетворень. При введенні токсичних доз нітритів у примембранній ділянці еритроцита збільшується осміофілія, зумовлена перерозподілом білків з розчинного в мембрано-зв'язаний стан. Згідно з даними літератури, у пік розвитку гемічної гіпоксії спостерігаються локальні пошкодження мембрани і вихід білків з еритроцитів, які у подальшому можуть зумовлювати цілковите руйнування мембран цих клітин [4, 8]. Доведено, що міра ненасиченості жирнокислотних залишків у молекулах фосfolіпідів та вміст холестерину є основними факторами, що визначають плинність біологічних мембран, а, відповідно, основні мембранозалежні функції. Поряд з цим, ненасичені жирнокислотні структури є основним субстратом ПОЛ біомембран, тому резистентність еритроцитів визначається також забезпеченістю їх складовими антиоксидантного захисту – ферментативного (зокрема активністю супероксиддисмутази, каталази, системи глутатіонового комплексу) та неферментативного (вітамін Е). Для повноцінної утилізації активних форм кисню необхідний збалансований обмін речовин, який в еритроцитах обмежений анаеробним гліколізом та гексозомонофосфатним шляхом. Тому визначення резистентності еритроцитарних мембран до дії пероксиду водню є відображенням комплексу метаболічних змін еритроцитів. Водночас, детальні механізми таких перетворень за умов нітритної інтоксикації потребують детального аналізу.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що кисневі радикали, в тому числі похідні оксиду азоту, можуть спричиняти значні пошкодження білкових структур еритроцитів та інших клітин без значної активації при цьому процесів ліпопероксидації [8]. Доведено, що в еритроцитах унаслідок неконтрольованої дії високих концентрацій вільнорадикальних продуктів неорганічної природи – активних форм кисню – деградація білкових молекул, зокрема гемоглобіну, передуює процесу ліпопероксидації і гемолізу еритроцитів та знаходиться у лінійній залежності від часу і концентрації вільних радикалів. Так, оксигемоглобін під впливом H_2O_2 підлягає оксидативній модифікації з утворенням окиснених продуктів тирозину, включаючи допамін, допамін хінон і дигідроксиіндол [8]. Згідно з даними літератури, при введенні високих доз нітритів певна кількість нітрит-іонів також зв'язується з гемвісними білками, низькомолекулярними тіолвісними речовинами, залізоісірчаними сполуками та вторинними амінами, формуючи комплекси з деякими компонентами мембранних структур, що є основною причиною ураження тканин при різноманітних дисфункціях [4, 9]. З окислювальною моди-

фікацією білків пов'язують порушення структури рецепторного апарату клітини, активності Na^+, K^+ -АТФ-ази, аденілатциклази, Ca^{2+} -АТФ-ази, що призводить до пошкодження водно-електролітного обміну, підвищення рівня цитозольного Ca^{2+} та задіяння каскаду Ca^{2+} -залежних перетворень [3].

Таким чином, виявлене нами зменшення резистентності еритроцитарних мембран під дією різних токсичних доз нітриту натрію, що згідно з даними літератури є наслідком інтенсифікації вільнорадикальних процесів і зниження антиоксидантного захисту, пошкодження метаболічних шляхів збереження і оновлення мембранного ліпідного компонента, ліпід-білкових взаємодій та механізмів регулювання цих обмінних реакцій, призводить до нестабільності мембран та виявляється за наших умов високим відсотком гемолізу еритроцитів, що має дозозалежний характер. Водночас доведено інформативність оцінки ПГЕ для визначення функціонального стану еритроцитарних мембран за дії нітросполук. Для подальших досліджень нами була обрана доза нітриту натрію 20 мг/кг, застосування якої, згідно з даними літератури, а також власними спостереженнями, не призводить до летальних наслідків та більше відповідає реальним умовам ймовірної інтоксикації при дії токсичних факторів оточуючого середовища [4, 9].

Нами проаналізовано інтенсивність окисної деструкції білків плазми крові за рівнем карбонільних похідних при введенні нітриту натрію у дозі 20 мг/кг маси тіла. При цьому у відсотковому виразі ступінь зростання, щодо норми, концентрації аліфатичних кетонпохідних нейтрального характеру становив $15\% (2,51 \pm 0,24 \text{ vs } 2,19 \pm 0,06 \text{ од } E_{370}/\text{мл плазми} \cdot \text{мг білка, } P < 0,05)$, а основного – $20\% (1,77 \pm 0,19 \text{ vs } 1,47 \pm 0,08 \text{ од } E_{430}/\text{мл плазми} \cdot \text{мг білка, } P < 0,05)$ (рис. 2).

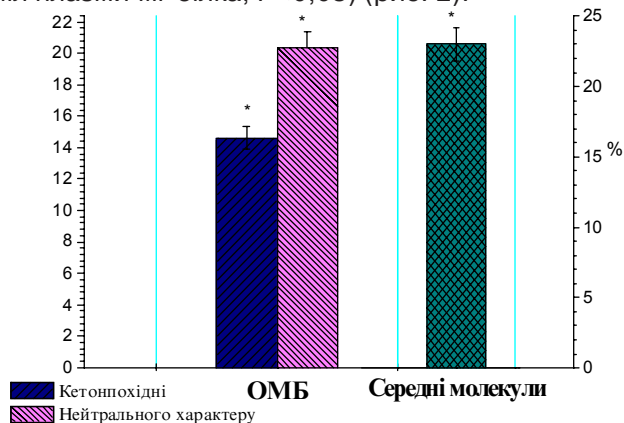


Рис. 2. Зміни інтенсивності окислювальної модифікації білків (ОМБ) та вмісту молекул середньої маси (середні молекули) у крові за умов нітритної інтоксикації, щодо норми (0 %).

Примітка. * – вірогідність відносно контролю ($p < 0,05$).

Зміна обмінних процесів при дії уражуючих факторів супроводжується підвищенням концентрації природно існуючих метаболітів, проміжних та кінцевих продуктів їх обміну, патологічних метаболітів, що в сукупності виявляють токсичну дію, яка визначається як метаболічна інтоксикація [3, 6]. Серед широкого кола метаболітів, що виявляють токсичну дію, інтегральним показником ендогенної інтоксикації вважають рівень сполук групи середніх молекул або кислоторозчинну фракцію плазми крові. При введенні нітриту натрію спостерігалось збільшення на 23 %, щодо норми, концентрації окремої фракції молекул середньої маси (M 254), серед компонентів якої як регуляторні фактори пептидної природи, так і окремі метаболіти.

Таким чином, введення відповідної дози прогіпоксичного фактора (20 мг/кг нітриту натрію) у всіх тварин супроводжувалось помірним зростанням інтенсивності окиснювальної модифікації білків та збільшенням вмісту молекул середньої маси, що є свідченням порушення цілісності клітинних біомембран, а також показником ендогенної метаболічної інтоксикації, яка неспецифічно супроводжує практично всі деструктивні процеси. За цих умов зафіксовано різке підвищення вмісту молочної кислоти, особливо у крові та тканині печінки, як свідчення гіпоксичного ураження досліджуваних тканин (рис. 3).

Значення лактату перевищувало норму на 71 % у крові ($2,63 \pm 0,28$ vs $1,54 \pm 0,17$ ммоль/мл, $P < 0,05$), у печінці – на 136 % ($4,72 \pm 0,42$ vs $2,00 \pm 0,22$ ммоль/г, $P < 0,05$), у серці – на 23 % ($4,41 \pm 0,37$ vs $3,60 \pm 0,41$ ммоль/г, $P < 0,05$), при практично незмінних параметрах цього показника у тканині мозку ($3,98 \pm 0,47$ vs $3,82 \pm 0,37$ ммоль/г, $P > 0,05$). Водночас у крові зафіксовано збільшен-

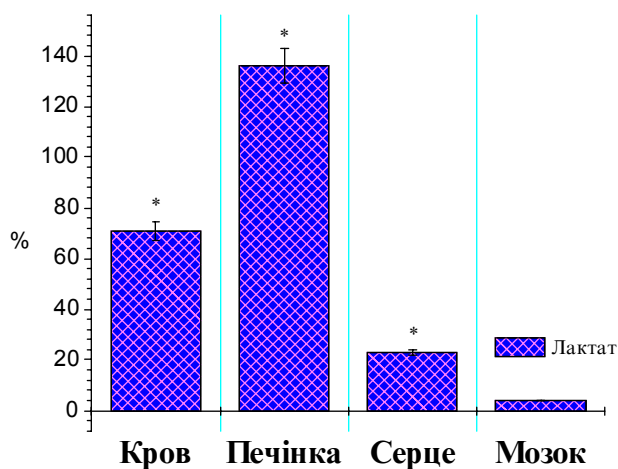


Рис. 3. Зміни концентрації лактату у крові, тканинах печінки, серця і мозку за умов нітритної інтоксикації, щодо норми (0 %).

Примітка. * – вірогідність відносно контролю ($p < 0,05$).

ня концентрації пірвіноградної кислоти ($0,096 \pm 0,008$ vs $0,082 \pm 0,003$ ммоль/мл, $p < 0,05$), що у сумарному співвідношенні лактат/піруват у цій тканині виявляється збільшенням проти норми на 89 % і є свідченням активації анаеробного гліколізу, як шляху оперативної компенсації енергодефіциту зі зсувом рівноваги лактатдегідрогеназної реакції у бік нагромадження молочної кислоти (рис. 4). Аналіз даних літератури стосовно неспецифічних механізмів, з якими пов'язаний розвиток окисного стресу, свідчить, що істотна роль у таких обмінних перетвореннях належить активації вільнорадикальних перетворень і підвищенню концентрації активних форм кисню. В сумарному ефекті така метаболічна ситуація зумовлює структурні перебудови ліпопротеїнових комплексів клітинних та субклітинних мембран різних життєво важливих органів зі зміною їх мембранопов'язаних функцій.

Відмічене нами зростання ПГЕ може бути інтегративним тестом, що виявляє зміну балансу про- та антиоксидантних процесів у організмі. Все вищесказане актуалізує необхідність поглибленого вивчення параметрів вільнорадикального гомеостазу, з врахуванням особливостей перебігу їх у різних органах, а також у тварин, що різняться вихідним рівнем пристосувальних можливостей, для з'ясування найбільш чутливих ланок, котрі потребують протекторного впливу.

Висновки. 1. При введенні нітриту натрію у дозах 20 мг/кг та 50 мг/кг маси тіла відмічено вірогідне зниження пероксидної резистентності еритроцитів, що мало дозозалежний характер.

2. Інформативним тестом для оцінки функціонального стану еритроцитарних мембран за умов нітритної інтоксикації виявилась міра пероксидного гемолізу еритроцитів.

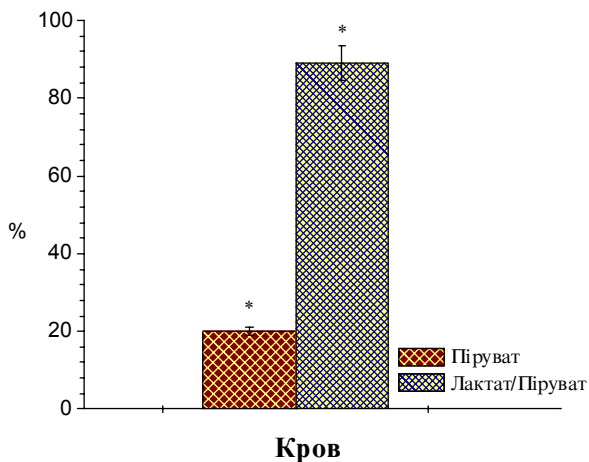


Рис. 4. Зміни концентрації пірувату у крові та співвідношення лактат/піруват за умов нітритної інтоксикації, щодо норми (0 %).

Примітка. * – вірогідність відносно контролю ($p < 0,05$).

3. Відмічено достовірне збільшення окислювальної модифікації білків, вмісту молекул середньої маси, вмісту та співвідношення молочної і піровиноградної кислот у крові, концентрації лактату у печінці та міокарді за дії нітросполуки у дозі 20 мг/кг.

Дані дослідження були проведені при підтримці WUBMRC (West-Ukrainian BioMedical Research Center).

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідження щодо можливості застосування як корегуючого фактора, спрямованого підвищення адаптивного потенціалу адаптуючих структур організму за умов експериментального гіпоксичного впливу методу інтервального гіпоксичного тренування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.

2. Метод визначення пероксидної резистентності еритроцитів та його інформативність за фізіологічних умов та при інтоксикації організму / М.Р. Гжегоцький, С.М. Ковальчук, Л.В. Паніна та ін. // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2004. – № 3. – С. 58 – 64.

3. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Порохов // *Вопр. мед. химии.* – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24 – 26.

4. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности (ретроспективный анализ идей, принципов и концепций) / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, Н.С. Косицын, В.Е. Охотин. – М.: Издательство научной и учебной литературы, 2003. – 96 с.

5. Спосіб оцінки функціонально-метаболических параметрів при інтоксикації організму / М.Р. Гжегоцький, Л.В. Паніна, О.І. Терлецька, С.М. Ковальчук // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – Київ, 2005. – № 80. – 4 с.

6. "Средние молекулы" – образование и способы определения / В.В. Николайчик, В.В. Кирковский, В.М. Моин и др. // *Лаб. дело.* – 1989. – № 8. – С. 31 – 33.

7. Bucher I., Czok R., Lamprecht W. et al. Piruvate Determination with Lactic Dehydrogenase // *Methods of Enzymatic Analysis.* Ed. by H.U. Bergmeyer. N Y, London. – 1965. – P. 253-259.

8. Giulivi C., Daviess K.J. Mechanism of the formation and proteolytic release of H₂O₂-induced dityrosine and tyrosine oxidation products in hemoglobin and red blood cells // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276, № 26. – P. 24129-24136.

9. Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals and the cyclicity principle // *Biochemistry (Mosc).* – 2002. – V. 67, № 3. – P. 293-311.

ESTIMATION OF ENDOGENOUS INTOXICATION OF ORGANISM UNDER HEMIC HYPOXIA IN EXPERIMENT

L.V. Panina, O.I. Terletska, S.M. Kovalchuk, M.R. Hzhohotsky

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

SUMMARY. Experimental researches for evaluation of endogenous intoxication measure at nitrite intoxication have been carried out. It was marked that under sodium nitrite introduction in the doses 20 mg/kg and 50 mg/kg of body weight erythrocyte peroxide hemolysis was reliably increased and dependent on dose. It was determined that estimation of red blood cells peroxide resistance may be an informative test for determination of functional state of erythrocyte membranes at nitrite intoxication. The reliable increase of protein oxidizing modification, middle mass molecules content, lactic and piruvate acids content and their indices in blood, lactic acid in liver and myocardium at action of nitro-compound in the dose 20 mg/kg was revealed.

KEY WORDS: hemic hypoxia, erythrocytes peroxide resistance, protein oxidizing modification, molecules of middle mass, lactic and piruvate acids and their correlation.

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗІЙНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

©Л.Й. Плосканич

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Глутаргін покращує стан печінки при її ішемічно-реперфузійному ушкодженні, що супроводжується пригніченням процесів переокислення мембранних ліпідів, відновленням активності антиоксидантної системи і ферментів дихального ланцюга мітохондрій і відбувається на тлі активації синтезу оксиду азоту у печінці.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемія-реперфузія, печінка, оксид азоту, L-аргініну-L-глутамат.

Вступ. Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки (ІРП) може розвиватись при її трансплантації, травмі та шоці різного походження, тому його ефективна профілактика залишається однією з актуальних проблем медицини [2, 9, 8, 21]. Відомо, що цитопротекторну активність при ішемії-реперфузії органів проявляють прекурсори синтезу оксиду азоту, зокрема L-аргінін [18, 19, 22]. До аргініновмісних сполук належить вітчизняний препарат глутаргін – L-аргініну-L-глутамат.

Мета дослідження – встановити профілактичну активність L-аргініну-L-глутамату (глутаргін) при ішемічно-реперфузійному ураженні печінки в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на трьох групах білих щурів-самців лінії Вістар, яких утримували за стандартних умов світлового, харчового та температурних режимів віварію. 1 група – контроль (несправжньо оперовані тварини, яким проводили середню лапаротомію); 2 група – тварини із субтотальною ішемією печінки (викликали накладанням лігатури на судинну ніжку лівої і середньої часток печінки на 30 хв) [4]; 3 група – тварини, яким перед накладанням лігатури щоденно протягом 7 днів внутрішньоочеревинно вводили глутаргін (“Здоров’я”, Харків, по 45 мг на кг маси). Дослідження біохімічних показників проводили через 0,25 год, 1 год та 24 год після зняття лігатури чи лапаротомії. Визначали у гомогенатах печінки активність каталази [11], супероксиддисмутази (СОД) [16], цитохромоксидази (ЦХО) [6], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [5], вміст відновленого глутатіону (G-SH) [20], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [3], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]. Про рівень утворення NO у гомогенатах органа робили висновок за кількістю його стабільного метаболіту – нітрит-аніону (NO_2^-) [17]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерію t Стьюдента та програмного забезпечення Microsoft Excel XP.

Результати й обговорення. Встановлено, що при ішемічно-реперфузійному пошкодженні печінки відбувається порушення прооксидантно-

антиоксидантного гомеостазу. Це проявлялось наростанням продуктів перекисного окиснення ліпідів в органі у всі терміни дослідження. Вміст ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки зростав у 2,0 і 2,0 рази – через 0,25 год реперфузії, в 1,7 та 1,8 рази – через 1 год, у 1,6 і 1,6 рази – через 24 год відповідно (табл. 1). Одночасно у печінці спостерігалось достовірне пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Активність КТ і СОД знижувалась відповідно в 1,3 і 1,5 рази (0,25 год), у 1,5 і 1,6 рази (1 год), в 1,2 і 1,4 рази (24 год) (див. табл. 1). Відбувалось виснаження пулу G-SH, кількість якого зменшувалась відповідно до термінів дослідження у 1,6, 1,6 і 1,3 рази (див. табл. 1). Активність мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО за умов ішемії-реперфузії також знижувалась: в 1-й термін експерименту на 57 і 24 %, 2-й – на 43 і 22 %, 3-й – на 44 і 20 %. Вміст нітрит-аніону у печінці при пошкодженні достовірно зменшувався: через 0,25 год – на 21 %, 1 год – 37 %, 24 год – 26 %, що свідчить про гальмування утворення NO.

Про подібні зміни знаходимо інформацію і в інших авторів [7, 12, 15], які вказують на те, що при гіпоксично-ішемічних впливах порушується співвідношення NO-ендотеліни в бік збільшення частки останніх, що призводить до вторинної гіпоксії тканин і поглиблення ураження, причому зниження вмісту NO при гіпоксії може бути зумовлене збільшенням процесу його інактивації вільними радикалами, які посилено утворюються за умов зростання процесів перекисного окиснення ліпідів [10].

У групі тварин, яким профілактично вводили глутаргін, у печінці вірогідно знижувався вміст ГПЛ (на 32, 20 і 30 % відповідно) та ТБП (на 28, 31 і 31 %) (див. табл. 1). Це супроводжувалось зростанням активності СОД у печінці у всі досліджувані терміни – в 1,8, 2,1 та 1,6 рази відповідно та активності КТ (на 12 %, 66 % та 19 %) (див. табл. 1). Достовірно підвищувалась і активність G-SH у печінці: на 72, 116 і 36 % відповідно (див. табл. 1). Глутаргін також сприяв зростанню активності ЦХО та СДГ у печінці: через 0,25 год реперфузії – на 29 і 74 %, через 1 год – на 27 і 67 %, через 24 год – на 23 і 41 % відповідно (табл. 2).

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи при ішемічно-реперфузійному пошкодженні печінки та профілактичному введенні глутаргіну ($M \pm m$)

Показник	Час	Серія дослідів		
		контроль	ішемія-реперфузія	ішемія-реперфузія + глутаргін
ГПЛ, ум.од./кг	0,25 год	5,03 ± 0,37	10,27 ± 0,54 $P_1 < 0,001$	6,97 ± 0,33 $P_2 < 0,002$
	1 год	5,23 ± 0,21	8,90 ± 0,49 $P_1 < 0,001$	7,17 ± 0,26 $P_2 < 0,02$
	24 год	4,87 ± 0,37	7,83 ± 0,24 $P_1 < 0,001$	5,50 ± 0,34 $P_2 < 0,001$
ТБП, ммоль/кг	0,25 год	6,13 ± 0,31	12,11 ± 0,83 $P_1 < 0,001$	8,69 ± 0,45 $P_2 < 0,02$
	1 год	5,84 ± 0,31	10,75 ± 0,67 $P_1 < 0,001$	7,41 ± 0,41 $P_2 < 0,01$
	24 год	5,70 ± 0,41	9,33 ± 0,63 $P_1 < 0,001$	6,41 ± 0,55 $P_2 < 0,02$
СОД, ум.од./кг	0,25 год	4,03 ± 0,39	2,21 ± 0,20 $P_1 < 0,001$	4,01 ± 0,27 $P_2 < 0,01$
	1 год	4,95 ± 0,30	2,16 ± 0,17 $P_1 < 0,001$	4,46 ± 0,27 $P_2 < 0,001$
	24 год	4,32 ± 0,39	2,47 ± 0,22 $P_1 < 0,001$	3,92 ± 0,17 $P_2 < 0,01$
КТ, моль/с	0,25 год	8,99 ± 0,05	6,35 ± 0,09 $P_1 < 0,001$	7,09 ± 0,03 $P_2 < 0,001$
	1 год	9,31 ± 0,04	5,09 ± 0,28 $P_1 < 0,001$	8,44 ± 0,18 $P_2 < 0,001$
	24 год	8,26 ± 0,02	6,87 ± 0,52 $P_1 < 0,05$	8,19 ± 0,15 $P_2 < 0,05$
G-SH, ммоль/кг	0,25 год	3,26 ± 0,18	1,28 ± 0,09 $P_1 < 0,001$	2,20 ± 0,16 $P_2 < 0,01$
	1 год	3,62 ± 0,28	1,51 ± 0,06 $P_1 < 0,001$	2,65 ± 0,11 $P_2 < 0,05$
	24 год	3,00 ± 0,19	1,94 ± 0,23 $P_1 < 0,05$	3,48 ± 0,27 $P_2 < 0,01$

Примітка. Тут і у наступній таблиці: P_1 – достовірність відносно контролю, P_2 – відносно ішемії-реперфузії.

Таблиця 2. Вплив глутаргіну на активність ферментів мітохондрій у гомогенатах печінки при її ішемії-реперфузії ($M \pm m$)

Показник	Час	Серія дослідів	
		контрольна патологія	ліковані глутаргіном
ЦХО, ммоль/(хв·кг)	0,25 год	5,33 ± 0,17 $P_1 < 0,01$	6,88 ± 0,25 $P_2 < 0,01$
	1 год	5,29 ± 0,22 $P_1 < 0,01$	6,74 ± 0,25 $P_2 < 0,01$
	24 год	5,78 ± 0,20 $P_1 < 0,05$	7,12 ± 0,27 $P_2 < 0,01$
СДГ, ммоль/(хв·кг)	0,25 год	4,50 ± 0,16 $P_1 < 0,001$	7,81 ± 0,40 $P_2 < 0,001$
	1 год	5,39 ± 1,05 $P_1 < 0,02$	9,00 ± 0,46 $P_2 < 0,02$
	24 год	5,68 ± 0,96 $P_1 < 0,01$	8,00 ± 0,42 $P_2 < 0,01$

Рівень синтезу NO під впливом глутаргіну при ІРП повністю відновлювався, про що свідчило достовірне підвищення вмісту NO_2^- у всі терміни дослідження (на 24 %, 48 % та 32 % відповід-

но). Роль активації синтезу NO у позитивній дії глутаргіну при ІРП підтверджується раніше проведеними дослідженнями [13, 14]. Зокрема, показано, що інгібітори цього процесу N-нітро-L-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики аргінін та аміногуанідин суттєво погіршують стан печінки при ІРП, викликаючи прогресування процесів переокислення мембранних ліпідів та виснаження резервів антиоксидантної системи, що супроводжується гальмуванням утворення стабільного метаболіту NO.

Висновки. 1. Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки (через 0,25, 1 і 24 год після 30-хвилинної ішемії) супроводжується зменшенням вмісту нітрит-аніону в гомогенатах печінки, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (наростання кількості гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів), пригніченням системи антиоксидантного захисту (зниження активності супероксиддисмутази, каталази) та активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази мітохондрій, виснаженням пулу відновленого глутатіону та зростанням рівня

сечовини в сироватці крові.

2. Позитивний вплив глутаргіну при його профілактичному введенні перед ішемією-реперфузією печінки проявляється зменшенням процесів переокиснення мембранних ліпідів у печінці, відновленням резервів антиоксидантного захисту та відбувається на тлі активації у ній синтезу оксиду азоту.

Перспективи подальших досліджень.

Встановлення профілактичної активності глутаргіну щодо покращання стану печінки при ішемії-реперфузії є підґрунтям для подальшого поглибленого вивчення його властивостей з метою розширення показань до застосування. Зважаючи на те, що позитивний вплив глутаргіну на стан печінки при ішемії-реперфузії не лише обумовлений його антиоксидантними властивостями, але й здатністю стимулювати синтез оксиду азоту, доцільним є пошук сполук, здатних зменшувати ступінь пошкодження органів при гіпоксії, серед попередників синтезу оксиду азоту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 367 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
4. Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітіазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів / С.М. Дроговоз, Ю.І. Губський, М.П. Скакун та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 334-351.
5. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.
6. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
7. Кургалюк Н.М. Вплив модифікації продукції оксиду азоту L-NNA на стан системи антиоксидантного захисту і перекисного окиснення ліпідів у крові та тканинах щурів з різною резистентністю до гіпоксії // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 52-58.
8. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С. 14-44.
9. Лукьянова Л.Д. Механизмы действия антигипоксантов // В кн.: Антигипоксанты – новый класс фармакологических веществ / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1991. – С. 5-25.
10. Марков Х.В. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1996. – № 1. – С. 34-39.
11. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
12. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148-163.
13. Плосканич Л.Й. Вплив блокаторів синтезу оксиду азоту на стан печінки при її ішемічно-реперфузійному пошкодженні в експерименті // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 31-35.
14. Посохова К.А., Плосканич Л.Й. Ефективність L-аргініну, глутаргіну та глутамінової кислоти при експериментальному ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки // Ліки. – 2005. – № 3-4. – С. 56-60.
15. Роль оксиду азоту в регулюванні фізіологічних функцій у нормі та при ішемічній патології / І.Ф. Бєленічев, В.А. Дмитряков, О.О. Бєляєва, В.В. Яцун // Військова медицина України. – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 48-52.
16. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
17. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, David A.W., Glogovski J. et al. // Analyt. Biochem. – 1982. – 126, № 1. – P. 131-138.
18. Effects of nitaraven on nitric oxide-related pathways in shock and inflammation / B. Zingarelli, G.S.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Scott, P. Hake et al. // Shock. – 2000. – Vol. 13, № 2. – P. 126-134.

19. Effects of nitric oxide on cardioprotection prior to ischemia-reperfusion / S. Davani, Y. Yan, M. Bouhaddi et al. // Therapie. – 2002. – Vol. 57, № 2. – P. 157-162.

20. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.

21. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranslational mechanisms / L.P. McQuillan, G.K. Leung, P.A. Marsden et al. // Amer. J. Physiol. – 1994. – Vol. 36. – P. 1921-1927.

22. The effects of antioxidants and nitric oxide modulators of hepatic ischemic-reperfusion injury in rats / J.E. Rhee, S.E. Jung, S.D. Shin et al. // J. Korean Med. Sci. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 502-506.

THE PROTECTIVE EFFECT OF L-ARGININE-L-GLUTAMATE IN PREVENTION OF HEPATIC ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY

L.Y. Ploskanych

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Glutargine improves the condition of liver at its ischemic-reperfusion injury that is accompanied by oppression of membrane lipid peroxidation, restoration of antioxidant system and mitochondrial respiratory enzymes activity and occurs against a background of nitric oxide synthesis activation in liver.

KEY WORDS: ischemia-reperfusion, liver, nitric oxide, L-arginine-L-glutamate.

УДК 616-003.96-616.45-001.1/3-616-084

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ У ЩУРІВ-САМЦІВ

І.Л. Попович

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

РЕЗЮМЕ. Методом канонічного кореляційного аналізу проаналізовано взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців, як інтактних, так і підданих помірного хронічного стресу *per se* і на тлі бальнеочинників курорту Трускавець (пиття води "Нафтуса", аплікації озокериту та їх поєднання). Виявлено, що параметри лейкоцитограми периферійної крові тісно пов'язані із параметрами нейрогормональної регуляції, фагоцитозу і імуноцитограми крові та тимо- і спленоцитограм. Тісний зв'язок констатовано також між параметрами нейрогормональної регуляції і імунітету.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нейроендокринно-імунний комплекс, взаємозв'язки, щури.

Вступ. Тісні зв'язки між нервовою, ендокринною та імунними системами добре задокументовані. Принципово, що вони мають інтерактивний характер, тобто йдеться саме про взаємодію нейронів, ендокриноцитів та імунокомпетентних клітин. Така взаємодія базується, з одного боку, на здатності імуноцитів як експресувати рецептори для нейроендокринних медіаторів, так і секретувати багато з них, а з іншого боку, на можливості імуноцитів впливати на нейрони і ендокриноцити через свої цитокіни [1–6]. Отже, можна говорити за існування триєдиного нейроендокринно-імунного комплексу, функціонування котрого забезпечує пристосування орга-

нізму до несприятливих факторів фізичної, хімічної і біологічної природи, тобто загальну адаптаційну реакцію [7, 8].

Мета дослідження – встановити деталі нейроендокринно-імунної взаємодії за умов хронічного стресу на тлі бальнеочинників курорту Трускавець.

Матеріал і методи дослідження. Експеримент поставлено на 50 здорових щурах-самцях лінії Wistar масою 240-280 г. З метою отримання широкого спектра величин параметрів було сформовано 5 груп. Тварини першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок *ad libitum*. Щури другої групи

впродовж 6 днів піддавалися помірному хронічному стресу (ХС) шляхом щоденної 30-хвилинної іммобілізації в тисних індивідуальних клітках з одноразовим введенням через зонд водопровідної води в дозі 15 мл/кг. В третій групі на тлі ХС щоденно напоювали тварин біоактивною водою "Нафтуса". В четвертій групі щурам наносили 3 аплікації озокериту (на хвіст, температура 40-42 °С, тривалість 30 хв, через день), а в останній – піддавали тварин комбінованій дії обох адаптогенних бальнеочинників курорту Трускавець [9–13].

Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для аналізу лейкоцитограми. Після забору крові під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ з метою оцінки вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії [13, 14]. Далі тварин поміщали в індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст показників ендокринного статусу: загального тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3), ТТГ, кортикостерону та тестостерону – імуноферментним методом [15] на аналізаторі "Тесом" (Oesterreich) з використанням відповідних наборів, а також кальцію (за реакцією з арсеназом III) і фосфатів (фосфат-молібдатним методом [16]) з метою оцінки паратиринемії (за Ca/P -коефіцієнтом) і кальцитоніемії (за коефіцієнтом: $1/Ca \cdot P$). В добовій сечі визначали вміст калію і натрію (метод полум'яної фотометрії [16]), з метою оцінки мінералокортикоїдної активності, та 17-кетостероїдів (за кольоровою реакцією з м-динітробензолом [16]). Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) з відповідними наборами та полум'яним спектрофотометром.

В крові визначали параметри фагоцитозу, кіллінгу та імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ [17–19].

Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і надниркові залози. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограм [20]. В надниркових залозах після зважування вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної та медулярної зон.

Цифровий матеріал оброблено на РС методами простого і канонічного кореляційних аналізів за програмою Statistica.

Результати й обговорення. На першому етапі нами проведено ревізію концепції про високу інформативність рутинної лейкоцитограми периферійної крові як дзеркала нейроендокрин-

но-імуного комплексу [7, 8]. Завдання реалізовано шляхом канонічного кореляційного аналізу. При цьому параметри лейкоцитограми розглядались в якості результативної ознаки (left set), натомість факторними ознаками (right set) виступали, по черзі, констеляції параметрів нейроендокринної регуляції, фагоцитозу, імуно-, тимо- і спленоцитограм.

Виявлено помірні і слабкі, але значущі ($p \leq 0,05$) кореляційні зв'язки вмісту лейкоцитів із рівнем T_3 ($r=0,37$), симпатичним тонусом ($r=-0,34$), індексом маси надниркових залоз ($r=0,28$) та вагальним тонусом ($r=0,27$). З-поміж елементів лейкоцитограми відносний вміст лімфоцитів корелює інверсно із кортикостеронемією ($r=-0,31$) та симпатичним тонусом ($r=-0,26$) і прямо – із тестостеронемією ($r=0,27$) та товщиною фасцикулярної зони кори надниркових залоз ($r=0,27$); моноцитів – із T_4 ($r=0,30$), T_3 ($r=-0,29$) та добовою екскрецією 17-КС ($r=-0,26$); базофілів – із симпатичним тонусом ($r=0,30$) і товщиною фасцикулярної зони ($r=-0,30$); еозинофілів – із мудою – параметром гуморального каналу вегетативної регуляції ($r=0,30$).

Вміст паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) корелює прямо із кальцитоніном ($r=0,30$) та симпатичним тонусом ($r=0,27$) і інверсно – із паратиринемією ($r=-0,26$) та, незначуще, із вагальним тонусом ($r=-0,24$) і мінералокортикоїдною активністю ($r=-0,24$), оціненою за K/Na -коефіцієнтом добової сечі. Натомість вміст сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) закономірно не пов'язаний з жодним параметром нейроендокринної регуляції, хоч все ж варто відзначити тестостерон ($r=-0,25$), симпатичний тонус ($r=0,24$) і кальцитонін ($r=0,24$).

Канонічний аналіз засвідчує, що інформація про обидві констеляції параметрів конденсується у 6 парах радикалів, проте варто уваги, з огляду на статистичні параметри, лише перша з них. При цьому радикал нейроендокринної регуляції корелює із товщиною фасцикулярної зони кори надниркових залоз ($r=0,47$), симпатичним тонусом ($r=-0,41$), індексом маси надниркових залоз ($r=0,35$) і їх мінералокортикоїдною активністю ($r=0,33$), а комплементарний йому радикал лейкоцитограми – із вмістом базофілів ($r=-0,78$), еозинофілів ($r=-0,59$), лімфоцитів ($r=0,54$), ПЯН ($r=-0,47$) і лейкоцитів ($r=0,47$).

Коефіцієнт канонічної кореляції r^* для першої пари радикалів складає 0,80 ($\chi^2=91,5$; $p=0,14$; Δ Prime=0,095). Зв'язок візуалізовано на рис. 1.

В цілому, параметри лейкоцитограми периферійної крові детермінуються параметрами нейроендокринної регуляції на 63,9 %, що, в принципі, підтверджує існуючу концепцію.

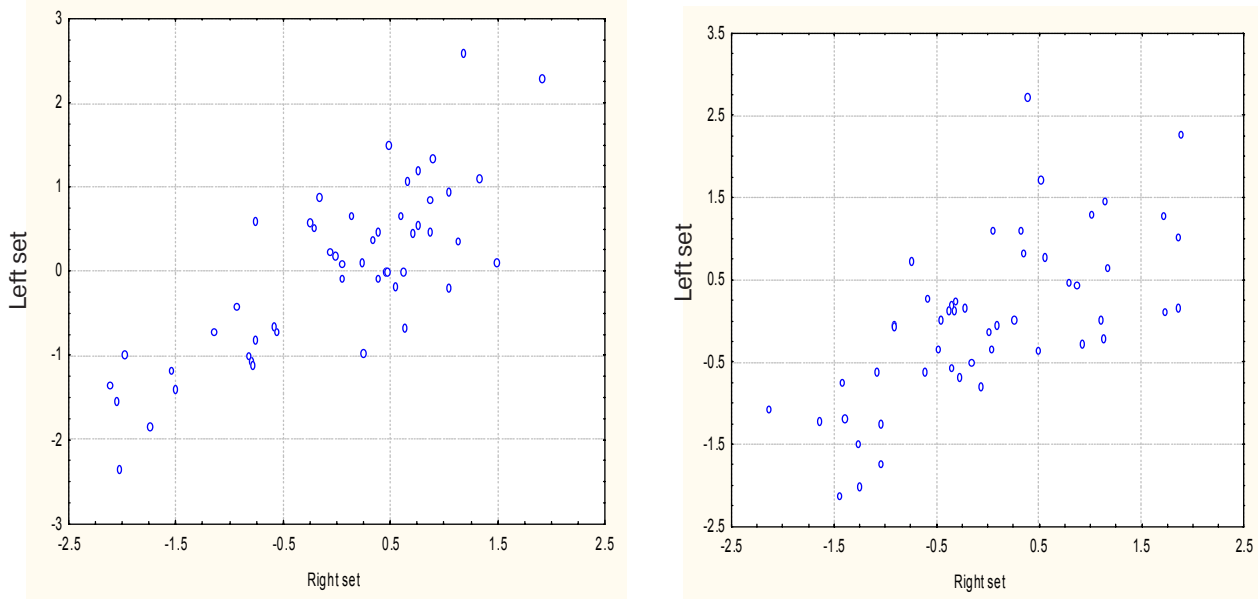


Рис. 1. Канонікальний зв'язок між параметрами нейрогормональної регуляції (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) шурів.

Стосовно параметрів фагоцитозу найтіснішу кореляцію виявлено між часткою СЯН лейкоцитограми і бактерицидною здатністю мікрофагів ($r=0,46$), лівова частка котрих якраз і представлена цією компонентою лейкоцитограми. Вона ж корелює і з фагоцитарним індексом моноцитів/макрофагів ($r=0,29$), тоді як кореляції ПЯН з обома параметрами фагоцитозу незначущі ($r=0,24$ і $0,23$ відповідно). Інші потенційні мікрофаги – еозинофіли – корелюють, тим не менше, інверсно із індексом кіллінгу нейтрофілів ($r=-0,37$) та бактерицидною здатністю макрофагів ($r=-0,28$). Вміст моноцитів, цілком природно, значно корелює з їх бактерицидною здатністю ($r=0,52$). Цікаво, що із бактерицидною здатністю мікрофагів рівень лейкоцитів корелює позитивно ($r=0,43$), тоді як вміст в лейкоцитограмі його мажорної компоненти – лімфоцитів – негативно ($r=-0,30$). Нарешті, базофіли зовсім не пов'язані із параметрами фагоцитозу.

Факторна структура першого фагоцитарного радикалу представлена виключно бактерицидною здатністю мікрофагів ($r=-0,82$), а відповідного радикалу лейкоцитограми – часткою СЯН ($r=-0,59$), лімфоцитів ($r=0,46$), ПЯН ($r=-0,42$) та вмістом лейкоцитів ($r=0,53$). Коефіцієнт r^* складає $0,97$ ($\chi^2=183,8$; $p<10^{-6}$; Δ Prime= $0,014$). Канонікальний зв'язок візуалізовано на рис. 2 (зверху).

Другий фагоцитарний радикал пов'язаний із бактерицидною здатністю макрофагів ($r=0,72$), причому протилежним чином, що відображує конкуренцію між обома ланками фагоцитів. Природно, що відповідний радикал лейкоцитогра-

ми найтісніше прямо корелює із часткою моноцитів/макрофагів ($r=0,82$) і інверсно – із часткою мікрофагів: ПЯН ($r=-0,45$) і СЯН ($r=-0,42$), а також прямо – із вмістом лейкоцитів ($r=0,45$).

Параметри канонікальної кореляції між радикалами другої пари: $r^*=0,80$; $\chi^2=63,1$; $p<10^{-5}$; Δ Prime= $0,23$. Зв'язок візуалізовано на рис. 2 (внизу).

Отже, лейкоцитограма периферійної крові детермінується параметрами фагоцитозу мікро- і макрофагів на $94,0\%$.

Із параметрами імуноцитограми корелює частка в лейкоцитограмі лімфоцитів: інверсно – з рівнем натуральних кіллерів ($r=-0,35$) та прямо – з їх активністю ($r=0,32$); базофілів – з рівнем плазмоцитів ($r=0,37$); еозинофілів – з Т-гелперами ($r=0,35$) і НК ($r=0,27$); СЯН і ПЯН – з активністю останніх ($r=-0,28$ і $-0,25$) та їх рівнем ($r=0,26$ і $0,26$), а також вміст лейкоцитів – із активністю НК ($r=0,30$). Натомість зв'язки частки моноцитів з параметрами імуноцитограми, як це не дивно, відсутні.

Перший радикал імуноцитограми представлений активністю НК ($r=0,49$), їх відносним вмістом ($r=-0,49$), а також вмістом плазмоцитів ($r=-0,42$) і Т-гелперів ($r=-0,32$). Аналогічний радикал лейкоцитограми репрезентований часткою лімфоцитів ($r=0,85$), СЯН ($r=-0,67$), ПЯН ($r=-0,65$), базофілів ($r=-0,48$) і еозинофілів ($r=-0,44$), а також вмістом лейкоцитів ($r=0,70$). Коефіцієнт канонікальної кореляції складає $0,76$ ($\chi^2=61,8$; $p=0,005$; Δ Prime= $0,23$). Візуалізація – на рис. 3.

Отже, лейкоцитограма визначається імуноцитограмою на $75,8\%$.

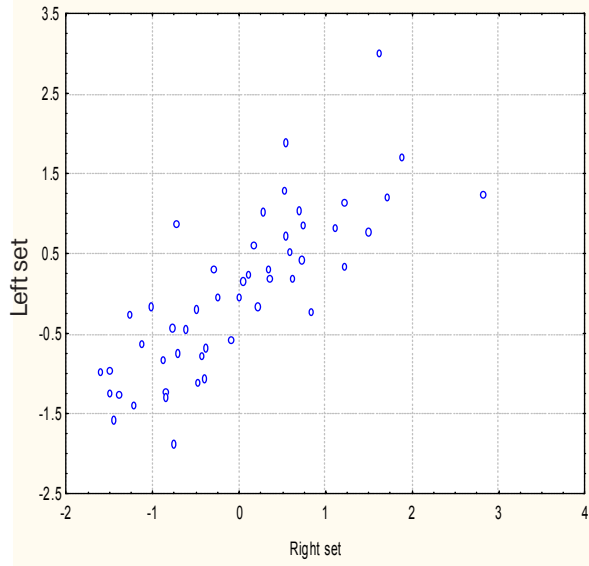
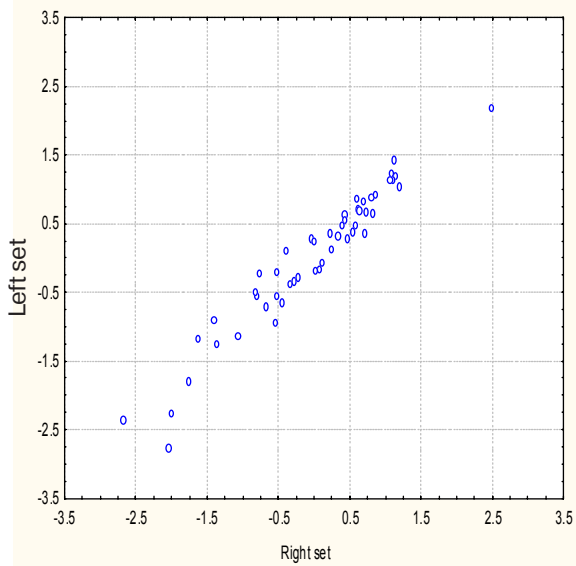


Рис. 2. Канонічний зв'язок між параметрами фагоцитозу (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів.

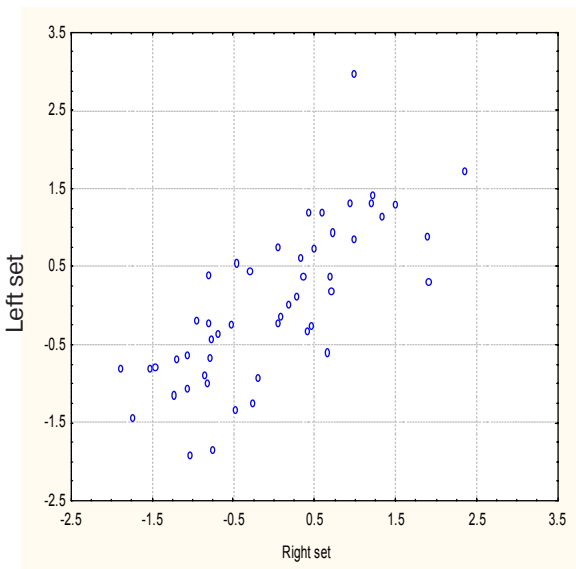


Рис. 3. Канонічний зв'язок між параметрами імунитограми (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів.

Із параметрами тимоцитограми найтісніше пов'язана частка еозинофілів в лейкоцитограмі, зокрема, із вмістом в тимусі Т-лімфоцитів ($r=0,41$), ендотеліоцитів ($r=-0,38$) і, з натяжкою, макрофагів ($r=-0,25$). Частка лімфоцитів крові однаково ($r=0,31$) корелює як із індексом маси тимуса, так і з часткою в ньому ретикулоцитів. Натомість функціонально-морфологічний антипод лімфоцитів – СЯН – корелюють із часткою ретикулоцитів інверсно ($r=-0,32$), як і базофіли ($r=-0,26$). Моноцити ж пов'язані із ретикулоцитами тимуса прямо ($r=0,27$), як і з його лімфобластами ($r=0,29$). Вміст лейкоцитів в крові помірно інверсно корелює із часткою в тимоцитограмі ендоте-

ліоцитів ($r=-0,39$). І лише ПЯН не пов'язані значуще з жодним параметром тимоцитограми.

Факторна структура першого радикалу тимоцитограми представлена ендотеліоцитами ($r=0,86$), Т-лімфоцитами ($r=-0,51$), ретикулоцитами ($r=0,41$) і індексом маси тимуса ($r=0,27$), а радикалу лейкоцитограми – часткою лімфоцитів ($r=0,65$), еозинофілів ($r=-0,61$), СЯН ($r=-0,44$) та вмістом в крові лейкоцитів ($r=-0,37$). Коефіцієнт канонічної кореляції складає $0,69$ ($\chi^2=59,4$; $p=0,04$; Δ Prime= $0,24$), що візуалізовано на рис. 4. В цілому, структура лейкоцитограми детермінується такою тимоцитограми на $48,1\%$.

Нарешті, стосовно параметрів спленоцитограми найтісніше корелюють: частка в лейкоцитограмі базофілів – з часткою еозинофілів ($r=-0,42$) і ретикулоцитів ($r=0,33$); лімфоцитів – з

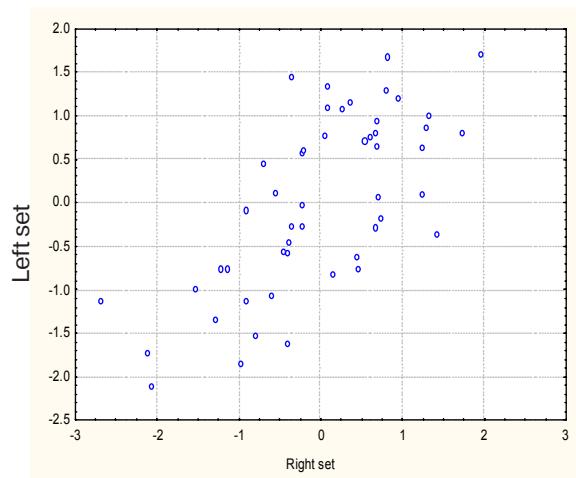


Рис. 4. Канонічний зв'язок між параметрами тимоцитограми (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів.

часткою еозинофілів ($r=0,38$) і макрофагів ($r=-0,33$); ПЯН – з часткою еозинофілів ($r=-0,42$) і макрофагів ($r=0,29$); СЯН – з часткою макрофагів ($r=0,32$); еозинофілів крові – з еозинофілами селезінки ($r=-0,27$). Вміст в крові лейкоцитів корелює з часткою макрофагів ($r=-0,30$) і еозинофілів ($r=0,27$) спленоцитограми. З боку моноцитів лейкоцитограми зв'язки відсутні.

Факторна структура першого радикалу спленоцитограми репрезентується, передовсім, її еозинофілами ($r=0,78$), меншою мірою – макрофагами ($r=-0,57$), нейтрофілами ($r=0,34$), ретикулоцитами ($r=-0,29$) та індексом маси селезінки ($r=0,42$). Йому відповідає радикал лейкоцитограми, представлений базофілами ($r=-0,71$), лімфоцитами ($r=0,65$), ПЯН ($r=-0,63$), СЯН ($r=-0,50$), еозинофілами ($r=-0,40$), а також всіма лейкоцитами ($r=0,62$). В цілому, структура лейкоцитограми детермінується структурою спленоцитограми на 53,3 % ($r^*=0,73$; $\chi^2=54,6$; $p=0,24$; $\Delta \text{Prime}=0,27$).

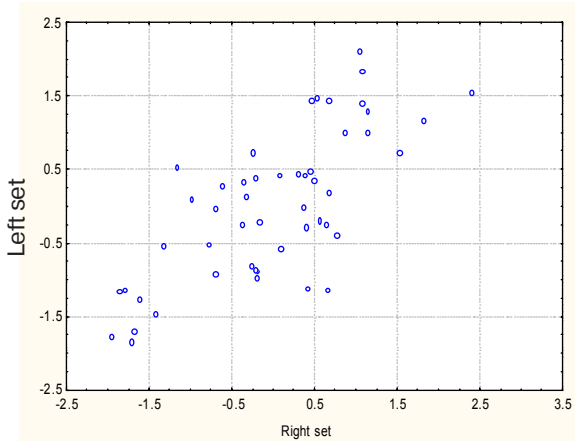


Рис. 5. Канонічний зв'язок між параметрами спленоцитограми (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів.

Отже, отримані нами експериментальні дані, в принципі, підтверджують концепцію про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркало нейроендокринно-імунного морфо-функціонального комплексу [7, 8].

На заключному етапі проведено канонічний аналіз зв'язків між констеляціями параметрів нейроендокринної регуляції та імунного статусу, умовно вважаючи, що перша є факторною, а друга – результативною ознакою, маючи, все ж, на увазі інтерактивний характер їх взаємодії.

Спочатку виявлено, що симпатичний тонус прямо сильно пов'язаний із вмістом в селезінці макрофагів ($r=0,85$), помірно – із вмістом в тимусі тілець Гассаля ($r=0,32$), в крові – плазмочитів ($r=0,31$) і базофілів ($r=0,30$), слабко – із ендотеліоцитами ($r=0,28$) і макрофагами ($r=0,27$) тимощитограми та ПЯН лейкоцитограми ($r=0,27$).

Інверсна помірна кореляція має місце із індексом маси селезінки ($r=-0,46$) і вмістом в ній нейтрофілів ($r=-0,34$), індексом кілінгу нейтрофілів крові ($r=-0,35$), вмістом в ній лейкоцитів ($r=-0,34$), бактерицидною здатністю макрофагів крові ($r=-0,30$), слабко – із активністю NK крові ($r=-0,29$), вмістом в селезінці лімфоцитів ($r=-0,29$) і еозинофілів ($r=-0,29$), фагоцитарним індексом моноцитів крові ($r=-0,28$) і вмістом в ній лімфоцитів ($r=-0,26$), а також часткою лімфобластів в тимощитограмі ($r=-0,26$).

Натомість вагальний тонус, будучи антиподом симпатичного ($r=-0,96$), корелює інверсно із макрофагами селезінки ($r=-0,83$), тільцями Гассаля ($r=-0,32$), плазмочитами крові ($r=-0,28$), ендотеліоцитами ($r=-0,28$) і макрофагами ($r=-0,28$) тимуса та прямо – із масовим індексом селезінки ($r=0,42$), її лімфоцитами ($r=0,31$), індексом кілінгу нейтрофілів ($r=0,33$), активністю NK ($r=0,30$), лейкоцитозом ($r=0,27$), бактерицидною здатністю макрофагів ($r=0,27$) і лімфобластами тимуса ($r=0,27$).

Активність гуморального каналу вегетативної регуляції, яка сама тісно пов'язана із вагальним ($r=0,92$) і симпатичним ($r=-0,80$) тонурами та, меншою мірою, із кортикостероном ($r=0,27$), паратиринном ($r=0,29$), кальцитоніном ($r=-0,26$), T_3 ($r=-0,24$) крові і товщиною гломерулярного шару ($r=0,26$), прямо корелює із вмістом в селезінці лімфоцитів ($r=0,32$) і її масою ($r=0,28$), еозинофілами крові ($r=0,30$), активністю NK ($r=0,28$) і вмістом лімфобластів в тимусі ($r=0,28$) та інверсно – із вмістом макрофагів в селезінці ($r=-0,72$), В-лімфоцитів – в крові ($r=-0,31$), тілець Гассаля ($r=-0,31$), макрофагів ($r=-0,31$) і ендотеліоцитів ($r=-0,31$) – в тимусі і його масою ($r=-0,27$).

З-поміж гормонів найвідчутніший вплив на параметри імунітету чинить T_3 . Зокрема, його рівень в плазмі прямо корелює з масовим індексом тимуса ($r=0,38$), вмістом в крові лейкоцитів ($r=0,34$), в селезінці – лімфобластів ($r=0,33$), а також – із бактерицидною здатністю мікрофагів крові ($r=0,28$). Натомість інверсна кореляція виявлена із фагоцитарним числом макрофагів крові ($r=-0,33$), вмістом в ній моноцитів ($r=-0,29$) і NK ($r=-0,31$), а також фібробластів в селезінці ($r=-0,27$). Вміст в плазмі попередника трийодтироніну – тироксину – обернений до першого ($r=-0,56$), чим можна пояснити протилежний характер кореляційних зв'язків T_4 з параметрами імунітету. Так, T_4 інверсно корелює із лімфобластами селезінки ($r=-0,41$), її масою ($r=-0,29$), масою тимуса ($r=-0,28$) і фагоцитарним числом мікрофагів крові ($r=-0,28$) та прямо – із вмістом фібробластів в селезінці ($r=0,39$), моноцитів в крові ($r=0,30$) і їх фагоцитарним числом ($r=0,29$).

Разом з тим, рівень ТТГ значуще корелює лише із вмістом лімфобластів в тимусі ($r=0,28$).

Масовий індекс надниркових залоз корелює прямо помірно із масовим індексом селезінки ($r=0,38$), бактерицидною здатністю мікрофагів крові ($r=0,31$) і вмістом в ній лейкоцитів ($r=0,28$) та інверсно – із вмістом макрофагів в селезінці ($r=-0,34$).

Товщина фасцикулярної зони кори надниркових залоз – джерела глюкокортикоїдів – негативно пов'язана із вмістом в тимусі тілець Гассалья ($r=-0,45$) і макрофагів ($r=-0,33$), в селезінці – ретикулоцитів ($r=-0,33$), в крові – NK ($r=-0,31$) і базофілів ($r=-0,30$), натомість позитивно – із індексом кіллінгу нейтрофілів ($r=0,41$), масою тимуса ($r=0,32$), часткою лімфоцитів в лейкоцитограмі ($r=0,27$) та лімфобластів – в тимоцитограмі ($r=0,27$).

Рівень в плазмі кортикостерону – мажорного глюкокортикоїду щурів – перебуває в оберненій залежності від товщини фасцикулярної зони ($r=-0,39$) і чинить негативний вплив на вміст в тимусі ретикулоцитів ($r=-0,33$), а в крові – загальних лімфоцитів ($r=-0,31$), підвищуючи, однак, вміст Т-гелперів ($r=0,28$).

Товщина гломерулярної зони кори надниркових залоз – джерела мінералокортикоїдів – інверсно корелює із вмістом в селезінці макрофагів ($r=-0,44$) і фібробластів ($r=-0,32$) та прямо – із вмістом в ній лімфобластів ($r=0,32$), в тимусі – ендотеліоцитів ($r=0,26$), індексом кіллінгу нейтрофілів крові ($r=0,31$) і активністю її NK ($r=0,26$) натуральних кіллерів. Остання такою ж мірою пов'язана із мінералокортикоїдною активністю, оціненою за К/Na-коефіцієнтом сечі, який, своєю чергою, прямо корелює із вмістом в крові В-лімфоцитів ($r=0,37$).

Товщина ретикулярної зони кори надниркових залоз – джерела андрогенів – позитивно корелює із вмістом в селезінці лімфоцитів ($r=0,31$) і плазмоцитів ($r=0,29$), індексом кіллінгу нейтрофілів ($r=0,30$) і масою тимуса ($r=0,26$) та негативно – із вмістом в ньому тілець Гассалья ($r=-0,38$). Аналогічний зв'язок ($r=-0,27$) із останніми виявлено для екскреції з сечею 17-кетостероїдів – метаболітів андрогенів. 17-КС корелюють негативно також із вмістом в крові плазмоцитів ($r=-0,34$) і моноцитів ($r=-0,26$), а в селезінці – ретикулоцитів ($r=-0,30$), натомість позитивно – із вмістом в ній еозинофілів ($r=0,41$) і плазмоцитів ($r=0,27$). В той же час тестостеронемія слабко пов'язана лише із часткою в лейкоцитограмі лімфоцитів ($r=0,27$) і активністю NK крові ($r=0,27$).

Товщина медулярної зони надниркових залоз – джерела катехоламінів – виявилась лише дуже слабко пов'язаною із симпатичним тонусом ($r=0,15$), корелюючи при цьому із вмістом в крові В-лімфоцитів ($r=-0,33$), масою тимуса ($r=-0,26$) і вмістом в ньому епітеліоцитів ($r=-0,27$).

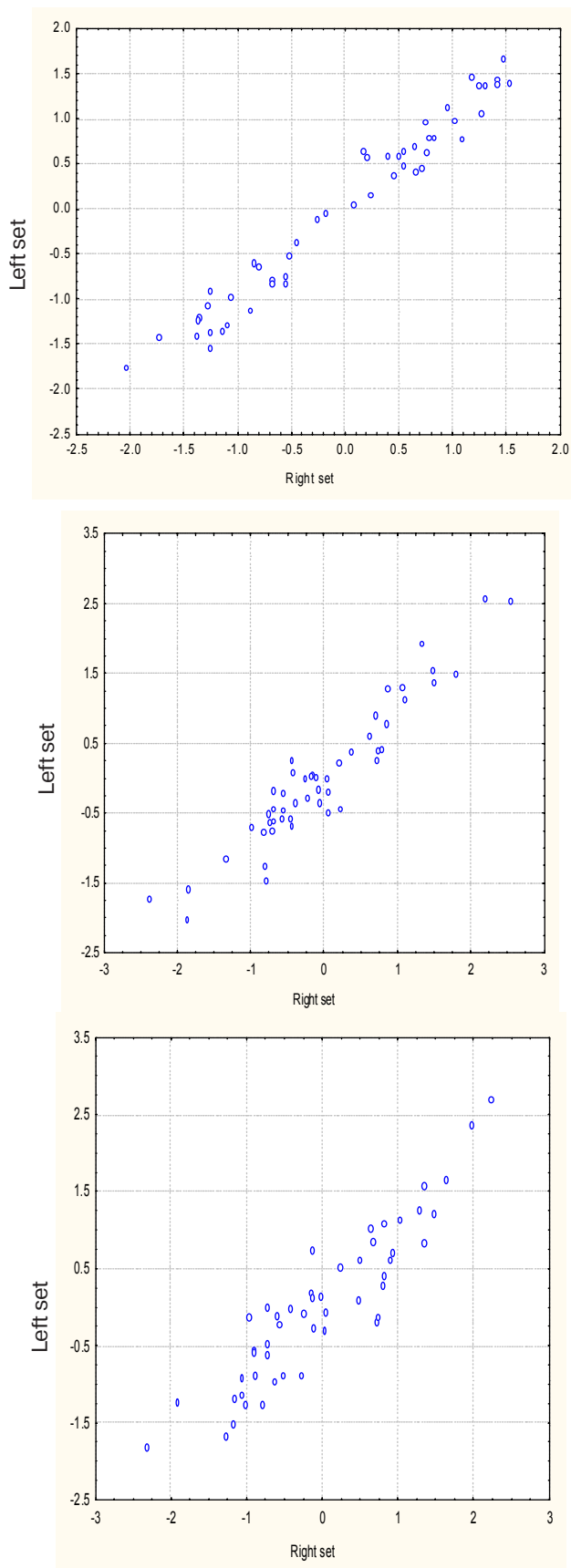


Рис. 6. Канонічний зв'язок між нейро-ендокринними (вісь X) та імунними (вісь Y) параметрами щурів.

Ще один гормональний параметр – кальци-тонінова активність – корелює лише із ПЯН ($r=0,30$).

Інформація про взаємозв'язки між нейроендокринними (right set) та імунними (left set) параметрами сконденсована у 12 парах радикалів, проте варті уваги лише три з них. При цьому нейроендокринний радикал першої пари репрезентується симпатичним ($r=0,95$) і вагальним ($r=-0,935$) тонусами, гуморальним каналом вегетативної регуляції ($r=-0,80$), товщиною гломерулярної зони кори надниркових залоз ($r=-0,44$), їх масовим індексом ($r=-0,41$) та тироксинемією ($r=0,37$), тоді як імунний радикал представлений масовим індексом селезінки ($r=-0,52$), вмістом в ній макрофагів ($r=0,875$), лімфоцитів ($r=-0,35$) і нейтрофілів ($r=-0,32$), в тимусі – тілець Гассалія ($r=0,39$), індексом кіллінгу нейтрофілів крові ($r=-0,41$), вмістом в ній лейкоцитів ($r=-0,39$), плазмочитів ($r=0,36$), базофілів ($r=0,28$) і ПЯН ($r=0,28$), бактерицидною здатністю мікрофагів ($r=-0,29$) і активністю NK ($r=-0,27$) крові.

Коефіцієнт канонічної кореляції складає $0,98$ ($\chi^2=422$; $p<10^{-4}$; Δ Prime $<10^{-5}$). Зв'язок візуалізовано на рис. 6 (зверху).

Нейроендокринний радикал другої пари пов'язаний із вмістом в плазмі T_3 ($r=-0,51$) і T_4 ($r=0,42$), товщиною гломерулярної ($r=-0,44$), ретикулярної ($r=0,35$) і медулярної ($r=0,32$) зон надниркових залоз та із добовою екскрецією 17-КС ($r=-0,36$). Натомість імунний радикал корелює із фагоцитарним числом макрофагів крові ($r=0,35$), вмістом в селезінці нейтрофілів ($r=-0,34$), фіброblastів ($r=0,31$) і лімфобlastів ($r=-$

$0,28$), а також із масовим індексом тимуса ($r=-0,33$).

Канонікальна кореляція між радикалами другої пари теж дуже сильна: $r^*=0,95$; $\chi^2=324$; $p=0,02$; Δ Prime $<10^{-4}$ (рис. 6, посередині).

Нарешті, третій нейроендокринний радикал репрезентується товщиною фасцикулярної ($r=-0,67$) і ретикулярної ($r=-0,32$) зон кори надниркових залоз, а його імунний спаринг – вмістом в крові В-лімфоцитів ($r=0,51$), в тимусі – макрофагів ($r=0,46$) і тілець Гассалія ($r=0,38$), в селезінці – лімфоцитів ($r=-0,37$), її масовим індексом ($r=0,28$), а також індексом кіллінгу нейтрофілів крові ($r=-0,27$).

Канонікальна кореляція між цими радикалами (рис. 6, внизу) складає $0,91$ ($\chi^2=256$; $p=0,23$; Δ Prime $<10^{-3}$).

В цілому, імунна і нейроендокринна системи взаємодетермінуються на $96,4\%$.

Висновки. 1. Підтверджено концепцію про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркала загальної адаптаційної реакції організму.

2. Виявлено тісний взаємозв'язок між параметрами нейроендокринної та імунної систем, чим конкретизовано і поглиблено концепцію триєдиного нейроендокринно-імунного комплексу.

3. Продемонстровано більш високу інформативність методу канонічного кореляційного аналізу порівняно із попарним аналізом кореляційних зв'язків.

Перспективи подальших досліджень полягають у підтвердженні встановлених закономірностей в умовах клініки та реабілітації пацієнтів у санаторно-профілактичних закладах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // Stress of life: from molecules to man / Ed. by P. Csermely. – Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 851. – P. 3-12.

2. Downing J.E., Miyan J.A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease (Review) // Immunol. Today. – 2000. – 21(6). – P. 281-289.

3. Pruett S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation (Review) // Int. Immunopharmacol. – 2001. – 1(3). – P. 507-520.

4. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules (Review) // Endocrinology. – 2002. – 143(5). – P. 1571-1574.

5. McCann S.M., De Laurentiis A., Rettori V. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1088. – P. 1-11.

6. Нейроендокринная иммуномодуляция / П.Н. Учакин, О.Н. Учакина, Б.В. Тобин, Ершов Ф.И. // Вестн. Росс. акад. мед. наук. – 2007. – № 9. – С. 26-32.

7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: Имедис, 1998. – 654 с.

8. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. – Львів: Ліга-Прес, 2004. – 232 с.

9. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / І.Л. Попович, І.С. Флюнт, О.І. Алексеев та ін. – К.: Комп'ютерпрес, 2003. – 192 с.

10. Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець / О.І. Чебаненко, І.С. Флюнт, І.Л. Попович та ін. – К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004. – 432 с.

11. Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність / І.Л. Попович, С.В. Ружилю, С.В. Івасівка та ін. – К.: Комп'ютерпрес, 2005. – 239 с.

12. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / П.Г. Костюк, І.Л. Попович, С.В. Івасівка та ін. – К.: Комп'ютерпрес, 2006. – 348 с.

13. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О. Маркова, І.Л. Попович,

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики
- А.В. Церковнюк, Л.Г. Бариляк. – К.: Комп'ютерпрес, 1997. – 126 с.
14. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.; Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки / Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. – К.: Вища школа, 1988. – С. 263-264.
15. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения кортистерона, тестостерона, тироксина и трийодтиронина в крови. – С.Пб.: ЗАО "Алкор Био", 2000. – 44 с.
16. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
18. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с.
19. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології. – Львів, 2002. – 173 с.

FUNCTIONAL INTERRELATIONS BETWEEN PARAMETERS OF NEURO-ENDOCRINE-IMMUNE COMPLEX AT MALE RATS

I.L. Popovych

Institute of Physiology by O.O. Bohomolets of NAS of Ukraine

SUMMARY. By method of canonical correlation analysis are analysed interrelations between parameters of neuro-endocrine-immune complex at male rats, both intact and subjected to moderate chronic stress per se and on background of balneofactors of spa Truskavets (drinking of water "Naftusya", application of ozokerite and their combination). It has been revealed that the parameters of leukocytogram of peripheral blood are closely connected to parameters of neuro-hormonal regulation, phagocytose and immunocytograms of blood and thymo- and splenocytograms. The close connection has been also ascertained between parameters of neuro-hormonal regulation and immunity.

KEY WORDS: neuro-endocrine-immune complex, interrelations, rats.

УДК 616.923.145-[214:52.14] -7

СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГІПОФІЗА, ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

©Л.Д. Тодоріко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

РЕЗЮМЕ. Особливостями структурно-морфологічної організації тканини гіпофіза та надниркових залоз при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці за результатами автопсійного дослідження є порушення співвідношення клітин базофільних ендокриноцитів гіпофіза за рахунок тиреотропних та кортикотропних типів; збільшення середнього об'єму каріону клубочкової, пучкової та сітчастої зон кіркової речовини надниркових залоз на тлі незначного збільшення об'єму каріону клітин мозкової речовини. Морфологічні зміни щитоподібної залози характеризуються переважанням великих фолікулів, сплюсненням тиреоїдного епітелію та зменшенням середньої площі тироцита, його середньої висоти та фолікулярно-колоїдного індексу. Поряд із гіпофункцією щитоподібної залози мікроскопічно спостерігаються ознаки гіперплазії тиреоїдного епітелію, що нагадують зобоподібні зміни.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічні обструктивні захворювання легень, щитоподібна залоза, гіпофіз, надниркові залози, гістологічний мікропрепарат.

Вступ. Наявність супутніх хвороб при ХОЗЛ в осіб літнього та старечого віку – закономірність, яку слід враховувати при роботі з цим контингентом хворих [9]. Недостатня увага до супутньої патології і часто неадекватна оцінка її впливу на

основні прояви хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) є причиною діагностичних і лікувальних помилок і визначає невдачі у контролі за перебігом ХОЗЛ. На сьогодні з'явилися нові положення щодо ХОЗЛ і, зокрема, захворю-

вання має системні прояви [1]. Механізми, які лежать в основі системних проявів, достатньо різноманітні, допоки вивчені недостатньо [8]. Зокрема, практично відсутніми є відомості щодо ролі гіпофізарно-тиреоїдно-глюкокортикоїдного гомеостазу у реалізації адаптативних реакцій при загостренні ХОЗЛ і значення гормональної регуляції у розвитку ускладнень і формуванні морфологічного ремоделювання бронхолегеневої тканини. Цікавою є і зворотна взаємодія – вплив системного хронічного запалення та гіпоксії при ХОЗЛ на функціональну активність гіпофіза, щитоподібної залози (ЩЗ), кіркової речовини надниркових залоз (КРНЗ) та їх морфологічний стан при цьому захворюванні в осіб старшого віку.

Мета дослідження – вивчити структурно-морфологічну організацію тканини гіпофіза, щитоподібної та надниркових залоз при хронічних обструктивних захворюваннях легень у пацієнтів літнього та старечого віку за результатами автопсійного дослідження.

Матеріал і методи дослідження. Був проведений аналіз 10 протоколів автопсій раптово померлих хворих без бронхообструктивної патології та 30 історій хвороби і протоколів автопсій померлих хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень літнього та старечого віку (основна група), які знаходились на стаціонарному етапі лікування у терапевтичних відділеннях медичних закладів м. Чернівців. Середній вік хворих на ХОЗЛ складав $76,76 \pm 1,6$ років. Серед них жінок було 7 (15,22 %); чоловіків – 23 (84,78 %). Проведено проспективне патоморфологічне дослідження. Для гістологічного дослідження забирали шматочки тканини щитоподібної залози, гіпофіза та надниркових залоз. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін. Мікротомні зрізи товщиною 0,5-0,7 мкм фарбували гематоксилін-еозином та гематоксилін-пікрофуксином. Проводили морфометричні дослідження з використанням оптичної системи Leica DM 1000, цифровою фотокамерою Cannon Power Shot S80 р матрицею 8 mps, програмним забезпеченням Leica QWin ("Leica Microsystems CMS GmbH", Німеччина). В ході виконання морфометричних досліджень виконували математичну корекцію ефекту Холмса.

Кількісні дані обробили методом варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної, критерію достовірності різниці, рівня значимості відмінностей на комп'ютері IBM в операційних стандартах Windows з використанням програми Microsoft Exelle. Різницю між середніми вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Результати проведених нами у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку клінічних та імуноферментних до-

сліджень вказують на зміни тиреоїдного та глюкортикоїдного гомеостазу у хворих на ХОЗЛ, що проявляються зниженням секреторної функції щитоподібної залози та кіркової речовини надниркових залоз у більшій частини пацієнтів. Але, враховуючи брак достовірних анамнестичних даних щодо відсутності патології ЩЗ в обстежених осіб до виникнення ХОЗЛ, не виявляється можливим однозначно дійти висновку про порушення тиреоїдного гомеостазу як результату бронхообструктивного синдрому. До того ж регіон, у якому ми проводили клінічні дослідження, є ендемічним за йодною недостатністю [6]. В зв'язку з цим нами вперше проведено морфологічне дослідження стану тканини гіпофіза, щитоподібної залози, надниркових залоз у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку. За результатами патологоанатомічних досліджень, частота ХОЗЛ як причини смерті у 2005-2006-2007 рр. склала 0,708 %, 2,49 % та 1,47 % відповідно до загального числа автопсій (2005 р. – 706; 2006 р. – 680; 2007 р. – 746) і мала тенденцію до зростання, що збігається з прогнозами провідних фахівців-пульмонологів [9].

Гіпофіз входить до складу єдиної функціональної системи, що забезпечує сталість внутрішнього середовища організму, а також циркадні та інші ритмічні коливання концентрації гормонів [5]. Результати наших досліджень показали, що в тканині гіпофіза у померлих хворих на ХОЗЛ старшого віку макроскопічних змін не виявлено. При гістологічному дослідженні встановлена помірна декомплексація, нерівномірне кровонаповнення синусоїдних капілярів, еритростази (рис. 1). В тканині задньої частки гіпофіза (нейрогіпофіз) – виражений набряк, дистонія капілярів з їх переважним парезом. В органоспе-

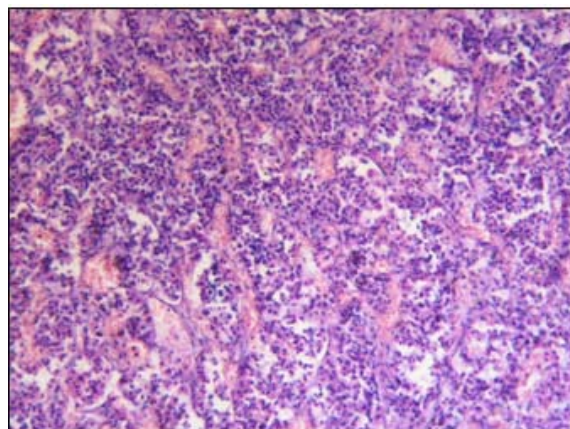


Рис. 1. Гістологічний мікропрепарат. Аденогіпофіз при ХОЗЛ у хворих старшого віку. Помірна декомплексація, нерівномірне кровонаповнення синусоїдних капілярів, еритростази. Співвідношення базофільних, еозинофільних та хромобобних аденотропоцитів – 1:4:4. Гематоксилін – еозин. Зб. 200.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

цифічній ендокринній тканині аденогіпофіза з боку секреторних клітин виявлено деструктивні зміни: зморщення аденоцитів з явищами каріопікнозу, вакуолізація цитоплазми, розсіяні вогнища некрозів без запальної реакції. Переважали крововиливи невеликих розмірів без клітинної реакції. В групі контролю відмічено тільки виражені порушення кровообігу. В стромі залози та в її капсулі (переважно в ділянці ніжки гіпофіза) макроскопічно відмічено множинні крововиливи.

При проспективному морфологічно-гістологічному дослідженні у хворих старшого віку з ХОЗЛ встановлено, що дистальна (передня частина) аденогіпофіза складається з тяжів залозистого епітелію, що оточені волокнистою сполучною тканиною і капілярами. Розрізняють три типи залозистих клітин-ендокриноцитів: ацидофільні та базофільні, що складають групу хромофільних клітин і хромофобні [5]. У свою чергу базофільні ендокриноцити діляться на тиреотропні (секретують тиреотропін), кортикотропні (продукують кортикотропін), гонадотропні (синтезують фолі- і лютропін) [5]. Як видно з табл. 1, кількість та співвідношення клітин базофільних ендокриноцитів аденогіпофіза при ХОЗЛ достовірно відрізняється від вікової норми на 34,7 %, ($p < 0,05$), в основному, за рахунок тиреотропних та кортикотропних типів і може бути розцінено як варіант напруження регуляторної функції ендокринних залоз в умовах системного хронічного запалення при ХОЗЛ на тлі вентиляційно-перфузійної,

циркуляторної та тканинної гіпоксії. Так, за результатами імуноферментного аналізу, встановлено зростання функціональної активності гіпофіза, що супроводжувалося підвищенням рівня тиреотропного гормону вище верхньої межі референтного інтервалу на 48,2 % і у 4,2 раза відповідно до вікової норми ($7,71 \pm 2,14$ мМО/л; вікова норма – $1,85 \pm 0,26$ мМО/л; референтний інтервал 0,3-4,0 мМО/л; в обох випадках $p < 0,001$) і спостерігалося у 8,1 % випадків. У 81,4 % випадків рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був в межах норми і становив $1,49 \pm 0,09$ мМО/л. Рівень ТТГ при ХОЗЛ нижче норми був встановлений у 10,5 %, що може свідчити на користь вторинної дисфункції, яка ймовірно, на нашу думку, пов'язана з віковими інволютивними змінами аденогіпофіза переважно у хворих старечого віку.

Зморщені аденоцити з явищами каріопікнозу, вакуолізації цитоплазми характеризують гонадотропні ендокриноцити, що є цілком закономірним для літнього та старечого віку. Достовірно зменшення числа ацидофільних тропоцитів при ХОЗЛ в осіб старшого віку на 48,5 % ($p < 0,01$), ймовірно, може свідчити про процеси швидкого, "аварійного" викиду тропних гормонів ацидофільними клітинами. Дегранульовані аденоцити перетворюються в хромофобні клітини, які не беруть участі в процесах утворення гормонів, їх розглядають як джерело диференціації хромофільних ендокриноцитів [5], а тому їх кількість переважає в загальній популяції хворих на ХОЗЛ відносно групи контролю на 33,2 % ($p < 0,01$).

Таблиця 1. Співвідношення клітинних популяцій аденогіпофіза за результатами морфометрії у хворих на ХОЗЛ старшого віку

Групи спостереження	Базофільні тропоцити	Ацидофільні тропоцити	Хромофобні клітини
Основна група (n=30)	$12,7 \pm 0,3$ %*	$22,2 \pm 0,48$ %*	$69,1 \pm 0,52$ %*
Група контролю (n=10)	$8,3 \pm 0,23$ %	$43,1 \pm 0,3$ %	$46,2 \pm 0,4$ %

Примітка. * – достовірно при $p < 0,01$.

В тканині надниркових залоз хворих на ХОЗЛ старшої вікової групи переважали дисциркуляторні процеси, що проявлялися набряком строми та нерівномірним кровонаповненням судин. Клітини клубочкової зони (кіркові ендокриноцити) мають, переважно, невеликі розміри та темну компакту цитоплазму (рис. 2). В пучковій зоні серед крупних клітин з пінявою цитоплазмою зустрічались групи клітин з темною цитоплазмою (рис. 3). В сітчастій (переважно) та пучковій зонах надниркових залоз померлих контрольної групи зустрічались невеликі групи пікнотичних та некротизованих клітин без перифокальної запальної реакції.

За результатами морфометрії, як видно з таблиці 2, товщина клубочкової (кортикостерон) та пучкової (кортизол і кортикостерон) зон кори надниркових залоз у померлих хворих старшого віку при ХОЗЛ недостовірно збільшена відносно групи контролю ($p > 0,05$). У свою чергу, достовірно зниженою є товщина сітчастої зони, відповідно до показника групи контролю на 55,1 %, ($p < 0,01$). Потовщення сітчастої зони у контрольній групі поєднується з підвищеним кровонаповненням судин цієї зони і, відповідно, частково обумовлено ним.

Цікавим є встановлений факт суттєвого збільшення (практично у 2 рази; $p < 0,01$) моз-

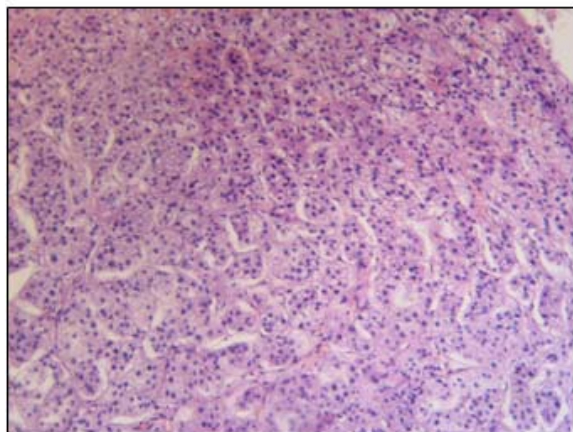


Рис. 2. Гістологічний мікропрепарат. Надниркова залоза при ХОЗЛ у хворих старшого віку. Набряк строми та нерівномірне кровонаповнення судин. Гематоксилін – еозин. Зб. 100.

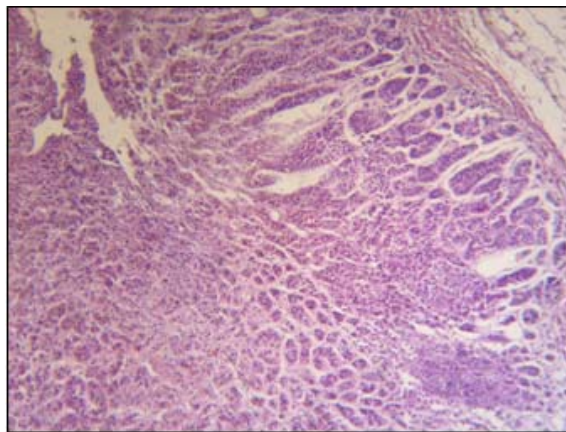


Рис. 3. Гістологічний мікропрепарат. Надниркова залоза при ХОЗЛ у хворих старшого віку. Набряк строми та нерівномірне кровонаповнення судин. Серед крупних клітин з піннявою цитоплазмою пучкової зони групи клітин з темною цитоплазмою. Гематоксилін – еозин. Зб. 200.

Таблиця 2. Результати морфометрії надниркових залоз у хворих на ХОЗЛ старшого віку, ($X \pm m$)

Групи спостереження	Клубочкова зона (мкм)	Пучкова зона (мкм)	Сітчаста зона (мкм)	Мозкова речовина (мкм)
Основна група (n=30)	107,64±0,85	652,3±6,6	120,48 ±3,3*	157,5±5,84*
Контрольна група (n=10)	101,5±0,4	637,15±4,16	268,5 ±2,1	77,94±2,41

Примітка. * – достовірно при $p < 0,01$.

кового шару надниркових залоз в основній групі, що свідчить, ймовірно, про напругу негайного механізму стресорної адаптації з тривалою активацією симпато-адреналової системи в умовах хронічного запалення на тлі формування системного метаболічного стресу та тканинної гіпоксії при ХОЗЛ у старшому віці.

Як видно з результатів табл. 3, середній об'єм каріону клубочкової, пучкової та сітчастої зон в основній групі достовірно збільшений відносно контролю, відповідно на – 29,5 %, – 31,1 %, – 25,6 % ($p < 0,01$ в усіх випадках), що вказує на підвищення їх функціональної активності при ХОЗЛ у хворих літнього та старечого віку. Середній об'єм каріону клітин мозкової речовини в осіб основної групи змінений порівняно з контролем всьо-

го лиш на 19,3 %, що свідчить про несуттєве підвищення їх функціональної активності, або про зниження адаптаційних можливостей симпато-адреналової системи швидкого реагування.

Аналіз вмісту кортизолу за результатами імуноферментного дослідження у пацієнтів з ХОЗЛ показав, що у 47,19 % хворих цей показник був достовірно вищим за вікову норму (306,94±21,7 нмоль/л) на 12,7 % і становив відповідно 386,91±20,89 нмоль/л, однак знаходився в межах референтних коливань (140-600 нмоль/л). Нижче індивідуальної межі чутливості і майже у 6 разів нижче від вікової норми (70,60±10,13 нмоль/л) рівень кортизолу зафіксований в 11,24 % хворих на ХОЗЛ старшого віку. Вміст кортизолу достовірно перевищував вікову та індивідуальну верхню

Таблиця 3. Середній об'єм каріона клітин надниркової залози у хворих на ХОЗЛ старшого віку в куб. мкм ($X \pm m$)

Група спостереження	Клубочкова зона	Пучкова зона	Сітчаста зона	Мозкова речовина
Основна група (n=30)	61,8±0,12*	80,9±0,28*	73,8±0,5*	109,2±0,4*
Група контролю (n=10)	87,6 ±0,85	117,4±0,91	99,16 ±0,81	136,18±1,98

Примітка. * – достовірно при $p < 0,01$.

межу норми (майже у 2 рази) у 41,57 % хворих і становив $848,43 \pm 24,91$ нмоль/л. Надлишкова секреція кортизолу є наслідком формування хронічного метаболічного стресу при ХОЗЛ і корелює з морфометричними змінами кіркової речовини надниркових залоз у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку.

Аналіз досліджень гістологічних препаратів щитоподібної залози у контрольній групі підтвердив загальні закономірності структурної організації її компонентів [3, 6]. Паренхіма щитоподібної залози утворена фолікулами – замкнутими структурами округлої форми. Стінка фолікула утворена одним шаром епітеліальних клітин (тироцитів) в основному кубічної форми, які розташовані на базальній мембрані. Ядра тироцитів округлої форми з рівними контурами. Цитоплазма клітин гомогенна, забарвлена базофільно з ацидофільним відтінком. Просвіт фолікула заповнений гомогенним колоїдом, в окремих фолікулах спостерігається його маргінальна вакуолізація. Між прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини та базальними мембранами тиреоїдного епітелію розташовуються кровоносні капіляри [4].

При гістологічному дослідженні щитоподібної залози при ХОЗЛ визначалося переважання в її паренхімі великих фолікулів, стінка яких утворена одношаровим плоским епітелієм. Як видно з рис. 4, фолікули різних розмірів та форми (овальної, круглої) з фокальним потовщенням стінок. Просвіт фолікулів вивпунений компактним колоїдом нерівномірно. Тиреоїдний епітелій сплющений, що свідчить на користь гіпофункції ЩЗ. Крім того, у паренхімі ЩЗ основної групи спостерігається проліферація та гіперплазія екстрафолікулярного епітелію, фокальне потовщення стінок окремих фолікулів (формування так званих подушечок Сандерсона), поява фестончастих фолікулів, що свідчить про гіперплазію епітеліального компонента залози. Порівняно з контролем відмічалася зниження сприйнятливості цитоплазми тироцитів до барвників. Цитоплазма тироцитів слабкобазофільна, що обумовлено зменшенням вмісту РНК [4, 7]. Ядра клітин витягнуті, еліпсоподібної форми, розташовуються ближче до базальної мембрани та паралельно їй.

При морфометричному дослідженні щитоподібної залози у померлих основної групи виявлено збільшення порівняно з контролем площі фолікула на 31,3 % ($1876,72 \pm 40,36$ та $1289,78 \pm 25,50$ мкм² відповідно, $p < 0,001$), площі колоїду – майже утричі ($407,83 \pm 11,41$ та $1114,16 \pm 34,73$ мкм² відповідно, $p < 0,001$), а також зменшення площі фолікулярного епітелію на 14 % ($762,56 \pm 15,12$ та $881,96 \pm 15,29$ мкм² відповідно, $p < 0,001$), серед-

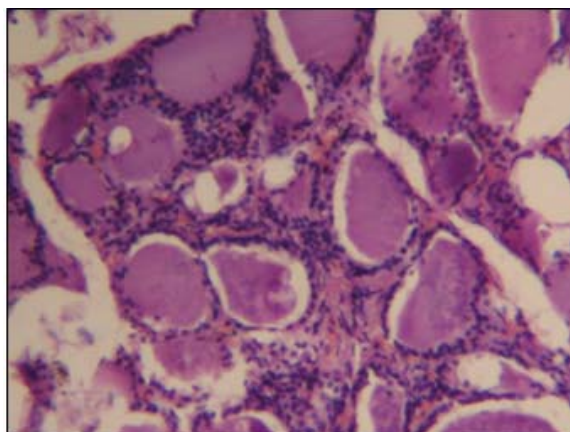


Рис. 4. Гістологічний мікропрепарат. Щитоподібна залоза при ХОЗЛ. Фолікули різних розмірів та форми, фокальне потовщення стінок фолікулів. Просвіт фолікулів вивпунений компактним колоїдом нерівномірно. Тиреоїдний епітелій сплющений. Проліферація та гіперплазія екстрафолікулярного епітелію. Гематоксилін – еозин. Зб. 400.

ньої площі тироцита – майже удвічі ($51,83 \pm 1,01$ та $94,82 \pm 1,34$ мкм² відповідно, $p < 0,001$), та його середньої висоти – на 36 % ($5,72 \pm 0,10$ та $8,96 \pm 0,07$ мкм відповідно, $p < 0,001$).

Розрахунок морфологічних індексів функціональної активності щитоподібної залози показав вірогідне зменшення фолікулярно-колоїдного індексу ($0,81 \pm 0,02$ та $2,40 \pm 0,04$ відповідно, $p < 0,001$) та збільшення індексу накопичення колоїду ($4,14 \pm 0,12$ та $2,26 \pm 0,02$ відповідно, $p < 0,01$) порівняно з контролем.

Дані, отримані нами в результаті вивчення тиреоїдного гомеостазу при ХОЗЛ імуноферментними методами, вказують на зростання рівня вільного тироксину у 57,1 % випадків, рівня вільного трийодтироніну у 34,8 % випадків, що свідчить на користь зростання у частини обстежуваних функціональної активності щитоподібної залози, що узгоджується з отриманими нами результатами морфометричних показників (збільшення площі фолікулярного епітелію та накопичення колоїду).

Однак у частини пацієнтів з ХОЗЛ літнього та старечого віку спостерігаються функціональні ознаки гіпофункції ЩЗ, зокрема, за вмістом вільного тироксину у 42,7 %, а за трийодтироніном – у 66,2 %, що узгоджується з морфологічними змінами будови її паренхіми (переважання великих фолікулів, сплющення тиреоїдного епітелію та зменшення площі фолікулярного епітелію, зменшення середньої площі тироцита, його середньої висоти, фолікулярно-колоїдного індексу) (див. табл. 4). Поряд із гіпофункцією щитоподібної залози мікроскопічно спостерігаються ознаки гіперплазії тиреоїдного епітелію, що нагадують зобоподібні зміни. Загальновідо-

Таблиця 4. Морфометричні показники щитоподібної залози при ХОЗЛ за результатами автопсії ($M \pm x$)

Показник	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=10)
S фолікула, мкм ²	1876,72±40,36 *	1289,78±25,50
S колоїду, мкм ²	1114,16±34,73 *	407,83±11,41
S фолікулярного епітелію, мкм ²	762,56±15,12 *	881,96±15,29
S тироцита, мкм ²	51,83±1,01 *	94,82±1,34
Середня висота тироцита, мкм	5,72±0,10 *	8,96±0,07

Примітка. * – достовірно при $p < 0,01$.

мою основою зобної трансформації є дефіцит йоду та дія струмогенних пошкоджувальних чинників [2, 10, 11], в т.ч. гіпоксично-метаболических в умовах загострення ХОЗЛ.

Отже, розвиток синдрому системної запальної відповіді при ХОЗЛ в осіб старшого віку свідчить про перехід патологічного процесу у нову якість, від ізольованого порушення окремих органів до системного ураження всього організму, зокрема ендокринних залоз, що відповідають за механізми адаптації організму до несприятливих стресорних чинників при загостренні захворювання.

Таким чином, комплекс несприятливих чинників (метаболическі, функціональні, морфологічні зміни) при тривалому перебігу ХОЗЛ у хворих старшого віку викликають стан хронічного метаболічного стресу, результатом якого є тривала або надлишкова секреція кортикотропіну, тиреотропіну з включенням вертикальної взаємодії ендокринної регуляції за механізмом зворотного зв'язку з надмірним синтезом кортизолу, та дисбалансом тиреоїдних гормонів, що у сукупності сприяють швидкому прогресуванню ХОЗЛ і передчасному старінню організму.

Висновки. 1. При хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці встановлено структурно-морфологічні зміни гіпофіза: достовірно збільшується кількість базофільних ендокриноцитів за рахунок тиреотропних та кортикотропних типів, що може бути розцінено як варіант напруження регуляторної функції ендокринних залоз в умовах системної дії хронічного запалення на тлі вентиляційно-перфузійної, циркуляторної та тканинної гіпоксії, яке супроводжується у частині випадків компенсаторним збільшенням рівня тиреотропного гормону. Збільшення кількості хромофобних клітин гіпофіза обумовлено зменшенням числа ацидофільних трофоцитів внаслідок швидкого “ава-

рйного” викиду тропних гормонів при загостренні ХОЗЛ, одночасно вони є джерелом диференціації хромофільних ендокриноцитів.

2. Достовірно збільшення середнього об'єму каріона клубочкової, пучкової та сітчастої зон при ХОЗЛ свідчить про підвищення функціональної активності надниркових залоз, яке супроводжується надлишковою секрецією кортизолу у 88,8 % випадків і є компенсаторним механізмом системної реакції на загострення захворювання у старшому віці. Цей механізм у літньому та старечому віці є недосконалим, оскільки морфометрія кіркової речовини надниркових залоз засвідчила про недостовірне збільшення її клубочкової та пучкової зон. Про компенсаторне напруження негайного механізму стресорної адаптації з тривалою активацією симпато-адреналової системи, в умовах хронічного запалення на тлі формування метаболічного дисбалансу з системною дією при ХОЗЛ, свідчить збільшення мозкового шару надниркових залоз (у 2 рази). У літньому та старечому віці цей механізм не супроводжується збільшенням об'єму каріона, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей симпато-адреналової системи.

3. У паренхімі щитоподібної залози при ХОЗЛ у старшому віці мають місце морфологічні та морфометричні ознаки її гіпофункції та явища гіперплазії тиреоїдного епітелію, що нагадують зобоподібні зміни.

Перспективи подальших досліджень. За умов наявності у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку структурно-морфологічних та функціональних змін гіпофіза, щитоподібної залози та надниркових залоз необхідно визначити клінічні особливості перебігу захворювання в умовах порушення ендокринної регуляторно-метаболическої функції з метою пошуку ефективного алгоритму диференційної діагностики та лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-116.

2. Доскина Н.А. Гипотиреоз у пожилых людей // Рус. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 34-37.

3. Егоров А.В., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М.

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики
- Особенности функционального состояния щитовидной железы после проведения диагностических исследований с применением йодсодержащих рентген-контрастных средств // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 50-52.
4. Калашникова С.Н. Морфофункциональные особенности гистоструктуры щитовидной железы // Буковинський мед. вісник. – 2003. – № 2. – С. 147-149.
5. Мазурина Н.К. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 29-33.
6. Тиреопатії в Карпатському регіоні / І.Й. Сидорчук, Н.В. Пашковська, В.І. Паньків та ін. – Чернівці: Медуніверситет, 2007. – 440 с.
7. Тимченко А.М., Місюра К.В. Динаміка розповсюдження тиреоїдної патології серед населення в регіонах з різним ступенем йодного дефіциту та напрямки профілактики // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 32-35.
8. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галкина Н.В., Мартиросян И.Т. Структурные изменения щитовидной железы: результаты скринингового ультразвукового обследования населения Москвы // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 36-39.
9. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 6.
10. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules // Endocr. Pract. – 2006. – Vol. 12. – P. 63-102.
11. Davidson A., Diamond B. Autoimmune thyroid diseases // Curr. Opin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 44-48.

STRUCTURAL-MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF HYPOPHYSIS, THYROID GLAND, ADRENAL GLANDS IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

L.D. Todoriko

Bucovynian State Medical University, Chernivtsi

SUMMARY. According to the results of autopsy examination, disorders of the cellular correlation of the hypophysis basophilic endocrinocytes at the expense of the thyrotropic and corticotropic types are peculiarities of structural-morphological organization of hypophysial tissue and adrenal glands in case of chronic obstructive pulmonary diseases in elderly and senile age. Among these peculiarities are increase of an average karyon volume of the glomerular, fibrous and reticular areas of the adrenal cortex on the background of insignificant increase of karyon volume of the medulla. Morphological changes of the thyroid gland are characterized by the predominance of the large follicles, solidarity of the thyroid epithelium and decrease of an average height and follicular-colloid index. Along with hypofunction of the thyroid gland the signs of thyroid epithelium hyperplasia are observed microscopically, resembling goiter-like changes.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary diseases, thyroid gland, hypophysis, adrenal glands, histological micropreparation.

УДК 616.64-089.168.1-06:616.12-001:577.175.522-017.2]-092.9

ГОНАДЕКТОМІЯ І АДАПТАЦІЯ СЕРЦЯ ДО АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ

©М.Р. Хара, В.Є. Пелих, А.М. Дорохіна, Г.О. Хара

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В експериментах на щурах доведено, що більша резистентність серця самок до адреналіну зумовлена домінуванням холінергічних механізмів у комплексі адаптаційних змін. Ця закономірність визначає більшу залежність наслідків дії катехоламіну від ініціальної активності холінорецепторів, зміненої препаратами холінорецепторної дії. Гонадектомія суттєво зменшує резистентність міокарда до токсичного впливу адреналіну лише у самок. Така залежність зумовлена зменшенням ефективності холінергічних процесів при адаптації серця до пошкодження і підтверджується суттєвішим, ніж у самців, зменшенням активності препаратів

холінорецепторної дії. Це доводить суттєвий вплив естрогенів на формування холінергічного компонента адаптації серця і визначає більшу резистентність міокарда самок до токсичного впливу адреналіну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: адреналін, пошкодження міокарда, холінергічна регуляція серця, метаболізм ацетилхоліну, стать.

Вступ. Останніми роками для розуміння механізмів нейрогуморальної регуляції все більшого значення набуває оцінка ролі модуляторних систем організму, функція яких полягає в обмеженні чи потенціюванні різних впливів на органи і тканини. Найкраще функції цих систем, зокрема здатність захищати серце від пошкоджуючого впливу надлишку катехоламінів, виявляється в надзвичайних умовах. В переліку таких модуляторів віднедавна з'явилися статеві гормони. Відомо, що ішемічну хворобу серця вважають хворобою чоловіків середнього віку, тому масштабні дослідження проводилися в чоловічій когорті. Але завдяки збільшенню середньої тривалості життя людини вдалося встановити, що при досягненні жінками періоду менопаузи статистичні показники захворюваності на серцево-судинну патологію в когорті чоловіків та жінок вирівнюються [1]. Більше того, після згасання функції яєчників ішемічна хвороба серця у жінок перебігає важче, ніж у чоловіків, має атиповий перебіг [2, 3]. Варто зазначити, що рівень естрогенів у жінок в період менопаузи зменшується більш ніж удвічі. Небезпека розвитку патології серця різко зростає і в молодих осіб, у яких гормональний дисбаланс виникає на ґрунті гіперпродукції [4] чи відносно-го переважаючого рівня андрогенів, при нестачі естрогенів внаслідок хірургічного видалення яєчників [5]. Загалом це вже є непрямим свідченням важливої ролі статевих гормонів, зокрема естрогенів, у діяльності серця. В науковій літературі наводяться результати застосування гормональних препаратів при лікуванні клімактеричних та дисгормональних кардіоміопатій, які свідчать про значне покращення загального стану хворих [6], зводячи до мінімуму ризик розвитку некротичного ураження міокарда.

Важливим фактором у розвитку патології серця є стан стрес-лімітуючих систем, зокрема холінергічної ланки автономної регуляції, посилення активності якої обмежує входження іонів кальцію в кардіоміоцити та їх пошкодження. Сказане вище спонукає до більш глибокого вивчення ролі статевих гормонів у формуванні адаптаційної реакції серця в умовах пошкодження.

Мета дослідження – вивчення впливу гонадектомії та модуляторів активності холінорецепторів на холінергічну регуляцію серця тварин різної статі в умовах адреналінового пошкодження.

Матеріал і методи дослідження. Досліди виконали на статевозрілих самцях (♂) і сам-

ках (♀) щурів лінії Вістар віком 6-8 місяців та масою 0,17 – 0,23 кг. Усі втручання та забори тварин проводилися з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Некротичний процес в міокарді (АПМ) моделювали внутрішньом'язовим одноразовим введенням адреналіну (1 мг/кг). У тварин вивчали реакцію серця на введення ацетилхоліну 50 мкг/кг (АХ) за інтенсивністю (ІБ) та тривалістю (ТБ) брадикардії та при електричному подразненні периферичного відрізка блукаючого нерва. Активність холінорецепторів змінювали введенням карбахоліну (КХ) (0,4 мг/кг) за 5 хв до моделювання АПМ та атропіну (АТР) (1 мг/кг) за 20 хв до моделювання АПМ. У тварин проводили двобічну гонадектомію і використовували для подальших досліджень не раніше ніж через 4 тижні після оперативного втручання.

Результати й обговорення. Встановлено, що введення адреналіну викликало загибель частини тварин. В когорті самок смертність була в 2,2 раза меншою, ніж у самців. Ознаки АПМ у вигляді пошкодження мікроциркуляторного русла, некробіозів і некрозів кардіоміоцитів з'являлися через 1 год і сягали пікової величини через 24 год після введення адреналіну. На 1 та 24 год патології кількість некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків самців була більшою відповідно на 54,7 % ($P < 0,001$) та 91,9 % ($P < 0,001$). Дослідження реакції холінорецепторів на АХ та подразнення блукаючих нервів показало, що ступінь брадикардії, який виникав у самок в контролі та за моделювання АПМ, був достовірно більший (табл. 1).

Така відмінність показує, що більша резистентність міокарда самок до пошкоджуючого впливу адреналіну зумовлена переважаючими холінергічними механізмами в комплексі адаптаційних змін.

Враховуючи, що периферичні ефекти парасимпатичного медіатора реалізуються через М-холінорецептори, наступний етап досліджень провели за використання КХ та АТР. За попереднього введення КХ усі самки після введення адреналіну вижили, смертність в когорті самців зменшилася у 3,3 раза. За таких умов на 24 год АМД відсоток некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самців був в 1,9 раза менший ($P < 0,001$), у самок – в 2,4 раза ($P < 0,001$).

Таблиця 1. Показники негативних хронотропних ефектів серця самців і самок щурів при розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Показник	Самці			Самки		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
ІБ _{n.v}	n=7	n=8	n=8	n=8	n=6	n=7
	8,4±0,7 **	8,3±0,8 **	4,8±0,7* **	17,2±1,6	37,9±5,8 *	10,2±0,8 *
ІБ _{АХ}	n=10	n=9	n=10	n=7	n=9	n=10
	10,0±1,0 **	10,9±1,0	10,1±1,1 **	20,0±1,1	10,4±0,9 *	19,0±2,3
ТБ _{АХ,с}	20,6±0,9	15,7±0,7 *	26,3±2,1	21,5±2,1	14,0±0,8 *	23,6±1,2

Примітка. В цій та наступних таблицях: * – достовірна відмінність від контролю, ** – достовірна відмінність між тваринами різної статі.

Розвиток АМД на тлі карбахоліну у самок супроводжувався зменшенням ступеня ініціальної брадикардії, що могло мати компенсаторний характер для збереження основних параметрів діяльності серця. Значна брадикардія, що виникала у самців в динаміці АПМ, відображала зменшення адренергічного контролю діяльності серця.

Попереднє введення атропіну сприяло збільшенню смертності тварин при розвитку АПМ (у самців – в 1,7 раза, у самок – в 4,2 раза), відсотка некротизованих кардіоміоцитів (у самців – в 1,9 раза, у самок – в 5,2 раза). В умовах АМД, що розвивалася на тлі атропіну, у самців виникала брадикардія, що свідчило про зменшення адренергічного контролю з боку автономної нервової системи (АНС). При незмінній ЧСС реакція АНС самок за даними математичного аналізу серцевого ритму свідчила про зменшення холінергічного впливу на діяльність серця.

Таким чином, застосування карбахоліну та атропіну підтвердило більшу залежність перебігу АПМ від вихідного стану холінорецепторів у самок та суттєвішу роль холінергічних механізмів у формуванні компенсаторно-приспосувальних реакцій у серці.

Введення адреналіну гонадектомованим тваринам не вплинуло на показник смертності та ступеня некротизування міокарда самців. В когорті гонадектомованих самок смертність зросла у 2 рази, а ступінь структурних змін був аналогічний самцям. Після гонадектомії зменшилася чутливість міокардіальних холінорецепторів. У самців інтенсивність реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва та введення АХ

зменшилася відповідно на 61,5 та 61,3 %, а у самок – в 3,1 та 4,7 раза. Зважаючи на співвідношення естрогенів і андрогенів у самців і самок, дану закономірність можна пов'язати в першу чергу з дефіцитом естрогенів. Серце гонадектомованих самців адаптувалося в умовах АПМ (табл. 2) лише шляхом збільшення чутливості холінорецепторів до екзогенного АХ. Серце гонадектомованих самок на розвиток некротичного процесу реагувало зміною чутливості до ендogenous АХ аналогічно до групи некастрованих особин, ступінь якої на 1 год АПМ був менший в 3,7 раза, на 24 год – в 1,7 раза. Слабка в умовах патології реакція серця оперованих самок на стимуляцію n.vagus частково компенсувалася збільшенням чутливості холінорецепторів до екзогенного АХ в 3,2 раза на 24 год АМД.

Чутливість холінорецепторів серця гонадектомованих тварин обох статей не відрізнялася, як і ступінь структурних змін. Збільшення реакції серця на екзогенний АХ в умовах АМД не було проявом адекватного пристосування рецепторної системи серця, адже за даних умов у самців і частіше самок виникали шлуночкові екстрасистоли. Разом з тим при наступному електричному подразненні n.vagus у тих самих тварин розлади серцевого ритму не виникали. В даних умовах, очевидно, зменшувався внесок n.vagus у процес синхронізації активності кардіоміоцитів за участі M₁- та M₃-холінорецепторів.

Введення карбахоліну контрольним гонадектомованим тваринам не викликало брадикардії. Це свідчило про зменшення активності препарату і підтвердилося зростанням показни-

Таблиця 2. Показники негативних хронотропних ефектів серця кастрованих самців і самок в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Показник	Самці			Самки		
	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год
ІБ _{n.v}	n=10	n=11	n=11	n=10	n=12	n=11
	5,2±0,9	6,1±1,2	6,2±0,7	5,5±1,3	10,2±1,9 *	5,9±1,0
ІБ _{АХ}	6,2±0,7	13,7±2,3 *	10,5±1,0 *	4,3±0,4	13,8±1,5*	13,4±1,5 *
	20,5±2,4	39,7±5,4* **	44,4±5,8 *	19,8±2,5	27,3±1,9*	39,9±4,5 *

ка смертності в умовах АПМ, особливо в самок. Кількість некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках гонадектомованих самців, незважаючи на застосування карбахоліну, була більшою, ніж у некастрованих, на 1 та 24 год АМД відповідно на 33,9 % ($P < 0,01$) та 54,8 % ($P < 0,001$), в самок – в 2,3 раза ($P < 0,001$) та в 3,2 раза ($P < 0,001$).

Реакція АНС кастрованих самців у вигляді зменшення адренергічних та посилення холінергічних впливів на серце (аналогічно групі некастрованих особин) виникала з запізненням, тобто лише на 24 год АПМ, що свідчило про певну інертність пристосувальних реакцій. Закономірність реагування АНС гонадектомованих самок була іншою, ніж некастрованих (не виявлявся симпатоміметичний ефект карбахоліну). На 1 год АПМ спостерігали переважання холінергічного впливу на серце з боку АНС. Прогресування некротичного процесу (24 год) відбувалося на тлі посилення впливу адренергічної ланки та зменшення холінергічного контролю діяльності серця.

Закономірність, що свідчила про зменшення чутливості холінорецепторів, особливо у самок, підтвердилася результатами, що реєструвалися при розвитку АПМ на тлі атропіну. Смертність в когорті гонадектомованих самців була меншою, ніж у некастрованих, на 42,0 %, у самок – на 86,8 %. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів в шлуночках кастрованих самців був менший на 13,0 % ($P < 0,02$) лише на 24 год АМД. У кастрованих самок на 1 год АМД відсоток некротизованих кардіоміоцитів був на 70,0 % ($P < 0,001$) менший, ніж у некастрованих, а на 24 год АМД – на 32,0 % ($P < 0,001$). Отримані показники відображали зменшення негативного впливу атропіну на перебіг АПМ.

Введення атропіну не викликало змін ЧСС та показників кардіоінтервалографії у контрольних гонадектомованих тварин. Проте при аналізі ЕКГ були зафіксовані регулярні шлуночкові екстрасистоли, які виникали частіше у самців (60,0 %), ніж у самок (41,7 %), підтверджуючи меншу чутливість холінорецепторів міокарда гонадектомованих самок. Реакція АНС в умовах патології на 1 год АПМ демонструвала посилення адренергічного та обмеження холінергічного впливів на діяльність серця тварин

обох статей. Інтенсивніше дана закономірність виявлялася у самок. На 24 год АПМ лише у особин жіночої статі відбувалося послаблення адренергічного та посилення холінергічного впливів АНС на діяльність серця. У гонадектомованих кастрованих тварин процес адаптації організму до пошкодження міокарда адреналіном на тлі карбахоліну та атропіну не відбувався за участі центрального контуру регуляції, що реалізує свої ефекти через гуморальні канали, що може свідчити про зменшення участі надниркових залоз у процесі адаптації.

Отже, збереження різниці між самцями і самками за різних модельованих умов, включно з різним вихідним рівнем холінергічної активності кардіоміоцитів, свідчить про те, що роль статевих гормонів полягає не тільки у корекції реактивності холінорецепторної системи міокарда, але й у формуванні іншого характеру адапційних змін, що можуть впливати на здатність адреналіну пошкоджувати міокард.

Висновки. 1. Однією з переваг самок в умовах гіперадреналінемії, що сприяє максимальній кардіопротекції, є домінуюча роль холінергічних процесів у механізмах адаптації, вчасна та достатня активація яких забезпечує високу ефективність та надійність компенсаторно-пристосувальних змін та відіграє позитивну роль у підвищенні резистентності міокарда.

2. Менша активність холінергічних реакцій в організмі самців є тим фактором, що сприяє пошкодженню серця адреналіном.

3. Зниження за умов гонадектомії активності холінергічних механізмів адаптації, що негативно позначається головним чином на організмі самок та має наслідком інтенсивніше руйнування міокарда адреналіном, є вагомим доказом ключової ролі естрогенів у реалізації кардіопротекторних ефектів холінергічного медіатора ацетилхоліну.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень є перспективним в напрямку дослідження ролі системи оксиду азоту у формуванні холінергічних реакцій серця тварин різної статі на токсичну дію адреналіну та дослідження впливу замісної естрогенотерапії на формування стрес-лімітуючих реакцій організму в умовах гіперадреналінемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Association between hormonal changes at menopause and the risk of a coronary event: a longitudinal study / J.R. Guthrie, J.R. Taffe, P. Leheret et al. // Menopause. – 2004. – V. 11, N 3. – P. 315-322.

2. Инфаркт миокарда у женщин: факторы риска и клинические последствия / Е.Л. Федорова, З.Г. Бон-

дарева, А.Д. Куимов, Е.В. Нестеренко // Клини. мед. – 2003. – Т. 89, № 6. – С. 28-32.

3. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction as unstable angina / W.C. Chang, P. Kaul, C.M. Westerhout et al. // Arch. Intern. Med. – 2003. – V. 163, N 20. – P. 2476-2484.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

4. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome / A. Vryonidou, A. Papatheodorou, A. Tavidou et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – V. 90, N 5. – P. 2740-2746.

5. Любимова Л.П., Бирюкова М.С., Архипкина Т.Л.

Тестостерон-эстрадиоловые отношения у женщин с климактерическим синдромом в перменопаузе // Матер. наук.-практ. конф., присв. 80-річчю Укр. НДІ фарм. тер. ендокр. захв. – Харків, 1999. – С. 255.

6. Сергеев П.В., Караченцев А.Н., Матюшин А.И. Эстрогены и сердце // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 3. – С. 75-78.

GONAECTOMY AND HEART ADAPTATION TO ADRENALIN INJURY

M.R. Khara, V.Ye. Pelykh, A.M. Dorokhina, H.O. Khara

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In experiments on rats has been proved that greater resistance of the female heart to adrenalin is due to cholinergic mechanisms dominance in an adaptation changes complex. This conformity determines greater dependence of catecholamines aftereffect upon cholinoreceptors initial action, being changed by the cholinoreceptor remedies. Gonadectomy reduces considerably myocardial resistance to adrenalin toxic influence only in females. Such dependence is conditioned by the lowering of cholinergic processes efficiency when the heart is adapting to damage and is proved by much more considerable, that in males, reducing of the cholinoreceptor medicines.

KEY WORDS: adrenalin, myocardium injury, cholinergic regulation of heart, acetylcholine metabolism, sex.

УДК 616.379-008.64-06:616.61-08:515:546.17]-092.9

РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

©**О.О. Чернухіна**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Досліджено роль системи оксиду азоту у патогенезі ураження нирок при стрептозотоциновому діабеті. Встановлено, що попередники синтезу оксиду азоту зменшують прояви ураження, блокатори NO-синтази спричиняють прогресування патологічного процесу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, стрептозотонин, нирки, оксид азоту.

Вступ. В останні десятиліття значна увага приділяється ролі біорегуляторної системи L-аргінін-оксид азоту (NO) у фізіологічних та патологічних процесах [29, 11, 10, 3]. Незважаючи на зростання експериментальних та клінічних доказів залученості системи L-аргінін-NO до розвитку ускладнень при цукровому діабеті (ЦД) [22, 26, 32, 27] та появу відомостей про позитивний вплив прекурсора NO L-аргініну на порушення, які спостерігаються при ЦД [24, 25, 19, 28], кількість спостережень, які стосуються взаємозв'язку між рівнем синтезу NO та проявами патогенезу діабетичної нефропатії, є обмеженою.

Мета дослідження – з'ясування впливу попередників NO (L-аргініну та глутаргіну) і блокаторів NO-синтази (неселективного – N-нітро-L-аргініну та селективного інгібітору індубельної ізоформи ферменту – аміногуанідину) на патогенетичні ланки ураження нирок на тлі експериментального ЦД.

Матеріал і методи дослідження. Цукровий діабет моделювали у 48 щурів-самців шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозотонину (STZ) з розрахунку 50 мг/кг маси тіла (контроль – 8 тварин, які інтраперитонеально отримували відповідну кількість роз-

чинника). Через 2 тижні після розвитку ЦД 32 щурів, яких поділили на 4 групи, починали вводити: 1 групі – L-аргінін – по 25 мг/кг маси, 2-й – глутаргін – по 45 мг/кг, 3-й – N-нітро-L-аргінін – по 10 мг/кг маси та 4-й – аміногуанідин – по 10 мг/кг маси, внутрішньоочеревинно, щодня, протягом 14 днів. Впродовж 4 тижнів експерименту оцінювали загальний стан щурів, споживання ними їжі та води, інтенсивність діурезу, визначали динаміку маси тіла. Біохімічні дослідження проводили через місяць від початку моделювання патології. Визначали: у крові – рівень глюкози [6], глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) [14], креатиніну [6] та сечовини [7], у гомогенатах нирок – активність каталази [8], супероксиддисмутази (СОД) [12], цитохромоксидази (ЦХО) [9], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4], вміст відновленого глутатіону (G-SH) [17], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]. Про рівень утворення NO у гомогенатах нирок робили висновки за кількістю його стабільного метаболіту – нітрит-аніону (NO_2^-) [20]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерію t Стьюдента та програми Excel. Робота виконувалась відповідно до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes – Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та “Загальних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики [5].

Результати й обговорення. Встановлено, що у щурів із STZ-діабетом приріст маси тіла за період експерименту становив 13 %, в контрольних тварин – 38 %. Щури з діабетом були менш активними, кількість води, що споживалась ними, була вдвічі більшою, ніж у контролі. Концентрація глюкози і HbA1C у них зростала відповідно у 3,1 та 2,6 рази, вміст NO_2^- знижувався на 17 % (табл. 1). На цьому тлі спостерігалась активація процесів перекисного окислення ліпідів у нирках (див. табл. 1): вміст ГПЛ зростав на 16 %, ТБП – на 29 %. Одночасно відмічене компенсаторне збільшення активності СОД (на 56 %) та каталази (на 11 %). Рівень G-SH у цій серії, навпаки, знизився на 18 %, порівняно з контрольним показником. У щурів з STZ-діабетом відмічене зменшення активності СДГ та ЦХО – відповідно на 20 % та 8 % (див. табл. 1).

Введення попередників синтезу оксиду азоту та блокаторів NO-синтаз тваринам із STZ-діабетом у більшості випадків супроводжувалось різноспрямованими змінами показників, які вивчались.

Приріст маси тіла через місяць досліду в групах тварин, що отримували N-нітро-L-аргінін та

аміногуанідин, складав 13 % та 12 % і не відрізнявся від цього показника у щурів з діабетом. При застосуванні L-аргініну та глутаргіну цей показник становив відповідно 36 % та 30 %.

У випадку застосування N-нітро-L-аргініну у щурів із STZ-діабетом рівень глюкози у сироватці крові не змінювався, при введенні аміногуанідину – зменшувався на 32 %. Під впливом L-аргініну цей показник знижувався, порівняно з нелікованими тваринами, на 14 %, при введенні глутаргіну – на 22 %. Достовірне зменшення вмісту HbA1C спостерігалось під впливом аміногуанідину.

N-нітро-L-аргінін та аміногуанідин спричиняли подальше зменшення концентрації NO_2^- у нирках – на 37 % та 33 %. Під впливом L-аргініну та глутаргіну цей показник зростав на 71 % та 81 % відповідно (див. табл. 1).

При застосуванні N-нітро-L-аргініну, меншою мірою аміногуанідину, в щурів з діабетом відмічено прогресування оксидативного стресу. У цих серіях дослідів у гомогенатах нирок зростав вміст ГПЛ (відповідно на 25 % та 15 %). Кількість ТБП збільшувалась на 18 % під впливом неселективного інгібітору NO-синтази (див. табл. 1), але зменшувалась на 18 % при введенні аміногуанідину. При введенні L-аргініну та глутаргіну у гомогенатах нирок відмічено зниження вмісту ГПЛ (відповідно на 9 % та 12 %) та ТБП (на 12 % та 24 %) (див. табл. 1).

При застосуванні N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину спостерігалось подальше збільшення активності СОД (на 33 % та 25 %) при незмінній активності каталази, зниження вмісту GSH (на 19 % та 12 %) та активності ЦХО (на 11 % та 9 %). Активність СОД нормалізувалась при застосуванні L-аргініну та глутаргіну, каталази – при використанні глутаргіну. Під впливом попередників синтезу NO вміст GSH у нирковій тканині збільшувався на 17 % та 23 % відповідно, з його повним відновленням до показника інтактних щурів (див. табл. 1). Активність мітохондріальної СДГ у нирках під впливом L-аргініну та глутаргіну зростала на 18 % та 21 %, рівень ЦХО збільшувалась під впливом глутаргіну.

У механізмі позитивного впливу L-аргініну при ЦД відіграє роль відновлення синтезу NO за рахунок постачання NO-синтази субстратом [15], блокування утворення активних форм кисню та попередження нітрузування білків [18, 13, 16, 31], покращання ендотеліозалежних судинних функцій [15, 21, 23]. Не виключено також, що вивчені попередники NO діють через стимуляцію секреції інсуліну, оскільки відомо, що екзогенний NO (призначення прекурсорів цієї сполуки) та ендогенний NO, який продукується β -клітинами острівців Лангерганса у відповідь на

Таблиця 1. Показники стану нирок щурів при STZ-діабеті та призначенні L-аргініну, глутаргіну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину ($M \pm m$)

Показники	Контроль	STZ-діабет	STZ-діабет+ +L-аргінін	STZ-діабет+ + глутаргін	STZ-діабет+ + N-нітро-L- аргінін	STZ-діабет+ +аміногуанідин
ГПЛ, ум.од. 10^3 /кг	$3,69 \pm 0,04$	$4,28 \pm 0,04^*$	$4,66 \pm 0,05^{**}$	$4,44 \pm 0,06^{**}$	$5,39 \pm 0,06^{**}$	$4,93 \pm 0,05^{**}$
ТБК, ммоль/кг	$1,87 \pm 0,05$	$2,41 \pm 0,03^*$	$6,62 \pm 0,19^{**}$	$6,36 \pm 0,30^{**}$	$2,70 \pm 0,06^{**}$	$1,98 \pm 0,02^{**}$
СОД, ум.од.	$1,19 \pm 0,07$	$1,87 \pm 0,06^*$	$2,47 \pm 0,07^{**}$	$1,94 \pm 0,05^{**}$	$2,47 \pm 0,05^{**}$	$2,34 \pm 0,04^{**}$
Каталаза, кат/кг	$9,85 \pm 0,30$	$10,93 \pm 0,13^*$	$12,55 \pm 0,22^{**}$	$12,61 \pm 0,13^{**}$	$11,35 \pm 0,29^{**}$	$10,19 \pm 0,29$
G-SH, ммоль/кг	$3,65 \pm 0,04$	$2,99 \pm 0,06^*$	$4,67 \pm 0,14^{**}$	$5,09 \pm 0,11^{**}$	$2,45 \pm 0,09^{**}$	$2,63 \pm 0,04^{**}$
СДГ, ммоль/(кг·хв)	$7,34 \pm 0,25$	$6,03 \pm 0,23^*$	$7,85 \pm 0,16^{**}$	$8,11 \pm 0,23^{**}$	$7,85 \pm 0,16^{**}$	$7,65 \pm 0,10^{**}$
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	$4,98 \pm 0,04$	$4,58 \pm 0,06^*$	$4,40 \pm 0,08^{**}$	$5,67 \pm 0,04^{**}$	$4,09 \pm 0,09^{**}$	$4,19 \pm 0,04^{**}$
NO_2^- , ммоль/кг	$1,25 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,02^*$	$1,59 \pm 0,07^{**}$	$1,67 \pm 0,02^{**}$	$0,64 \pm 0,05^{**}$	$0,74 \pm 0,04^{**}$

Примітки: * – достовірність відносно контролю, ** – відносно STZ-діабету.

стимуляцію глюкозою, активують вивільнення інсуліну [30, 25]. У свою чергу, NO позитивно впливає на базальне та стимульоване інсуліном захоплення глюкози при діабеті [28].

Висновки. 1. Стрептозотоциновий діабет супроводжується зростанням рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові, у нирках – активацією процесів перекисного окислення ліпідів, компенсаторним підвищенням активності каталази та супероксиддисмутази, зниженням рівня відновленого глутатіону, активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази мітохондрій, пригніченням синтезу оксиду азоту.

2. Попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та глутаргін відновлюють пригнічене при стрептозотоциновому діабеті утворення оксиду азоту, що супроводжується зниженням рівня глюкози у сироватці крові, зменшенням проявів ок-

сидацийного стресу в нирковій тканині, відновленням активності антиоксидантної системи.

3. Блокатори синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргінін та, меншою мірою, аміногуанідин при експериментальному цукровому діабеті спричиняють подальше прогресування у нирках процесів перекисного окислення ліпідів на тлі гальмування синтезу оксиду азоту. Аміногуанідин дещо знижує рівні глюкози та глікозильованого гемоглобіну.

Перспективи подальших досліджень.

Встановлення ролі пригнічення синтезу оксиду азоту у патогенезі ураження нирок при цукровому діабеті та ефективності при цій патології прекурсорів NO обґрунтовують перспективу подальшого пошуку і вивчення сполук – модуляторів синтезу оксиду азоту, здатних зменшувати прояви та покращувати перебіг цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
3. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Реутов В.П. Роль оксида азота в физиологии и патологии системы гемостаза. – Одесса, 2005. – 139 с.
4. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Издво Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.
5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т.8, № 1. – С. 142-145.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. // Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – 311 с.
8. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
9. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
10. Мальшев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Российск. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 49-55.
11. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – № 1. – С. 34-39.
12. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.

13. Berka V., Wu G., Yeh H.C. et al. Three different oxygen-induced radical species in endothelial nitric-oxide synthase oxygenase domain under regulation by L-arginine and tetrahydrobiopterin // *J. Biol. Chem.* – 2004. – 279, N 31. – P. 32243-32251.
14. Chromy V., Konecna H., Jedlickova R. et al. // *Biochem. Clin. bohemoslov* 1986. – Vol. 15. – P. 327.
15. Boger R.H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor // *J. Nutr.* – 2004. – 134, N 10. – P. 2842S-2847S.
16. Cardounel A.J., Xia Y., Zweier J.L. Endogenous methylarginines modulate superoxide as well as nitric oxide generation from neuronal nitric-oxide synthase: differences in the effects of monomethyl- and dimethylarginines in the presence and absence of tetrahydrobiopterin // *J. Biol. Chem.* – 2005. – 280, N 9. – P. 7540-7549.
17. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – N 82. – P. 70-77.
18. El-Remessy A.B., Abou-Mohamed G., Caldwell R.W. et al. High glucose-induced tyrosine nitration in endothelial cells: role of eNOS uncoupling and aldose reductase activation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – 44, N 7. – P. 3135-3143.
19. Fu W.J., Haynes T.E., Kohli R. et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats // *J. Nutr.* – 2005. – 135, N 4. – P. 714-721.
20. Green L.C., David A.W., Glogovski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids // *Analyt. Biochem.* – 1982. – 126, № 1. – P. 131-138.
21. Haidara M.A., Yassin H.Z., Rateb M., et al. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2006. – 4, N 3. – P. 215-227.
22. Huvers F.C., De Leeuw P.W., Houben A.J. et al. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions // *Diabetes.* – 1999. – N 48. – P. 1300-1307.
23. Kabat A., Dhein S. L-arginine supplementation prevents the development of endothelial dysfunction in hyperglycaemia // *Pharmacology.* – 2006. – 76, N 4. – P. 185-191.
24. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* – 2001. – 161:III-XIII. – P. 1-151.
25. Kohli R., Meiningner C.J., Haynes T.E. et al. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Nutr.* – 2004. – 134, N 3. – P. 600-608.
26. Komers R., Anderson Sh. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2003. – 284, N 6. – P. 1121-1137.
27. Mason R.P. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of global risk // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2006. – N 8 (Suppl 2.) – P. 31-38.
28. McGrowder D., Ragoobirsingh D., Brown P. Modulation of glucose uptake in adipose tissue by nitric oxide-generating compounds // *J. Biosci.* – 2006. – 31, N 3. – P. 347-354.
29. Moncada S., Higgs A. Mechanisms of disease: the L-arginine – nitric oxide pathway // *New Engl. J. Med.* – 1993. – 329. – P. 2002-2012.
30. Smukler S.R., Lan Tang, Wheeler M.B. et al. Exogenous nitric oxide and endogenous glucose-stimulated β -cell nitric oxide augment insulin release // *Diabetes.* – 2002. – 51. – P. 3450-3460.
31. Yang Z.C., Xia K., Wang L. et al. Asymmetric dimethylarginine reduced erythrocyte deformability in streptozotocin-induced diabetic rats // *Microvasc. Res.* – 2006. – Nov 10; [Epub ahead of print].
32. Yu Y., Suo L., Yu H. et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2004. – 65, N 2. – P. 95-104.

ROLE OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN PATHOGENESIS OF KIDNEY DAMAGE AT DIABETES MELLITUS

O.O. Chernukhina

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The role of nitric oxide system in pathogenesis of kidney damage at streptozotocin diabetes was researched. It was found out that precursors of nitric oxide attenuate kidney damage, inhibitors of NO-synthase provoke progression of pathological process.

KEY WORDS: diabetes mellitus, streptozotocin, kidneys, nitric oxide.

КРИТИЧНІ ПЕРІОДИ КАРДІОГЕНЕЗУ ЩУРА

©В.Ф. Шаторна, В.В. Кошарний

Дніпропетровська державна медична академія

РЕЗЮМЕ. Досліджували формоутворюючі процеси кардіогенезу ембріона щура в нормі та під впливом фізичних факторів (недостача кисню, гіпертермія, НВЧ випромінювання), виявляли термінаційні періоди розвитку окремих структур серця. Матеріалом дослідження стали 35 сердець ембріонів щура ранніх етапів розвитку. Вплив фізичними факторами на ембріони проводився опосередковано в термін вагітності самиці щура 8-9 діб. Спостерігали порушення формування міжшлуночкової перегородки та клапанного апарату серця. Для підтвердження впливу тератогенів та порушень кардіогенезу використовувались імуногістохімічні маркери. Використання маркерів дозволило зіставити процеси проліферації та апоптозу, процеси васкулогенезу з адаптаційними механізмами тканин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіогенез, ембріогенез, септації серця.

Вступ. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці й профілактиці хвороб серця, вони продовжують бути основною причиною захворюваності й летальності в індустріалізованому суспільстві. Недостача кисню в тканині басейну коронарної артерії протягом декількох хвилин приводить до загибелі клітин у серцевому м'язі. У відповідь на недоліки доступних методів лікування розвиваються нові терапевтичні стратегії, засновані на застосуванні клітин. При хворобах серця, коли низька здатність до проліферації кардіоміоцитів приводить до незворотності серцевої недостатності, підходи сучасної терапії включають спроби повторно стимулювати проліферацію кардіоміоцитів у дорослому міокарді, одержання міоцитів, що скорочуються з фіброblastів, диференціювання стовбурових клітин кісткового мозку в кардіоміоцити й трансплантацію міоцитів або інших клітин в ушкоджений міокард. Тому в наш час актуальними є дослідження, що присвячені гістогенетичним процесам та питанням медичної ембріології [4 – 8, 10].

Окремі тканини і органи формуються в різні періоди зростання ембріона і плода. При цьому тканини організму у момент максимальної інтенсивності процесів диференціювання стають високочутливими до ушкодження дією зовнішнього середовища (іонізуюча радіація, інфекції, вплив температури, недостача кисню, хімічні агенти, електромагнітне випромінювання). Такі періоди, для яких характерна підвищена чутливість до дії ушкоджувальних чинників, називають "критичними періодами ембріогенезу". Вірогідність формування відхилень розвитку в критичні періоди найбільш висока. Окрім критичних, необхідно враховувати термінаційні періоди дії тератогену – тобто граничний термін ембріогенезу, протягом якого несприятливий чинник може індукувати аномалії розвитку. Цей період визначається термінами завершення формування органа і відрізняється для різних органів і тканин.

Розвиток серця є критичним процесом і його біологія має відношення до фундаментальних питань ембріогенезу, тому що порушення розвитку приводить до вроджених вад серця. Формування вад, в основному, обумовлене ранніми дефектами в розвитку серця [2, 3, 9]. Очевидно, що окремі структури серця є більш чутливими, ніж інші до відхилень у розвитку. Ця підвищена чутливість буде неоднаковою протягом всього періоду закладки та диференціювання органа. Тобто в ранньому ембріональному серці можна виявити певні часові відрізки, коли запрограмовано відбувається розвиток того чи іншого відділу серця, порушення якого буде призводити до типових аномалій або вад розвитку серця [1, 11, 12]. Дослідження перебігу основних гістогенетичних процесів в нормі та їх змін після впливу різних тератогенних чинників демонструє підвищену ураженість тих чи інших структур ембріонального серця на певних етапах розвитку та пояснює механізм виникнення вад розвитку органа [13 – 18]. Актуальним є також зіставлення етапів розвитку серця людини та тварин на ранніх етапах кардіогенезу, та розробка нормограми паралельності етапів розвитку, визначення моделі управління морфогенетичними перетвореннями серця.

Мета дослідження – виявити термінаційні періоди розвитку окремих структур серця в нормі та під впливом фізичних факторів (недостача кисню, гіпертермія, НВЧ випромінювання).

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження послужили 35 сердець ембріонів щура ранніх етапів розвитку. Вплив ушкоджувальними чинниками на ембріони проводився опосередковано у термін вагітності 8-9 діб. Саме в цей час процеси розвитку серця ембріона перебігають активно, але не сформовано ще ні перегородки камер серця, ні клапанний апарат. Тобто цей часовий відрізок зазначався нами як можливий термінаційний період кардіогенезу і

вплив на хід нормального розвитку серця підтвердить або спростує наше припущення.

Підвищення температури викликали шляхом однократного внутрішньоочеревинного введення пірогеналу в дозі 3,0 мг/кг. У всіх тварин контролювали підвищення температури тіла наступного дня за допомогою електротермометра фірми "Microlife" (Швейцарія). Встановлено, що через 24 години після внутрішньоочеревинного введення пірогеналу температура підвищувалася від $36,6 \pm 0,15$ °C до $38,9 \pm 0,11$ °C і утримувалася на даному рівні від 18 до 24 годин. В нашому експерименті всі самки вижили.

Вплив гіпоксією проводився згідно з рекомендаціями Н.Ф. Іваницької (1976) та методичними рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я України (2003 р.) підшкірним введенням нітрату натрію (50 мг/кг) одноразово. Тобто формували гемічну гіпоксію щура та ембріонів. Всі самки вижили, але кількість ембріонів була знижена.

Вплив НВЧ-випромінюванням проводили апаратом "Рамед-експерт 02" з частотою 42,3 ГГц, експозицією 30 хв щодня протягом 10 днів на передню черевну стінку самиць-щурів. Озвучування проводили в камерах Когана, які модифікували під рупор НВЧ апарату, шляхом виготовлення отвору в нижній частині камери. Щури розміщувались в камерах, фіксувались в них і знизу на ділянку передньої черевної стінки підводився рупор НВЧ-апарату. Використання цієї камери дозволило стандартизувати умови проведення експерименту, завдяки затвору, що знаходиться на задній частині камери, який дозволяє фіксувати щурів незалежно від розміру тварини. При знаходженні в цій камері щура експеримент починався з моменту заспокоєння тварини. Всі самки вижили.

Тварини утримувались в звичайних умовах віварію в стандартній клітці, за ними проводили систематичний нагляд. Експериментальні дослідження здійснені згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.86). По закінченню терміну досліду тварин декапітували або після операції по забору ембріонів самиці гинули від передозування наркозу. Експерименти проводили відповідно до Методичних рекомендацій з виведення тварин з експерименту (1985).

Для визначення перебігу основних гістогенетичних процесів протягом раннього ембріогенезу були використані імуногістохімічні методи дослідження. Для дослідження процесів васкулогенезу використали цитоспецифічний маркер ендотелію CD-34. Маркер гладенької м'язової мускулатури - α -сма дозволив скласти уявлення про ступінь диференціювання судин та термін васкулогенезу різних структур серця. Про-

ліферативну активність вивчали за допомогою моноклональних антитіл Ki-67 (MIB-1), які ідентифікують ядерний антиген, що присутній у більшості проліферативних клітин. HSP маркер використовували для визначення впливу вищезазначених чинників на хід нормального кардіогенезу. Гістогенетичні процеси загибелі клітин виявляли маркером bcl-2 – маркер апоптозу.

Результати й обговорення. Одним з основних етапів морфогенезу серця є етап септації, тобто розподіл первинної серцевої трубки на окремі камери. Даний етап розглядався нами як можливий термінаційний період кардіогенезу. Тому вплив гіпоксією та гіпертермією, а також НВЧ випромінюванням ми проводили на етапах розвитку щура, що передують септації, а саме на 8-9 добі вагітності самиці щура. Дослідження дії на процеси септації ембріонального серця зазначених тератогенів продемонструвало їхній вплив на формування міжпередсердної (МПП) та міжшлуночкової перегородки (МШП) та передсерно-шлуночкових клапанів. Як показали гістологічні дослідження ранніх ембріональних сердець, вплив гіпоксії на ранніх етапах ембріогенезу істотно змінює алгоритм формування перегородки серця. Зокрема, знижений вміст кисню приводив до патологічного осередкового потовщення міжшлуночкової перегородки у ембріонів щурів. Явно виражена неоднорідність товщини міокарда, на нашу думку, може приводити до порушення динаміки скорочення раннього серця і у ембріонів контрольної групи нами не спостерігалася. Гіпоксія також провокувала витончення стінок передсердь та міжпередсердної перегородки. Дефекти міжпередсердної перегородки нам не зустрічались, але відставання за стадіями розвитку у формуванні самої перегородки відзначалось. Дослідження продемонстрували вплив гіпоксії також на форму серця ембріонів щура. Явно виражена куляста форма була присутня майже у всіх ембріонів, що підлягали впливу гіпоксією (рис. 1). При впливі НВЧ-випромінювання спостерігалось незначне збільшення маси серця ембріонів щурів, без зміни зовнішньої форми.

Порушення формування міжшлуночкової перегородки ми спостерігали і після впливу гіпертермією. Діапазон порушень МШП після зазначеного тератогену досить великий: від міжшлуночкового отвору до витончення перегородки та розшарування її на окремі трабекули. Виявлений дефект можна класифікувати за декількома ознаками. Найчастіше зустрічалось незростання м'язової та мезенхімної частин міжшлуночкової перегородки, тобто наявність отвору у верхній частині МШП, чого не було у контрольній групі. Другим порушенням процесів септації було утворення перфорацій у міжшлуночкової перегородці. Такі перегородки нагаду-

рігали локальне пригнічення проліферації та порушення процесів апоптозу.

У період від початку формування міжшлуночкової перегородки до повного розділення атріо-вентрикулярного каналу в наших дослідженнях в нормі спостерігалися такі закономірності. Відбувалося подальше диференціювання камер серця та потовщення їхніх стінок. Щодо конусно-стовбурової частини, то наприкінці цього періоду відбувалося зменшення його довжини за рахунок апоптотичних процесів. Перед закінченням септації його довжина зменшувалась у нормальних зародків, в той час як в експериментальній групі збільшувались і довжини і ширина, що свідчить про порушення апоптозу під впливом гіпоксії та гіпертермії. Наслідком таких порушень було розширення крупних судин серця (рис. 3).

Рис. 1. Куляста форма серця ембріона щура 11-ї доби розвитку після впливу гіпоксією. Гістологічний зріз шлуночків та міжшлуночкова перегородка. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. ок8 х об10.

вали окремі трабекули, між якими зберігались отвори – перфорації і які не розділяли повністю порожнини шлуночків та мали вигляд розвинутих синусоїдів. Дефектом міжшлуночкової перегородки вважали і витончення її частин, найчастішим спостерігалось витончення середньої частини.

Розподіл аномалій розвитку міжшлуночкової перегородки після впливу гіпоксією та гіпертермією представлено на діаграмі (рис. 2).

Для дослідження впливу зазначених чинників на хід базових гістогенетичних процесів нами використовувались імуногістохімічні маркери. Використання саме цих чутливих методик виявлення відходів від норми на рівні тканини дозволило зіставити процеси проліферації та апоптозу, процеси васкулогенезу з адаптаційними механізмами тканин. Проводячи порівняльний аналіз експресії антиапоптотичного білка bcl-2 та маркера проліферації клітин Ki-67, ми змогли вірно трактувати основні гістогенетичні процеси, які відбуваються в ембріональному серці. У ранніх ембріонів (11-12 доба розвитку), які пережили вплив фізичних факторів, спосте-

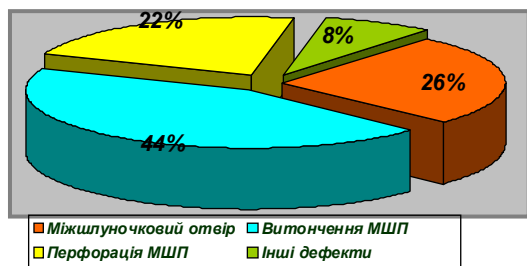


Рис. 2. Діаграма розподілу основних аномалій розвитку серця ембріонів щура після впливу фізичними факторами (гіпоксія, гіпертермія, КВЧ-опромінення).

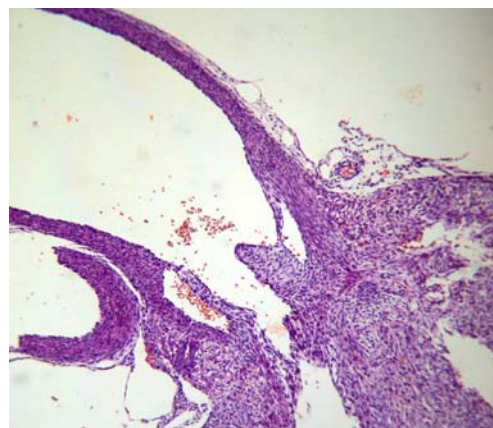


Рис. 3. Розширення легеневого стовбура серця ембріона щура 11-ї доби розвитку після впливу гіпертермією. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. Ок.8 х об.10.

Кількість апоптотичних клітин після злиття атріоventрикулярних подушок за умов нормального кардіогенезу була суттєво більшою, ніж в експерименті. Істотне зменшення інтенсивності апоптотичних процесів в різних відділах раннього ембріонального серця безумовно має значення у формуванні вад серця після використаних тератогенів, але в нашому дослідженні постійно зустрічалися ділянки (наприклад, в стінках крупних судин серця, міжшлуночкової перегородці), де виразність апоптозів, навпроти, посилювалася або мала нетипове положення. Це дозволяє припустити, що вплив тератогенів на ініціацію апоптотичної активності не є однозначним.

Поряд зі зменшенням кількості апоптозів в експериментальній групі, ми спостерігали в наших дослідженнях неоднозначне розміщення проліферативних центрів. Ядерний маркер Ki67 забарвлював ядра клітин, що перебувають на різних фазах мітозу у коричневий колір. Мітотич-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

ний індекс міокарда був підвищений як після гіпоксії, так і після гіпертермії та КВЧ-опромінення, але локалізація клітин, що поділяються, суттєво відрізнялась навіть в рамках експерименту та стадії розвитку.

Висновки. Досліджуючи основні гістогенетичні процеси серця ембріона щура в певні відрізки часу, що передують септації, ми виявили наявність термінаційних періодів кардіогенезу. Таким періодом для кардіогенезу щура є 9-10 стадія нормального розвитку. Вплив фізичними факторами саме в цей період неодмінно призводив до формування вад міжшлуночкової перегородки, міжпередсердної перегородки та передсердно-шлуночкових клапанів.

Вплив тератогенів на ініціацію апоптотичної та проліферативної активності не однозначний в різних ділянках серця.

Перспективи подальших досліджень. Порушення формування ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу спровокує порушення формування передсердно-шлуночкових клапанів серця. Цікавим, на наш погляд, є подальше дослідження також папілярно-трабекулярного апарату серця після впливу фізичних факторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машталір М.А. Формування конусно-стовбурового відділу серця у мишачих та курячих зародків під впливом ретиноевої кислоти // Медичні перспективи. – 2006. – № 1. – С. 8-12.
2. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей. – Санкт-Петербург, 2002. – 210 с.
3. Нуджент Э.В. Врожденные пороки сердца // Клиническая кардиология / Под ред. К. Шланта и Р. Александера: Пер. с англ. – С.Пб.: Невский диалект, 2000. – С. 259-286.
4. Прикладная анатомия сердца / Под ред. В.А. Козлова. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 173 с.
5. Шаторна В.Ф. Ранні етапи розвитку міокарда серця ембріона щура в нормі // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2007. – Вип.4. – С. 237-241.
6. Шаторна В.Ф. Формоутворення структурних компонентів серця протягом раннього кардіогенезу у ембріонів щурів // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2007. – Вип. 3. – С. 113-118.
7. Шаторная В.Ф. Влияние гипертермии на морфогенез эмбриона крысы // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2008. – Вип. 1. – С. 179-182.
8. Шпонька И.С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 228 с.
9. Экспериментальное моделирование врожденных пороков сердца и магистральных сосудов / Под ред. Г.С. Кирьякулова. – Київ: Вища школа, 1994. – 158 с.
10. Anderson R.H., Wenink A.C. Thoughts on concepts of development of the heart in relation to the morphology of congenital malformation // Experientia. – 1988. – № 11. – P. 951-960.
11. Barry M.A., Behnke C.A., Eastman A. Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anti-

cancer drugs, toxins and hyperthermia // Biochem. Pharmacol. – 1990. – Vol. 40. – P. 2353-2362.

12. Cell proliferation in the growing human heart: MIB-1 immunostaining in preterm and term infants at autopsy / Y. Huttenbach, M.L. Ostrovsky, Thaller, H.S. Kim // Cardiovasc. Pathol. – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 119-123.

13. Development of the papillary muscles of the mitral valve: morphogenetic background of parachute-like asymmetric mitral valves and other mitral valve anomalies / P.W. Oosthoek, A.C. Wenink, L.J. Wisse, A.C. Gittenberger-de Groot // Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery. – 1998. – Vol. 116, № 1. – P. 36-46.

14. Effects of environmental hyperthermia on cardiovascular function in the rat embryo / M. Nakazawa, S.T. Miyagawa, M. Morishima, F. Kajio, A. Takao // Pediatr. Res. – 1991. – Vol. 30, № 6. – P. 505-508.

15. Khloponin P.A. Fluorescence and electron-microscopic analysis of differentiation of the myocytes of the ventricles and atria of the avian heart in ontogenesis // Pflugers Arch. – 1976. – Vol. 365, № 2-3. – P. 159-166.

16. Strasser A., Anderson R.L. Bcl-2 and thermotolerance cooperate in cell survival // Cell Growth Differ. – 1995. – Vol. 6. – P. 799-805.

17. Watanabe F.R., Bannan C.I., Itoh N., Yonehara S., Copeland N.G., Jenkis N.A., Nagata S. The cDNA structure, expression, and chromosomal assignment of the mouse Fas antigen // J. Immunol. – 1992. – Vol. 148. – P. 1274-1279.

18. Yasuda K., Nakai A., Hatayama T., Nagata K. Cloning and expression of murine high molecular mass heat shock proteins, HSP105 // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 29718-29723.

CRITICAL PERIODS OF CARDIOGENESIS OF RAT

V.F. Shatorna, V.V. Kosharny

Dnipropetrovsk State Medical Academy

SUMMARY. The forming processes of cardiogenesis of rat embryo were explored in a norm and under action of physical factors (lack of oxygen, hyperthermy, electromagnetic radiation). There were established the termination periods of development of heart separate structures. As a material for research were 35 hearts of rat embryos in early stages of their development. Influence of physical factors on embryos was conducted mediately during the 8-9 days of pregnancy. Violation of forming interventricular septum and valvular vehicle of heart was found out during the investigation. To confirm teratogenetic influencing and violations of cardiogenesis immunohistochemical markers were used. The markers allowed to confront the processes of proliferation and apoptosis, processes of vasculogenesis with the adaptation mechanisms of tissues.

KEY WORDS: cardiogenesis, embryogenesis, septation of heart.

ЗАСТОСУВАННЯ КАЛЬЦЕМІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

©Н.М. Ярема

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Досліджено стан кісткової тканини у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), до та після проведеного лікування з включенням остеотропного препарату. У роботі наведено дані про зміни маркерів кісткового метаболізму та деструкції сполучної тканини у дітей, хворих на ЮРА. Додаткове призначення кальцеміну дітям з діагностованою остеопенією для підсилення комплексу загальноприйнятої терапії сприяє підвищенню кісткової мінералізації при ЮРА.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ювенільний ревматоїдний артрит, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, оксипролін, румалонові антитіла, кальцемін.

Вступ. Кісткова тканина (КТ) складається з органічного та неорганічного компонентів [1]. Підтримка нормального стану кістки відбувається завдяки безперервному процесу ремоделювання, який забезпечують клітини КТ: остеобласти продукують компоненти кісткового матриксу, а остеокласти відповідають за резорбцію КТ [2]. Активність цих клітин в процесі ремоделювання регулюється системними гормонами (паратиреоїдним, тироксином, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитоніном, естрогенами та ін.) і локальними медіаторами запалення (цитокіни, фактори росту) [3].

Стан КТ у дітей має свої особливості в різних вікових групах [4]. Кількість неорганічних речовин у дітей становить 60 % (у дорослих 68 %), тому їх втрата у дітей буде більш помітною, і вагомими будуть наслідки порушення мінерального обміну речовин [5]. Пік формування КТ припадає на перші два десятиліття життя, що визначає швидкість її втрати у зрілому віці.

Особливістю остеопенічних станів при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) є поступове прогресування процесу з розвитком остеопорозу (ОП). Періартикулярний ОП належить до ранніх проявів ЮРА, на більш пізніх стадіях хвороби розвивається генералізований ОП [6].

Велике значення в розвитку порушень структурно-функціонального стану кісток у дітей при ЮРА має не тільки конкретне ураження кісток, а й гіповітаміноз Д, який призводить до порушення обміну електролітів в організмі дитини. За таких обставин порушується зв'язування кальцію в кишечнику. Ураження слизової тонкої кишки внаслідок патологічного процесу при ЮРА чи побічної дії нестероїдних протизапальних засобів також призводить до порушення мінерального і вітамінного обміну, може виступати як один із чинників розвитку ОП у цих дітей [7].

Необхідно зауважити, що передумовою виникнення остеопенічних змін може бути генетична схильність, порушення вигодовування і умов росту, вік, стать, фізичні навантаження і медика-

ментозна терапія основного захворювання, на які нашаровується дія власне запального процесу при ЮРА.

Питання виникнення остеопенії при ЮРА і її корекції є на сьогодні досить актуальними, зважаючи на те, що все частіше на це захворювання починають хворіти діти дошкільного віку, коли пік кісткової маси ще не досягнутий.

Мета дослідження – вивчити динаміку змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у дітей, хворих на ЮРА, і за умов виявлення остеопенії провести її корекцію.

Матеріал і методи дослідження. Нами обстежено 48 дітей, хворих на ЮРА, віком від 7 до 16 років, 21 (43,7 %) хлопчиків і 27 (56,3 %) дівчаток, що лікувалися на базі Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні. Діагноз ЮРА верифікували на основі клінічних, біохімічних та інструментальних методів. За допомогою рентгенівського абсорбціометра фірми "Lunar - ДРХ" (USA) кожному хворому проводили денситометричне обстеження поперекового відділу хребта для оцінки стану МЩКТ. При виявленні порушень МЩКТ і клініко-біохімічних показників у дітей, хворих на ЮРА, в комплексну терапію додатково був введений кальцемін. Діти віком до 12 років приймали по 1 таблетці кальцеміну 1 раз на день, старші 12 років – по 1 таблетці 2 рази на день протягом одного місяця з наступною перервою у 3 місяці, всього два курси на рік.

Результати й обговорення. За даними денситометрії з використанням стандартного відхилення z-критерію, у 16 (33,4 %) дітей, хворих на ЮРА, МЩКТ була в межах норми, і у 32 (66,6 %) відмічалось її зниження.

На основі даних, представлених у таблиці 1, простежується залежність між МЩКТ і кальцій-фосфорним обміном. Так, при нормальній МЩКТ і остеопенії рівні кальцію і фосфору у більшості дітей були незмінні, зниження їх рівнів відмічалось лише з поглибленням остеопенії. Останнє, враховуючи роль кальцію в організмі

Таблиця 1. Вплив кальцеміну на фосфорно-кальцієвий обмін та метаболізм сполучної тканини у пацієнтів із ЮРА на тлі базового лікування

Показники	Контроль n=20	Остеопенія		Остеопороз	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Са, ммоль/л	2,19 ± 0,07	2,03 ± 0,49*	2,21 ± 0,21*	1,96 ± 0,03 *	1,98 ± 0,21*
Р, ммоль/л	0,98 ± 0,04	0,97 ± 0,10*	0,95 ± 0,07*	0,93 ± 0,06*	0,94 ± 0,32*
ЛФ, ммоль/л	4,7 ± 0,31	5,1 ± 0,51*	6,8 ± 0,32*	9,25 ± 0,20*	10,74 ± 0,48*
ОП мкмоль/л	23,6 ± 0,49	46,87 ± 1,11*	33,97 ± 1,08*	63,78 ± 1,21*	60,69 ± 1,48*
РмАт, %	16,4 ± 0,30	29,78 ± 0,99*	21,32 ± 0,78*	50,81 ± 1,03*	49,02 ± 1,7*

Примітка.* – різниця між показниками достовірна (p<0,05).

дитини, може призвести до порушень фізіологічного стану дитини.

Активність ЛФ, яка є маркером остеосинтезу, зростала із збільшенням втрати КТ. Підвищена активність ЛФ може свідчити про наявність незначного Д-гіповітамінозу, що обґрунтовує застосування препаратів вітаміну Д, що входить до складу кальцеміну.

У всіх пацієнтів, незалежно від хвороби, при поглибленні остеодefіциту збільшились рівні оксипроліну і румалончутливих антитіл (РмАт) (p<0,05). Це підтверджує думку науковців, що метаболізм сполучнотканинних елементів співдружний з процесами остеосинтезу, оскільки грубоволокнисті білки визначають інтенсивність щільності КТ. Підвищений рівень оксипроліну і румалонових антитіл в крові свідчить про синтез молодих колагенових волокон і про розпад старого колагену.

Отже, при дослідженні маркерів кісткового обміну з'ясувалась наявність так званої "метаболічної паралелі" – підвищення рівня ЛФ при збільшеній втраті МЩКТ та зростанні показників вільної фракції оксипроліну. Їх динаміка свідчить про високі адаптаційні можливості дитячого організму.

Виявлені зміни в лабораторних показниках збільшувалися з поглибленням остеодefіциту і корелювали з тривалістю захворювання, зростанням тяжкості перебігу ЮРА і, відповідно, з віком дитини. Зважаючи на те, що в пубертатному періоді зростає маса та щільність КТ, отримані дані свідчать про глибокий дисбаланс даних процесів.

За таких обставин в нас виникла необхідність корекції порушень даних процесів шляхом призначення в комплекс традиційної терапії ЮРА кальцеміну. Ця необхідність обґрунтована тим, що потрібно створити позитивний кальцієвий баланс, підтримати нормальний рівень вітаміну Д з метою зменшення негатив-

ного впливу препаратів базової терапії на всмоктування кальцію і стан КТ.

Під впливом кальцеміну достовірно (p<0,05) зростав в сироватці крові рівень кальцію (2,03 ± 0,49) ммоль/л до лікування, (2,21 ± 0,21) ммоль/л після лікування.

Позитивна тенденція відмічалася в сполучнотканинному обміні, що проявлялась суттєвим (p<0,05) зниженням рівня вільної фракції оксипроліну (46,87 ± 1,11) мкмоль/л до лікування та (33,97 ± 1,08) мкмоль/л після лікування, поряд з підвищенням активності лужної фосфатази від (5,1 ± 0,51) ммоль/(л/д) до (6,8 ± 0,32) ммоль/(л/д), що свідчить про перевагу ефективного остеосинтезу над процесами резорбції КТ при лікуванні з використанням кальцеміну.

Висновки. 1. У дітей, хворих на ЮРА, за даними денситометрії з використанням стандартного відхилення z-критерію, у 16 (33,4 %) МЩКТ була в межах норми, у 32 (66,6 %) відмічалось її зниження.

2. Відмічено підвищення активності ЛФ і рівнів в крові оксипроліну та румалончутливих антитіл у дітей, хворих на ЮРА, що свідчить про порушення кісткового метаболізму та деструкцію сполучної тканини.

3. Під впливом кальцеміну відмічалось підвищення активності ЛФ і зниження рівнів оксипроліну та румалончутливих антитіл у крові дітей, хворих на ЮРА. Призначений препарат запобігає подальшій втраті кісткової маси, створює передумови для збільшення маси кістки, знижує ризик виникнення переломів, нормалізуючи мінеральний обмін.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним вважаємо вивчення стану імунної системи у дітей, хворих на ЮРА, зіставлення результатів з показниками мінеральної щільності кісткової тканини та розробку диференційованих схем корекції зрушень у фосфорно-кальцієвому гомеостазі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Минченко Б. И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 1. Резорбция кости // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 1. – С. 8-15.
2. Андрейчин С.М., Швалюк М.І. Медичні аспекти проблеми остеопорозу // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 117-119.
3. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма // Клиническая медицина. – 1998. – № 5. – С. 20-21.
4. Поворознюк В.В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків: дані ультразвукової денситометрії // ПАГ. – 1997. – № 6. – С. 49-54.
5. Профілактика та лікування рахіту та порушень кальцієво-фосфорного обміну при окремих захворюваннях у дітей з використанням препарату вітаміну Д₃ – Відеїн – 3 / О.М. Лук'янова, Л.І. Омельченко, Ю.І. Антипкін та ін. – Київ, 1997. – С. 24.
6. Рожинская Л.Я. ОП: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 5. – С. 25-32.
7. Склярченко Е.Т. ОП – патогенетический симптомокомплекс у больных ревматоидным артритом // Проблемы остеологии. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 41-43.

CALCIMINE ADMINISTRATION FOR OSTEOPENIA TREATMENT IN CHILDREN SUFFERING FROM JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

N.M. Yarema

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The state of the osseous tissue has been analyzed in children with the juvenile rheumatoid arthritis in the pre- and post-treatment period with the osteotropic medication. The changes of bone metabolism markers and the connective tissue destruction in the children suffering from juvenile rheumatoid arthritis have been presented in the article. The supplementary indication of calcimine for the children with the diagnosed osteopenia in the complex of traditional therapy results in the increase of osseous mineralization at the juvenile rheumatoid arthritis.

KEY WORDS: juvenile rheumatoid arthritis, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, oxyproline, rumalon antibodies, calcimine.

**МАТЕРІАЛИ 1-Ї НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
“АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЗА УМОВ ДІЇ
НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ НА ОРГАНІЗМ”
6-7 ЛИСТОПАДА 2008 р.
м. ТЕРНОПІЛЬ**

РЕАКЦІЯ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕЧІНКИ ТА ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУННОГО ГЕПАТИТУ

©І.М. Алексєєва, Н.В. Макогон, Т.В. Мартинова, С.І. Павлович, Т.М. Бризгіна, Л.І. Алексюк, Н.Г. Грушка, В.С. Сухіна

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ

Автоімунний гепатит посідає значне місце серед захворювань печінки. Це хронічне прогресуюче запалення, характерною клінічною ознакою якого є гіпергаммаглобулінемія та наявність в сироватці крові автоантитіл до антигенів печінки. Одним з підходів для з'ясування патогенетичної ролі автоантитіл є моделювання їх дії за допомогою ксеногенних антитіл. Оскільки печінка має значний пул власних клітин природного та адаптивного імунітету, які відіграють значну роль в нормі та при патології, важливо дослідити імунокомпетентні клітини (ІКК) печінки за умов дії проти печінкових антитіл. Метою даного дослідження було вивчення стану ІКК при експериментальному ураженні печінки ксеногенними протипечінковими антитілами. Мишам лінії СВА вводили одноразово внутрішньовенно протипечінкові антитіла (ПА) – гамма-глобулінову фракцію антигепатотоксичної сироватки, одержаної шляхом імунізації кроликів антигенами печінки мишей в дозі 4,5 мг/20 г маси. Через 20 год оцінювали ступінь ушкодження печінки за даними активності трансаміназ в сироватці крові та гістологічних досліджень. Визначали формулу крові, інфільтрацію тканини печінки ІКК, фагоцитоз та киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів (Мф). У фракції мононуклеарів, виділених з печінки, вивчали експресію CD4+, CD8+, B220+, IPO-38 (антиген проліферуючих клітин), CD95 (Fas-рецептор апоптозу) імунофлуоресцентним методом із застосуванням моноклональних антитіл. Оцінювали клітинну загибель мононуклеарів печінки (апоптотичну та некротичну) методом прижиттєвого подвійного забарвлення барвниками Хехст і пропідіум йодид. Проводили статистичну обробку результатів (ANOVA). Встановлено, що ПА викликали ушкодження печінки з вираженим судинним компонентом і некробіотичними процесами. На цитоліз

гепатоцитів вказувало підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові. В крові підвищувався відсоток паличкочердерних та сегментоядерних нейтрофілів. В гістологічних препаратах виявлено посилення інфільтрації печінки клітинами природного та адаптивного імунітету. Спостерігалось збільшення відсотка великовогнищевих інфільтратів, наявність в них еозинофільних гранулоцитів, збільшення відсотка плазматичних клітин та більш високо диференційованих малих лімфоцитів серед мононуклеарів, виділених з печінки, що є ознакою активації імунних процесів. Водночас відбувалось посилення проліферативної активності мононуклеарів печінки і їх клітинної загибелі за апоптотичним шляхом, що проявилось в зменшенні відсотка живих клітин, підвищенні відсотка клітин з морфологічними ознаками апоптозу та посиленні експресії Fas-рецептора (CD95). Спостерігалось зменшення CD4+, та B220+ позитивних клітин серед мононуклеарів печінки внаслідок активаційного апоптозу. Фагоцитарна активність Мф значно зростала: збільшувався фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. Посилювався киснезалежний метаболізм цих клітин. Така реакція Мф може бути пов'язана з вираженими опсонізуючими властивостями імуноглобулінів. Значне посилення фагоцитарної активності Мф і, відповідно, їх метаболізму – один із шляхів збільшення ендогенних джерел вільних радикалів, що викликають альтерацію клітин і, можливо, виступають у ролі медіаторів запалення. Таким чином встановлено, що ПА призводять до посилення клітинних імунних реакцій на території печінки, в основі чого лежить активація клітин природного та адаптивного імунітету, збільшення їх проліферації та загибелі. Це може бути важливим механізмом розвитку та хронізації запального процесу при імуноному ушкодженні печінки.

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ І КОНТРИКАЛУ НА ПРОТЕОЛІТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ РОЗВИТКУ РЕПЕРFUЗІЙНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

©Л.Л. Алєєв, В.З. Харченко, І.І. Фомочкіна

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь

Швидкий розвиток і розповсюдження ядерних технологій обумовлюють небезпеку техногенних катастроф на атомних об'єктах. Особливістю подібних надзвичайних ситуацій є можливість появи потерпілих з різними формами комбінованих радіаційних уражень (КРУ), у тому числі і реперфузійного синдрому (РС), обтяженого дією іонізуючого випромінювання (ІВ). Відомо, що одним з провідних механізмів органопатології як при РС, так і при гострій променевої патології є активація процесів протеолізу. Проте в до-

ступній літературі практично відсутні відомості про роль дисбалансу протеїназ-інгібіторної системи на локальному рівні в патогенезі КРУ. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження стало вивчення стану протеїназ-інгібіторної системи і патоморфологічних змін в тканинах нирок при моделюванні реперфузійного синдрому на тлі дії іонізуючого ІВ і експериментальна оцінка ефективності поєданого застосування антиоксиданту корвітину і інгібітору протеїназ контрикалу. Експериментальні дослідження проведені на 34 білих

щурах масою 180 – 200 г. Контрольна група складалася з 12 інтактних тварин. Щури другої групи (n=12) піддавалися одноразовому тотальному гамма-опромінюванню в дозі 6 Гр з використанням установки "АГАТ-Р-1" з подальшим моделюванням РС шляхом накладання гумових джгутів на задні кінцівки на 6 год. Тваринам третьої групи (n=10) на тлі моделювання комбінованого ураження перед ревазуляризацією кінцівок одноразово інтраперитонеально вводили корвітин (10 мг/кг) і контрикал (10 000 АтрОД/кг). Забір біологічного матеріалу для досліджень здійснювали через 6 годин після ревазуляризації кінцівок. Вивчали трипсиноподібну (ТПА), еластазоподібну (ЕПА), антитриптичну активності (АТА) і рівень кислотостабільних інгібіторів (КСІ) в супернатантах гомогенатів нирок, а також патоморфологічну картину ниркової тканини методом світлової мікроскопії. В результаті проведених досліджень було встановлено, що розвиток РС на тлі дії ІВ супроводжується підвищенням ТПА на 25,3 % (p<0,01), а ЕПА – на 24,6 % (p<0,01) порівняно з показниками інтактних тварин. Поєднане застосування корвітину і контрикалу приводило до нормалізації рівнів активності протеїназ. Так, рівень ТПА практично не відрізнявся від контрольних значень, а ЕПА була на 42,9 % (p<0,001) нижчою за показники інтактних тварин. При моделюванні комбінованого ураження підвищення активності неспецифічних протеїназ в тканинах нирок відбувалося на тлі падіння рівнів їх інгібіторів. Так, АТА знизилася на 48,5 % (p<0,001), а

КСІ – на 56,5 % (p<0,001) порівняно з контролем. Превентивне введення препаратів корвітину і контрикалу приводило до значного підвищення рівнів інгібіторів: АТА в тканинах нирок практично не відрізнялася від контролю, а рівень КСІ перевищив контрольні значення на 63,1 % (p<0,001). Моделювання РС на тлі ІВ приводило до виражених розладів мікроциркуляції і дистрофічних процесів в тканинах нирок. Спостерігали спазм приносних артеріол, повнокрів'я венозних судин з розширенням їх просвіту і периваскулярним набряком, розпушування базальної мембрани проксимальних і дистальних каналців, набухання цитоплазми нефроцитів з розвитком гідропічної дистрофії. На тлі поєданого введення корвітину і контрикалу гемодинамічні порушення проявлялися венозною гіперемією і вираженим периваскулярним набряком. Спазм артеріол не спостерігався. При цьому каналці зберігали нормальну гістологічну будову з помірно вираженою білковою або гідропічною дистрофією нефроцитів. Базальні мембрани не зазнали істотних змін.

Таким чином, розвиток РС, обтяженого дією ІВ, супроводжується активацією протеїназ на тлі зниження рівнів їх інгібіторів, а також вираженими мікроциркуляторними і дистрофічними змінами гістологічної картини тканин нирок. Поєднане застосування корвітину і контрикалу попереджає розвиток локального дисбалансу між активністю протеїназ та їх інгібіторів і зменшує вираженість ознак морфологічної альтерації.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ КИШЕЧНИКА ЩУРІВ НАЩАДКІВ ЗА УМОВ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

©А.С. Анчев, А.І. Гоженко

Одеський державний медичний університет

Одним з провідних факторів погіршення стану навколишнього середовища є забруднення довкілля радіоактивними речовинами, переважно з тривалим періодом напіврозпаду, що створює умови для хронічного впливу іонізуючих випромінювань на людину в діапазоні малих доз та інтенсивностей. Системі травлення притаманна особлива радіаційна чутливість. В окремих роботах доведено, що тривалий вплив іонізуючих випромінювань у малих дозах поступово викликає зниження ендогенного резерву тіолзалежних систем та їх повне виснаження, що негативно впливає на опір організму до несприятливих факторів довкілля. Разом з тим, існують роботи, які піддають сумнівну роль тіол-дисульфідної системи у забезпеченні радіорезистентності. Отже, дослідження тіол-дисульфідного обміну у представників поколінь, отриманих від опроміненних малими дозами попередників, можливо, дозволить розкрити раніше невідомі ланки механізмів реалізації радіаційних ефектів опромінення батьків в організмі їх нащадків, що надасть можливість теоретичного обґрунтування та практичної розробки шляхів метаболічної корекції негативних проявів. Метою на-

шого дослідження було з'ясування особливостей тіол-дисульфідного обміну і активності ацетилхолінестерази у тонкому кишечнику нащадків, отриманих від хронічно опроміненних у низьких дозах попередників. Експериментальні дослідження були проведені на 40 статевозрілих самцях і самках щурів популяції "Вістар" віком 3-4 місяці, які мали масу тіла 180-200 г. Тварин опромінювали на телегаматерапевтичній установці "Агат-Р" ⁶⁰Со за таких технічних умов: потужність дози 107 Рад/хв, відстань від джерела до поля дорівнювала 75 см, розміри поля 20 x 20 см, разова доза 0,15 Гр, експозиція 8 секунд, кількість повторень – 5, кожні 72 години. Для отримання сумарної дози 1,0 Гр опромінення проводили за таких технічних умов: потужність дози 107 Рад/хв, відстань від джерела до поля 75 см, розміри поля 20 x 20 см, разова доза 0,1 Гр, експозиція 6 секунд, кількість повторень – 10, кожні 72 години. На підставі вищенаведеного дійшли висновку, що вперше однозначно визначено стан білкової і небілкової частини тіол-дисульфідної системи на різних етапах онтогенезу нащадків радіаційно уражених щурів. Була визначена динаміка зрушень концентрації білкових та не-

білкових сульфгідрильних, дисульфідних груп, співвідношення сульфгідрильних до дисульфідних груп у різні вікові періоди у тонкому кишечнику щурів, як за фізіологічних умов, так і за умов змодельованого радіаційного ураження. У роботі набула подальшого розвитку проблема статевої диференціації функцій тонкого кишечника. Вперше виявлено статеву відмінність тіол-дисульфідної системи самців та самок

на різних етапах онтогенезу, як у інтактних щурів, так і у нащадків опромінених щурів. На відміну від існуючих робіт, досліджено особливості тіол-дисульфідної системи майже протягом усього онтогенезу щурів, отриманих від опромінених самців і самок, виявлені нові фенотипічні прояви радіоіндукованих пошкоджень генома з боку тіолзалежних механізмів неспецифічної резистентності.

СИНГЛЕТНИЙ КИСЕНЬ ЯК ДОДАТКОВИЙ ЗАСІБ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ПИЛОВИХ ХВОРОБАХ ЛЕГЕНЬ

©Т.П. Бодаченко, Л.Т. Соколова, В.В. Дмитрієнко, О.Д. Якубенко

Національний медичний університет, клінічна лікарня професійних захворювань, Донецьк

Організм гірника вугільної шахти підпадає впливу надзвичайних несприятливих факторів (пил, нагрівальний мікроклімат, шум, вібрація тощо), кожний з яких певною мірою підсилює шкідливий вплив іншого. Найпоширенішою патологією гірничої галузі є пилові хвороби легень (ПХЛ), основні аспекти патогенезу яких є найбільш досліджуваними. В основі патогенезу ПХЛ лежить тривале надлишкове накопичення активних форм кисню (АФК), пов'язане з фагоцитозом пилової частки (Величковский Б.Т., 1999). АФК обумовлюють деструкцію тканин при запаленні, а показники стану антиоксидантної системи (АОС) перебувають в зворотній залежності від ступеня тяжкості запального процесу в бронхах. Виявлена наявність надлишку продуктів перекисного окислення ліпідів на фоні пригнічення внутрішньоклітинних антиоксидантних ензимів (в т. ч. металоензимів каталази (К) та супероксиддисмутази (СОД)) (Габор М.Л. та ін., 2003; Школьник М.А. та ін., 2002). Розглядається доцільність використання з метою реабілітації при ПХЛ синглетного кисню – антиоксиданту прямої дії з можливостями локального використання та здатністю до зниження ступеня вільнорадикального ушкодження мембран і попередження каскаду запальних реакцій. За рахунок квантів магнітного поля (синглетно-кисневої енергії), що утворюються при переході кисню з синглетного стану в стан спокою, виникають санаційні біохімічні та біофізичні ефекти, зменшується кількість вільних радикалів, що забезпечує нормалізацію АОС (Заворотная Р.М., 2002; Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., 1993; Devasagayam T.P., Kamat J.P., 2002). Мета дослідження – оцінка ефективності 14-денного курсу синглетно-кисневої терапії (СКТ) в лікувальному комплексі хворих на ПХЛ. Проаналізована динаміка вмісту СОД, К та α -токоферолу, зміни основних показників функції зовнішнього дихання та суб'єктивної оцінки якості життя у 40 інвалідів від ПХЛ (25 людей – основ-

на група, 15 – контрольна) в процесі лікування з залученням СКТ. СКТ полягає в споживанні хворим активованої води та проведенні інгаляцій активованим повітрям з використанням пристрою "Валкіон". Хворі в цих групах мали близькі вікові ($52 \pm 1,9$ року) та клінічні характеристики. Більшість представників обох груп мали нікотинову залежність різного ступеня. Найбільш поширеним супутнім захворюванням у хворих основної і контрольної групи, в патогенезі якого суттєва роль також належить гіпероксидації, була ішемічна хвороба серця в різних клінічних варіантах. Зменшення інтенсивності задишки, підвищення фізичної активності, покращення сну, що відбувалися в курсі СКТ, розглядалися як покращення якості життя хворого. За попередніми даними, в процесі СКТ у хворих основної групи найбільш значно зросла активність СОД (в 2,5-3 рази), зростання рівня α -токоферолу відбувалося в межах 12-30 %. Значних змін у стані показників функції зовнішнього дихання не виявлено. На покращення якості життя хворі вказували раніше, ніж виявлялась динаміка ензимів, що може бути пов'язане не тільки з позитивною динамікою в перебігу ПХЛ, але і інших (супутніх) хвороб, в основі яких лежить супероксидація (Заворотная Р.М., 2002). У хворих контрольної групи тенденція до нормалізації АОС проявлялась на 3-4 дні пізніше та характеризувалася менш значним зростанням активності вивчених ензимів.

Висновки. 1. Використання СКТ в реабілітації хворих на ПХЛ обґрунтоване її прямою локальною антиоксидантною активністю. СКТ сприяє відновленню активності АОС за показниками вмісту супероксиддисмутази, каталази та альфа-токоферолу. 2. Покращення деяких показників якості життя у хворих у віковій групі більше 50 років може бути пов'язане з впливом СКТ не тільки на дихальну систему, але й на супутні патологічні стани, що супроводжуються гіпероксидацією, в т. ч. куріння.

МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ЦИТОЛОГІЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ ДИСПЛАЗІЙ

© **Я.Я. Боднар, Т.В. Дацко, О.М. Березький, Ю.М. Батько, Г.М. Мельник, Л.І. Косило**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Дисплазія – гістологічне спрощення тканини регресивного характеру, яке пов'язане із зниженням процесу диференціювання. Вона характеризується заміщенням частини шару епітелію ектоцервіксу клітинами з різним ступенем атипії. При цьому відмічається різного ступеня вираженості гіперплазія базальних клітин багатшарового плоского епітелію. Дисплазії є важливим передраковим процесом, і цитологічний метод займає особливе місце при їх виявленні як для профілактичного скринінгового дослідження, так і для діагностичних досліджень. З позиції морфології, багатшаровий плоский епітелій вагінальної частини шийки матки при розвитку раку проходить спочатку стадії епітеліальних дисплазій різного ступеня і преінвазивного раку, що формуються на основі таких фонових захворювань, як ендоцервікоз, лейкоплакія, цервіцит та ін. Під терміном "фонові процеси" об'єднуються різні за етіологією та морфологією захворювання, які самі по собі не є передраковими, але служать тлом, на якому можуть розвиватися дисплазія і рак шийки матки. Серед патологічних процесів шийки матки дисплазія зустрічається з найбільшою частотою і діагностується в 38,5 % жінок, причому 61 % з них знаходяться в активному репродуктивному віці до 30 років. В зв'язку з цим рання діагностика і активне лікування псевдоерозії шийки матки є важливою ланкою в профілактиці злоякісних новоутворів у жінок. Такою ж важливою ланкою в системі профілактичних онкологічних заходів є і своєчасна діагностика інших фонових захворювань шийки матки, проте багато аспектів цієї проблеми залишаються дискусійними. Метою нашого дослідження було встановити цитометричні показники багатшарового плоского незроговілого

епітелію при різних видах дисплазії у жінок репродуктивного віку. Досліджували десквамований епітелій ектоцервіксу. Цитологічні препарати готували за методикою Романовського. Роботу виконували на базі цитологічної лабораторії ТОККОД. Морфометрію клітин проводили за методом Г.Г. Автанділова (1990). На підставі проведеного комплексу морфометричного дослідження епітелію шийки матки при різних видах дисплазій нами виявлено, що при слабо вираженій дисплазії ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт становив 0,02, проте він зростав в епітелії з помірно-вираженою дисплазією на 50 % за рахунок збільшення площі ядра на 28 % та зменшення площі клітини на 19 %, особливо за рахунок зменшення площі цитоплазми на 20 %. При різко вираженій дисплазії, яка відповідає III В типу мазка, ми спостерігали збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 100 % по відношенню до слабо вираженої дисплазії, переважно за рахунок збільшення площі ядра на 82 % за рахунок зменшення площі клітини на 29 % та зменшення площі самої цитоплазми на 31 %. При цитологічному дослідженні четвертого типу мазка ми спостерігали збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 200 %. Це дає підстави вважати про клітинний атипізм в епітелії. При цьому площа ядра збільшувалась на 106 %, площа клітини зменшувалась на 40 %, і площа цитоплазми відповідно – на 42 %. Потрібно відмітити, що цитологічно відрізнити дані процеси не завжди є можливим, оскільки в останні роки спостерігається тенденція швидкого розвитку важкої інтраепітеліальної неоплазії. Цитометричне дослідження допоможе нам в диференціальній діагностиці реактивних змін в епітеліальних клітинах.

ВПЛИВ ЗМІН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА РОЗВИТОК СЕРЦЕВИХ АРИТМІЙ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

© **Я.Я. Боднар, М.Я. Фурдела**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Останнім часом значно зросла зацікавленість медичного співтовариства до проблеми пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), зокрема до діабетичної міокардіодистрофії. Відомо, що одним із проявів діабетичного ураження серця є розвиток порушень серцевого ритму та провідності. Мета нашого дослідження – встановити закономірності змін вегетативної регуляції серцевого ритму у тварин з наявністю чи відсутністю порушень серцевого ритму і провідності при експериментальному ЦД. Дослідження проведено на 160 білих безпорідних щурах самцях масою 180–220 г з алокса-

новим діабетом. Усім тваринам проведено електрокардіографію (ЕКГ) та визначення прихованої електричної нестабільності. Вегетативний гомеостаз оцінювали на підставі кардіоінтервалографії (КІГ) із визначенням таких параметрів, як: варіаційний розмах (ΔX), мода (Mo), амплітуда моди (AMo), показник вегетативного балансу (ПВБ), вегетативний показник ритму (ВПР), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) та індекс напруження (ІН). У I групу ввійшли 30 контрольних тварин, у II групу – 82 тварини з експериментальним ЦД без розладів серцевого ритму чи провідності і у III групу зара-

ховано 48 тварини з ЦД та серцевими аритміями. Аналіз показників КІГ у тварин II групи виявив достовірне зменшення ΔX , M_o та збільшення $A M_o$, ПВБ, ВПР, ПАПР та ІН порівняно з контрольною групою, що свідчить про ослаблення парасимпатичних та посилення симпатичних впливів на серце. У тварин III групи знайдено статистично достовірне зменшення ΔX ($8,49 \pm 0,08$) мс проти ($8,85 \pm 0,06$) мс в II групі ($p < 0,05$) та зменшення M_o ($125,31 \pm 0,80$) мс проти ($129,30 \pm 0,45$) мс в II групі ($p < 0,05$). Аналіз показників ВПР та ІН показав їх достовірне збільшення до ($0,95 \pm 0,01$) ум.од. та ($0,025 \pm 0,0002$) ум. од. відповідно у III групі, проти ($0,87 \pm 0,01$) ум. од. та ($0,023 \pm 0,0001$) ум.од. у II групі ($p < 0,05$). Зменшення ΔX та збільшення ВПР свідчить про значне ослаблення

парасимпатичних впливів на серцеву діяльність, а достовірне зменшення показника M_o вказує на посилення адренергічних впливів на синоатріальний вузол через гуморальний канал регуляції. Збільшення ІН свідчить про виражене напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів організму в групі з серцевими аритміями.

Отже, у тварин з розладами серцевого ритму і провідності при алоксановому ЦД має місце більш виражене порушення вегетативного гомеостазу порівняно із групою тварин без аритмій, що проявляється зменшенням парасимпатичних та посиленням симпатичних впливів на серце і може бути одним із патогенетичних механізмів розвитку серцевих аритмій при ЦД.

ВІДНОСНИЙ ОБ'ЄМ УРАЖЕНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ

© А.Б. Бойків

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Важливою характеристикою адренергічного пошкодження серця є зміни гістостереометричних показників шлуночків серця. Метою нашого експериментального дослідження стало моделювання адреналінової міокардіопатії (АМП), вивчення її перебігу на фоні зміни реактивності організму, а саме типу запальної реакції, шляхом визначення відносного об'єму уражених кардіоміоцитів шлуночків серця. Досліди проведено на 60 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, яких розділили на три групи: I група – 18 білих щурів з адреналіновою міокардіопатією; II група – 18 білих щурів з адреналіновою міокардіопатією зі змодельованою гіпоергічною запальною реакцією; III група – 18 білих щурів з адреналіновою міокардіопатією зі змодельованою гіперергічною запальною реакцією. Контрольна група включала 6 білих щурів. Адреналінову міокардіопатію викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла (І.Р. Мисула, 1996). Моделювання гіпоергічного типу запальної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення алкілюючого цитостатика циклофосфану за 3 дні до моделювання АМП і протягом тижня щоденно з розрахунку 10 мг/кг. Моделювання гіперергічного типу запальної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення імуностимулятора полісахаридної природи – пірогеналу за 1 день до моделювання АМП і протягом 7 днів щоденно з розрахунку на одну тварину 5-10 МПД на фізіологічному розчині (І.Р. Мисула, 2003). Забій з дотриманням правил евтаназії і забір крові проводили через 1 годину, 1 добу і 7 діб після введення адреналіну. Виконані експериментами з'ясовано, що вже через 1 годину від початку досліду в нормергічній групі відносний об'єм уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка дося-

гав ($12,3 \pm 0,30$) % і був більшим за таку ж контрольну величину у 5,59 раза, через 24 год – у 15,30 раза, на 7-му добу експерименту – у 7,9 раза. В правому шлуночку в цих експериментальних умовах відносний об'єм уражених кардіоміоцитів збільшився через 1 год у 4,70 раза, через 24 год – у 9,80 раза, через 7 діб – у 6,62 раза. Через 1 годину від початку досліду в гіпоергічній групі відносний об'єм уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка досягав ($14,6 \pm 0,34$) % і був більшим за таку ж контрольну величину у 6,52 раза, через 24 год – у 13,48 раза, на 7-му добу експерименту – у 8,75 раза. В правому шлуночку в цих експериментальних умовах відносний об'єм уражених кардіоміоцитів збільшився через 1 год у 5,18 раза, через 24 год – у 11,05 раза, через 7 діб – у 7,23 раза. Через 1 годину від початку досліду в гіперергічній групі відносний об'єм уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка досягав ($14,90 \pm 0,36$) % і був більшим за таку ж контрольну величину у 6,62 раза, через 24 год – у 15,33 раза, на 7-му добу експерименту – у 7,64 раза. В правому шлуночку в цих експериментальних умовах відносний об'єм уражених кардіоміоцитів збільшився через 1 год у 5,78 раза, через 24 год – у 12,59 раза, через 7 діб – у 6,86 раза. Отримані морфометричні параметри в результаті проведеного досліду свідчать, що відносний об'єм уражених кардіоміоцитів шлуночків серця білих щурів нормергічного, гіпоергічного і гіперергічного типу при АМП характеризують зміни на тканинному рівні. Ці зміни спостерігалися у всіх групах спостережень. Найбільш вираженими були в гіперергічній групі в ближні терміни спостережень (1 год, 24 год), в той же час, через 7 діб після початку експерименту показники були ближче до показників в нормергічній групі.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ

©М.С. Гнатюк, А.М. Пришляк, С.О. Коноваленко

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

В останні роки спостерігається зростання кількості хімічних речовин та їхніх метаболітів у довкіллі, які можуть негативно впливати на різні органи та системи організму, а також погіршувати перебіг патологічних станів. Серце і судини одними з перших реагують на різні негативні фактори, в тому числі й на хімічні речовини. Слід вказати, що структурні зміни серцевого м'яза при дії на організм солей кадмію та алюмінію, які нерідко попадають в довкілля, до кінця не досліджені. Метою даного дослідження стало вивчення особливостей структурної перебудови частин серцевого м'яза за допомогою інформаційного аналізу при дії на організм дослідних тварин хлориду кадмію та хлориду алюмінію. Гістостереометричними та інформаційними методами досліджені серця 39 щурів-самців, які були розділені на 3 групи. 1-ша група (контрольна) включала 15 інтактних щурів, 2-га – 12 тварин, яким щоденно впродовж 4-х тижнів вводили хлорид кадмію в дозі 6 мг/кг, 3-тя – 12 тварин, яким внутрішньоочередово 1 раз на тиждень вводили хлорид алюмінію в дозі 110 мг/кг. Через місяць від початку дослідження проводили евтаназію щурів за допомогою кровопускання в умовах кетамінового наркозу. Вирізували шматочки з різних відділів міокарда, які фіксували в 10,0 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення поміщали у парафін. Мікромомні зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом. Гістостереометрично на мікропрепаратах частин серця визначали діаметр кардіоміоцитів, їхніх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах, відносні об'єми кардіоміоцитів, сполучнотканинних структур, капілярів, пошкоджених кардіоміоцитів, стромально-кардіоміоцитарні, капілярно-кардіоміоцитарні відношення. Для оцінки гістостереометричних параметрів застосовували інформаційний аналіз, за до-

помогою якого визначали ентропію, відносну ентропію та надмірність. Отримані кількісні величини обробляли статистично. Встановлено, що тривала дія на організм досліджуваних речовин призводить до істотної структурної перебудови частин серця. При цьому виявлено зростання розмірів кардіоміоцитів, їх ядер, відносних об'ємів стромы та пошкоджених кардіоміоцитів, зменшення відносного об'єму капілярів, істотне порушення ядерно-цитоплазматичних, капілярно-кардіоміоцитарних, стромально-кардіоміоцитарних відношень. Дана структурна перебудова частин серця в умовах змодельованої патології призводила до суттєвого зростання ентропії, відносної ентропії та надмірності. Необхідно вказати, що у найбільшому ступені досліджувані морфометричні та інформаційні показники були змінені в лівому шлуночку і при дії на організм хлориду кадмію. Наведена динаміка інформаційних показників свідчить, що при виявлених структурних змінах в частинах міокарда наростає дезорганізація досліджуваних функціонально-морфологічних систем, що істотно порушує структурні основи гомеостазу. Найвищий ступінь змін показників інформації спостерігався в тих частинах серця, де виявлялася найбільш порушеною його структура. Наведене свідчить, що при дії на організм хлориду кадмію та хлориду алюмінію у найбільшому ступені пошкоджені кардіоміоцити, стромальні структури та судини лівого шлуночка, порівняно з іншими відділами серцевого м'яза. Більш поширені структурні зміни міокарда при дії на організм хлориду кадмію свідчать, що дана хімічна речовина має більш виражену кардіотоксичну дію. Отримані результати свідчать, що застосування інформаційного аналізу при оцінці змін кардіометричних параметрів суттєво розширює можливості морфолога і дозволяє більш детально та глибоко вивчити особливості патологічних процесів в досліджуваному органі й отримати надійні прогностичні фактори.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОБМІНУ ЖИРНИХ КИСЛОТ ПРИ МЕТАЛОНЕФРОПАТІЯХ

©А.І. Гоженко, М.Р. Копа, Н.А. Самохіна

Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, Одеса

Однією з причин різкого росту захворюваності населення є хімічне забруднення навколишнього середовища, особливо іонами важких металів. Важкі метали характеризуються високою токсичністю і біохімічною активністю, що дозволяє відносити їх до еко- та біоцидних ксенобіотиків. Деякі з них здатні до кумуляції та мають довгий період виведення з організму. Потрапляння їх в організм призводить до накопичення (зокрема) в печінці, нирках, підшлунковій та щитоподібній залозах. Іони деяких металів ефектив-

но зв'язуються з функціональними групами білків, нуклеїнових кислот, низькомолекулярних метаболітів в організмі людини. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було вивчення жирнокислотного (ЖК) спектра ліпідів тканин нирок при інтоксикації потенційними нефротоксичними хімічними речовинами, зокрема іонами важких металів. Дослідження проводили на нелінійних щурах масою 220±20 г. Інтоксикацію спричиняли внутрішньошлунковим введенням протягом 10 діб солей важких металів (ацетат свин-

Матеріали 1-ї науково-практичної конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” цю, хлорид кадмію, хлорид ртуті) у дозі 1/200 від LD₅₀. Тварин розподіляли на 4 групи: 1 – інтоксиковані ацетатом свинцю; 2 – хлоридом кадмію; 3 – хлоридом ртуті, 4 – контрольна. Щурів виводили з експерименту через добу після останнього введення згідно з вимогами біоетики під тіопенталовим наркозом. Визначення ЖК складу ліпідів тканин нирок проводили біохімічним методом, в основі якого лежать екстракція ліпідів, метилування і газохроматографічний (ГХ) аналіз спектра метилатів жирних кислот (МЖК) на газовому хроматографі моделі “Кристал люкс-4000” з полум’яно-іонізаційним детектором в режимі програмування температури (60-220 °C) з використанням капілярної колонки VB-Wax (30 м). Піки МЖК ідентифікували шляхом зрівняння часу утримування зі стандартними. Кількісну оцінку проводили за методом процентного нормування. На отриманих за результатами дослідження (табл.) хроматограмах ідентифіковано понад 20 індивідуальних піків МЖК, в тому числі 7 найбільш інформативних: пальмітинової (C_{16:0}), стеаринової (C_{18:0}), олеїнової (C_{18:1}), лінолевої (C_{18:2}), ліноленої (C_{18:3}), ейкозотрієнової (C_{20:3}), арахідонової (C_{20:4}). З наведеної таблиці видно, що за умов токсичного ураження іонами важких металів зафіксовані порушення у ЖК спектрі ліпідів тканин нирок порівняно з контролем.

Найменування ЖК	Групи піддослідних тварин			
	1	2	3	4
Пальмітинова	20,68	26,25	26,15	25,67
Стеаринова	16,56	10,21	12,17	11,45
Олеїнова	9,91	22,26	18,11	19,18
Лінолева	10,12	12,22	10,59	10,27
Ліноленова	0,14	0,24	0,20	0,15
Ейкозотрієнова	0,76	0,47	0,68	0,14
Арахідонова	26,64	12,82	18,99	17,12
Сума насичених ЖК	39,54	40,24	41,56	40,68
Сума поліненасичених ЖК	47,34	27,68	32,91	30,73
Сума ненасичених ЖК	60,46	59,76	58,44	59,32

Так, для 1-ї групи вміст пальмітинової та олеїнової кислот знизився (в 1,24 і 1,94 рази, відповідно), а стеаринової, ейкозотрієнової та арахідонової кислот – навпаки суттєво збільшився (в 1,45; 5,43 і 1,56 рази, відповідно). В двох інших експериментальних групах зміни в ЖК спектрах відносно контролю були не так яскраво виражені, за виключенням ейкозотрієнової та арахідонової кислот, кількість яких значно відрізнялась порівняно з контрольною групою, як і в

першому випадку. На наш погляд, це може свідчити про компенсаторний механізм відповіді організму піддослідних тварин у відповідь на нестачу есенціальних ЖК. Усе це ілюструє суттєвий вплив іонів важких металів на патофізіологію обміну ЖК із залученням багатьох механізмів, з проявами прискорення міжтканинного і внутрішньоклітинного транспортування ліпідів, що супроводжується накопиченням їх в тканинах нирок.

ФІЛОСОФСЬКО-ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНІВ ТА НАДМІРНОГО СТРЕСУ

©М.М. Головачов, В.В. Колдунов

Дніпропетровська державна медична академія

Проблема екстремальних та термінальних станів потребує не тільки біологічного та медичного розгляду, але й методологічного, в тому числі філософського узагальнення. Філософія в перекладі з грецької мови – любов до Премудрості Божої. Протоієрей В. Зеньковський – ректор Богословського інституту в Парижі писав: “Філософія єсть прежде всего рационализация внутреннего духовного опыта, поиск человеком истины и смысла жизни”. В останній час наша наукова думка поступово звільнюється від наслідків атеїстично-матеріалістичного світогляду і все більше наближається до повернення до класичної європейської культурної традиції, основою якої є гуманізм, прак-

тицизм та емпіризм. Таким чином, зараз є загальна потреба розглянути феномен екстремальних станів та стресу в межах суб’єктивного ідеалізму і холістичного світогляду на феномен природи хвороби та патології взагалі. Немає сенсу докладно розповідати, що основу європейського холізму складає християнське вчення і світогляд. З точки зору холістичних уявлень, хвороба як філософська категорія має іманентний та трансцендентний початок. Іманентний початок, з точки зору науково-дослідної медицини, досить успішно вивчає патофізіологія та інші медико-біологічні науки. Але трансцендентальний початок залишається поза межами сьогоденної науки. Саме він також має

велике значення, тому що в його межах приховані практично необмежені компенсаторні механізми, дія котрих належить до свідомості, підсвідомості та надсвідомості. Християнський погляд на причину виникнення хвороби має свої особливості і зокрема нараховує п'ять основних першопричин. Перша – через гріхи людські. Наприклад: людина вживає наркотики, тоді у неї настає наркотична залежність, зо всіма клінічними проявами. Друга причина – для прояву Слави Бога. В цьому випадку людина, хвора, як правило, на тяжку патологію, має смиренно звернутися за допомогою до Бога. І тоді можливе диво – на неї з'являються діла Господа. Третя причина – попущення Бога на ураження від диявола. В такому разі фізичні страждання на землі ніби демонструють можливі страждання в потойбічному житті. Таким чином, людині надається можливість одуматися щодо ставлення до себе і своїх вчинків, а також вчинків своїх пращурів. І остання причина прояву хвороби – це огороження людини від скоєння тяжкого гріха і фізичної та духовної смерті. Таким чином, ми маємо рацію, що християнський погляд на етіологічні фактори появи хвороби людини – це, в першу чергу, акцентуація на здоровому способі життя та застосування в особи-

стому житті компенсаторних механізмів, пов'язаних з психічними, соціальними та духовними механізмами видужання людини. Але і механізмам пошкодження та руйнування також відповідно надається необхідне значення. Сучасна філософія хвороби має у своєму підґрунті так звану антиномічну логіку і недаремно в університетах Європи епохи пізнього Середньовіччя та Ренесансу медицина, поряд з теологією, вивчалась тільки на останньому курсі.

Що стосується екстремальних станів та надмірного стресу. Блаженний Августин писав: "Тільки перед обличчям смерті пізнається людина". З психологічної точки вона означає смерть Его і відродження нового, досконалого Его в межах архетипу смерті – відродження. Велика психотерапевтична дія екстремальних станів використовувалась всіма доіндустріальними культурами людства. Ініціативні містерії древньої Греції та Риму і сучасна екзистенціальна психотерапія є живим досвідом успішного використання. Особистий досвід людей, які пережили клінічну смерть, в значному відсотку свідчить про значні зміни в поведінці від егоїстичного типу до альтруїстичного та біоетичного. Взагалі вивчення природи екстремальних станів і стресу має велике значення для подальшого розвитку людства.

ВАРІАНТИ ПОСТСТРЕСОРНИХ ЗМІН АТЕРОГЕННОСТІ ПЛАЗМИ У ЩУРІВ ТА ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННИЙ, МЕТАБОЛІЧНИЙ І ІМУННИЙ АКОМПАНЕМЕНТ

©Б.Я. Гучко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

З огляду на неоднозначну роль стресу в патогенезі атеросклерозу ми поставили собі за мету виявити варіанти спричинених стресом змін атерогенності плазми і їх нейроендокринний, метаболічний та імунний супровід. Експеримент поставлено на 57 щурах обох статей лінії Wistar масою тіла 200-250 г. 10 тварин (по 5 самок і самців) залишались інтактними, а інші впродовж 7 днів піддавались стресу шляхом щоденного одноразового введення в стравохід металевого зонда з наступним поміщенням їх у холодну (t° 20-21 $^{\circ}$ C) воду на 4 години. Через добу у всіх щурів спочатку реєстрували ЕКГ з метою оцінки стану вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії, а потім деканітували з метою забору крові, надниркових залоз, селезінки і тимуса. Тварини, піддані стресу, ретроспективно були розділені на три групи залежно від змін холестеринового коефіцієнта атерогенності Клімова (КАК), який у інтактних щурів складає $1,27 \pm 0,10$ без значущих статевих відмінностей. Виявилось, що у 51 % тварин КАК знижується до 62 ± 5 % норми, у 30 % – практично не змінюється (99 ± 1 %), натомість у 19 % – підвищується до 145 ± 9 %. При цьому зниження КАК зумовлене зниженням вмісту холестерину (ХС) в складі неальфа-ліпопротеїнів (ЛП) до 61 ± 5 % норми ($1,03 \pm 0,07$ мМ/л) за відсутності суттєвих змін ХС альфа-ЛП (97 ± 3 % норми, яка складає $0,84 \pm 0,05$ мМ/л). З

іншого боку, проатерогенний ефект стресу зумовлений зниженням ХС альфа-ЛП до 74 ± 6 % за відсутності суттєвих змін ХС неальфа-ЛП (108 ± 7 %). Відсутність змін КАК асоціюється із незначним зниженням вмісту ХС в обох фракціях ЛП (до 92 ± 4 % і 90 ± 4 % відповідно). Зіставлення постстресорних змін КАК із змінами 80 зареєстрованих показників нейроендокринної регуляції, метаболізму і імунітету виявило лише 8 з-поміж них з конкордатним чи дискордатним патернами. Зокрема, вміст в спленоцитогамі лімфоцитів за зниження КАК складає 97 ± 2 %, за відсутності змін – 99 ± 2 %, за підвищення – 102 ± 2 %. Стосовно хлоридемії відповідні цифри складають 98 ± 1 %, 100 ± 2 % і 102 ± 1 %, кальціємії – 93 ± 5 %, 108 ± 6 % і 120 ± 6 %, паратиринової активності – 95 ± 3 %, 104 ± 3 % і 110 ± 3 %. Натомість вміст в спленоцитогамі макрофагів і лімфоцитів змінюється за патернами: 116 ± 8 %, 96 ± 8 %, 78 ± 10 % і 103 ± 3 %, 100 ± 3 %, 92 ± 8 %; а активність лужної фосфатази плазми і її загальна антипротеазна активність за патернами: 109 ± 5 %, 98 ± 5 %, 80 ± 9 % і 102 ± 1 %, 101 ± 1 %, 98 ± 2 % відповідно. Звертає на себе увагу, що в групі із зниженим КАК дещо вища частка самців (58 % проти 42 %), натомість постстресорне підвищення КАК значно частіше має місце у самок (89 % проти 11 %) за абсолютної статевої рівності при відсутності суттєвих змін КАК. Головний стресреа-

лізуючий гормон – кортикостерон – приблизно однаковою мірою підвищується у випадках як анти- (до 160 ± 21 %), так і проатерогенних (170 ± 32 %) ефектах стресу, тоді як квазінульовий ефект супроводжується помірною гіперкортикостеронемією (128 ± 9 % норми, котра складає 606 ± 107 нМ/л). Така широка варіабельність у інтактній групі зумовлена значними статевими відмінностями: 332 ± 64 і 879 ± 102 нМ/л у самців і самок відповідно. Масовий індекс надниркових залоз мінімальний у випадках відсутності змін КАК (93 ± 6 %),

проявляючи тенденцію до збільшення за його альтернативних змін (102 ± 7 % за КАК- і 114 ± 7 % за КАК+). Подібні за скерованістю патерни виявлено стосовно вагального тonusу (61 ± 12 %, 70 ± 14 % і 81 ± 17 %), величини моди (93 ± 4 %, 99 ± 4 % і 97 ± 5 %) і тироксинемії (91 ± 7 %, 93 ± 6 % і 96 ± 10 %). Загальна довжина виразок слизової шлунка мінімальна за антиатерогенного ефекту стресу ($2,0 \pm 0,6$ мм) та максимальна – за проатерогенного ($3,6 \pm 1,3$ мм), посідаючи проміжне становище у щурів з відсутністю змін КАК ($3,2 \pm 0,9$ мм).

ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ

©К.П. Должкова

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Проблема травматизму щелепно-лицевої ділянки є достатньо актуальною, переломи нижньої щелепи складають від 85 до 90 % від усіх переломів кісток лицевого скелета, що обумовлено особливостями її будови та положення. Забруднення нітратами води та ґрунту у теперішній час є глобальною екологічною проблемою. Нітрати містяться у колекторних та дренажних водах, які дренують сільськогосподарські угіддя, на яких використовуються азотні добрива. Концентрація нітратів у цих водах може перевищувати 120 мг/л, тоді як у природних умовах її кількість не перевищує 9 мг/л. Для вивчення процесу репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи в умовах хронічної інтоксикації NO нами було відтворено перелом нижньої щелепи у білих щурів лінії Вістар. Дослідження проводились у таких групах: 1) інтактні тварини; 2) при надлишковому вве-

денні нітрату натрію (200 мг/кг маси) протягом 60 діб. В результаті проведеного дослідження виявлено, що хронічна інтоксикація NO уповільнює процес регенерації кісткової тканини, як опосередковано, через підвищення продукції супероксид аніон-радикалу, порушення кровообігу в уражених ділянках (розвиваються гіпокоагуляційні зрушення, пригнічується утворення фібрину із фібриногену), так і безпосередньо, через зменшення кількості остеобластів та відносно збільшення їх незрілих форм, особливо у місці відтворення перелому. Також при відтворенні хронічної інтоксикації нітратами відмічались явища остеопорозу, що у свою чергу теж негативно впливає на процеси регенерації. Визначення взаємозв'язків між даними показниками дозволить зробити певні висновки про фізіологічну роль NO у процесі репаративної регенерації кісткової тканини.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНІВ ТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

©В.М. Єльський

Донецький національний медичний університет імені М. Горького

На третьому місці у світі стоїть смертність при екстремальних станах. У молодому віці вона переходить на 1 місце. Дослідження проводяться в 4-х фундаментальних аспектах:

1. Нейроендокринна регуляція: нейропептиди (енкефалін, ендорфін), гіпоталамо (КРФ) - гіпофізарно (АКТГ) - надниркова (глюкокортикоїди), епіфізарно (мелатонін) - надниркова (мінералокортикоїди), тиреоїдна (ТТГ, Т3, Т4), вазопресин, СТГ, симпат-адреналава і ренін-ангіотензинова системи, цАМФ/цГМФ.

2. Гуморальна регуляція: молекули "середньої маси", біогенні аміни (моно-, ди- і поліаміни), простагландини (Е, І, F), лейкотрієни і тромбоксани, інтерлейкіни (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α), NO і ендотелін.

3. Гемодинаміка на 3-х рівнях (системна, органна і мікроциркуляція).

4. Метаболізм: енергетичний – мітохондріальні ферменти (ЛДГ, СДГ, ЦО, АТФ-аза), ліпідна пероксидація (оксиданти і антиоксиданти), лізосомальні ферменти, гідралази (РНК-аза, ДНК-аза, К-, Л- фосфатази, катепсин Д).

Патофізіологія травми вивчається в таких напрямках:

1. Синдром тривалого розчавлювання (разом з ЦНДЛ і ВГРЧ Донбасу МУП України): механізм взаємодії адаптивних гормонів, біогенних амінів і енергетичних ферментів при СТР. Нами виділений при СТР шоківий токсин, визначена його молекулярна маса, він ідентифікований за стандартом ішемічного токсин-

ну в НДІ Синтезбілок. Встановлені механізми його токсичної дії: на нейросекреторні ядра гіпоталамуса, клітини гіпофіза і надниркових залоз, мікроциркуляцію (in vivo), мітохондріальні і лізосомальні ферменти печінки (in vitro).

2. Шок – типовий патологічний процес, старт травматичної хвороби (разом з НДІТО): фармакологічна корекція гіперфункції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи при шоці. Патогенетична терапія різними групами фармакологічних засобів на етапах травматичної хвороби (монографія з шоку удостоєна премії Президії АМН України в 1997 р.).

3. Вибухова шахтна травма (разом з ІНВХ АМН України). Роль преморбідного фону роботи в забої, обтяжуючого розвиток основних патогенетичних механізмів вибухової шахтної травми: механічного, термічного і токсичного компонентів, (одержано 11 патентів на винаходи, монографія з вибухової шахтної травми удостоєна премії Президії АМН України в 2002 р.).

4. Черепно-мозкова травма (разом з відділом молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ, кафедрами нейрохірургії і реаніматології): патогенетичний механізм порушення нейрохімічних систем мозку при ЧМТ.

Були одержані оригінальні результати в трьох актуальних і перспективних напрямках: 1) порушення нейрогуморального (ендокринного) гомеостазу і методи його патогенетичної корекції із застосуванням нейротропних препаратів різного фармакогенезу; 2) порушення метаболізму шоквої клітини на субклітинному рівні, її біоенергетики і гіпоксії, шляхи їх відновлення за допомогою субстратів і ферментів, антигіпоксантив і антиоксидантів, гіпербаричної оксигенації; 3) шоквова токсемія і детоксикація.

Узагальнення великого обсягу матеріалів з нейрогуморальних і метаболічних порушень в організмі на системному, органному, клітинному і субклітинному рівнях, фармакологічна їх корекція, дозволили створити схему аналізу, діагностики і вибору критеріїв прогнозування наслідків шоку. Принципово і істотно нові дані послужили для аргументування і створення концепції і теорії травматичної хвороби. Розроблена діагностика, прогнозування і сортування потерпілих від стихійних лих та великих катастроф і патогенетичне обґрунтування заходів профілактики ускладнень й надання медичної допомоги на дошпитальному етапі, що було експоновано на ВДНГ та удостоєно Великої медалі.

СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

©В.М. Єльський, С.В. Зябліцев, О.Д. Якубенко, Л.П. Лінчевська, С.В. Колесникова

Національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк

Завдяки функції антиоксидантної системи організму (АОС), яка реалізується на субклітинному, клітинному, тканинному, органному та організменному рівнях, процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) утримуються на стаціонарному рівні. За умов дії надзвичайних факторів при екстремальних станах рівновага ПОЛ-АОС порушується, а ступінь такої зміни, як правило, відображає тяжкість стану постраждалого. Метою даної роботи було вивчення стану антиоксидантного статусу організму та інтенсивності ПОЛ при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) в динаміці в експерименті. Роботу виконано на 75 білих безпородних щурах-самцях вагою 190 ± 10 г. Травму моделювали за В.М. Єльським, С.В. Зябліцевим (2005) в стандартних умовах. Утримання тварин і всі маніпуляції над ними здійснювали відповідно до загальних вимог і положень Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), схвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), і Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження", та за погодження із комісією з питань біоетики Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Розтин головного мозку показав, що у всіх тварин мала місце закрита ЧМТ при наявності кожної гематоми та перелому кісток склепіння черепа без зміщення, середнього ступеня важкості з наявністю деструкції кори

в зонах удару та протиудару. Летальність в перші 3 години після травми склала 45 %. Контрольну (несправжньооперовані тварини) групу склали 10 тварин. В пробах крові, які збирали за 15 хвилин, 1 та 3 години після травми, уніфікованими методами визначали показники, що характеризують інтенсивність ПОЛ, стан АОС та активність лізосомальних ферментів – катепсину Д (КД) та кислої фосфатази (КФ). Результати дослідження показали, що вміст продуктів ліпопероксидації дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) в крові щурів прогресуючи зростав в динаміці посттравматичного періоду та за 3 години після травми і склав 250 % та 217 % від рівня контрольних тварин ($p < 0,05$). Величина перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) збільшилась удвічі вже за 15 хвилин після травми ($p < 0,05$) та залишалась на тому ж рівні на подальших етапах дослідження. Вміст основного антиоксиданту α -токоферолу в сироватці крові тварин за 15 хвилин після травми не змінився та залишився у межах контрольних значень за 1 годину. На третій годині експерименту концентрація α -токоферолу знизилась у півтора раза порівняно з попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$). Подібні динамічні зміни були відмічені при вивченні активності антиоксидантного ферменту каталази, яка не відрізнялася від контрольних показників за 15 хвилин та за 1 годину після ЧМТ, а за 3 години достовірно знизилась на 45 %. Активність іншого ферменту антиоксидантного захис-

ту – супероксиддисмутази (СОД) почала знижуватися вже за 15 хвилин ($p < 0,05$), за 1 годину достовірно зменшилася в 1,8 раза, а за 3 години після травми – в 4,8 раза ($p < 0,05$). Результати, що було отримано, свідчили про інтенсифікацію процесів ПОЛ та поступове винищення резервів антиоксидантних систем в посттравматичному періоді при ЧМТ. Визначення лізосомальних ферментів показало суттєві зміни їх активності протягом всього експерименту. Найвищу активність КД та КФ в крові було відмічено вже за 15 хвилин, наприкінці експерименту активність даних ензимів була також достовірно вище за контрольні величини.

Таким чином, аналіз результатів показав, що у відповідь на дію надзвичайного чинника – травми вже за 15 хвилин суттєво інтенсифікуються процеси ліпопероксидації на тлі незмінної активності антиоксидантної системи, що призводить до лабілізації клітинних та субклітинних структур, про що свідчить підвищення в крові активності лізосомальних маркерних ферментів. Показано, що стан оксидантної та антиоксидантної систем в динаміці посттравматичного періоду при ЧМТ має власні особливості, серед яких відмічено: прогресуюче накопичення в крові продуктів ПОЛ та раннє винищення резервів АОС організму.

СТАН СИСТЕМОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ РУЙНІВНИХ ЧИННИКІВ ПІДЗЕМНОГО ШАХТНОГО ВИБУХУ

©В.М. Єльський, Г.К. Кривобок, Є.В. Антонов, Ю.І. Стрельченко

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Найбільш складним для надання медичної допомоги у вугільній промисловості є травматизм, пов'язаний із підземними шахтними вибухами. Важкі умови праці (тяжке фізичне навантаження, висока вологість, температура, заповиленість і загазованість повітря, знижений вміст кисню в атмосфері, шум, вібрація, нервово-емоційний стрес) гірників призводять до виснаження компенсаторних резервів організму, що негативно впливає на перебіг вибухової шахтної травми (ВШТ). Висока летальність постраждалих обумовлена одночасною дією декількох уражаючих чинників підземного вибуху: ударна хвиля, висока температура, токсичні гази, електричний струм. Розробка ефективних засобів надання медичної допомоги постраждалим вимагає дослідження основних патофізіологічних механізмів розладів серцево-судинної системи. Тому вивчення стану кровообігу на різних його рівнях (системному, органному, мікроциркуляції) при сумісній дії на організм компонентів шахтного вибуху є актуальним. Мета – встановити особливості перебігу реакцій гемодинаміки на різних рівнях та значущість окремих чинників шахтного вибуху у патогенезі вибухової шахтної травми. Дослідження виконане на нелінійних щурах-самцях. Моделювання дії факторів шахтного вибуху, електричного струму та чинників шахтного виробничого середовища проводилось в оригінальному обладнанні, розробленому спеціально для роботи в лабораторних умовах. Показники системної гемодинаміки вивчались методом тетраполярої імпедансної реографії. За результатами власних досліджень було встановлено, що при вибуховій шахтній травмі відбуваються значні зміни показників системної гемодинаміки. Доведено, що при

комбінованій шахтній травмі відбувалося більше падіння ударного (УОК) і хвилинного об'єму крові (ХОК) порівняно з дією окремих компонентів шахтного вибуху. При цьому тварини, які піддавались дії чинників шахтного середовища, мали більш виражене зниження основних показників системної гемодинаміки. Падіння УОК при контузійній ВШТ відбувалось більшою мірою у тварин з дією чинників шахтного середовища. Зниження серцевого викиду при дії опікового компонента ВШТ не залежало від перебування в умовах шахтного середовища. При переважній дії токсичного компонента шахтного вибуху зниження ХОК та УОК було максимальним у тварин, що не піддавались впливу несприятливих чинників шахтного виробничого середовища. Механізми утримання адекватного рівня артеріального тиску (АТ) при зниженні серцевого викиду у тварин, що піддавались дії руйнівних чинників ВШТ, було спрямовано на підвищення периферичного судинного опору, яке було більш виражене при попередній дії чинників шахтного виробничого середовища. При ВШТ, поєднаній з електротравмою, відбуваються більш тяжкі зміни системного кровотоку, особливо в умовах попередньої дії чинників шахтного виробничого середовища. У формуванні відповіді організму найбільш вагомим виявився вплив контузійного компонента ВШТ, який обумовлював гіподинамічну реакцію серцево-судинної системи.

Висновок. У дослідженні представлені відомості патогенетичної значущості окремих компонентів факторів шахтного вибуху в розвитку порушень гемодинаміки на системному рівні. Визначено основні патогенетичні ланки вказаних порушень і доведено, що в їх основі лежить гіподинамічна реакція серцево-судинної системи.

СТРЕСЛІМУЮЧІ ЕФЕКТИ ОЗОКЕРИТУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ

©С.В. Івасівка, В.Р. Білас, А.І. Попович

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

Озокеритові аплікації, поряд із питтям нафтусі та мінеральними купелями, є атрибутом бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець. Попри високу ефективність озокериту фізіологічні механізми його лікувальної дії залишаються недостатньо з'ясованими. Експеримент поставлено на 30 здорових щурах-самцях лінії Wistar масою 240-280 г, розділених на три рівноцінні групи. Тварини першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок *ad libitum*. Щури другої (контрольної) групи впродовж 6 днів піддавалися помірному хронічному стресу (ХС) шляхом щоденної 30-хвилинної іммобілізації в тисних індивідуальних клітках з одноразовим введенням через зонд водопровідної води в дозі 15 мл/кг. В третій, основній, групі на тлі хронічного стресу проводили 3 аплікації озокериту (на хвіст, температура 40-42 °С, тривалість 30 хв, через день). Наступного дня після завершення курсу щурів поміщали у індивідуальні камери для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією тварин. В плазмі крові визначали вміст T_4 , T_3 та кортикостерону імуноферментним методом на аналізаторі "Тесом" (Oesterreich), калію і натрію (методом полум'яної фотометрії). Вміст останніх двох електролітів визначали також в добовій сечі. В ній же визначали вміст 17-КС (за реакцією з м-динітробензолом). В крові визначали імунограми. Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і надниркові залози. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми. В надниркових залозах після зважування вимірювали товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної та медулярної зон. Виявлено, що хронічний стрес супроводжується драстичною гіперкортикостеронемією (208 ± 43 % норми), а також суттєвим підвищенням вмісту в крові T_3 (до 114 ± 4 %), збільшенням товщини ретикулярної зони кори надниркових

залоз (до 114 ± 4 %) і екскреції з сечею 17-кетостероїдів (до 139 ± 25 %), джерелом котрих є саме ця зона. Натомість рівень T_4 знижується (до 88 ± 4 %), а товщина медулярної зони надниркових залоз зменшується (до 87 ± 6 %). Гормональні прояви хронічного стресу супроводжуються зниженням на 33 % екскреції з сечею натрію. Цей факт, в сукупності із підвищенням К/Na-коефіцієнта сечі на 34 %, навіює думку про підвищення мінералокортикоїдної активності, носієм котрої у щурів, поряд із альдостероном, є кортикостерон. Описані ендокринні зміни, мабуть, спричиняють суттєве зниження вмісту в крові натуральних кілерів, в тимусі – ендотеліоцитів, а в селезінці – ретикулоцитів, тобто елементів ретикуло-ендотеліальної системи. Отже, в нашому експерименті відтворено класичні прояви хронічного стресу. Аплікації озокериту редукують стресові зміни кортикостерону (до 115 ± 11 %) і ендотеліоцити тимуса (до 86 ± 7 %) та нівелюють інші дев'ять як стимулювальних (17-КС – до 106 ± 29 %; ретикулярна зона – до 102 ± 11 %; T_3 – до 102 ± 8 % норми), так і гальмівних (медулярна зона – до 98 ± 9 %; T_4 – до 104 ± 10 %; NK – до 95 ± 3 %; ретикулоцити селезінки – до 100 ± 4 %; натріємія – до 103 ± 6 % і натрійурез – до 78 ± 15 % норми) ендокринно-імунних проявів хронічного стресу, тобто чинять стреслімітуючий ефект. Кількісні інтегральні ендокринно-імунні прояви хронічного стресу *per se* і на тлі аплікацій озокериту можуть бути обчислені за середніми індексами D_{11} , тобто середньоарифметичним індексів d одинадцяти показників з врахуванням їх "фізіологічного знаку". Виявилось, що хронічний стрес збільшує D_{11} до $0,84 \pm 0,18$ проти $0 \pm 0,32$ у інтактних тварин, натомість аплікації озокериту редукують кількісний вираз стресу до $0,16 \pm 0,08$. Отже, навіть короткий курс аплікацій озокериту чинить суттєвий стреслімітуючий ефект, що свідчить про його адаптогенні властивості.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО ОБУМОВЛЕНА ІНФЕКЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

©Н.В. Кабанова, І.А. Хріпаченко, Г.В. Головіна

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Летальність при гострій нирковій недостатності (ГНН), у тому числі і обумовленій інфекційною патологією, навіть в провідних клініках світу, зберігається на рівні 55-75 %. Однак комплекс консервативної нефропротекторної терапії, яка направлена на запобігання розвитку олігуричної стадії ГНН, недостатньо розроблений. Структура причин ГНН у пацієнтів в критичному стані, обумовленому інфекційною патологією, що знаходилися у відділенні інфекційної ре-

німації МКЛ № 1 м. Донецька, була такою. Причинами преренальної ГНН у 23 % пацієнтів була системна артеріальна гіпотонія, обумовлена відносною гіповолемією, зниженням загального периферичного судинного опору (сепсис, септичний шок), абсолютною гіповолемією, внаслідок дегідратації (патологічні втрати рідини). Преренальна ГНН у 80 % пацієнтів розвинулася на тлі лікування, що проводилося, в 20 % – на догоспітальному етапі. Ренальна ГНН діагностована у

46 % пацієнтів (лептоспіроз, гостра кишкова інфекція). У 25 % пацієнтів ГНН розвинулася на фоні вже наявних захворювань нирок і ХНН. ГНН як компонент печінково-ниркової недостатності спостерігали у 7 % пацієнтів з ізольованими захворюваннями печінки (вірусний гепатит), так і при поліорганній недостатності. Всім пацієнтам виконували клінічний і біохімічний аналізи крові і сечі з визначенням концентрації натрію, сечовини, креатиніну з подальшим розрахунком парціальних ниркових функцій. З метою оптимізації діагностики стадії і інтенсивної терапії ГНН у пацієнтів застосовували класифікацію RIFLE. Особливістю проведення інтенсивної терапії ГНН було вживання патофізіологічно обгрунтованої консервативної медикаментозної терапії (нефропротекції). Ниркове пошкодження діагностували за зниженням діурезу (менше 10 мл/кг/добу) і наростанням концентрації креатиніну та сечовини в крові. Проте гіперазотемія і олігурія були наслідком пошкодження нирок, що вже відбулося, тому були пізніми, хоча і доступними критеріями оцінки ниркових функцій. Ранню діагностику можливих ниркових пошкоджень проводили, визначаючи парціальні ниркові функції і застосовуючи класифікацію RIFLE: 9,1 % пацієнтів мали ступінь ураження R; 5,2 % – I; 3,7 % – F. Летальність при ступені ураження R склала 8 %, I – 21,4 %, F – 32,5 %. Патофізіологічно обгрунтовану медикаментозну нефропротекторну терапію, метою якої було усунення гіпоксії

каналцевого епітелію, починали після стабілізації життєво важливих функцій, осмолярності плазми, усунення водно-електролітних порушень. Відновлення кровопостачання каналців вживанням дилаторів артеріол (дофамін в дозі 1-2 мкг/кг/хв, еуфілін в дозі 8-10 мг/кг /добу) створювало умови для ефективного застосування ниркового антигіпоксанта діуретика фуросеміду (блокатора Na-K-АТФ-ази) у дозі 1000-2000 мг/добу під контролем діурезу. Дотримання послідовного і комплексного застосування препаратів з метою нефропротекції вважали принциповими, оскільки фуросемід, введений в умовах централізації кровообігу і спазму ниркових артеріол, може викликати системну вазодилатацію і посилення гіпотонії. Така комплексна інтенсивна нефропротекторна терапія протягом 12 годин супроводилася значним діуретичним ефектом і стабілізацією ниркових функцій у 37,3 % пацієнтів, у 18,7 % пацієнтів на тлі значного збільшення діурезу продовжувалося зростання креатиніну і сечовини в крові, у 44 % пацієнтів з ГНН діуретичний ефект не був відмічений. Таким чином, застосування медикаментозної нефропротекторної терапії дозволило у майже 40 % пацієнтів запобігти розвитку ГНН, а в майже у 20 % – добитися розвитку неолігуричної стадії ГНН.

Висновок. Розроблений алгоритм профілактики і лікування ГНН при критичних станах, обумовлених інфекційною патологією, дозволив уникнути розвитку олігуричної стадії ОПН у 60 % пацієнтів.

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ БІЛКІВ ТЕПЛОГО ШОКУ HSP70 В ТИМУСІ ЩУРІВ

©О.М. Камишний*, А.Г. Портніченко**, Ю.М. Колесник*

*Запорізький державний медичний університет, **Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Білки теплового шоку (Hsp) – філогенетично старовинні внутрішньоклітинні білки, які зустрічаються в усіх ядерних клітинах. Багатозначність функцій Hsp обумовлена їх здатністю зв'язуватися з внутрішньоклітинними пептидами і у вигляді таких комплексів брати участь в різноманітних клітинних процесах (фолдінг, транспортування білків, захист клітин від стресу різного генезу і т. п.). Зміна рівня експресії Hsp у центральному органі імуногенезу – тимусі може впливати на диференціювання тимоцитів через виражені антиапоптотичні ефекти стрес-білків і їхню здатність до додаткової "незапланованої" репрезентації тканино-специфічних антигенів [1, 15]. Тим часом, порушення процесів негативної селекції й формування центральної толерантності до аутоантигенів у тимусі може бути основним чинником розвитку аутоімунної патології, у тому числі й цукрового діабету 1 типу. Тому метою цієї роботи було вивчити вплив експериментального цукрового діабету (ЕЦД) на рівень експресії Hsp70 у тимусі щурів. Дослідження проведені на 20 самцях щурів лінії Вістар масою 230-250 г (вік 5-6 місяців). ЕЦД моделювали однократним внут-

рішньоочередним введенням стрептозотоцину (SIGMA, США) у дозі 50 мг/кг. Для ідентифікації HSP70 у тимусі використовували метод електрофорезу на поліакриламідному гелі (SDS-PAGE) з наступним імуноблотінгом на PVDF-мембрани. Імуноблотінг проводили за допомогою обладнання та протоколів BioRad Labs (США), з використанням антитіл та реактивів фірми Sigma (США). Для візуалізації реакції використовували набір реактивів ProteoQwest™ Colorimetric Western Blotting Kit (Sigma), детекцію проводили шляхом реакції з тетраметилбензидином (TMB, Sigma). Інтенсивність фарбування визначали за допомогою комп'ютерної денситометрії (програма TotalLab TL100, www.nonlinear.com) і представляли в у.о. Аналіз інтенсивності специфічного фарбування PVDF-мембран показав, що розвиток ЕЦД супроводжується збільшенням кількості Hsp70 у тимусі в 2,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою тварин, що, можливо, здатно збільшувати ймовірність вироблення центральної толерантності до панкреатичних антигенів через їхню додаткову репрезентацію в комплексі зі стрес-білками в ході негативної селекції тимоцитів.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ В РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

©М.С. Кишеня

Центральна науково-дослідна лабораторія Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

Сучасний етап розвитку цивілізації характеризується значним зростанням травматичних ушкоджень у результаті бурхливого розвитку промисловості, збільшення кількості транспортних засобів, висотного містобудування, інтенсивного темпу й ритму життя людей. Особливе місце належить військовому травматизму у зв'язку з проблемою локальних війн і збройних конфліктів останніх десятиліть. Метою роботи було вивчення стану системної гемодинаміки, енергетичних резервів міокарда, стану прооксидантної та антиоксидантної систем при травматичній хворобі (ТХ). Травму моделювали у щурів за Кенноном. Через 3, 24, 48, 72 години та на 4, 7, 10, 14 добу досліджували параметри системної гемодинаміки – УО, СІ, ЧСС, ППСО, рівень КФК-МВ, стан прооксидантної та антиоксидантної систем. Травмованих тварин поділили на 2 групи: з гіподинамічним та декомпенсованим типами. В умовах нанесення стандартної за тяжкістю травми, яка не супроводжується зовнішньою крововтратою і переломом кісток, різний ступінь гемодинамічних порушень може бути розцінений як розходження типів компенсаторно-приспосувальних механізмів, що є підґрунтям формування реакції серцево-судинної системи. Гіподинамічний тип характеризувався збільшенням ППСО на 175 %, зниженням СІ на 30 %, стабільним артеріальним тиском. При декомпенсованому типі реєстрували збільшення ППСО в 4 рази, прогресуюче зниження СІ на 75 %, артеріального тиску – на 24 %. При дослідженні через 48 годин після травми КФК-МВ у 1-й групі було відзначено збільшення активності в 1,5 рази, на 14-ту добу після травми активність КФК-МВ практично досягла контрольних значень, що свідчило про завершення процесів ушкодження міокарда й побічно – про відновлення його енергетичного балансу. У 2-й групі на 4-ту добу активність КФК-МВ зросла більш ніж у 20 разів порівняно з контрольними значеннями, що свідчило про прогресування процесів ушкодження кар-

діоміоцитів і про глибокий розлад метаболізму міокарда, що зумовлювало деструктивно-дистрофічні порушення. Аналіз стану прооксидантної системи показав прогресування збільшення ДК і МДА, які досягли 255 % і 281 % від контролю через 48 годин після травми в 1-й групі, а в 2-й – 260 % і 398 %. У 1-й групі, починаючи з 4-ї доби після нанесення травми, відбувалося поступове зниження ДК і МДА аж до фактичного відновлення до контрольного рівня на 14-ту добу. В 2-й групі значення ДК і МДА збільшувалися до 286 % і 429 % від контрольного рівня на 4-ту добу після травми. Вивчення активності основного ферменту антиоксидантної системи – СОД через 48 годин після травми виявило пригнічення його активності: в 1-й групі – на 64 %, в 2-й – на 82 % від контрольного рівня. На 4-ту добу після травми в 1-й групі різкий спад активності СОД змінювався поступовим її відновленням. У 2-й групі на 4-ту добу відзначалося прогресивне практично десятикратне зниження показників активності ферменту. Отже, загальною закономірністю перебігу ТХ була активація процесів ліпопероксидації на фоні пригнічення активності антиоксидантної системи. При цьому через 48 годин після травми в 1-й групі показники систем ПОЛ й антиоксидантної системи починали відновлюватися. У 2-й групі резерв антиоксидантної системи виснажувався повною мірою, а вміст продуктів ПОЛ надмірно зростав, що вказувало на зрив компенсаторних реакцій організму. Активність антиоксидантної системи характеризувалася виснаженням, а процеси ПОЛ виявлялися не лімітованими й значно інтенсифікувалися. Закінчення гострого періоду ТХ було критичним моментом для балансу про- і антиоксидантних систем. У тварин з декомпенсованим типом наступав зрив компенсаторно-приспосувальних реакцій, що сприяло формуванню шоку, і летальний кінець. Встановлені адаптивні механізми, спрямовані на відновлення й стабілізацію діяльності серцево-судинної системи.

РОЛЬ ОПІОЇДНИХ σ -РЕЦЕПТОРІВ В КЛІТИННИХ РЕАКЦІЯХ ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ

©М.О. Клименко, О.Ю. Литвиненко, В.В. Золотухін

Харківський національний медичний університет

Мета дослідження – з'ясувати роль опіоїдних σ -рецепторів в клітинних реакціях вогнища запалення. Досліди проведені на 54 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Моделлю запалення був гострий асептичний перитоніт, викликаний внутрішньочеревним введенням 5 мг λ -карагінену ("Sigma", США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. У динаміці запалення, починаючи з 3-ї год і по 10-ту добу, підраховували загальну кількість лейкоцитів (ЗКЛ) і склад їхньої

популяції в ексудаті. Маркерами функціонального стану нейтрофілів були мієлопероксидаза (МПО) та кисла фосфатаза (КФ), моноцитів-макрофагів й лімфоцитів – α -нафтилацетат-естераза (α -НАЕ), активність яких визначали цитохімічними методами Грехема-Кнолля, Берстона й Леффлера відповідно й виражали в середніх цитохімічних коефіцієнтах (СЦК), за винятком активності α -НАЕ у лімфоцитах, яку виражали у відносній кількості клітин, що містять α -НАЕ. Роль опі-

оїдних σ -рецепторів встановлювали на підставі засто- сування їх селективного блокатора – ICI 174.864, який вводили субплантарно у дозі 10 мкг в 0,1 мл ізотонічного розчину NaCl за 15 хв до викликання запалення. Статистичну обробку результатів робили за непарним критерієм Стьюдента. Встановили, що вміст сегментоядерних нейтрофілів в ексудаті був збільшений порівняно з контролем практично в усі строки дослідження з піком на 12-ту годину. У порівнянні з таким при природному перебігу запалення їхній вміст був у цілому знижений. Число моноцитів-макрофагів в ексудаті порівняно з контролем змінювалося хвилеподібно – вірогідно збільшувалося до 12-ї години (перший пік) і на 3-тю добу (другий пік). У порівнянні з таким при природному перебігу запалення воно було вірогідно більше. Кількість лімфоцитів в ексудаті порівняно з контролем знижувалась. У порівнянні з такою при природному перебігу запалення вона була набагато нижча. Активність КФ у нейтрофілах порівняно з контролем спочатку трохи знижується, потім відновлюється й на 3-тю добу вірогідно перевищує вихідну, на 5-ту добу знов трохи зменшується, а на 10-ту повертається до контрольної. У порівнянні зі звичайним перебігом запалення вона нижча майже в усі строки дослідження, що може бути пов'язане зі зменшенням надходження "свіжих" нейтрофілів з кісткового мозку до крові і далі

у вогнище, при цьому фазна спрямованість у змінах активності КФ і МПО може пояснюватися тим, що секретація КФ може бути більшою, ніж МПО, оскільки ос- тання більш необхідна в клітинах для здійснення фа- гоцитозу. У цілому, з урахуванням зменшення акумуляції нейтрофілів у вогнищі, можна казати про зниження їхньої функціональної активності. Активність α -НАЕ в моноцитах-макрофагах порівняно з контролем трохи зростає до 3-ї і 6-ї години, знижується до 12-ї, потім поступово відновлюється, так що перевищує вихідну на 5-ту добу і повертається до контрольної на 10-ту. У порівнянні з відзначеною при природному перебігу запалення вона нижча практично в усі строки дослідження, що, з урахуванням збільшеного накопичення моноцитів-макрофагів у вогнищі, свідчить про посилення їхньої дегрануляції, тобто функціональної активності. Таким чином, при запаленні на тлі дії ICI відбувається пригнічення нейтрофільної і лімфоцитарної і посилення моноцитарної реакцій. Результати свідчать про те, що в природних умовах запалення опіатні σ -рецептори опосередковують зворотні ефекти ендогенних опіоїдів – посилення нейтрофільної й лімфоцитарної і пригнічення моноцитарної реакцій.

Висновок. Опіатні σ -рецептори опосередковують посилення нейтрофільної і лімфоцитарної і пригнічення моноцитарної реакцій при запаленні.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВТОРИННО ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

©М.О. Клименко, Р.У. Ліпшиць, С.В. Татарко, О.М. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Істотний теоретичний і практичний інтерес стано- вить вивчення особливостей морфофункціонального стану органів імунної системи при різних за перебігом запальних процесах, особливо при вторинно хронічно- му запаленні – для з'ясування імунологічних механізмів хронізації запалення. Таке запалення дуже часто зустрічається в клініці у виході гострого інфекційного запального процесу внаслідок зміненої загальної й іму- нологічної реактивності організму. Мета – вивчити морфофункціональний стан органів імунної системи в динаміці вторинно хронічного запалення. Досліди вико- нані на 66 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Запалення викликали підшкірним введенням в ділянку стегна 5 мг λ -карагінену ("Sigma", США) у 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Починаючи з 6-ї год і по 28-му добу запалення досліджували тимус і селезінку на парафінових зрізах товщиною 5-6 мкм за допомо- гою оглядового забарвлення гематоксиліном-еозинном, за Ван Гізоном (виявлення колагенізації), PAS-реакції (на нейтральні мукополісахариди), реакції Хейла (на гліко- замінопротеоглікани), за Фельгеном-Росенбеком (на ДНК), за Браше (на РНК). Гістологічні препарати кістко- вого мозку забарвлювали за Папенгеймом. Імуногісто- хімічне дослідження проводили на парафінових зрізах

товщиною 5-6 мкм прямим методом Кунса за методи- кою Brosnan. Імунні клітини і імуноглобуліни диферен- ціювали за допомогою шурячих моноклональних антитіл, мічених ФІТЦ, до антигенів CD3 (загальні Т-лімфоцити), CD4 (Т-лімфоцити-хелпери), CD8 (Т-лімфоцити-супре- сори), CD25 (активовані Т- і В-лімфоцити), CD45RA (В- лімфоцити), а також до IgE, IgG, IgM ("Serotec", Велико- британія). Встановлено, що при вторинно хронічному запаленні в тимусі відбувається розвиток акциденталь- ної трансформації II-III фаз до 2-ї-3-ї доби, яка з 3-ї доби змінюється проліферацією лімфоїдного компонен- та, а до 10-ї доби розвивається фолікулярна гіперплазія кори і мозкової речовини. До 28-ї доби інтенсивність проліферативних процесів трохи знижується, хоча фо- лікулярні структури зберігаються. Зазначеним змінам відповідає експресія імунних клітин і імуноглобулінів. Активна проліферація тимоцитів супроводжувалася по- силенням апоптозу цих клітин, що може бути проявом компенсаторно-приспосувальної реакції, спрямованої на стабілізацію лімфоїдного компонента тимуса в умовах проліферативної активності, що наростає. У селезінці з 6-ї год до 2-ї доби морфометричні показники не відрізня- ються від контрольних. З 5-ї доби відзначається реакція на антигенний вплив у вигляді невираженої гіперплазії

білої пульпи з формуванням у фолікулах активних світлих центрів, деяким посиленням макрофагальної реакції, реакції плазматизації і продукції інтерлейкінів. У кістковому мозку кількість CD3+-клітин була вірогідно підвищеною протягом всього експерименту, з піками на 6-ту год і 7-му добу. Число CD4+-клітин було вірогідно збільшене з 6-ї год до 2-ї доби і з 5-ї до 14-ї доби, з піками на 6-ту год і 10-ту добу. Вміст CD25+-клітин, які не спостерігалися у контролі, був значним до 7-ї доби, потім знижувався до 14-ї, знову зростав до 21-ї і помітно зменшувався до 28-ї. Експресія

CD45RA+-антигенів була вірогідно підвищеною до 3-ї і 5-ї доби, зниженою до 10-ї і 21-ї доби, відповідно у 4,7 і 4,3 раза, і перевищувала контроль у 1,5 раза до 28-ї доби.

Висновок. Вторинно хронічне запалення характеризується ранньою і вираженою Т-лімфоцитарною реакцією в органах імунної системи у вигляді активації, міграції, проліферації лімфоцитів (аж до розвитку фолікулярної гіперплазії тимуса), посиленням їх апоптозу і супресорної активності, а також достатньо вираженою В-клітинною реакцією.

КІСТКОВОМОЗКОВЕ КРОВОТВОРЕННЯ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ФОНІ СИСТЕМНОГО ВИДАЛЕННЯ ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ

©М.О. Клименко, М.В. Лупир

Харківський національний медичний університет

Раніше нами були встановлені закономірності змін кістковомозкового кровотворення та лейкоцитарної реакції периферичної крові в динаміці хронічного запалення, яке було викликане на тлі попереднього локального видалення тканинних базофілів із вогнища. Разом з тим, як було також показано раніше, на клітинні реакції вогнища запалення впливають тканинні базофіли не тільки власне вогнища, але і всього організму. Тому значний інтерес становить вивчення ролі всієї опасистоклітинної системи в реакціях системи крові при запаленні. Метою даного дослідження стало вивчення кістковомозкового кровотворення та лейкоцитарної реакції периферичної крові при хронічному запаленні, яке викликали на тлі попереднього системного видалення тканинних базофілів. Досліди виконані на 48 щурах-самцях лінії Вістар масою 180 – 200 г. Моделлю запалення було карагіненове асептичне гранулематозне запалення, викликане за принципом попереднього створення підшкірного "повітряного мішка". Для цього підшкірно вводили в підлопаткову ділянку 12 мл стерильного повітря. Через 24 години у сформований "повітряний мішок" вводили 2 мл 0,5 % розчину λ -карагінену (Sigma, США) на ізотонічному розчині хлориду натрію. В динаміці запалення, починаючи з 6-ї години і по 28-му добу, досліджували загальну кількість каріоцитів (ЗКК) та мієлограму в кістковому мозку стегна, а також загальну кількість лейкоцитів (ЗКЛ) у крові, лейкоцитарну формулу, функціональний стан лейкоцитів за активністю маркерних ферментів: мієлопероксидази (МПО) нейтрофілів, α -нафтилацетат-естерази (α -НАЕ) моноцитів-макрофагів і лімфоцитів та кислій фосфатази

(КФ) нейтрофілів і лімфоцитів, які визначали цитохімічними методами Грехема-Кнолля, Леффлера та Берстона відповідно і виражали у середніх цитохімічних коефіцієнтах (СЦК), за винятком активності α -НАЕ в лімфоцитах, яку виражали у відносній кількості лімфоцитів, що містять α -НАЕ. З метою попереднього системного видалення тканинних базофілів із організму внутрішньочеревно вводили 0,1 % розчин речовини 48/80 на ізотонічному розчині NaCl, 8 разів, по 2 рази на добу, починаючи з вечірньої дози: для перших 6-ти ін'єкцій – 0,6 мг/кг, для останніх 2-х ін'єкцій – 1,2 мг/кг. Карагінен вводили через 6 годин після останньої ін'єкції. Встановлено, що при хронічному запаленні на тлі системного видалення тканинних базофілів спостерігається значне зростання кількості каріоцитів у кістковому мозку з самого початку процесу, помірне збільшення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та незначне підвищення активності маркерних ферментів у лейкоцитах крові, що свідчить про посилення гемопоезу і зниження виходу каріоцитів у кров порівняно з такими при природному перебігу запалення. Вираженість та динаміка вказаних параметрів також різко відрізняються від таких при хронічному запаленні на тлі локального видалення тканинних базофілів із вогнища, що вказує на те, що в реакціях системи крові при запаленні значну роль відіграють не тільки тканинні базофіли вогнища, але і вся опасистоклітинна система. Системне видалення тканинних базофілів призводить до більш вираженої активації гемопоезу та зниження виходу каріоцитів із кісткового мозку у кров при хронічному запаленні, ніж локальне усунення опасистих клітин.

ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПЕРИБРОНХІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ТА СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

©М.О. Клименко, О.О. Павлова

Харківський національний медичний університет

Як показують численні дослідження, у хворих на серцево-судинні захворювання зустрічаються порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету, в основі яких, можливо, лежать розлади мікроциркуляції та складні процеси запального пошкодження тканин. Метою дослідження стало вивчення морфологічних та імуногістохімічних змін лімфатичних вузлів і селезінки при гострій серцевій недостатності (ГСН). Досліджені лімфатичні вузли і селезінка у 18 автопсійних спостереженнях (судово-медичний матеріал) в осіб зрілого і літнього віку (35 - 65 років). Причини смерті були ДТП і механічна асфіксія (контроль), і раптова коронарна смерть. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином та за МакМанус-Хочкінсом (на нейтральні мукополісахариди). Визначали відносні обсяги основних структурних компонентів і щільність імунних клітин. Імуногістохімічні дослідження проводили на парафінових зрізах непрямым і прямим методами Кунса за методикою Brosnan, за допомогою моноклональних антитіл до різних клонів клітин: CD3 (загальна популяція Т-лімфоцитів), CD22 (загальна популяція В-лімфоцитів), CD8 (Т-супресори цитотоксичні), CD4 (Т-хелпери), CD56 (моноцити-макрофаги), CD18 (нейтрофільні гранулоцити), IgA-, IgM-, IgG-, ІЛ-1- і ІЛ-6- продукувальних клітин, а також до колагенів I, IV і III типів. Як люмінесцентну мітку використовували F (ab)-2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічені ФІТЦ. Проведені імуногістохімічні дослідження лімфатичних вузлів при ГСН виявили ознаки склеротичних процесів, що поєднуються з атрофією і клітинним спу-

стошенням лімфоїдного компонента. Серед основних клонів імунних клітин було відзначено збільшення популяції макрофагів (CD56) на тлі деякого дефіциту як Т-лімфоцитів (в основному супресорів), так і В-лімфоцитів, а також клітин-продуцентів імуноглобулінів і інтерлейкінів. Внаслідок зменшення супресорної активності підвищувався імунорегуляторний індекс. У селезінці виявлялися ознаки склеротичних і дистрофічних змін, у першу чергу з боку стромально-судинного компонента, що є свідченням хронічної гіпоксії, що передуює, очевидно, ГСН, з чим, можливо, пов'язана і деяка активація макрофагів, які фагоцитують еритроцити, що вийшли із судинного русла при венозному застої. Інші імуногістохімічні особливості, виявлені з боку основних клонів імунних клітин, полягали в деякій активації клітинної ланки імунітету, а саме наростанні кількості CD8-ефекторних клітин Т-клітинної популяції, на тлі активації імуноглобулін-продукувальної системи і продукції ІЛ-6 (який відбиває активність Т-хелперів 2-го типу), і можуть бути пов'язані з реакцією імунної системи на гіпоксію при гострій серцево-судинній недостатності.

Висновок. При ГСН в тканині мозкової речовини лімфатичних вузлів збільшена популяція макрофагів (CD56) на тлі дефіциту як Т-, так і В-лімфоцитів, а також клітин-продуцентів імуноглобулінів та інтерлейкінів. В тканині селезінки на тлі склеротичних та дистрофічних змін спостерігається активація макрофагів, збільшена супресорна активність Т-клітинної популяції, активація імуноглобулін-продукувальної системи і продукції ІЛ-6.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ДІЇ АНТАГОНІСТІВ ОПІОЇДНИХ ПЕПТИДІВ

©М.О. Клименко, І.О. Савенко

Харківський національний медичний університет

Опіоїдні пептиди, які належать до класу нейро- і імуномодуляторів, виявляють численні імунологічні ефекти. Тому істотний інтерес становить з'ясування ролі опіоїдних пептидів у патогенезі запалення, зокрема у реакціях селезінки при запаленні. Мета – вивчення морфофункціонального стану селезінки при гострому запаленні на тлі введення блокаторів опіоїдних пептидів. Робота виконана на 216 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Моделлю запалення був карагієновий гострий асептичний перитоніт, викликаний внутрішньочеревним введенням 5 мг λ -карагієну ("Sigma", США) у 1 мл ізотонічного розчину хлориду

натрію. Морфофункціональний стан селезінки досліджували в докладній динаміці запалення, починаючи з 3-ї год і до 10-ї доби. У якості блокаторів опіоїдних рецепторів використовували неселективний антагоніст налоксон і селективні блокатори κ -, μ - і δ -рецепторів норбіналторфімін, СТОР і ICI 174,864, які вводили підшкірно за 15 хв до відтворення запалення в дозах 2 мг/кг, 50 мкг, 1 мкг і 10 мкг відповідно. При звичайному перебігу запалення в селезінці поступово нарастають гіперплазія білої пульпи, макрофагальна і плазмочитарна реакції. До 10-ї доби ознаки помірної гіперплазії змінюються проявами виснаження лімфоїдного ком-

понента. При запаленні на тлі дії налоксону в селезінці з перших годин експерименту відзначаються помірно виражені процеси гіперплазії білої пульпи з посиленням міграції імунних клітин, що веде до виснаження В-клітинного компонента. Даний процес зберігається до 2-ї доби включно, а, починаючи з 3-ї доби, підсилюються процеси гіперплазії як у Т-, так і у В-зонах, хоча в третині фолікулів виснаження В-зони зберігається. Під впливом блокатора κ -рецепторів норбіналторфіміну з початку експерименту підсилюються процеси гіперплазії білої пульпи, особливо її В-клітинного компонента. Гіперплазія поєднується з посиленою міграцією імунних клітин, наслідком чого є виснаження в значній частині лімфоїдних фолікулів В-зони до 10-ї доби експерименту. При

застосуванні μ -блокатора опіоїдних пептидів СТОР в усі терміни спостережень має місце гіперплазія білої пульпи. У різні терміни тією чи іншою мірою виражене виснаження В-зони на тлі посиленої міграції імунних клітин. При використанні δ -блокатора опіоїдних пептидів ІСІ 174,864 протягом всього експерименту спостерігаються виражена гіперплазія білої пульпи, посилені макрофагальна і плазмоцитарна реакції, а також, до 3-ї доби включно, – прояви виснаження лімфоїдного компонента.

Висновок. Опіоїдні пептиди обмежують реакції селезінки при запаленні (міграцію імунних клітин, особливо В-лімфоцитів, і розвиток гіперплазії білої пульпи). До цього в різному ступені залучаються κ -, μ - і δ -опіоїдні рецептори.

ВМІСТ ДІЄНОВИХ КОН'ЮГАТІВ ТА АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В НАДНИРКАХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

©О.А. Ковалишин

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Екзогенний алергічний альвеоліт на сьогодні розглядається як імунно-алергічне захворювання альвеол та термінальних бронхіол. Це патологія становить лише 2,4 % від захворювань бронхолегеневого апарату. Нині уже відомі етіологічні фактори захворювання, проте механізми формування алергічного альвеоліту (АА) є до кінця не в'ясненими. Не з'ясованим залишається питання, яке стосується ролі процесів прооксидантної і антиоксидантної систем в патогенезі експериментального АА. На сьогодні у доступній нам літературі відсутні дослідження окремих показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і активності ферментів антиоксидантної системи (АОС) в надниркових залозах при цьому захворюванні. У зв'язку з тим метою нашого дослідження було визначення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) та активності СОД в наднирках в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту. Експериментальні дослідження були проведені на 75 морських свинках. Тварин розподіляли на п'ять груп по 15 у кожній. До першої групи (контроль) відносили інтактні тварини, до другої – морські свинки на 14 добу з експериментальною моделлю алергічного альвеоліту (АА), до третьої – тварин з експериментальним АА (на 24-ту добу), до четвертої – морські свинки на 34-ту добу експериментальної моделі хвороби і до п'ятої – тварини з АА на 44-ту добу. Відтворення модельного процесу АА здійснювалось за методом О.О. Орехов, Ю.А. Кирилов (1985). Вміст ДК в надниркових залозах визначали за методом В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная (1989), активність СОД – за методом R. Fried (1975). Одержаний

цифровий матеріал був опрацьований статистично за методом Стьюдента. Результати експериментальних досліджень показали, що різні періоди формування алергічного альвеоліту впливають на рівень кон'югатів (ДК) та активність супероксиддисмутази (СОД) в наднирках. Так, на ранніх етапах (14-та доба) розвитку АА показники ДК і активність СОД в наднирках не зазнали достовірних змін. Ці тести знаходилися на рівні контрольних величин. Пізніше на 24-ту добу експериментальної моделі хвороби вміст дієнових кон'югатів і надалі не змінився, а активність СОД зросла на 35,1 % порівняно з групою інтактних тварин. У четвертій групі морських свинки (на 34-ту добу) спостерігалось інтенсивне утворення продукту перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – зростання вмісту ДК на 71,0 % в наднирках напроти величин контролю. Водночас активність СОД не відрізнялася від показників інтактних тварин. На пізніх етапах формування АА (44-та доба) виявлено подальше зростання рівня ДК на 89,0 %, а активність СОД в наднирках знижувалась лише на 6,9 % порівняно з контрольними величинами.

Таким чином, вивчення окремих показників прооксидантної (ДК) і антиоксидантної систем (СОД) за умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту показало, що різні періоди його формування суттєво впливають на рівень ДК і СОД в надниркових залозах, особливо на 44-ту добу експерименту, при якому спостерігалось зростання вмісту ДК та незначне зниження активності СОД, що свідчить про активізацію процесів пероксидації ліпідів та пригнічення активності антиоксидантної системи.

ВАРІАНТИ ТИРОТРОПНИХ І ЛІПІДНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ "НАФТУСЯ"

© Н.В. Козявкіна

Міжнародна клініка відновного лікування, Трускавець

З огляду на неоднозначність впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець як на тироїдний, так і на ліпідний статуси, ми поставили перед собою мету з'ясувати цю проблему за умов експерименту. Експеримент поставлено на 49 щурах-самцях лінії Wistar масою 245-275 г. 10 тварин залишались інтактними, а інші впродовж 6 днів навантажувались через зонд біоактивною водою "Нафтуса" (БАВН) в дозі 15 мл/кг одноразово. Прелімінарний аналіз показав, що як у інтактних щурів, так і у тварин, навантажуваних БАВН, рівні T_4 і T_3 пов'язані сильним інверсним ($r=-0,71$) кореляційним зв'язком. Тому інтегральна оцінка тироїдного статусу проведена шляхом обчислення сумарного тироїдного індексу (СТІ) із врахуванням того, що T_4 в еквімолярній концентрації в 4 рази менш активний, ніж T_3 . Ретроспективно, на засаді ефекту на СТІ, сформовано 4 групи. Виявилось, що у 18 % щурів БАВН спричиняє гальмівний тиротропний ефект: СТІ знижується на 8 ± 3 % внаслідок зниження на 26 ± 8 % T_3 попри підвищення на 64 ± 15 % T_4 . У 28 % тварин СТІ майже не відрізняється від контролю, тому тиротропний ефект номіновано як нейтральний; при цьому рівень T_3 підвищується на 7 ± 1 %, натомість T_4 – знижується на 11 ± 3 %. На 21 % щурів БАВН чинить помірно стимулювальний тиротропний ефект: СТІ зростає на 13 ± 2 % за рахунок підвищення T_3 на 21 ± 2 % за зниження T_4 20 ± 1 %. Нарешті, ще для 33 % тварин констатовано значно стимулювальний тиротропний ефект на основі даних про підвищення СТІ на 24 ± 3 % і T_3 – на 30 ± 3 % за відсутності змін T_4 . Рівень ТТН проявляє широку варіабільність, тому значуще підвищення має місце лише за гальмівного ефекту, тоді як в решти груп – лише тенденція до підвищення. Зниження СТІ супроводжується підвищенням маси тіла на 9 ± 3 %, а за відсутності його змін не змінюється і маса тіла, тоді як помірно стимулювальний тиротропний ефект асоціюється із втратою маси тіла на 9 ± 3 %. Разом з тим, ще значніше підвищення СТІ супровод-

жується лише тенденцією до зниження маси тіла (на 5 ± 3 %). Рівень триацилгліцеридів (ТАГ) значуще не змінюється в жодній групі. Натомість зміни рівня загального холестерину (ХС) чітко реципрокно співвідносяться із змінами СТІ. Так, зниження СТІ асоціюється із підвищенням ХС на 19 ± 7 %, помірне підвищення – із зниженням ХС на 18 ± 3 %, ще більш значному росту СТІ відповідає глибше падіння рівня ХС – на 28 ± 3 %. Нарешті, відсутність змін СТІ супроводжується відсутністю змін і ХС. Супутні зміни вмісту ХС в складі ліпопротеїдів (ЛП) різної густини не настільки однозначні. Якщо ХС β -ЛП змінюється за патерном, подібним до такого загального ХС, то ХС α -ЛП за гальмівного тиротропного ефекту проявляє лише тенденцію до підвищення (на 7 ± 7 %), а знижується однаковою мірою як за нейтрального (на 11 ± 4 %), так і за помірно стимулювального (на 9 ± 4 %) ефектів, і лише максимальному підвищенню СТІ відповідає найглибше падіння ХС α -ЛП (на 18 ± 4 %). На наступному етапі аналізу обчислено коефіцієнти лінійної кореляції r між тироїдними і ліпідними параметрами. Виявлено значущі інверсні кореляційні зв'язки між T_3 і ХС β -ЛП ($r=-0,87$), ХС α -ЛП ($r=-0,52$), масою тіла ($r=-0,42$) та ТАГ ($r=-0,32$). Натомість кореляція з ліпідними показниками T_4 пряма і слабша: стосовно ХС β -ЛП величина r складає $+0,53$, ХС α -ЛП: $+0,35$, ТАГ: $+0,24$, масою тіла: $+0,235$. ТТН значуще не корелює з жодним ліпідним показником. В плеяді ліпідних параметрів значущі зв'язки виявлено між ХС β -ЛП і масою тіла ($r=+0,44$) та ТАГ ($r=+0,27$), а також між ХС α -ЛП і ТАГ ($r=+0,35$). З метою оцінки зв'язку між показниками тироїдного та ліпідного статусів проведено процедуру канонічного аналізу. Виявлено дві пари радикалів. Факторна структура першого тироїдного радикалу представлена T_3 ($r=+0,99$) і T_4 ($r=-0,62$), а відповідного йому ліпідного радикалу – ХС β -ЛП ($r=-0,91$), α -ЛП ($r=-0,54$), масою тіла ($r=-0,44$) і ТАГ ($r=-0,32$). Коефіцієнт канонічної кореляції r між радикалами складає $0,964$ ($\chi^2=118$; $p<10^{-6}$; Δ Prime= $0,07$).

ДВОЇСТІ ВЕГЕТОТРОПНІ ЕФЕКТИ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ "НАФТУСЯ" І МОЖЛИВОСТІ ЇХ ПРОГНОЗУ У ЩУРІВ

© О.В. Козявкіна, Л.Г. Баріляк

Міжнародна клініка відновного лікування, Трускавець

Проведено експеримент на 58 щурах обох статей лінії Wistar масою тіла 200-250 г. Спочатку усі тварини були протестовані на стійкість до гіпоксії і аеробну м'язову працездатність. Через тиждень визначали параметри вегетативного регулювання (ВР) методом варіаційної кардіоінтервалометрії електрокардіограми (ЕКГ). Надалі 10 пацюків залишались інтактними, а інші навантажувались через зонд біоактивною водою "На-

фтуса" (БАВН) у дозі 20 мл/кг одноразово впродовж 7 днів. Наступного дня після закінчення курсу пиття піддавали тварин гострому стресу шляхом розміщення їх у тісні клітки і занурення останніх до рівня мечоподібного відростка у холодну (t^0 20-21 °C) воду на 4 год. Через добу після стресу ще раз реєстрували ЕКГ. Виявлено два типи ефектів БАВН на базальне ВР. У 73 % щурів амплітуда моди (АМод) як корелят симпа-

тичного тонусу знижувалась на 30 ± 4 %, натомість вагіційний розмах (ΔX) як корелят вагального тонусу підвищувався на 85 ± 20 % за відсутності значущих змін (-3 ± 3 %) величини моди (M_0), яка репрезентує гуморальний канал регулювання. У сукупності це свідчить про ваготонічний характер вегетотропного ефекту. У 27 % щурів, навпаки, констатовані симпатотонічні зміни параметрів ВР: збільшення симпатичного тонусу на 34 ± 8 % у комбінації із зниженням вагального тонусу на 40 ± 8 % та симпатотонічним зсувом величини моди (-16 ± 3 %). Можна припустити, що симпатотонічний ефект БАВН спричинений наявними в її складі органічними речовинами, серед яких, імовірно, є інгібітори катехол-о-метилтрансферази, як це встановлено для фітоадаптогенів. Ваготонічний ефект БАВН має, імовірно, рефлекторний механізм. З метою з'ясування можливої кондиціонуючої ролі в різноспрямованих вегетотропних ефектах БАВН початкових параметрів проведена процедура покрокового дискримінантного аналізу. Виявилось, що всі чотири початкові параметри є прогностичними факторами, які зумовлюють характер вегетотропного ефекту БАВН. Відтак БАВН спричиняє ваготонічний ефект на тих щурів, як правило, жіночої статі, з меншою, порівняно із середньоконтрольною, аеробною м'язовою працездатністю і стійкістю до гіпоксії. Навпаки, перевищення середніх рівнів тривалості плавання до знемоги і часу появи другого агонального вдиху за умов роз-

рідження повітря і чоловіча стать зумовлюють у сукупності симпатотонічний ефект БАВН. Маса тіла, дещо збільшена внаслідок тижневого пиття, також включена у модель. Розділяюча інформація сконденсована в єдиному канонічному корені, величина якого суттєво корелює з плавальним тестом ($r = -0,65$) і секс-індексом ($r = 0,62$), але не з гіпоксичним тестом ($r = -0,26$), ні з масою тіла ($r = -0,01$). Середні величини коренів у щурів з ваготонічними і симпатотонічними реакціями складають $+0,36 \pm 0,17$ і $-0,98 \pm 0,29$ відповідно, тобто нестандартизовані канонічні величини у першому випадку, як правило, позитивні, а в другому випадку вони майже винятково негативні. Квадрат віддалі Mahalanobis між групами – 1,88 ($F = 3,89$; $p = 0,009$). Підсумки тесту з послідовним вилученням кореня: $r^* = 0,52$; $\Lambda \text{ Wilks}' = 0,73$; $\chi^2 = 13,9$; $p = 0,008$. Обчислення класифікаційних функцій шляхом додавання добуток індивідуальних величин прогнозуючих факторів на коефіцієнти класифікаційних функцій плюс константа дозволяє спрогнозувати ваготонічний ефект з точністю 89 %, симпатотонічний – 46 %; загальна коректність прогнозу – 77 %. У щурів із спричиненою нафтусею ваготонією постстресове вегетативне регулювання характеризується менш вираженим підвищенням симпатичного тонусу і падінням – вагального, а також величини моди порівняно зі змінами у щурів з симпатотонією, що, слід гадати, пом'якшує інші прояви стресу.

ВМІСТ Т- І В-ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПОРУШЕНЬ

©М.А. Колішецька

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту Т- і В-лімфоцитів в крові морських свинок в різні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту (АА) та корекція їх порушень корвітином. У дослідження ввійшли 72 морські свинки (самці) масою 0,25-0,30 кг, поділених на 6 дослідних груп по 12 у кожній. До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II – тварини з експериментальним АА (34-та доба, до лікування), до III – морські свинки з експериментальним АА (44-та доба, до лікування), до IV – тварини з експериментальним АА (54-та доба, до лікування), до V – мурчаки на 64 добу експерименту (до лікування) і до VI – тварини з модельним процесом АА після застосування корвітину. Експериментальна модель АА відтворювалась на морських свинках методом О.О. Орехова, Ю.А. Кирилова. VI групі тварин вводився препарат корвітин, з розрахунку 4 мг на 100 г маси тіла доочеревинно з 54 доби експерименту протягом 10 днів. Усім групам морських свинок проводили визначення кількості Т- і В-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана за методом Є.В. Гембицького (1987). Цифрові результати

опрацьовані статистичним методом з використанням критерію Стюдента. Проведені результати дослідження показали, що в морських свинок на 34 добу експериментального АА показники Т-лімфоцитів у крові знизились на 16,6 % порівняно з контролем. Пізніше на 44 добу експерименту спостерігався подальший спад зазначених тестів (на 21,1 % нижче відносно інтактних тварин). У більш пізні періоди розвитку модельного процесу, зокрема на 54 і 64 доби було встановлено зниження Т-лімфоцитів на 25,2 % і 29,1 % відповідно порівняно з контрольними величинами ($p < 0,05$). Рівень В-лімфоцитів на початковому етапі розвитку модельного процесу, зокрема на 34 і 44-ту доби, був підвищений відповідно на 19,3 % і 25,8 % порівняно з контрольними величинами ($p < 0,05$). Пізніше, на 54 добу експерименту відмічалось подальше зростання досліджуваного показника (на 32,2 % вище відносно інтактних тварин ($p < 0,05$)). Експериментальний АА на 64 добу супроводжувався підвищенням рівня В-лімфоцитів у крові на 38,7 % порівняно з першою групою тварин ($p < 0,05$). Для корекції виявленого дисбалансу в шостій групі тварин вводився імуномодулюючий пре-

парат корвітин. Застосування корвітину показало підвищення вмісту Т-лімфоцитів в крові на 32,7 % ($p < 0,05$) і зниження вмісту В-лімфоцитів в крові на 27,4 % ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату.

Таким чином, можна стверджувати, що корвітин має коригуючий вплив на Т- і В-лімфоцити за умов розвитку експериментального АА і доцільним є призначення корвітину в комплексній терапії.

УЧАСТЬ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА УМОВ ЕНДОТОКСИКОЗУ

©М.В. Кришталь, Т.Б. Земляк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Роботами останніх років з'ясовано, що гостра ниркова недостатність (ГНН) при ендотоксикозах пов'язана зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що спричинюється спазмом аферентних артеріол клубочків коркових нефронів. Інтимний механізм, що призводить до звуження приносячих артеріол, остаточно не з'ясований. Не виключаючи можливості прямого впливу ендотоксину на стінку судин, більшість авторів вважає, що вазоконстрикція та наступне дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові обумовлені дією різних нейроендокринних медіаторів. Відомо, що такими медіаторами є фактор некрозу пухлин, інтерлейкін 1, тромбоцитактивуючий фактор, фосфоліпаза A_2 , тромбосани і лейкотрієни, катехоламіни, кортикотропін, вазопресин, NO тощо. Дане дослідження присвячене вивченню ролі ренін-ангіотензинової системи нирок у патогенезі ендотоксичної ГНН. Досліди показали, що ендотоксин *Salmonella typhimurium* при внутрішньоочеревинному введенні в дозі 1 мг/кг маси тіла викликав у білих щурів-самців олігуричну форму ГНН. Діурез зменшувался у 1,7 раза внаслідок зниження ШКФ у 3,7 раза. Розвивалась ретенційна азотемія, про що свідчить збільшення в плазмі крові у 2 рази концентрації креатиніну. Знижувались фільтраційний заряд, екскреція та кліренс калію і осмотично активних речовин (ОАР). У той же час, незважаючи на зменшення фільтраційного заряду, екскреція та кліренс натрію збільшувались, що свідчить про порушення його проксимальної реабсорбції. Екскреція білка збільшувалась у 5,3 раза, що є наслідком порушення структури і функції ниркових канальців. При цьому активність реніну плазми (АРП) збільшувалась на 56,2 %, а концентрація в плазмі альдостерону – на 108,8 %, що вказує на

можливу участь ренін-ангіотензинової системи нирок у констрикції аферентних артеріол ниркових клубочків при ендотоксикозі. Блокада ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлом у щурів з ендотоксикозом знижувала рівень альдостерону в плазмі крові на 36,7 % ($p < 0,001$), що свідчить про зменшення утворення ангіотензину II, який є дуже потужним вазоконстриктором. Вивчення функції нирок показало, що введення еналаприлу за умов ендотоксикозу підвищувало ШКФ в 3,17 раза ($p < 0,001$), що, імовірно, пов'язано зі зняттям спазму аферентних артеріол. Блокада синтезу ангіотензину II також збільшувала діурез в 2,2 раза ($p < 0,001$), підвищувала фільтраційний заряд, екскрецію і кліренс натрію, калію і ОАР, поліпшувала відносний проксимальний транспорт натрію, знижувала його відносну дистальну реабсорбцію та зменшувала до нормальних показників азотемію і протеїнурію.

Таким чином, активація внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи відіграє провідну роль у механізмах розвитку олігуричної форми ГНН за умов ендотоксикозу. Активоване ендотоксином ушкодження структур нефронів в першу чергу порушує проксимальну реабсорбцію натрію, що стимулює активацію реніну та синтез ангіотензину II, який спазмує приносячу артеріолу, що за механізмом канальцево-клубочкового зворотного зв'язку знижує ШКФ і втрату натрію з сечею. Застосування інгібіторів синтезу ангіотензину II або блокаторів його рецепторів знімає спазм клубочкових артеріол, підвищує ШКФ, попереджує розвиток оліганурії та зменшує пошкодження клубочків, про що свідчить ліквідація протеїнурії. Застосування блокаторів утворення та дії ангіотензину II повинні стати основою патогенетичної терапії та профілактики гострої ниркової недостатності за умов ендотоксикозу.

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАТУСУ НИРОК ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

©Р.Л. Кулинич, Р.О. Сичов, І.Б. Приходько, С.І. Свистун, Т.О. Кулинич

Запорізький державний медичний університет

Метою дослідження було визначення ефективності протигіпертензивної терапії залежно від ступеня порушень функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Обстежено 19 хворих на ГХ обох статей у віці від 32 до 70 років із рівнем артеріальної гіпертензії (АГ) I-III ступеня, різного серцево-судинного ризику. Пацієнтам проводили добове моніторування артеріального тиску (АТ) за допомогою реєстратора "Cardiotens-01". Внутрішньониркову гемодинаміку вивчали на рівні магістральних, сегментарних та інтерлобулярних гілок ниркових артерій (МНА, СВНА і ІЛГНА, апарат "Sonoline Versa Plus"). Оцінювали динаміку екскреції альбуміну (АУ) і бета-2-мікроглобуліну (МГУ) з сечею, використовуючи набори фірми ORGenTec GmbH, згідно з інструкцією, що додається. Всі імуноферментні методи проводили на напівавтоматичному аналізаторі "DigiScan" Asys Hitech (Австрія) у лабораторії ЗДМУ. Також досліджували функціональний нирковий резерв (ФНР). Пацієнти були розділені на 3 групи залежно від ступеня порушень функціонального стану нирок: 1-ша (6 осіб) – без порушень, 2-га (6 хворих) – пацієнти з початковою і 3-тя група (7 осіб) – хворі з явною гіпертензивною нефропатією. Всі пацієнти отримували комбіновану терапію (індапамід+іАПФ+амлодипін). Обстеження хворих проводили на момент включення в дослідження і через 12 тижнів. Ефективність впливу терапії на функціональний стан нирок оцінювали згідно з оригінальним методом. Статистичний аналіз результатів свідчить, що у пацієнтів 3 групи, окрім достовірного адекватного гіпотензивного ефекту (зниження систолічного та діастолічного тиску (АТс та АТд) на 12,31 % і 11,67 %), була зафіксована статистично значуща найбільша динаміка ФНР, приріст якого склав 61,33 % порівняно з первинними величинами, причому у 71,42 % пацієнтів терапія була розцінена як ефективна. Слід зазначити також наявність достовірного зниження індексів васкулярної резистивності на рівні спектра ІЛГНА. Аналогічна динаміка АТ після курсу терапії, що

відрізняється лише величиною відмінностей, спостерігалася і у пацієнтів 1 і 2 груп: у пацієнтів з пониженим ФНР АТс і АТд знизилися на 10,13 % і 10,81 %, а у хворих 1 групи на 9,18 % і 7,31 % відповідно, причому ФНР у хворих на ГХ 2 групи достовірно збільшився в середньому на 39,46 % порівняно з показниками до лікування. При оцінці впливу терапії на функціональний стан нирок у 33,33 % і 57,14 % пацієнтів 1 і 2 груп, відповідно, терапія виявилася ефективною. При аналізі показників МАУ і МГУ до кінця курсу терапії зареєстрована більш виражена динаміка у пацієнтів з явною нефропатією: зниження рівня МАУ і МГУ склали 24,31 % і 19,56 %, відповідно. Аналогічні, але менш виразні, зміни у вищезгаданих показниках були відмічені і у 2 групі: зниження альбумінурії і МГУ склали 17,41 % і 15,02 %, відповідно. Достовірної динаміки на тлі лікування в обстежуваних 1 групи виявити не вдалося, хоча спостерігалася тенденція до зниження як МАУ, $RI_{ІЛГНА}$, так і МГУ. Коваріаційний аналіз дозволив уникнути впливу вихідних параметрів системної гемодинаміки на отримані після курсу лікування дані та дав можливість оцінити асоціацію динаміки нефропротекторної дії терапії від залежності між вихідними показниками АТ та виразністю змін у нирках. Виявлені зміни у хворих на ГХ на тлі терапії дозволяють зазначити, що у хворих на ГХ, в рамках диференційованого патогенетично обґрунтованого підходу до лікування, необхідно оцінювати функціональний стан нирок з метою прогнозування ефективності протигіпертензивної терапії. Враховуючи той факт, що ступінь нефропатії статистично достовірно визначає ефективність протигіпертензивної терапії за динамікою АТ на тлі лікування, а не тільки її ренотропність, ми можемо відзначити провідну роль нирок в досягненні цільового АТ, що, ймовірно, пов'язано з нормалізацією внутрішньониркової гемодинаміки з паралельним зниженням екскреції уропротеїнів, що призводить до зниження активації РААС, відновлення регуляторних механізмів електролітного балансу тощо.

ВПЛИВ НІТРИТУ НАТРІЮ НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

©М.І. Кулицька, М.В. Чорна, Я.І. Гонський

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

В останні десятиліття стало помітно зростати навантаження азотовмісних сполук на організм людини і тварин, а разом з тим виникла проблема їх несприятливого впливу на здоров'я населення. Застосування азотних добрив та забруднення довкілля промисловими та побутовими відходами призводить до

збільшення вмісту нітритів і нітратів у питній воді та сільськогосподарських продуктах. Нітрит натрію є класичним метгемоглобіноутворювачем, в контакт з оксигемоглобіном зумовлює утворення генерації активних форм кисню, які проявляють виражену цитотоксичну дію, ініціюють процеси ПОЛ. Важливу роль в механіз-

мах токсичної дії нітритів відіграє порушення рівноваги між активністю вільнорадикальних процесів і функціональним станом системи антиоксидантного захисту. Проте літературні дані про вплив їх на окремі компоненти антиоксидантної системи та активність ПОЛ недостатні. Метою роботи було дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів та стану антиоксидантної системи з гострим отруєнням тварин нітритом натрію. Досліди проведено на щурах-самцях масою 180-190 г. Піддослідних тварин було поділено на 2 групи: 1-ша – контрольна (інтактна); 2-га – уражені нітритом натрію. Для досліджень використовували кров та печінку. Щурів виводили з експерименту на 1, 4, 7 і 14-ту доби від моменту інтоксикації. Дослідження виконували з урахуванням принципів біоетики. Рівні малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК), метгемоглобіну (MetHb), відновленого глутатіону (Г-SH) та активності глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) визначали за загальноприйнятими методиками. Як показали результати досліджень, введення нітриту натрію в дозі 70 мг/кг маси тіла (1/3 LD₅₀) супроводжується суттєвою активацією процесів ліпопероксидації, що проявляється підвищенням у 1,4 раза вмісту МДА в крові піддослідних тварин уже на 1-шу добу експерименту. На 4, 7, і 14-ту доби досліджу це збільшення становило відповідно на 94,1; 66,4 та 32,7 % порівняно з контрольною групою. Рівень ДК у крові щурів після введення токсину також достовірно зростав на 1-шу (88,4 %), 4-ту (у 2,3 раза), 7-му (78,0 %) і 14-ту (46,2 %) доби відносно контролю. Аналогічні дані отримані при дослідженні вмісту продуктів ПОЛ

печінці щурів. Так, за дії на організм тварин NaNO₂ вказані вище показники також достовірно зростали і найбільших величин досягали на 4-ту добу експерименту. Токсична дія токсиканта проявляється гіпоксією, що розвивається внаслідок утворення метгемоглобіну та порушенням транспорту кисню кров'ю. При дослідженні вмісту MetHb в крові отруєних нітритом натрію тварин було відмічено достовірне зростання його у 1,5 та 1,7 раза на 1 і 4-ту доби порівняно з контролем. На 7-му добу вміст MetHb дещо знизився, порівняно з попереднім показником, на 16 %, а на 14-ту добу – на 21,4 % відносно контрольної групи тварин. Встановлено також, що за дії на організм нітриту натрію значних змін зазнає АОС. Так, вміст Г-SH у крові на 1, 4, 7 і 14-ту доби експерименту достовірно зменшувався відповідно на 32,4; 38,7; 25,7 і 18,0 % відносно контролю. Дослідження активності глутатіонпероксидази показало достовірне зниження в усі терміни спостереження – у 1,6; 1,8; 1,3 та 1,1 раза. Активність ГР також достовірно знижувалася протягом 1, 4, 7 та 14-ї діб експерименту на 27,3; 32,1; 16,4 і 10,3 %. Встановлено також, що найбільш виражені зміни досліджуваних показників спостерігалися на 4-ту добу досліджу.

Отже, гостре отруєння організму щурів нітритом натрію призводить до посиленого метгемоглобіноутворення, активації вільнорадикальних реакцій та істотного зниження антиоксидантного захисту. Детальне та всестороннє вивчення цих процесів сприятиме діагностиці даної патології і розробці оптимальної корекції та профілактики токсичних уражень печінки.

ЗАСТОСУВАННЯ ГРУМІНГ-ТЕСТУ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАНУ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГОНАД

©Д.Ю. Кустов

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Одним із найважливіших завдань сучасної фізіології є вивчення змін, що виникають в організмі при гормональній дизрегуляції. Комплекс вегето-судинних, обмінно-ендокринних і психоемоційних порушень, викликаних ендокринопатією, приводить до значного погіршення якості життя. У зв'язку з цим, особливого значення набуває пошук найчутливіших фізіологічних тестів, здатних виявляти відхилення нейроендокринної системи від норми на ранніх етапах формування патології. Грумінг у гризунів є надзвичайно поширеною формою поведінки, що виконує в організмі ряд важливих прямих біологічних функцій – догляд за шкірою і шерстю, терморегуляцію, розподіл хімічних речовин тощо. Крім цього, грумінг часто зустрічається у гризунів як важливий елемент поведінки в природних умовах – своєрідний ритуал з певною послідовністю поведінкових патернів. Останнім часом інтерес дослідників до грумінгу значно зріс. Було встановлено, що грумінг є стрес-залежною, емоційно

лабільною реакцією, що свідчить про нейрогуморальні зміни в організмі. В даний час не викликає сумніву той факт, що статеві гормони істотно впливають на формування психічного статусу, емоцій, пам'яті і поведінки. При цьому коливання рівня цих гормонів в організмі, обумовлені ендо- або екзогенними причинами, здатні викликати глибокі зміни в діяльності головного мозку і окремих його структур, що приводять до порушення вищих психічних функцій. Показано, що передменструальний, клімактеричний і посткастраційний синдроми у жінок супроводжуються погіршенням пам'яті, зниженням здатності концентрувати увагу, підвищеною емоційністю і сильною депресією. Проте при початкових стадіях змін гормонального балансу розлади вищої нервової діяльності (ВНД) менш виражені. Вони важко діагностуються і їх поширеність є значно вищою. Тому актуальним є пошук поведінкових тестів, найчутливіших до коливань рівня статевих гормонів у крові. Прикладом таких тестів у

тварин є грумінг. Мета даної роботи полягала у дослідженні показників грумінгу у щурів із сформованим гонаддефіцитним станом, а також після гормональної або трансплантаційної його корекції, та визначенні адекватності використання грумінг-тестів при вивченні патології гонад. У досліджах брали участь статево-зрілі самки і самці білих щурів, яким здійснювали відповідну гонадектомію. Надалі самкам проводили замісну гормональну терапію (ЗГТ) або ж ало- і ксе-нотрансплантацію культури тканини яєчників, а сам-

цям вводили ембріональні стовбурові клітини (ЕСК). На всіх етапах експерименту контролювався рівень статевих гормонів в крові. За наслідками досліджень зроблений висновок про більшу ефективність варіантів трансплантаційної корекції гонаддефіцитного стану порівняно зі ЗГТ. Грумінг-тест виявився чутливим до змін гормонального балансу на ранніх стадіях формування патології і до застосованих способів її корекції, що робить можливим його використання для оцінки стану нейроендокринної системи.

ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ХОЛІНЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ СЕРЦЯ СТАРИХ ЩУРІВ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ

©А.А. Лепякво, М.Р. Хара

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Відсоток людей похилого і старечого віку в переважній більшості країн світу невпинно зростає. При цьому більшість людей похилого віку складають жінки. В усьому світі серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності, причому в багатьох країнах від серцево-судинних захворювань вмирає більше жінок, ніж чоловіків. Істотним значенням для глобального зниження частоти серцево-судинних захворювань, окрім макроекономічних і популяційних підходів, доказової медицини, вважається індивідуальний підхід до визначення патогенетичних механізмів розвитку та, як наслідок цього, і до вдосконалення діагностики і лікування кожного пацієнта. Важливо зазначити, що розвитку змін в серці та судинах при патології передують зміни функціональні, які, зокрема, відображають стан стрес-лімітуючих систем, до яких належить холінергічна. Порушення балансу в системі нейрогуморальної регуляції призводить до дезадаптації та поглиблює наслідки стресу. Метою досліджень було вивчення гендерних особливостей реакцій холінорецепторів міокарда старих щурів на рефлекторні впливи при некротичному пошкодженні. В експерименті на старих (18-24 місяці) різностатевих щурах лінії Вістар моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) шляхом введення адреналіну (1 мг/кг). Реакцію холінорецепторів оцінювали за інтенсивністю брадикардії, яка виникала при введенні в кров ацетилхоліну та подразненні блукаючих нервів (БН) на 1 та 24 год після введення адреналіну. Встановили, що розвиток АПМ у старих самців не викликав змін реакції серця на подразнення БН. Інтенсивність брадикардії при введенні АХ на 1 і 24 год АПМ зростала. У старих самок достовірно зростала лише чутливість до подразнення БН. Відсутність динаміки показників, що відображали реакцію серця старих самок на введення АХ, свідчить про інертність постсинаптичних холінорецепторів кардіоміоцитів. Реалізація кардіонекро-

зогенного ефекту адреналіну через активацію ПОЛ має більш негативні наслідки у серці старих самок, про що свідчили інтенсивніше нагромадження продуктів ліпопероксидації та депресія системи антиоксидантів. Враховуючи те, що метаболіти адреналіну самі по собі є токсичними продуктами (адренохром), які провокують пошкодження мембран, а також активують ПОЛ, зменшення активності ферментів АОС є негативним явищем. Особливе значення тут відводиться каталазі, яка відповідає за захист СОД від пошкодження шляхом інактивації надміру утворених агресивних перекисних метаболітів. В даному випадку суттєвішу, ніж у самців, депресію СОД у старих самок можна пояснити недостатньою активністю КАТ на етапі гіперадреналінемії (1 год АПМ), що мало наслідком інтенсивніше накопичення ДК і МДА. Встановлені факти є ще одним доказом важливої ролі жіночих статевих гормонів як антиоксидантів, адже саме їх дефіцит в умовах старіння жіночого організму може частково пояснити високу вразливість міокарда самок до негативного впливу адреналіну. Ця думка підтверджується дослідженнями, в яких показано, що розвиток АПМ в гонадектомованих дорослих самок характеризується суттєвою активацією ПОЛ. Проте проведення повної аналогії наслідків (за даними ПОЛ та стану АОС) дефіциту естрогенів в організмі гонадектомованих та старих тварин, самок зокрема, не є можливим. Доведено, що в гонадектомованих дорослих самок розвиток АПМ характеризується не лише нагромадженням продуктів ліпопероксидації, але й компенсаторним посиленням активності АОС (особливо СОД). За тими ж даними, гонадектомія самців взагалі не позначається на перебізі АПМ. В наших досліджах ми спостерігали недостатню реакцію АОС як у старих самців, так і в старих самок. Очевидно, за умов старіння маємо справу не тільки з дефіцитом статевих гормонів, але й з процесом виснаження захисних сил організму.

ХРОНОРИТМІЧНІ ПЕРЕБУДОВИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК СТАРИХ ЩУРІВ ЗА ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА СВІТЛОВОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ

©Ю.В. Ломакіна, В.П. Пішак, В.Г. Висоцька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

В наш час залишаються невивченими вікові аспекти циркадіанної організації функцій нирок за різних умов. Так, добовий ритм діурезу в тварин, яким створювали іммобілізаційний стрес на тлі гіпофункції ШЗ, істотно змінювався. Архітектоніка ритму сечовиділення мала інверсний характер щодо хронограм тварин, яких утримували за умов стандартного фотоперіоду та постійного освітлення. Батифазу ритму виявляли у період з 24.00 до 8.00 год, максимальні величини зміщувалися з 08.00 на 24.00 год щодо показника щурів, які перебували в гіперліюмінізованих умовах, і збігалися з такою в інтактній групі тварин. Основою виявлених змін хроноритмів діурезу було порушення процесів ультрафільтрації. Хроноритм швидкості клубочкової фільтрації набував монотонного характеру з акрофазою о 08.00 год і батифазою о 12.00 год. Привертало увагу різке підвищення рівня показника в усі досліджувані проміжки доби щодо інтактної групи тварин. Мезор ритму нижчий, ніж у інших груп порівняння, що свідчить про сумарний ефект іммобілізаційного стресу та епіфізарної гіпофункції. Підвищення швидкості клубочкової фільтрації спричинило вірогідне збільшення рівня відносної реабсорбції води щодо інтактної групи тварин, що врівноважувало гломеруло-тубулярні процеси. Архітектоніка ритму вказаного параметра інверсна щодо контрольної хронограми. Максимальні величини реєстрували о 24.00 год. Мезор ритму становив $98,8 \pm 0,07$ % і нижчий, ніж у тварин, яких утримували за світлової стимуляції. Амплітуда ритму підвищена. Це вказувало на потенціювальну дію гіпофункції ШЗ. Середньодобовий рівень концентрації креатиніну в плазмі крові вірогідно не змінювався стосовно такого у тварин з фізіологічною функцією ШЗ. Проте амплітуда ритму вища, ніж у контрольної групи тварин. Отже, у даному випадку повне освітлення не потенціювало ефекти іммобілі-

заційного стресу. Впродовж спостереження реєстрували перебудову ритму концентраційного індексу ендogenous креатиніну з порушенням його фазової структури. Мезор ритму знаходився на рівні $0,01 \pm 0,001$ од і нижчий, ніж у контролі, у тварин з гіпофункцією епіфіза. Поєднана дія іммобілізаційного стресу і гіпофункції пінеальної залози призвела до більш вираженого зниження рівня концентраційного індексу ендogenous креатиніну. Після 1-годинного знерухомлення щурів на тлі гіпофункції ШЗ реєстрували підвищення рівня концентрації іонів калію в сечі та їх екскреції порівняно як з інтактними тваринами, так і тваринами, яких стресували на тлі фізіологічної функції ШЗ. Зокрема, у досліджувані проміжки цей показник майже вдвічі перевищував контрольні дані. Оскільки середньодобовий рівень ритмів екскреції іонів калію і концентрації його в сечі наближався до такого у тварин, які перебували за умов постійного освітлення, можна припустити, що саме пригнічення синтезу мелатоніну є однією з причин, що зумовлює порушення механізмів калієвого гомеостазу. Перебудови хроноритмів екскреторної функції нирок супроводжувалися і підвищенням концентрації білка в сечі протягом доби. Мезор ритму становив $0,83 \pm 0,042$ мг% і перевищував на 20 %, а амплітуда майже втричі контрольні величини. Порівняно з іншими групами дослідних тварин рівень показника також залишався високим. Подібно змінювались хроноритми екскреції білка.

Отже, іммобілізаційний стрес на фоні тривалого світлового режиму суттєво змінює фазову структуру ритму. Стресування 1-годинним знерухомленням на тлі постійного освітлення (7 діб) викликало зниження середньодобового рівня ритму діурезу порівняно з тваринами, що перебували за умов семидобової світлової експозиції, більше як удвічі, так і стосовно інтактних тварин – на 42 %.

ВПЛИВ СУЛЕМОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА ВМІСТ КАЛЬЦІЮ В АОРТІ І КІСТКАХ ЩУРІВ

©Л.О. Лось, О.В. Атаман

Сумський державний університет, медичний інститут

Основною причиною смерті хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) є серцево-судинні захворювання, зумовлені розвитком склеротичних змін у кровоносних судинах. За даними епідеміологічних досліджень, ризик серцево-судинних ускладнень на фоні ХНН, особливо у тих, хто отримує гемодіаліз, є в 10 – 20 разів вищим за аналогічний показник у хворих без ХНН. Розвитку дистрофічних і склеротичних змін судинної стінки при ХНН сприяють відносно специфічні

для уремії фактори ризику: гіпертригліцеридемія, білково-енергетична недостатність, оксидативний стрес, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, гіпопротеїнемія, анемія, гіперпаратиреоїдизм, ендотеліальна дисфункція, порушення коагуляції, накопичення великої кількості вільних радикалів, розлади електrolітного балансу. Серед наведених факторів важливе місце посідають порушення фосфорно-кальцієвого обміну, виникнення яких пов'язують головним чином зі зміною

надходження кальцію з ефektorних органів (кісток, кишечника, нирок), унаслідок вторинного гіперпаратиреозу. Серед чинників, що викликають глибокі ураження нирок і розвиток ХНН, важливе місце посідають нефротоксичні отрути, зокрема дихлорид ртуті (сулема). З метою з'ясування впливу сулемової інтоксикації на розвиток кальцифікації судинної стінки було проведено дослідження вмісту кальцію в тканинах артерій і кісток щурів, яким одноразово внутрішньоочеревинно вводили сулему в дозі 4 мг/кг маси тіла. Зразки тканин, після їх висушування при температурі 95 °С до постійної ваги, окислювали концентрованою азотною кислотою до отримання прозорого розчину. Аналіз вмісту кальцію в пробах проводили на спектрофотометрі С-115-М в атомно-абсорбційному режимі. Статистичний аналіз одержаних даних здійснювали за допомогою стандартної комп'ютерної програми "Excel", достовірність міжгрупових відмінностей – за загальноприйнятим методом з використанням критерію Стюдента. Отримані результати свідчать, що за умов сулемової інтоксикації вміст кальцію в стінці аорти у тварин експериментальної групи збільшився на 97,7 % (з $1,009 \pm 0,083$ мг/г сухої речовини у контрольних тварин

до $1,995 \pm 0,114$ мг/г в експериментальних, $p < 0,001$), тоді як у кістках – навпаки, вміст кальцію зменшився на 28,8 % (з $173,75 \pm 19,56$ мг/г у контрольній групі до $123,67 \pm 4,58$ мг/г в експерименті, $p < 0,05$). Відомо, що порушення метаболізму кісткової тканини виявляють себе вже при незначному зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), коли гіперфосфатемію і збільшення продукції паратиреоїдного гормону ще не реєструють. При зменшенні ШКФ зменшується і екскреторна фракція кальцію у каналцях нирок та кишечника, внаслідок дефіциту 1,25-дигідроксихолекальциферолу. Додатково ХНН сприяє виникненню вторинного гіперпаратиреозу, що зумовлює резорбцію кісток. Все це призводить до вивільнення кальцію з кісток та прогресивного зменшення запасів кісткового кальцію.

Таким чином, отримані в нашій роботі дані свідчать про різнонаправлені зміни вмісту кальцію у кістках і кровоносних судинах за умов інтоксикації сулемою. Це може означати, що відбувається перерозподіл кальцію між кістковою тканиною та іншими структурами організму. Наслідком такого перерозподілу може бути, з одного боку, розвиток остеопорозу, а з другого – кальцифікація судинної стінки.

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У СТІНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХЛОРИДУ АЛЮМІНІЮ

©В.М. Мерецький, М.С. Гнатюк

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

На сьогодні значно зріс рівень забруднення навколишнього середовища. Неприятлива екологічна ситуація сприяє виникненню різноманітних захворювань, в тому числі шлунково-кишкового тракту. Однією із причин цього є забруднення токсичними хімічними сполуками, зокрема алюмінієм. Цей метал надходить у шлунково-кишковий тракт із їжею (особливо при готуванні в алюмінієвому посуді), водою, лікарськими препаратами. Мета дослідження полягає у вивченні в експерименті впливу хлориду алюмінію на морфологічний стан стінки тонкої кишки. Експеримент виконаний на 12 білих безпорідних щурах масою 230-280 г. Контролем слугували дванадцять інтактних тварин. Піддослідним тваринам в умовах кетамінового наркозу здійснювали серединну лапаротомію. У параартеріальні тканини брижових артерій однократно вводили судинозвужувальний препарат з

одночасним зрошенням водним розчином хлориду алюмінію. Через 7 днів повторно здійснювали внутрішньоочеревинне введення хлориду алюмінію в аналогічній дозі. Тварин виводили з експерименту через 14 днів після його початку. Гістологічно у стінці тонкої кишки виявлено стромальний набряк, розширені переповнені кров'ю судини, точкові периваскулярні крововиливи, посилена мезенхімальна реакція, спостерігаються дистрофічні та некробіотичні зміни епітеліоцитів, їх вогнищева десквамація, а також лімфо-плазмочитарна інфільтрація слизової, м'язової оболонки та підслизової основи.

Таким чином, наведені морфологічні зміни свідчать про наявність деструктивно-запальних та дистрофічних явищ, виражених судинних розладів, що вказують на суттєве токсичне ураження стінки тонкої кишки хлоридом алюмінію.

ВПЛИВ БАД "АЛЬФА+ОМЕГА" НА АКТИВНІСТЬ МАРКЕРІВ ЦИТОЛІЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГЕПАТИТАХ

©Х.Ю. Недошитко, О.С. Покотило

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Метаболізм та знешкодження ксенобіотиків, які потрапили в організм, відбувається в печінці, тому вона є основною мішенню пошкоджуючої дії токсичних речовин. Незважаючи на різноманітність етіологічних причин, пошкодження печінки проявляються типовими реакціями, а одним із основних механізмів їх виникнення є процес активації вільно-радикального окиснення. Активні метаболіти кисню, що утворюються в результаті біохімічних процесів, такі, як супероксидний аніон-радикал, синглетний кисень, гідроксильний радикал, мають високу реакційну здатність і спричиняють пошкодження на клітинному та субклітинному рівні. Дані пошкодження можна констатувати за допомогою визначення активності ключових маркерів цитолізу, а саме аланін- та аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ). Фармакотерапія гострих токсичних гепатитів належить до складних питань сучасної гематології, оскільки значні структурні і функціональні зміни печінкових клітин вимагають тривалого комплексного лікування. Оскільки пошук нових методів і засобів лікування хворих на токсичний гепатит продовжує залишатись актуальним, метою нашої роботи було дослідження активності АлАТ, АсАТ у плазмі крові білих щурів з токсичним гепатитом при задаванні їм біологічно активної добавки (БАД) "Альфа+омега". Досліди проведені на безпородних щурах-самках, які методом рандомізації розділені на 5 груп по 5 тварин в кожній: 1-ша група – інтактні тварини, 2-га – контрольні з підгострим етиловим гепатитом; 3-тя – тва-

рини із гострим тетрацикліновим гепатитом, викликаним на фоні підгострого алкогольного ураження печінки; 4-та – тварини із гострим тетрацикліновим гепатитом, викликаним на фоні підгострого алкогольного ураження печінки, яким вводили БАД "Альфа+омега" внутрішньошлунково з використанням зонда з розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла протягом 10 днів до моделювання медикаментозного гепатиту, 5-та – тварини із гострим тетрацикліновим гепатитом, викликаним на фоні підгострого алкогольного ураження печінки, яким вводили БАД "Альфа+омега" внутрішньошлунково з використанням зонда з розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла протягом 10 днів після моделювання медикаментозного гепатиту. Встановлено посилення явищ цитолізу гепатоцитів у тварин 2-ї та 3-ї дослідних груп, що проявлялось у підвищенні активності АсАТ відповідно в 1,36 та 1,45 і АлАТ відповідно в 1,31 та 1,47, порівняно з інтактними тваринами. При профілактичному застосуванні БАДу "Альфа+омега" у тварин 4-ї групи активність АсАТ і АлАТ знизилась відповідно на 12 % та 18 %, порівняно із тваринами 3-ї групи. Задавання БАД "Альфа+омега" тваринам 5-ї групи сприяло нормалізації активності АсАТ і АлАТ у їх плазмі крові. У них спостерігалось зниження показників на 21 % і 26 % по відношенню до тварин 3-ї групи. Отже, додавання БАД "Альфа+омега" з лікувальною метою білим щурам із токсичним гепатитом є більш ефективним щодо нормалізації активності маркерів цитолізу (АсАТ і АлАТ) в їх плазмі крові, ніж із профілактичною.

ВПЛИВ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРИТОМ НАТРІЮ НА МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ОРГАНІВ І ТКАНИН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

©Л.Я. Нечитайло, Г.М. Ерстенюк, І.Д. Сиротинська

Івано-Франківський державний медичний університет

На сьогодні одним із пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища є сполуки азоту, зокрема нітрати. Нераціональне застосування і порушення умов зберігання азотних добрив зумовлює зростання рівня нітратів в ґрунті, питній воді, сільськогосподарських культурах. Підвищення рівня забруднення джерел водопостачання сприяє тому, що значна кількість населення споживає воду з високим рівнем нітратів, що, у свою чергу, призводить до порушення гомеостазу. За таких умов важливим є дослідження хімічного складу живих організмів, особливо вмісту таких життєво необхідних елементів, як магній, мідь і цинк, та вмісту токсичного елемента – кадмію за інтоксикації нітритом натрію. Метою роботи було дослідження рівня цих елементів в організмі експериментальних тварин, інтоксикованих нітритом натрію. Експеримент проведено на

білих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Піддослідних тварин було поділено на дві групи: I – контрольна група (інтактні), яким вводили фізіологічний розчин, II – тваринам вводили нітрит натрію в дозі 1/10 LD₅₀ протягом 10-ти днів перорально. Збір матеріалу проводили на 1-шу, 14-ту, 28-му добу після завершення введення токсиканта. Концентрацію мікро- та макроелементів визначали в нирковій, серцевій тканинах, селезінці та печінці на атомно-абсорбційному спектрофотометрі. Порівняльний аналіз вмісту магнію в органах і тканинах інтоксикованих тварин з вмістом його в аналогічних органах і тканинах контрольної групи показує, що рівень магнію на 1-шу добу в нирковій та серцевій тканинах зростає в 10 і 16 разів, селезінці та печінці – 6 і 14 разів. Починаючи з 14-ї доби, вміст магнію в нирковій

та серцевій тканині і печінці зменшується, а до кінця експерименту має чітку спрямованість до норми. Аналізуючи вміст міді в органах та тканинах, можна відмітити зростання його в нирках на 1-шу добу у 1,8 раза, на 14-ту і 28-му – 2,5 раза. В селезінці і печінці вміст міді зростає в пізні періоди експерименту, найвищий рівень в серцевій тканині. Стосовно рівня цинку, то слід відмітити, що в печінці його рівень збільшується на 1-шу добу, але на 14-ту і 28-му нижчий, ніж в інтактних тварин. В нирковій тканині найвищий вміст цинку на 28-му добу, подібна закономірність спостерігається у селезінці і серцевій тканині. Дослідження важкого ме-

талу – кадмію показало, що вміст його в селезінці в динаміці інтоксикації збільшується у 3-4 рази. У нирковій і серцевій тканині, печінці зафіксовано найвищий рівень кадмію на 28-му добу. Таким чином, проведені нами дослідження показують, що в організмі експериментальних тварин, які тривалий час вживають питну воду з підвищеним вмістом нітриту натрію, спостерігається дисбаланс есенційних елементів магнію, міді, цинку; а також відбувається накопичення токсичного елемента – кадмію. Проблема антропогенної дії нітратів на хімічний склад живих організмів на сьогодні є актуальною і потребує подальшого дослідження.

ЗАЛЕЖНІСТЬ ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ВІД СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ ДІЇ ГОСТРОГО ЕМОЦІОНАЛЬНОГО СТРЕСУ

© О.Є. Омельченко

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", Полтава

Оксид азоту (NO) бере участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах і є одним із найважливіших медіаторів травної системи, який поряд з іншими регуляторами реалізує такі фізіологічні ефекти: вплив на стан слизового захисту й активність ферментів травлення шлунка та дванадцятипалої кишки, регуляцію кровообігу, перистальтику, екзокринну та паракринну секрецію [Wallace J.L. et al., 2000]. NO відіграє важливу роль у механізмах розвитку стрес-реакції та адаптації організму до стресу, входячи до складу стрес-лімітуючої системи [Мальшев І.Ю., Манухина Е.Б., 1998; Пшенникова М.Г., 2000]. Відомо, що дія стресорних чинників викликає зменшення кровотоку в стінці шлунка [Филаретова Л.П., 1995]. NO – один з ключових факторів, які регулюють шлунковий кровотік, та є потужним вазодилататором, що здатний обмежувати розлади гемоциркуляції при стресі [Северина І.С., 2002; Журавлева і соавт., 1997]. Зниження локальної продукції NO призводить до зменшення об'єму шлункового кровотоку та створює передумови для порушення цілісності слизової оболонки шлунка (СОШ) [Пшенникова М.Г. і соавт., 2001]. Мета даної роботи – дослідити взаємозв'язок мікроциркуляторних змін в СОШ з продукцією NO за умов гострого ЕС. Дослідження виконані на 28 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-220 г. При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). Природну модель гострого ЕС відтворювали за методом Г. Сельє [1960]. Контролем до групи стресованих щурів (n=14) слугували інтактні тварини (n=14). Евтаназію тварин здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг) шляхом

кровопускання. Збір тканин проводили через 2 години після завершення стресорного впливу. Для оцінки продукції NO досліджували рівень стабільних метаболітів (нітритів/нітратів) в гомогенаті СОШ з використанням реактиву Гриссу [Muhl H., 1994; Голиков П.П., Николаева Н.Ю., 2004]. Морфо- та стереометричну оцінку капілярного русла СОШ здійснювали методом "полів", враховували діаметр капілярів та їх кількість на одиницю площі [Автандилов Г.Г., 1996]. Отримані результати піддавали математико-статистичному аналізу з використанням критерію t Стьюдента. Нами встановлено, що сумарний вміст нітратів/нітритів у СОШ стресованих тварин був достовірно в 1,8 раза менший, ніж відповідний показник в контрольній групі. При цьому у стресованих щурів у СОШ спостерігалось зменшення в 1,5 раза діаметра капілярів та в 1,4 раза кількості капілярів на одиницю площі. Нерівномірний розподіл кровотоку у СОШ, де зосереджено до 70-75 % кровотоку, а в інших шарах – лише 25-30 % [Климов П.К., Барашкова Г.М., 1991], є морфологічною основою неоднакового ступеня ульцерогенного впливу гострого стресу. Отже, за умов зниження продукції NO в СОШ погіршувалася мікроциркуляція останньої, що обумовлює розвиток ішемії. Можливо, зміни гемоциркуляції пов'язані з гальмуванням NO-синтазної активності унаслідок стресорної активації синтезу глюкокортикоїдів [Nadaud S. et al., 1998; Lou Y.K. et al., 2001]. Крім того, відомо, що оксид азоту блокує вивільнення норадреналіну з симпатичних терміналей, тим самим обмежуючи адренергічні вазоконстрикторні впливи на СОШ [Пшенникова М.Г. і соавт., 2001].

Висновки. 1. Гострий ЕС супроводжується зменшенням вмісту сумарних метаболітів нітритів/нітратів у СОШ. 2. Зниження продукції NO за умов гострого стресу сприяє розладу гемоциркуляції у СОШ.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ АСПЕКТИ ТА ОКРЕМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

©Ю.М. Орел, Я.Я. Боднар, О.С. Орел, І.П. Крижан, Є.Ю. Москальчук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Визнано, що антропогенне навантаження на довколишнє середовище у багатьох регіонах нашої планети вже досягло рівня, що не лише загрожує здоров'ю населення, але й створює ризик для подальшого існування тут людської популяції. В Україні, особливо в містах, ці проблеми актуальні у зв'язку з надзвичайним забрудненням довкілля, що, в першу чергу, зумовлене хімічними викидами промисловості й транспорту. Одним з органів людини, що найбільш чутливі до стану оточуючого середовища і особливо хімічних впливів, є плацента. Під впливом ксенобіотиків у цьому провізорному органі виникають морфологічні та гістохімічні зміни, що призводить до розвитку плацентарної недостатності [Нечай О.С., 2003]. Оскільки визначальну роль в патогенезі плацентарної недостатності (ПН) відіграють гемоциркуляторні розлади [Головчак І. С., 2005], метою нашої роботи було вивчення структурно-просторової організації кровеносного русла органа при різних ступенях ПН за допомогою органометричного, рентгенангіографічного та мікроморфометричного методів. Об'єктом дослідження стали плаценти 58 жінок, у котрих на підставі клінічних даних та за результатами гістологічного дослідження посліду діагностовано відносну чи абсолютну форму ПН. З них 27 жінок були жителями міста Тернополя (населення 233 тис.), а 31 проживали у сільській місцевості. Контрольну групу склали плаценти 20 здорових породілей. Отримані результати дають підстави стверджувати, що макроморфометричними проявами абсолютної ПН є зменшення маси плаценти на 30,8 %, її площі – на 8,1 %, об'єму – на 12,1 %, а також зат-

римка розвитку плода за гіпотрофічним типом зі зменшенням маси тіла на 23,0 %, довжини тіла – на 6,2 %, окружності голови – на 7,1 %, окружності грудей – на 8,2 %. Морфофункціональним проявом ПН є збільшення опірності судинного русла плаценти, що виражається наростанням симетрії галузей магістральних і дрібних артерій на 5,43 % і 6,19 % при відносній недостатності плаценти та на 9,22 % і 11,54 % при абсолютній; посиленням звивистості цих судин; збільшенням ємності великих артерій в 1,77 раза при відносній плацентарній недостатності і в 2,76 раза при абсолютній; звуженням просвіту дрібних судин за рахунок гіпертонусу і потовщення їх стінок. Порівнюючи зміни в плацентах жінок з міста і з сільської місцевості, не виявлено суттєвих розбіжностей за органометричними параметрами. В той же час аналіз контрастних рентгенангіограм та результати мікроморфометрії плацентарних судин вказували на більш інтенсивний характер змін досліджуваних показників (наростання симетрії галузей і посилення звивистості артерій, збільшення ємності великих артерій) серед міських жителяток.

Отже, недостатність плаценти супроводжується структурно-просторовою і морфофункціональною перебудовою артеріального русла цього провізорного органа, при цьому вищеописані зміни мають адаптаційно-компенсаторний характер. В генезі плацентарної недостатності відіграє роль антропогенне навантаження на довколишнє середовище, зокрема одним з факторів ризику зазначеної патології є життя в умовах урбанізації.

КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

©С.В. Піщуліна

Центральна науково-дослідна лабораторія Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

Проблема травматичної хвороби (ТХ), її патогенезу і способів фармакологічної корекції залишається актуальною у зв'язку з високим рівнем летальності при важких, шокогенних травмах. Зміни, які відбуваються в гострому періоді ТХ, і на клітинному, і на системному рівні спочатку мають пристосувальний характер і направлені на оптимізацію функціонування організму в умовах пошкодження, але потім стають патологічними і сприяють декомпенсації. При критичних станах спостерігається синдром "low T₃-state". Тиреоїдні гормони мають велике значення в регуляції процесів життєдіяльності організму, впливають на розмноження, диференціацію тканин, метаболізм речовин. Основна їх функція – регуляція процесів об-

міну речовин, зокрема споживання кисню і використання енергетичних ресурсів в клітинах. Метою нашої роботи було вивчення корекції порушень функціонального стану тиреоїдної системи в гострому періоді ТХ. Дослідження виконане на 180 щурах-самцях лінії Вістар. Тварини були травмовані за моделлю Кеннона в модифікації Ю.М. Штихно. Через 3, 12, 24 та 48 години у тварин вимірювали параметри системної гемодинаміки методом тетраполярної імпедансної грудної реографії за допомогою реоплетизмографа РГ-2-01 і самописця Н 338/6. Радіоімунологічним методом з використанням наборів реактивів Immunotech (Франція) визначали вміст у крові тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), тироксину (Т₄) та трийодтироніну (Т₃).

Радіометричні дослідження проводили на лічильнику гамма-імпульсів "ГАММА-800" (КПО "Медапаратура", Україна). Для корекції низького рівня T_3 використовували комбінований препарат "Тиреокомб" з перших годин після травми. У контрольній групі (20 тварин) тиреокомб не використовували. Вже через 3 години з моменту травми було одержано значне збільшення рівнів ТТГ і T_4 . В той час як рівень T_3 знижувався, що обумовлено його переважно периферичним походженням в результаті дейодування T_4 у тканинах і свідчило про погіршення синтетичних процесів на клітинному рівні. Показники системної гемодинаміки у тварин, які отримували після травми тиреокомб, свідчили про покращення їх стану. В контрольній групі тварин спостерігалось значне зниження серцевого індексу та підвищення периферичного опору судин. Серцевий індекс є інтегративним показником кардіогемодинаміки, його зниження свідчить про зниження компенсаторних реакцій серця в умовах ТХ. В той же час підвищення судинного опору, направлене на підтримання артеріального тиску в межах необхідного, є недоцільним, оскільки значною мірою сприяє підвищенню преднавантаження та погіршує мікроциркуляцію. Тиреоїдні гормони, і більшою мірою T_3 , ніж

T_4 , мають антиоксидантні властивості. Падіння в крові концентрації T_3 сприяє інтенсифікації ліпопероксидації. Підвищення функціональної активності щитоподібної залози проявляється гіперкінетичним типом кровообігу із збільшенням частоти серцевих скорочень, ударного та хвилинного об'ємів кровотоку та зниженням питомого периферичного опору судин, що і було відмічено у тварин, які отримували тиреокомб після травми. Малі дози тиреоїдних гормонів сприяють стимуляції кардіогемодинаміки за рахунок збільшення антиоксидантного потенціалу серця. Тиреоїдні гормони збільшують потужність стрес-лімітуючих систем, тим самим обмежують функціональні і метаболічні порушення серця в умовах ТХ. Крім того, тиреоїдні гормони збільшують концентрацію Ca^{2+} в кардіоміоцитах. Антиоксидантна дія T_3 також обумовлена і активацією синтезу білків, антиоксидантних ферментів як на рівні транскрипції, так і на рівні трансляції. Таким чином, основою протекторного кардіального ефекту тиреоїдних гормонів в гострому періоді ТХ може бути як пряма дія – як антиоксиданти токоферольного типу, так і в результаті опосередкованої дії – шляхом стимуляції захисних систем клітин (антиоксидантних ферментів).

ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЇЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ, ЗАЛУЧЕНІСТЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ

©Л.Й. Плосканич, К.А. Посохова

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Досліджено патогенез ураження печінки при її ішемії-реперфузії (ІР) та вплив на його ланки попередників синтезу оксиду азоту L-аргініну та глутаргіну, неселективного блокатора конститутивної та індукбельної NOS N-нітро-L-аргініну та селективного інгібітору iNOS аміногуанідину. Вивчено процеси перекисного окислення ліпідів, активність і вміст компонентів антиоксидантної системи, функціонування мітохондріальних систем електронного транспорту у печінці на різних стадіях її ІР. Встановлено, що при ІР пошкодженні печінки (через 0,25, 1 і 24 год реперфузії після 30-хвилинної ішемії) відбувається зменшення вмісту стабільного метаболіту NO нітрит-аніону в гомогенатах печінки (відповідно на 21, 37 і 26 %) та сироватці крові (на 30, 60 і 40 %), активація процесів перекисного окиснення ліпідів, зменшення активності супероксиддисмутази та каталази на 45 і 29 % (через 0,25 год), 56 і 45 % (1 год), на 43 і 20 % (24 год), вмісту відновленого

глутатіону та активності сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази (на 57 і 24 % через 0,25 год, 43 і 22 % – 1 год, 44 і 20 % – 24 год) мітохондрій. Застосування прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну та, більшою мірою, аргініновмісного препарату глутаргіну сприяє відновленню показників системи прооксиданти-антиоксиданти, функціонального стану мітохондрій у печінці при її ІР, що відбувається на тлі зростання вмісту нітрит-аніону. Блокатори синтезу оксиду азоту (N-нітро-L-аргінін та аміногуанідин) сприяють поглибленню ІР ураження печінки, що проявляється подальшими зростанням процесів перекисного окиснення ліпідів, зниженням активності антиоксидантної системи та активності ферментів мітохондрій, зменшенням вмісту нітрит-аніону.

Таким чином, важливим патогенетичним моментом ішемічно-реперфузійного ураження печінки є пригнічення синтезу оксиду азоту.

ЕФЕКТИ ГОСТРОГО СТРЕСУ НА ІНФОРМАЦІЙНІ СКЛАДОВІ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ЙОГО ПАТОГЕННИМИ І САНОГЕННИМИ ЕФЕКТАМИ

©І.Л. Попович

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

Якщо перекласти перші рядки Євангелія від Івана із релігійної мови на наукову, отримаємо: "Первинною була Інформація, а Інформація у Світового Розуму була і Світовим Розумом була Інформація. Вона в Світового Розуму була первинною... Усе через Інформацію виникло... Інформація стала тілом". Існує низка способів кількісної оцінки інформаційної складової живої системи. Обчислюючи ентропію, в експерименті на щурах нами виявлено постстресорні негентропійні зміни імуну(I)- і лейкоцитограм (Л) та проентропійні зміни сплено(С)- і тимоциторам (Т). Ми інтерпретуємо зменшення ентропії Л як активацію нейрогормональних адаптивних систем. Зростання ж ентропії С і Т є ознакою мобілізації резервних захисних саногенетичних механізмів, обтяженої, проте, патологічним процесом, зокрема ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової шлунка. При цьому І крові залишається незмінною. Адаптоген, в даному випадку Нафтуса, вживана перед стресом, зумовлює більш повну стресорну мобілізацію структурних резервів імунних систем (селезінки і тимуса), що поєднується із негентропійними змінами І, а отже – підвищенням надійності функціонування імунітету – за збереження стресорних негентропійних змін Л, а отже – підвищення адаптаційних і компенсаторних можливостей. Майже аналогічний інтегральний ентропійний вплив чинить еталонний адаптоген женьшень. Обчислення спряження показників імунно-нейрогормонально-метаболічної морфо-функціональної надсистеми показало, що стрес підвищує напруження взаємодії елементів, тобто спричиняє значну десинхронізацію. Нафтуса відвертає її, а женьшень чинить навіть гіперсинхронізувальний ефект. Десинхронізувальний ефект стресу слід інтерпретувати як прояв декомпенсації регуляторних і морфо-функціональних систем, яка превентується Нафтусею, а під впливом женьшеню трансформується

ся у суперкомпенсацію. Згідно із концепцією Shannon і Суворових, єдиним універсальним критерієм оптимальності технічних енергоінформаційних структур і досконалості біологічних структур є максимум гармонії. Ідеально гармонізована система характеризується максимальною автокореляцією, тобто коли коефіцієнти кореляції між елементами всередині кластера рівні 1, в поєднанні із мінімальною взаємною кореляцією, тобто коли коефіцієнти кореляції між елементами різних кластерів рівні 0. Отже, міра гармонії як різниця між коефіцієнтами автокореляції і взаємної кореляції в ідеалі складає 1. В нашому експерименті міра гармонії обчислена на основі розширеної матриці факторних навантажень. Виявлено, що коефіцієнт автокореляції ρ у інтактних здорових щурів складає 0,86, а коефіцієнт взаємної кореляції r – 0,06. Отже, кількісна міра гармонії складає 0,8. Стрес чинить дизгармонізувальний ефект, а обидва адаптогени обмежують його дію. Важкість стресорних пошкоджень слизової шлунка тим вираженіша, чим менша міра гармонії, вище напруження взаємодії імунних і нейрогормонально-метаболічних показників та більша ентропія Т. Обидва адаптогени зводять нанівець стимуляційні і суттєво зменшують інгібіторні ефекти стресу, разом з тим, потенціюють його саногенні ефекти. Виявлено, що чим слабша синхронізація показників, тим вираженіші стимуляційні патогенні ефекти стресу. І навпаки, чим менша автокореляція, тим глибші інгібіторні патогенні ефекти стресу. Виразність саногенних ефектів стресу прямо детермінується ентропією імунної системи і мірою взаємної кореляції. Методом дискримінантного аналізу із 71 показника виділено 38, за сукупністю яких всі групи між собою значуще відрізняються. Нафтуса і женьшень відхиляють рух у інформаційному просторі стану тварин від інтактного до постстресового, але у різні сторони.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ – ПОРЯТУНОК ЧИ ЗАГРОЗА ЗДОРОВ'Ю?

©К.А. Посохова, О.М. Олещук

Державний фармакологічний центр МОЗ України, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

На сьогодні у світі використовують для лікування та профілактики захворювань людей 350 000 лікарських засобів (ЛЗ), в Україні – понад 20 тис. Кожен з них, поряд з основною, бажаною дією, може спричинити й негативні побічні ефекти, що зв'язане насамперед з його фармакодинамічними властивостями. Проте не всі побічні ефекти ЛЗ можуть проявитись при їх доклінічних дослідженнях. Тому саме лікар є

ключовою постаттю у належному використанні ЛЗ. З іншого боку, він може стати джерелом небезпеки при їх застосуванні. Відповідно до статистики США, з 3,5 млрд рецептів, які виписують лікарі у цій країні щорічно, помилковими є 280 млн, несуть серйозну небезпеку – 56 млн, а у понад 100 000 випадків наслідки лікування є фатальними. Навіть такий широко уживаний і, на переконання багатьох людей, абсолютно без-

печний препарат, як парацетамол, може становити загрозу. Споживачі ОТС-препаратів, які можуть бути придбані без рецептів, також недостатньо уважно підходять до їх застосування. Світова статистика свідчить, що лише кожна друга людина уважно читає інструкцію до препарату перед його вживанням. Зважаючи на вищевикладене, надзвичайно важливою є вчасна реєстрація всіх ПД ЛЗ в процесі їх клінічного застосування, що в Україні здійснюється вже понад 10 років під егідою Державного фармакологічного цент-

ру МОЗ. Аналіз карт спонтанних повідомлень про підозрювану побічну дію (ПД) ЛЗ (форма 137/о) у Тернопільській області за період 2000-2007 роки свідчить, що найчастіше ПД виникали при застосуванні ЛЗ, що впливають на серцево-судинну систему (20 % випадків), на нервову систему (16 %), протимікробних препаратів (16 %), процеси травлення та метаболізм (11 %). 40 % від усіх випадків ПД – алергічні реакції, 22 % – зміни з боку серцево-судинної системи, 20 % – ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту.

ВМІСТ СЕРОГЛІКОЇДІВ І СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ЗМІН

©М.С. Регеда, Н.Г. Семенців

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Як відомо, алергічні захворювання (АЗ) належать до найпоширеніших у світі. За даними дослідників, частота АЗ у різних країнах сягає 25-40 % від усього населення планети. Дана патологія призводить до негативних не тільки суто медичних, але й соціальних та економічних наслідків. Серед великої групи алергічних захворювань бронхолегеневої системи особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт. Проблема патогенезу, діагностики та лікування даного захворювання набула особливої гостроти і є однією з актуальних у сучасній алергології, пульмонології, профпатології, патофізіології та терапії. В доступній нам літературі немає жодних публікацій, які б стосувалися питань білкового обміну, зокрема вивчення вмісту сероглікоїдів та сечової кислоти в крові при алергічному альвеоліті. Тому метою нашого дослідження є вивчення вмісту сероглікоїдів та сечової кислоти в крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту (ЕАА), та після корекції ретаболілом. Дослідження проводились на 72 морських свинок. Були взяті 3 групи тварин. Перша (12) – інтактні морські свинки (контроль), друга (48) – тварини з ЕАА на 34, 44, 54, 64 доби захворювання. Третя група (12) – тварини із ЕАА, котрим проводили

корекцію ретаболілом. ЕАА відтворювали за методикою О.О. Орехова, Ю.А. Кирилова (1985). Сероглікоїди визначали турбідиметричним методом в сироватці крові за А.М. Горячковським (1998). Сечову кислоту вивчали спектрофотометричним методом Marimont (1965). Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента. На 34 добу результати досліджень показали, що вміст сечової кислоти в крові з ЕАА зростав до 24 %. Водночас рівень сероглікоїдів також зростав, але лише на 6 % порівняно з інтактними тваринами. Пізніше на 44 та 54 день ЕАА рівень сечової кислоти став вищим і становив відповідно 46 % і 133 %, а показник сероглікоїдів зріс до 72 % та 52 % порівняно з контролем. Вивчивши 64 добу експерименту, ми спостерігали зростання сечової кислоти до 166 %, а сероглікоїдів до 73 % порівняно з першою групою тварин. Після застосування ретаболілу, 5 % розчин якого вводили внутрішньом'язово в дозі 2 мг/кг маси тіла тварин, тричі через кожних 10 днів, з коригуючою метою, спостерігали падіння рівня сечової кислоти до 53 %, а сероглікоїдів до 11 % порівняно із нелікованими тваринами. Отримані результати досліджень свідчать про позитивний коригуючий вплив ретаболілу на окремі показники білкового обміну при ЕАА.

ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМУ ЦИТОЛІЗУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ У ДІТЕЙ

©Н.А. Рикало, І.І. Незгода, Т.М. Слободянюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Проблема хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) залишається актуальною як серед науковців, так і практичних лікарів усього світу, оскільки дана патологія не-

рідко ускладнюється цирозом печінки, гепатокарциномою, що може в окремих випадках призвести до смерті. До основних біохімічних синдромів ХВГ нале-

жать цитолітичний мезенхімально-запальний (імуно-запальний), холестатичний, метаболічної інтоксикації, гепатоприивний. Цитолітичний синдром розвивається внаслідок пошкодження клітин печінки різними чинниками – вірусними, токсичними, автоімунними – і полягає в підвищенні проникності мембран гепатоцитів, їх дистрофії чи некрозі. Цитолітичний синдром є показником активності патологічного процесу в печінці. Індикаторами цитолітичного синдрому є трансамінази АСТ і АЛТ, гамма-глутамілтранспептидаза, глутаматдегідрогеназа, сорбітолдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа. Для оцінки активності запального процесу основне значення надається активності АЛТ і АСТ. Діагностичне значення має співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт Де Рітиса (КДР)), яке ≤ 1 при запальному типі цитолізу, а ≥ 1 – при його некротичному типі. Для оцінки характеру пошкодження гепатоцитів слід враховувати, що АЛТ є цитоплазматичним ферментом, а АСТ – цитоплазматично-мітохондріальним [Діагностичне значення цитокінового профілю крові при хронічних гепатитах: Метод. рекомендації / Є.М. Нейко та співавт. – Ів.-Франківськ, 2003. – 22 с.]. Мета дослідження: вивчення біохімічних показників крові у дітей, хворих на ХВГВ і ХВГС, та проведення їх патогенетичного аналізу для оцінки цитолітичного синдрому. Проведено патогенетичний аналіз біохімічних показників крові 22 хворих на хронічні ВГ, які перебувають на диспансерному спостереженні та лікуванні в Міській клінічній дитячій інфекційній лікарні м. Вінниці з 2004 року по теперішній час. Клінічний діагноз ВГ був верифікований за допомогою виявлення специфічних маркерів: HBs-антигену та анти-HCV методом ІФА, ДНК HBV та РНК HCV методом ПЛР. Для

оцінки цитолітичного синдрому проводили біохімічне дослідження крові, а саме рівень активності трансаміназ (АЛТ та АСТ) з наступним підрахуванням КДР. Розподіл за клінічним діагнозом був таким: 16 дітей (72,7 %) перебували на диспансерному обліку з приводу ХВГС, 6 осіб (27,3 %) – ХВГВ. При цьому у 50,0 % випадків інфекційний процес знаходився у стадії реплікації вірусу, в іншій половині – у стадії інтеграції. При аналізі біохімічної картини крові у всіх хворих неодноразово відмічалось підвищення рівня трансаміназ. Максимально високий рівень АЛТ у дітей, хворих на ХВГВ, становив 5,0 ммоль/л·год, АСТ – 3,25 ммоль/л·год, при цьому середнє значення АЛТ складало $2,17 \pm 0,52$, АСТ – $0,67 \pm 0,23$ ммоль/л·год. У хворих на ХВГС АЛТ піднімалась до 2,8, АСТ – до 1,25 ммоль/л·год, середні показники склали $0,75 \pm 0,41$ та $0,40 \pm 0,12$ ммоль/л·год відповідно. При визначенні типу цитолітичного синдрому за допомогою КДР була встановлена його залежність від стадії інфекційного процесу. Зокрема у всіх хворих на ХВГС та у 66,7 % із ХВГВ, у яких інфекційний процес знаходився у стадії інтеграції вірусу, відбувався запальний тип цитолізу, оскільки КДР складав < 1 . При спостереженні за активністю трансаміназ в динаміці (протягом 1-4 років) у 7 із 8 хворих на ХВГС, у яких вірус перебував у стадії реплікації, КДР неодноразово перевищував 1, що свідчить про зміну запального типу цитолізу на некротичний.

Таким чином, проведений патогенетичний аналіз біохімічних показників крові у дітей із хронічними вірусними гепатитами показав переважання запального типу цитолізу у стадії інтеграції вірусу та приєднання некротичного компонента цитолізу у хворих, в яких вірус перебуває у стадії реплікації.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ, ВИКЛИКАНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ЗАСОБАМИ

© А.О. Різниченко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Побічна дія хіміопрепаратів, які застосовуються для лікування туберкульозу, реалізується шляхом виснаження ферментних систем та пошкодження біологічних мембран, що призводить до підвищеного апоптозу клітин. У цих випадках має місце порушення окисного фосфорилування, аеробних та анаеробних шляхів утворення енергії, інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Перекисне окиснення – процес утворення активних продуктів, вільних радикалів, гідроперекисів, перекисних радикалів. Пошкодjuвальній дії вільних радикалів і перемінних зв'язків протистоїть антиоксидантна система, яка складається із ферментативних і неферментативних ланцюгів. Антиоксиданти регулюють ступінь впливу продуктів перекисного окиснення у більшості метаболічних процесах, тобто це речовини різної хімічної природи, що здатні гальмувати або усувати окиснення органічних речовин. Для запобігання побічній дії протитуберкульозних препаратів першого ряду (ізоніазиду та рифампіцину) була вивчена протек-

торна дія вітчизняного препарату тіотриазоліну, щодо показників перекисного окиснення ліпідів в печінці та міокарді щурів. Мета дослідження – з'ясувати вплив метаболітного препарату тіотриазоліну на перебіг процесів перекисного окиснення ліпідів та стан показників антиоксидантного захисту в умовах інтоксикації протитуберкульозними препаратами ізоніазидом та рифампіцином. Активність ПОЛ оцінювали за рівнем первинних (дієнових кон'югатів (ДК)) та вторинних продуктів ліпопероксидації (малонового діальдегіду (МДА) при спонтанному та ферментативнозалежному ліпоперекисненні) у тканинах печінки та міокарда. Визначення здійснювали спектрофотометричним методом за загальноновизнаними методиками. Стан показників антиоксидантного захисту оцінювали за активностями супероксиддисмутази та каталази загальноновизнаними методиками. Встановлено, що ізоніазид та рифампіцин в токсичних дозах підвищують вміст первинних та вторинних продуктів ПОЛ (спонтанного і індукованого) в печінці та міо-

карді щурів. Тіотриазолін при попередньому введенні за умов спонтанної та індукованої ліпопероксидації викликає нормалізацію вмісту МДА та ДК. Протитуберкульозні засоби викликають зниження резервів системи антиоксидантного захисту, що проявляється зменшенням активності супероксиддисмутази та каталази в печінці та міокарді щурів. Тіотриазолін має захисну дію щодо ферментів антиоксидантного захисту.

Висновки. Доведений ушкоджуючий вплив протитуберкульозних препаратів у токсичних дозах, що реалізується шляхом активації перекисного окиснення ліпідів і супроводжується зниженням резервів системи антиоксидантного захисту. Виявлений захисний ефект тіотриазоліну щодо процесів ліпідоксидації та системи антиоксидантного захисту в печінці та міокарді щурів.

ГАЗОТРАНСПОРТНА ФУНКЦІЯ КРОВІ ПРИ ГОСТРІЙ ГІПОБАРИЧНІЙ ГІПОКСІЇ ТА ЇЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ

©О.В. Савельєва

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", Полтава

Вплив багатьох екстремальних факторів призводить до розвитку критичних станів і супроводжується гіпоксичним синдромом. В такому стані, особливо при ураженнях дихальної, серцево-судинної, видільної систем, зміни газотранспортної функції крові неминучі. Вони поглиблюють гіпоксію, повинні бути виявлені та кориговані, як можна раніше. В окремих випадках, коли екстремальний вплив передбачуваний, доцільними є запобіжні заходи (адаптація, фармакологічна профілактика). Відомо, що для лікування гіпоксичних станів призначають антигіпоксанти, механізм дії яких пов'язаний з активацією сукцинат-залежних процесів окиснення (мексидол, натрію оксибутират), але можливість їх профілактичного застосування при гіпоксії та вплив на гази крові вивчені недостатньо. Мета дослідження – вивчити газотранспортну функцію крові при гострій гіповбаричній гіпоксії та її експериментальній профілактиці антигіпоксантами сукцинат-залежної дії. Експерименти виконані на білих щурах самцях масою 150-200 г, яких було поділено на 4 групи: 1 – контроль (інтактні тварини); 2 – гостра гіпоксія; 3 – гостра гіпоксія з введенням мексидолу; 4 – гостра гіпоксія з введенням натрію оксибутирату. Гіповбаричну гіпоксію відтворювали за допомогою апарата Комовського, коли тварини протягом 15 хвилин знаходились за умов атмосферного тиску, що відповідає висоті 6000 м над рівнем моря. Мексидол (100 мг/кг) та натрію оксибутират (500 мг/кг) вводили щурам інтраперитонеально за 30 хвилин до початку гіпоксії. Через 60 хвилин після завершення гіпоксичного впливу вилучали кров із серця під кетаміновим наркозом. Зразки крові досліджували за допомогою газоаналізатора MEDICA Easy Stat. При цьому визначали парціальний тиск CO_2 ($p\text{CO}_2$), парціальний тиск O_2 ($p\text{O}_2$), сатурацію крові ($\% \text{SO}_2$), загальний вміст кисню (ctO_2),

альвеолярно-артеріальний градієнт ($A-a\text{DO}_2$), дихальний коефіцієнт (RI). Встановлено, що після гіпоксичного впливу $p\text{CO}_2$ в крові зростає в 1,7 раза, а $p\text{O}_2$ знижується в 3,4 раза порівняно з контролем. За цих умов $\% \text{SO}_2$, ctO_2 різко знижені. Водночас відбувається підвищення $A-a\text{DO}_2$ та RI. Це свідчить про погіршення транспорту кисню на фоні напруження дихальної функції. Запобіжне застосування мексидолу не поліпшує парціальний тиск CO_2 та O_2 порівняно з патологічним фоном. Під дією препарату $p\text{CO}_2$ в 2 рази перевищує умовну норму, а $p\text{O}_2$ в 3,6 раза нижчий за неї, тобто не відрізняється від патологічного фону. Зберігаються низькі значення $\% \text{SO}_2$, ctO_2 та відбувається подальше підвищення $A-a\text{DO}_2$ і RI. При профілактичному введенні натрію оксибутирату $p\text{CO}_2$ в 1,9 раза більший за показники інтактних тварин. В цій експериментальній групі $p\text{O}_2$ в 8,7 раза менший за норму та в 2,7 раза менший за аналогічний показник при гіпоксії без фармакологічної корекції. Решта параметрів газотранспортної функції крові відмінні від нормальних величин. Вони аналогічні до таких при застосуванні мексидолу.

Отже, введення мексидолу та натрію оксибутирату перед гострою гіповбаричною гіпоксією не попереджує порушень кисень-транспортної функції крові. Однакова спрямованість процесів під впливом обох препаратів потребує припустити, що вони є законними і пов'язані з тим, що відома антигіпоксична дія досліджених засобів, яка реалізується в тканинах на рівні мітохондрій, викликає інтенсивніше залучення кисню з крові до тканин навіть у порівнянні з патологічним фоном. Для підтвердження чи спростування цього припущення планується дослідити вплив на гази крові речовин, що мають вплив на інші ланки патогенезу гіпоксії.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОПІАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ НА ХОЛІНЕРГІЧНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЯ ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

©Г.С. Сатурська, М.Р. Хара

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Незважаючи на велику кількість досліджень патології серцево-судинної системи науковцями нашої країни і зарубіжжя, протягом останніх десятиліть продовжує спостерігатись тенденція до її зростання. Серед етіологічних чинників некротичних захворювань серця важливе місце займає хронічний стрес, що супроводжується стійкою активацією симпатно-адреналової системи та порушенням адаптаційних механізмів. Пошук та дослідження препаратів, що змінюють активність регуляторних впливів на міокард, враховуючи гендерні відмінності, є одним із шляхів вирішення проблеми профілактики та лікування найважчих ускладнень патології серця. Метою досліджень було встановлення закономірностей розвитку некротичного процесу в міокарді та холінергічної регуляції серцевої діяльності у тварин різної статі за зміненої активності опіатних рецепторів. Досліди провели на самцях і самках щурів (190-210 г). Моделювання адреналінового пошкодження міокарда (АПМ) проводили введенням адреналіну (1 мг/кг). Активатор опіатних рецепторів (ОР) даларгін (ДАЛ) і блокатор ОР налоксон (НАЛ) вводили за 30 хвилин до моделювання основної патології. Тварин досліджували на 1 та 24 год експерименту, що відповідає початку та піку некротичного процесу. При дослідженні вмісту ацетилхоліну у передсердях та шлуночках біологічним методом встановили, що ДАЛ в дозі 0,01 мг/кг викликає зростання вмісту холінергічного медіатора як у передсердях, так і в шлуночках у тварин обох статей, однак більшою мірою у самок щурів. При розвитку АПМ кількість медіатора зменшується і досягає рівня інтактних тварин. Введення НАЛ контрольним тваринам супроводжується збільшенням вмісту АХ у передсердях і шлуночках тварин різної

статі, проте менш вираженим, ніж при застосуванні ДАЛ. При порівнянні даного показника у тварин різної статі виявилось, що ступінь зростання вмісту медіатора був більшим також у самок. Розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі блокатора ОР супроводжувався зниженням вмісту АХ у передсердях вже на 1 год експерименту, а на 24 год АПМ кількість АХ у передсердях самок майже вдвічі була меншою, ніж у інтактних тварин, а у самців – у 3,9 раза меншою, ніж у групі інтактних самців. Вміст АХ у шлуночках, який відображає метаболічну функцію медіатора, також зменшився і був меншим, ніж у інтактних самців, у 3,3 раза, та у 5,1 раза у самок на 1 год АПМ. На цьому рівні вміст АХ у шлуночках утримувався до 24 год АПМ. Аналіз даних морфометричного дослідження міокарда шлуночків показав, що за застосування даларгіну кількість некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самок була на 44 % менша, ніж у самців, а на 24 год АПМ ця різниця становила 40 %. На тлі блокатора ОР НАЛ кількість некротичних процесів є дещо більшою, ніж при використанні активатора ОР ДАЛ, але не досягає рівня кількості некротичних процесів при АПМ без використання модуляторів ОР, що свідчить про кардіопротекторний ефект цих препаратів, який є більш вираженим у самок щурів. Порівнюючи вираженість кардіопротекторних впливів модуляторів ОР, помітно, що немає прямої залежності між кількістю некротичних процесів та показником смертності у відповідних групах тварин, що можна пояснити, згідно з даними літератури, наявністю антиаритмічного, антигіпоксичного, метаболічного, мембраностабілізуючого ефектів у активатора ОР, що забезпечує більший кардіопротекторний вплив ДАЛ за даних умов.

ЛІКУВАННЯ КІСТОЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК

©В.А. Слободянюк

ДУ Інститут урології АМН України, Київ

Серед захворювань нирок кістозні утворення займають одне з провідних місць. Частота їх виникнення, за даними різних авторів, залежить від віку. Частіше ця патологія виникає у хворих після 40-50 років, але нерідко кістозні ураження нирок відмічаються і у дітей. Останнім часом частота виявлення кіст нирок значно зросла, що пов'язано із застосуванням таких сучасних методів діагностики, як ультрасонографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія. Щодо лікування кіст нирок, то на сьогодні існують різні підходи. Одні автори вважають, що кісти, які не супроводжуються ускладненнями, не потребують втручання. За думкою інших, кісти мають тенденцію з часом збільшуватися,

тому необхідне їх видалення. Надійним методом лікування кіст нирок є відкрита операція, але в останні роки все ширше запроваджуються в клінічну практику перкутанні методи. В клініці Інституту урології АМН України в період з 2003 по 2007 рік перебувало на лікуванні 237 хворих з кістозними утвореннями нирок. Вік хворих складав від 15 до 76 років. За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії та урографії визначали розташування кіст, їх розмір та характер вмісту. У 123 хворих (52,0 %) була виявлена кіста лівої нирки, у 114 (48,0 %) – правої. У 194 (82,0 %) кісти локалізувалися в нижньому полюсі нирки, у 36 (15,0 %) – в середньому і у 7 (3 %) – у верхньому.

Розмір кіст складав від 5,0 до 15,0 см в діаметрі. Лікування з приводу кісти нирки було проведено всім хворим. Операції виконували на рентгеноурологічному столі "HYDRADGUST" (США) за допомогою ультразвукового апарата "SONOLINE VERSA-PRO" фірми "Siemens". Пункцію кісти виконували під ультразвуковим наведенням після поліпозиційного сканування нирки через поперекову ділянку та виявленого ехонегативного утворення. Хірург знаходив таке місце для пункції, при якому пункційний маркер-пунктир на УЗ-моніторі був направлений в центр рідинного утворення за найбільш коротким шляхом. З троакара видаляли мандрен і в порожнину кісти вставляли рентгеноконтрастний дренаж "pig-tail". З порожнини кісти видаляли вміст. Дренаж фіксували до шкіри. Аспірат і рідина, що витікала після пункції, направлялися на цитологічне дослідження. Всім хворим після пункції кісти проводилась кістографія. В жодному випадку не було затікання контрасту в паранефральну клітковину, а також контрастування чашково-мискової ділянки нирки. Після проведення кістографії в порожнину кісти вводили склерозуючу речовину – 96 % етанол. Об'єм склерозуючої речовини складав 20 мл,

експозиція – одна година. Після проведеної маніпуляції дренаж відкривали і залишали в такому стані одну добу. Інстиляції проводили щоденно протягом трьох діб. Всім хворим в післяопераційному періоді призначали антибактеріальну терапію. По закінченні введення склерозуючої речовини всім хворим було зроблено УЗД, при цьому в жодного з пацієнтів залишкової порожнини не було виявлено. Після УЗД всім хворим видаляли дренаж і наступного дня їх виписували додому. Ліжко-день складав $6 \pm 1,1$. Проведене цитологічне дослідження кістозного вмісту виявило в більшості випадків кістозний фон, елементи запалення, незмінні еритроцити, поодинокі, як правило, клітини ниркового епітелію з явищами дистрофії без ознак атипії. Проведене дослідження дозволяє зробити такі висновки: пункція з дренажуванням і поетапним склерозуванням є ефективним і малотравматичним методом лікування кіст нирок, що дозволяє уникнути травматичного відкритого хірургічного втручання; обов'язковими етапами пункційного лікування кіст нирок є: дренажування порожнини кісти, цитологічне дослідження аспірату, виконання кістографії, поетапне склерозування 96 % етанолом.

ОСНОВИ АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ

©В.М. Сокрут, О.С. Поважна, І.В. Зубенко, І.В. Терещенко, І.В. Пеклун, В.М. Попов

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Останнім часом в реабілітації широко розвивається напрям лікування багатьох хворобливих станів – гомотоксикологія. Фундатор гомотоксикології М. Рекевег дійшов висновку, що перебіг хвороб підкоряється певним закономірностям. Вони не ізольовані одна від одної (всі захворювання, що виникли, є слідством попередніх і готують ґрунт для розвитку подальших), тому для їх лікування необхідний одночасний вплив відразу на всі механізми, які підтримують захворювання. Таке можливе тільки при одночасному впливі декількох лікарських засобами. Як сировину Рекевег використовував компоненти рослинного, мінерального, тваринного походження, а також каталізатори, вітаміни, медіатори, вірусні і бактерійні токсини, ембріональні тканини здорових тварин. Препарати він виготовляв, використовуючи гомеопатичну технологію. Антигомотоксична терапія, нарівні з класичною гомеопатією, акупунктурою і мануальною терапією, зайняла одне з ведучих місць серед методів біологічної медицини. В основу розробленої нами медичної реабілітації встановлений принцип генетичної схильності (генетичного паспорту), в тому числі залежно від вегетативного статусу (ваготонія або симпатотонія через природжену щільність адренорецепторів тощо), який створює гомокінетичний фон для розвитку певного типу захворювань ("хто має згоріти у вогні, той у воді не потоне"). Встановлений взаємозв'язок захворювань з формою порушень гомеокінезу і реактивністю організму. Розроблений диференційований підхід у системному лікуванні. Медична

реабілітація не виключає використання антигомотоксичних препаратів, але з урахуванням форм порушень реактивності організму, вегетативного тону і гомеокінезу. Виникнення і розвиток захворювань, з точки зору гомотоксикології, завжди підкоряються певним закономірностям. Організм сприймає токсичні речовини, реагує на них, намагається вивести, а, у разі неможливості, депонує їх в певному місці. При накопиченні гомотоксинів і вичерпанні можливості депонування виникає імпрегнація, яка веде, в свою чергу, до дегенерації клітин, тканин і органів, новоутворень і смерті пацієнта. Захворювання розвиваються як біологічно доцільні захисні процеси проти ендогенних і екзогенних гомотоксинів. Здоров'я розглядається як виведення гомотоксинів. Закономірності розвитку захворювань складаються з фаз: екскреція – депо – дегенерація. Спочатку спостерігається посилення виведення токсинів (фаза екскреції). Потім організм запускає запальний процес (фаза запалення), який посилює обмін речовин і імунологічні реакції, активізує механізми скріплення, нейтралізації і виведення гомотоксинів. При дисбалансі утворення/надходження і виведення гомотоксинів останні нагромаджуються в гратах міжклітинного матриксу якого-небудь органа (фаза депонування). При цьому ключова ланка медичної реабілітації – диференційований підхід залежно від "вегетативного паспорту" і стану реактивності хворого. Головна мета медичної реабілітації і гомотоксикології – підтримка гомеокінезу через адаптацію.

КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ФІЗИЧНИМИ ЧИННИКАМИ

©В.М. Сокрут, О.С. Поважна, В.М. Попов, І.В. Пеклун, О.О. Ликов

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Серед безлічі патофізіологічних, патобіохімічних і патоморфологічних чинників і процесів, з яких складаються нозологічні форми захворювань, дисметаболічний синдром є не тільки типовим, але має універсальне значення у формуванні всіх без винятку хвороб. При дисметаболічному синдромі з ацидозом спостерігається високий рівень холестерину, серотоніну, вільних радикалів, катехоламінів та інших стрес-індукуючих гормонів; переважає невротичний синдром із збудженням і високим вмістом внутрішньоклітинного кальцію, позаклітинного натрію, гіперкаліємією, гіперкоагуляцією, синдромом імунопатії з гіпочутливістю, що сприяє судинному спазму й гіперреактивності організму. Дисметаболічний синдром з алкалозом спостерігається на фоні зниженої концентрації в крові холестерину, серотоніну, вільних радикалів, стрес-лімітуючих гормонів і низького рівня внутрішньоклітинного кальцію, гіпокаліємії, підвищеної кровоточивості, наявний невротичний синдром з депресією та алергічними реакціями, формується гіпореактивність організму. Типовими формами патології регіонарного кровообігу в цьому випадку є артеріальна і венозна гіперемія, що викликає стаз крові. Корекція метаболічних порушень повинна бути диференційованою і визначатися їх типом, компенсацією, електролітними порушеннями і клінічними проявами. При дисметаболічному синдромі з ацидозом показана седативна, релаксаційна, імунomodуюча терапія, оксигенація крові. Необхідно коригувати електролітний дисбаланс, у тому числі калієвий, магнієвий та зниження рівня ліпідів у крові.

Дисметаболічний синдром з алкалозом потребує, навпаки, адаптаційних заходів, гіпоксикації, десенсибілізації. Патогенетично обґрунтованим є підвищення вмісту ліпідів, холестерину, жирних кислот у крові. Впливи фізичними чинниками при дисметаболічному синдромі спрямовані на оптимізацію реактивності організму, виведення ксенобіотиків, корекцію мікроциркуляції, порушень рН середовища і, значною мірою, визначаються початковим станом організму і типом метаболічних порушень. Дезінтоксикаційні заходи здійснюють через активацію метаболізму і поліпшення кровообігу в печінці, підвищення виділення шкідливих речовин через нирки, кишечник, шкіру і легені. Впливи фізичними чинниками при дисметаболічному синдромі з ацидозом спрямовані передусім на корекцію жирового обміну і зниження рівня жирних кислот і холестерину в крові. Починають з організації правильного харчування, збільшують енергетичну витрату. З методів фізіотерапії перевагу віддають зовнішнім водолікувальним процедурам, де провідним у механізмі дії є температурний компонент. Для стимуляції реактивності організму при дисметаболічному синдромі з алкалозом показане світлолікування: загальне УФО і лазеротерапія в поєднанні з йодо-електрофорезом на ділянку щитоподібної залози, гальванізацією "трусової" зони за Щербаком або вібраційним масажем попереку. Кінезотерапія спрямована на підвищення регуляторного впливу нервової системи і залоз внутрішньої секреції на стимуляцію обміну речовин, поліпшення функціонального стану основних систем організму.

ОСОБЛИВОСТІ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У СІМ'ЯНИКАХ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ВІДПРАЦЬОВАНОГО АВТОМОБІЛЬНОГО МАСЛА

©Н.В. Соловйова

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Нафтові масла, особливо відпрацьовані автомобільні, – екологічно шкідливий продукт (Губин С.В., 2005, Achuba I F.I., 2008). У літературі є дані про розвиток дисбалансу статевих гормонів при дії на організм відпрацьованого моторного масла (Dorsey A.S. et al., 1997). Відома гонадотоксичність низки речовин, що як присадки додаються до автомобільних масел (особливо цинк, свинець, кадмій, молібден) (Akinloye O. et al., 2006, Khan A.T. et al., 2007). У той же час механізми токсичної дії цього продукту на чоловічу репродуктивну функцію вивчені недостатньо. Відсутні дані щодо змін енергетичного метаболізму у сім'яниках при тривалому надходженні в організм відпрацьованого моторного масла. Відомо, що стан біоенергетичних процесів значною мірою визначає інтенсивність сперматогенезу та функціональний стан сперміїв, що утворилися.

Метою дослідження було вивчення вмісту і співвідношення аденіннуклеотидів у сім'яниках білих щурів в умовах тривалого введення в організм відпрацьованого моторного масла (ВММ). Дослідження були проведені на 25 білих щурах-самцях лінії Вістар у таких серіях дослідів: перша серія – інтактні тварини; друга, третя та четверта серії – після інтрагастрального введення відпрацьованого автомобільного масла (500 мг/кг маси на добу) відповідно протягом 2-х тижнів, 1-го та 3-х місяців. Для введення тваринам використовували суміш автомобільного масла, що міститься у 1000 відпрацьованих фільтрів. Енергетичний обмін у сім'яниках оцінювали за вмістом і співвідношенням аденіннуклеотидів. Вміст аденозинтрифосфату (АТФ) визначали за методом Beutler (1975), в основі якого знаходиться вимірювання оптичної густини реагуючих

речовин, яка пропорційна вмісту АТФ у пробі. Вміст аденозинди- та монофосфату (АДФ і АМФ) оцінювали за методом Jaworeck et al. (1974) в одній пробі за допомогою сполучених реакцій. Енергетичний потенціал розраховували за формулою Atkinson (1968). На 30 добу після початку введення в організм білих щурів ВММ відмічається істотне зниження концентрації АТФ і енергетичного потенціалу, вміст АМФ зростає, що свідчить про обмеження активності ресинтезу АТФ у тканинах сім'яників. Така тенденція наростає при подальшому введенні ВММ. На 30 добу спостерігається зменшення вмісту АТФ, суми аденіннуклеотидів, енергетичного потенціалу. Вміст АМФ зростає. Таким чином, тривале введення в організм ВММ справляє інгібуєчий вплив

на енергетичний метаболізм у сім'яниках тварин, що може бути пов'язане як з дією пероксидів, низькомолекулярних і високомолекулярних кислот, фенолів, спиртів, альдегідів, конденсованих ароматичних вуглеводнів і асфальтено-смолистих речовин, що утворюються в автомобільних маслах за час їхньої експлуатації, так і з присутністю в ньому неорганічних сполук, що мають безпосередню або опосередковану токсичну дію на окиснювальне фосфорилування АДФ у мітохондріях клітин (свинець, кадмій, молібден тощо). Пригнічення енергетичного обміну в сім'яниках, на наш погляд, потрібно розцінювати як небезпечне через можливість істотного порушення сперматогенезу і функціонального стану спермій, що утворилися.

ВПЛИВ ГІСТИДИНАТУ МІДІ НА СТАН ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ЩУРІВ З АМАНІТА-ФАЛЛОЇДИНОВОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ

©О.М. Сопель, М.О. Кашуба, В.А. Кондратюк, Г.А. Крицька, Д.В. Козак, О.В. Лотоцька, Н.І. Рега, К.О. Пашко, О.М. Смачило, О.Я. Зятковська, Н.В. Флекей

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Зумовлені окиснювальним стресом конформаційні модифікації білків мембран проявляються зміною активності мембранозв'язаних ферментів, ефективності реалізації функцій білків-каналотворювачів, інтегральних білків, зниженням регуляторного впливу гормонів, медіаторів. Окиснена модифікація білків є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, виявлена при запальних процесах, атеросклерозі, ішемії серця, неврологічних захворюваннях, катарактогенезі. Згідно з даними літератури, у біологічних системах постійно утворюються продукти одноелектронного відновленого кисню (супероксидний аніон-радикал, пероксид водню, гідроксильний радикал), так звані активні форми кисню. Під дією різних несприятливих факторів на організм їх рівень змінюється і вони можуть спричинювати окиснювальну деструкцію не тільки ліпідів, а й білків. У доступній нам літературі ми не знайшли даних щодо вивчення подібних процесів при отруєнні блідою поганкою. Відсутність антидотної терапії отруєнь блідою поганкою зумовлює використання тільки патогенетичних і симптоматичних лікарських середників. У попередніх наших дослідженнях було встановлено, що в механізмах нефротоксичної дії аманіта-фаллоїдинового токсину важлива роль належить порушенням вільнорадикального окиснення, тому важливого значення набуває пошук нових середників з антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями. Основою для використання металокомплексу – гістидинату міді є дані літератури про амінокислоту гістидин, яка, циркулюючи в організмі, виконує роль "пастки" вільних радикалів, а її металокомплекси проявляють більш виражені антиоксидантні властивості. У результаті наших попередніх досліджень було виявлено, що аманіта-фаллоїдинові токсини викликають інтенсифікацію

не лише перекисного окиснення ліпідів, але й окиснювальну модифікацію білків плазми крові. Дані дослідження присвячено вивченню коригуючого впливу гістидинату міді на ступінь окиснювальної модифікації білків при дії отрути блідої поганки. Про ступінь ОМБ судили за вмістом альдегідо- та кетоніопохідних білків основного та нейтрального характеру. Введення ураженим тваринам гістидинату міді призводило до суттєвого зниження вмісту окиснених білків у всі години експерименту. Так, рівень альдегідо- та кетоніопохідних білків нейтрального характеру (ОМБ₃₇₀) у плазмі крові тварин, уражених аманіта-фаллоїдиновим токсином, через 6 год після введення токсину становив 2,16±0,06 моль/кг білка, через 24 год – 2,19±0,06 моль/кг білка, через 72 год – 2,06±0,07. Під впливом металокомплексу рівень ОМБ₃₇₀ зменшився вже через 6 год після введення токсину на 14,4 %, через 24 год – на 19,6 %, а через 72 год – на 22,3 % порівняно з нелікованими щурами у відповідний термін. Під дією гістидинату міді рівень альдегідо- та кетоніопохідних білків основного характеру (ОМБ₄₃₀) у плазмі крові уражених тварин також знижувався через 6, 24, 72 год після введення отрути (на 11,5 15,7 та 14,8 % відповідно).

Висновки. 1. Внаслідок активації вільнорадикальних процесів в плазмі крові тварин, отруєних токсином блідої поганки, зростає концентрація окисненомодифікованих білків з подальшим зниженням активності системи антиоксидантного захисту, особливо ферментів першого ряду, які здатні знешкоджувати активні форми кисню. 2. Гістидинат міді має здатність інгібувати активовані отрутою блідої поганки процеси вільнорадикального окиснення білків, про що свідчить зниження рівня окисненомодифікованих білків в плазмі крові тварин, яким проводилась корекція металокомплексом.

ПОРУШЕННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ПРОНИКНОСТІ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРА ПРИ КОНТУЗІЙНІЙ ВИБУХОВІЙ ШАХТНІЙ ТРАВМІ

©Ю.І. Стрельченко

Донецький національний медичний університет імені М. Горького

Вибухи на вугледобувних підприємствах щорічно забирають життя шахтарів і завдають значного збитку економіці країни. Надання медичної допомоги потерпілим від вибухової шахтної травми (ВШТ) залишається недостатньо ефективним, що обумовлено полікомпонентністю патогенезу ВШТ. Для вивчення церебральної гемодинаміки при контузійній ВШТ, що не обтяжена та обтяжена преморбідними чинниками шахтного середовища, був проведений експеримент на щурах. Дія преморбідних чинників і контузійна ВШТ моделювалися в спеціальному пристрої. Показники церебральної гемодинаміки визначалися реографічним методом. Проникність гематоенцефалічного бар'єра вивчалася за методом Фалька-Хілларпа. Контузійний компонент ВШТ викликає суттєві гемодинамічні порушення у піддослідному організмі. Відзначено підвищення периферичного та питомого периферичного опору судин мозку і зниження показників систолічного об'єму мозкового

кровообігу, церебрального та систолічного індексу мозкового кровообігу. Зміни параметрів церебральної гемодинаміки при контузії обумовлені як надмірною симпато-адреналовою реакцією організму, так і безпосереднім ураженням головного мозку ударною хвилею. Збереження хвилинного об'єму мозкового кровообігу при даному виді травми пов'язано у даному випадку з непроникністю гематоенцефалічного бар'єра для катехоламінів. Попередня дія чинників шахтного виробничого середовища при контузійному шахтному ураженні значно впливає на стан піддослідного організму та сприяє розвитку більш глибоких гемодинамічних порушень, ніж при необтяженому контузійному ураженні. Відбуваються розрив гематоенцефалічного бар'єра та підвищення його проникності майже в 5 разів відносно контролю. Знижується хвилинний об'єм мозкового кровообігу. Церебральний кровообіг набуває залежності від стану системного.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СТРЕСОРНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА

©Л.М. Тарасенко

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", Полтава

Серед неінфекційних захворювань, рівень яких підвищується, велику питому вагу складають хвороби системи травлення. Вирішальну роль у їх виникненні відіграє емоційний стрес (ЕС) [Березин Ф.Б. и соавт., 1998]. Важливо підкреслити, що емоційний стрес порушує багаторівневу систему регуляції метаболічних та фізіологічних процесів в організмі. Але вірогідність розвитку психосоматичних розладів та структурних і функціональних змін значною мірою залежить від особистісної реакції організму, тобто стійкості до ЕС. За останні роки при аналізі патогенетичних механізмів стресорних виразок слизової оболонки шлунка (СОШ) недостатньо враховують роль слизового гелю шлунка як захисного бар'єра, що виконує ряд важливих функцій, а саме: попереджає агресивну дію кислотно-пептичного фактора та здійснює селективний транспорт речовин із шлунка у кровотік і в протилежному напрямку. Унікальний секрет мукоїдних клітин характеризується складною будовою, але визначальну роль у захисній функції шлункового слизу відіграють білково-вуглеводні комплекси – глікопротеїни та протеоглікани. Мета даної роботи – узагальнити власні експериментальні дослідження, одержані за останні роки з проблеми органоспецифічних стресорних змін шлунка за умов гострого стресу залежно від стресостійкості організму.

На наш погляд, найбільш адекватним методичним підходом для обґрунтування механізмів розвитку стресорних виразок шлунка є оцінка структурно-функціональних змін органа у тварин з різним типом реагування. Дослідження виконані на статевозрілих щурах-самцях Вістар масою 150-220 г. Стресостійкість тварин визначали за методом "відкритого поля" з використанням нейро-етологічних показників та факторно-аналітичного методу [Маркель А.Л., Хусаинов Р.А., 1976; Майоров О.Ю., 1988]. На підставі індивідуальних значень досліджуваних показників тварин розподілили на стресонестійких, помірно стійких та найбільш стійких. У даній роботі узагальнені дослідження на двох крайніх типах реагування – стресонестійких та стресостійких щурах. У дослідях на моделях ЕС за О. Desiderato et al. [1974], Г. Сельє [1961] та на власній моделі пептичної виразки шлунка накопичені факти, які свідчать про те, що:

1. ЕС послаблює захисну функцію СОШ внаслідок підвищеного розпаду біополімерів слизового гелю – сіало- та фукозоглікопротеїнів, про що свідчить збільшення вмісту мономерів, що входять до їх складу, – N-ацетилнейрамінової кислоти та фукози, не зв'язаної з білком.

2. За умов гострого стресу у СОШ підсилюються процеси вільнорадикального окислення (підвищується

ся рівень ТБК-реактивності та знижується активність супероксиддисмутази і каталази), які є найбільш сильними модифікаторами біомембран.

3. Кислотоутворююча функція СОШ за умов ЕС знижується, що дає підстави вважати більш вагомим фактором ульцерогенезу при гострому стресі послаблення резистентності СОШ.

4. Ульцерогенний ефект стресу залежить від стресостійкості тварин. У щурів стресостійкого типу частота і особливо множинність та площа виразкових

уражень СОШ вища порівняно з відповідними показниками стресостійкого типу.

5. Показники зниження захисного бар'єра шлунка були більш значимими у тварин стресостійкого типу та змінювались паралельно із ступенем деструктивних змін СОШ.

Таким чином, проведені дослідження дають підстави стверджувати, що стресостійкість шлунка визначає стан слизового бар'єра. Зниження його захисної функції є одним із провідних патогенетичних механізмів стресорних виразок СОШ.

ВПЛИВ ТИРОКСИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЦНС

©В.П. Ткаченко, М.М. Головачов, В.В. Колдунов

Дніпропетровська державна медична академія

В ході проведеного експерименту відтворена модель експериментального гіпертиреозу. Експеримент проводився на 26 статевозрілих щурах лінії Вістар вагою 180-210 г. У дослідній групі тиреотоксикоз відтворювався протягом двох тижнів, починаючи з першого дня введення з кормом тироксину фірми Берлін-Хемі у дозі 50 мг/кг маси тіла з наступним збільшенням щоденної дози на 50 мг, закінчуючи дозою 700 мг/кг ваги. Вивчення вищої нервової діяльності проводилось за методом "відкрите поле" (Я. Буреш, 1991). Реєструвались такі показники, як рухова активність, дослідницька діяльність, емоційно-вегетативне реагування. В контрольній групі тварин найбільше значення цих показників відмічалось у перший день спостережень. У міру адаптації тварин в ході експерименту показники функціональної активності помітно зменшились (в середньому на 25 % на третій день досліду), а потім спостерігалось ще 25 % зниження на 5-й день. Під впливом тироксину у тварин відмічалось підвищення рухової активності і зниження дослідницької діяльності за кількістю стійок наприкінці експерименту, але відмічалось збільшення дослідницької діяльності за кількістю заглядувань в нірки наприкінці експерименту. Також наприкінці експерименту реєструвалось збільшення емоційно-вегетативного реагування. Рухова активність у тварин оцінювалась пересіченням квадратів. Максимальне значення, як в контролі, так і в дослідній групі, спостерігалось в перший день експерименту і досягало значення $15,52 \pm 0,01$ в досліді. На третій день досліду спостерігався ріст показників активності на 12,55 % в дослідній групі по відношенню до контролю. В кінці досліду рухова активність цих тварин перевищувала величину в контрольній групі на 14,82 % ($p < 0,05$). Дослідницька діяльність тварин реєструвалась за двома показниками: наявністю стійок і заглядуванням в нірки. Максимальне значення кількості стійок в контролі було в перший день досліду було $5,1 \pm 0,01$, поступово знижуючись до величини $2,29 \pm 0,019$ на третій день. Найбільш низький показник був на п'ятий день

– $1,71 \pm 0,01$. У дослідних тварин крива змін мала більш складний характер з двома шпильками активності. В перший день експерименту показник стійок був $3,18 \pm 0,019$, що на 39,82 % нижче показника контролю. На другий день експерименту спостерігалось $3,22 \pm 0,01$, що лише на 6,47 % було вище контролю. На третій день цей показник досяг максимального значення, перевищив на 47 % рівень контролю. В наступні дні він знижувався, і був нижче, ніж у контролі. За кількістю заглядувань в нірки також відмічалось зниження показників по відношенню до контрольної групи. В перший день цей показник на 25,36 % перевищував показник контрольної групи, на другий день – він був більше на 3,57 %, ніж контроль, на третій день – нижче на 21,33 % від контролю, на четвертий день – на 16,28 % вище. Наведені результати вивчення дослідницької функції ЦНС при гіпертиреозі свідчать про розлагодженість когнітивних здібностей центральної нервової системи. Дослідження емоційно-вегетативної сфери оцінювалось за кількістю болюсів та грумінгів. Кількість болюсів в перший день в обох групах була однаковою. В дослідній групі він підвищився на другий день на 92,31 %, на третій день – на 77,8 %, на п'ятий день – на 39,5 % по відношенню до контролю. Грумінг, який характеризує ступінь тривожності, був в перший день – $8,33 \pm 0,01$ у дослідній групі ($4,20 \pm 0,01$ – у контролі), другий день – відмічалось зниження показників в досліді на 18,4 %, на третій день показник у досліді підвищився на 45,66 %. В подальші терміни він коливався коло цих величин, перевищуючи в останній день досліду на 25,6 % рівень контролю, що свідчить про підвищення емоційно-вегетативного реагування нервової системи у тварин з гіпертиреозом.

Таким чином, проведені дослідження за методикою "відкритого поля" можуть послугувати основою для вивчення стану реакцій нервової системи в умовах експериментального гіпертиреозу і відповідають подібним клініко-фізіологічним проявам цієї патології у людини.

ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

©Т.І. Тюпка

Національний фармацевтичний університет, Харків

Набряк легень – одна з найбільш актуальних проблем медицини. Навіть в кращих клініках, оснащених найбільш сучасною апаратурою, смертність при розвитку набряку легень складає 45 %. Цим пояснюється великий інтерес вчених-медиків до вивчення механізмів розвитку цього стану і постійний пошук нових патогенетично обґрунтованих методів лікування. Однак в теперішній час багато сторін патогенезу набряку легень залишаються недостатньо вивченими, що пояснює невисоку ефективність застосованих методів лікування. Метою дослідження стало вивчення гемодинамічних порушень у хворих з набряком легень і ефективності застосування інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту енапу в комплексній терапії цього стану. Було досліджено 12 хворих з інфарктом міокарда, ускладненим набряком легень, у віці 58-76 років (середній вік 65,8±7,0 роки), 4 жінки і 8 чоловіків. Діагноз набряку легень підтверджений даними клінічних і рентгенологічних методів дослідження. Хворим дослідної групи (8 осіб) до загальноприйнятих заходів невідкладної допомоги додатково проводили внутрішньовенне введення 1 мл енапу (1,25 мг/мл еналаприлу) (KRKA, Slovenia). Центральну гемодинаміку вивчали за допомогою тетраполярної реографії на апараті РПГ 2-02 за методикою Кубичека у модифікації Ю.Т. Пушкаря. Дослідження проводили до і після лікування. Визначали такі показники: хвилинний об'єм крові (ХОК), серцевий індекс (СІ),

ударний індекс (УІ), загальний периферичний опір (ЗПО), систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА). Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стьюдента. У всіх хворих при першому дослідженні виявлені виражені порушення гемодинаміки великого та малого кола кровообігу, які полягали у підвищенні СТЛА, зменшенні ХОК, СІ, УІ, підвищенні ЗПО, що відповідало гіпокінетичному типу центральної гемодинаміки. Після проведеної терапії у хворих обох порівнювальних груп стан гемодинаміки покращився. Це виражалось у вірогідному збільшенні СІ, зниженні ЗПО і СТЛА. Найбільш виражений терапевтичний ефект був відмічений у хворих другої групи, яким вводили енап. Позитивні зміни полягали у збільшенні СІ (з 2,56±0,12 до 3,3±0,2 л/хв·м⁻²). Водночас спостерігали статистично вірогідне зниження середніх значень ЗПО з 2231±298 до 2085±345 дин/с·см⁻⁵ і СТЛА з 78,2±6,3 до 51,7±4,8 мм рт. ст. Покращення гемодинамічних показників супроводжувалося також позитивною динамікою клінічних симптомів.

Висновок. Введення енапу до комплексного лікування хворих з набряком легень сприяє зниженню ступеня легеневої гіпертензії і нормалізації центральної гемодинаміки, що виражається у зменшенні загального периферичного опору, зниженні систолічного тиску у легеневій артерії, а також збільшенні хвилинного об'єму крові, серцевого і ударного індексу.

ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ІШЕМІЇ ТА ПІСЛЯ РЕПЕРFUЗІЇ

©Т.М. Усачова, О.М. Бакурова, Б.Г. Борзенко, О.О. Верхова, О.В. Богатирьова

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Наслідком обмеження чи повного зупинення кровообігу в ділянці ішемії є розвиток гіпоксії, для якої характерно зменшення вмісту та утворення АТФ. Синтез АТФ шляхом анаеробного гліколізу в ішемічних умовах виявляється малоефективним. Одночасно з цим зростає інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що веде до порушення структури та функції мембран клітин. В тканинах, що зазнають кисневого голоду, починають переважати катаболічні процеси. При ішемії для відновлення енергетичних затрат, наприклад, міокарда, посилюється ліполіз, але, внаслідок гіпоксії, не відбувається повної утилізації вищих жирних кислот (ВЖК), що приводить до гіперліпідемії. Ряд авторів у своїх роботах показали, що гіперліпідемія є фактором ризику як при ішемії міокарда, так і при інсульті. Є літературні дані, що при ішемії міокарда посилюється розпад ліпідів, а при мозковій ішемії посилюється розпад пуринових нук-

леотидів. Метою нашої роботи було порівнювальне вивчення активності ферменту обміну пуринів – аденозиндезамінази (АДА), і вмісту малонового діальдегіду (МДА) – продукту ПОЛ при ішемії головного мозку як прикладу гіпоксії тканини з високими енергетичними витратами. Вивчена активність АДА та вміст МДА у венозній та артеріальній крові чоловіків 50-60 років, хворих на ішемічну хворобу головного мозку, до та після операції по видаленню атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Активність АДА визначалась спектрофотометрично, вміст МДА – за допомогою тіобарбітурової кислоти. У ході дослідження було встановлено достовірне збільшення активності АДА у венозній крові після операції (1,7±0,3 та 3,2±0,6 нмоль/хв/мг відповідно), що свідчить на користь інтенсивного розпаду пуринових нуклеотидів у тканині мозку. Також така зміна активності ферменту може говорити про посилення запальних процесів у пошкодженій

судині та нервовій тканині у перші хвилини після поновлення нормального кровообігу. Також можна говорити про посилення гіпоксії, оскільки був доведений прямий зв'язок між гіпоксією та запаленням. В артеріальній крові визначена зворотна динаміка зміни активності АДА ($7,5 \pm 0,8$ до $1,4 \pm 0,3$ нмоль/хв/мг після операції). Знижене значення активності ензиму в артеріальній крові після операції, можливо, говорить про зменшення розпаду пуринових нуклеотидів внаслідок посилення кровопостачання в організмі в цілому. Також зниження активності АДА може приводити до зменшення утворення продуктів розпаду пуринів, та, таким чином, зменшувати можливість синтезу шкідливих сполук кисню. Також відомо, що в умовах ішемії порушення обміну пуринових нуклеотидів супроводжується збільшенням утворення продуктів ПОЛ. Нами

було встановлено підвищення вмісту МДА у венозній ($13,1 \pm 1,6$ та $26,0 \pm 2,6$ мкмоль/мл) та артеріальній крові ($16,4 \pm 0,6$ та $18,9 \pm 0,6$ мкмоль/мл) після операції. Така зміна вмісту продукту ПОЛ, можливо, пов'язана з посиленням стану ішемії і пошкодження мембран нервових клітин на початку відновлення кровотоку, що підтверджується роботами інших авторів про так званий окислювальний стрес для тканин після реперфузії. Таким чином, нами встановлено зростання активності АДА та вмісту МДА після операції по видаленню атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Такі зміни метаболізму можуть свідчити про посилення запальних процесів та процесів ПОЛ у тканинах мозку, що може спричиняти ще більше шкоди стану хворих та бути передумовою для ретельного нагляду за хворими у післяопераційний період.

СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ВЖИВАННІ ВОДИ З РІЗНИМИ КОМБІНАЦІЯМИ ІОНІВ НАТРІЮ І КАДМІЮ

© Н.В. Флекей, В.А. Кондратюк, В.В. Лотоцький

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Надзвичайна токсичність кадмію для всіх видів живих організмів добре відома, як з літературних даних, так і з наших власних досліджень. Кадмій діє на багато біохімічних систем організму, володіє високою нефротоксичністю, гепатотоксичністю, що пов'язане зі здатністю депонуватися, особливо в кірковій речовині нирки, потенціює вихід кальцію з нефронів і гепатоцитів, що веде до падіння мембранного потенціалу. Ми вивчали ферменти внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту (АОЗ) – супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КА) і церулоплазмін (ЦП) в сироватці крові піддослідних тварин. Для оцінки системи визначали вміст у сироватці крові СОД. Одним з основних ферментів внутрішньоклітинного АОЗ, який каталізує дисмутацию супероксидних радикалів кисню і водню з утворенням перекисного водню і молекулярного кисню, є СОД. Індукцію СОД викликає підвищення концентрації O_2 і посилення перекисних процесів, що пов'язані з порушенням загальної гемодинаміки та мікроциркуляції, гіпоксією різного генезу, інтоксикаціями ендогенного і екзогенного характеру, запаленнями. Згідно з результатами проведених досліджень, при споживанні води з вмістом іонів натрію, активність СОД зростає паралельно кількості цих іонів. Активність СОД в сироватці крові білих щурів, при вживанні води з вмістом іонів натрію, була дещо нижча, ніж у тварин контрольної групи, відповідно, $2,05 \pm 0,82$ і $2,91 \pm 0,31$ ум.од./мг. При збільшенні концентрації іонів натрію у питній воді активність СОД зросла і становила вже 148 % порівняно з контролем. У групі тварин, що споживали воду з комбінацією натрію $20,0$ мг/дм³ і кадмію $0,2$ мг/дм³, активність СОД значно перевищувала контрольні величини і становила $6,19 \pm 2,23$ ум.од./мг. При збільшенні концентрації іонів натрію у питній воді до $200,0$ мг/дм³ активність СОД зросла більше ніж на 50 % порівняно з попередньою групою. Якщо порівнювати активність

СОД у білих щурів, що споживали питну воду з вмістом іонів натрію $20,0$ мг/дм³ і таку ж воду з вмістом іонів кадмію $0,2$ мг/дм³, то активність СОД зросла майже в 3,5 раза порівняно з контролем. При збільшенні концентрації натрію у питній воді до $200,0$ мг/дм³ з вмістом кадмію $0,2$ мг/дм³ активність СОД зросла майже у 2 рази і становила 181,7 %. Одержані зміни, вірогідно, пов'язані з підвищенням активності СОД і мають компенсаторний характер, пов'язаний з утворенням вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів, та змінами гемодинаміки й мікроциркуляції, гіпоксією різного генезу, або екзогенною інтоксикацією. Іони натрію мало впливали на активність КА. Активність КА під впливом натрію дещо підвищилась і становила ($0,23 \pm 0,08$) - ($0,35 \pm 0,07$) мкат·л⁻¹ проти ($0,21 \pm 0,03$) у контролі. При комбінованій дії іонів натрію і кадмію впродовж 30 діб концентрація КА статистично достовірно зменшилась до ($0,16 \pm 0,11$), ($0,13 \pm 0,015$) мкат·л⁻¹ і становила лише 76,2 і 52,4 % порівняно з контрольними величинами. Вплив іонів кадмію при вживанні води з вмістом іонів натрію $20,0$ мг/дм призвів до пригнічення активності КА більше ніж на 30 %. А при вживанні питної води з комбінацією іонів кадмію $0,2$ мг/дм³ і натрію $200,0$ мг/дм³ активність каталази становила лише 31,4 % в порівнянні, що свідчить про антагонізм кадмію на фоні вживання питної води з вмістом іонів натрію. Активність церулоплазміну у тварин, які вживали воду з вмістом іонів натрію в концентрації $20,0$ мг/дм³, становила ($9,46 \pm 1,38$) мг·л⁻¹ проти ($8,90 \pm 1,25$) мг·л⁻¹ у контрольних щурів. Збільшення натрію у питній воді до $200,0$ мг/дм³ викликає підвищення активності ЦП майже на 40,0 % . Одержані результати свідчать, що при надходженні в шлунок теплокровних тварин субтоксичних доз кадмію при вживанні води з концентраціями іонів натрію $200,0$ мг/дм³ токсична дія кадмію зростає.

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ ПРИ СИСТЕМНОМУ РЕПЕРFUЗІЙНОМУ СИНДРОМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©І.І. Фомочкіна

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь

Реперфузійний синдром є станом, що досить часто зустрічається в клінічній практиці і об'єднує ряд нозологій: локальний реперфузійний синдром (РС) – при інфаркті міокарда, системний РС – при синдромі тривалого здавлення (турнікетному шоці), проведенні операцій з використанням АІК або при тимчасовому виключенні частини тіла з системного кровообігу (аорто-стегнове біфуркаційне шунтування). В даний час існують неоднозначні уявлення про патогенетичні механізми формування реперфузійного синдрому, що, в свою чергу, ускладнює розробку принципів корекції його проявів. Вивчення механізмів реперфузійних розладів, розробка методів і засобів профілактики і лікування є одним із завдань сучасної медицини. На даний час є актуальним вивчення механізмів метаболических порушень в системах протеолізу і вільнорадикального окиснення ліпідів, в патогенезі реперфузійних розладів і обгрунтування патогенетичної доцільності застосування корвітину при станах, що супроводжуються формуванням РС на системному рівні, гіпоксичних пошкодженнях тканин. Експериментальні дослідження виконані на 200 щурах-самцях лінії Вістар, масою 180-200 г. Моделювання РС здійснювали шляхом накладання гумових джгутів на обидві задні кінцівки тварин на рівні пахової складки, з шириною перетискання тканин 2-3 мм протягом 6 год. Дослідження проводили через 3, 6 і 12 годин ревазуляризації. Вивчали протекторну дію корвітину, інгібітору протеїнази контрикалу і їх комбінації. Корвітин вводили в дозі 10 мг/кг маси тіла, розведений в 0,9 % розчині NaCl, з розрахунку 2 мг/кг, контрикал – в дозі 10 000 Атр ОД/кг маси, розведений в 0,9 % розчині NaCl, з розрахунку 10 мл/кг. Для вивчення процесів

протеолізу визначали: трипсиноподібну (ТПА), еластазоподібну (ЕПА), антитриптичну активність (АТА), рівень кислотостабільних інгібіторів (КСІ). Стан окиснювально-антиоксидантного гомеостазу оцінювали за концентрацією ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), пероксидазоподібної (ПА) і каталазоподібної (КА) активності, церулоплазміну (ЦП) і супероксиддисмутази (СОД). Дослідженнями встановлено, що моделювання системного РС супроводжувалося достовірним збільшенням активності протеолітичних ферментів – ТПА і ЕПА, разом із зниженням рівня інгібіторів протеїнази – АТА і КСІ. Системний РС приводив також до окиснювально-антиоксидантного дисбалансу: підвищення рівня ТБК-АП, зниження активності антиоксидантних ферментів – ЦП, СОД, КА, ПА. При РС спостерігався розвиток субкомпенсованого метаболічного ацидозу. Зміни біохімічних показників супроводжувалися порушенням ультраструктури міокарда (порушеннями кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла (МЦР), явищами набряку, деструкцією мітохондрій); легень (у вигляді інтрацелюлярного набряку, набухання мітохондрій, з проясненням матриксу і дезорієнтацією крист в більшості альвеолоцитів II типу). Використання в терапії корвітину призводить до зниження активності протеїнази і продуктів ПОЛ на тлі підвищення рівня їх інгібіторів, що сприяє поліпшенню гемодинамічних показників, надає виражену антиацидотичну дію, знижує інтенсивність мікроциркуляторних і деструктивних змін в органах. Одержані дані дозволяють припустити ефективність застосування корвітину в клініці при патології, що супроводжується розвитком ішемії-реперфузії на системному рівні.

ПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОРВІТИНУ, КОНТРИКАЛУ І ЇХ КОМБІНАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕСІ

©І.І. Фомочкіна, В.З. Харченко, А.В. Кубишкін, І.І. Фомочкін

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь

Проблема стресу і фармакологічної корекції його наслідків визнана одним з актуальних напрямів сучасної медицини. Нашими попередніми дослідженнями встановлена роль протеїнази-інгібіторної системи і вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРО) в патогенезі іммобілізаційного стресу (ІС). Були одержані такі дані: при 6-годинному ІС у білих щурів зростання активності протеолітичних ферментів нормалізувалося за рахунок високого рівня інгібіторів протеїнази, при цьому спостерігалось посилення інтенсивності процесів ВРО і зниження концентрації локальних антиоксидантних (АО) ферментів. При хронічному ІС, турні-

кетному шоці і комбінації стресових і реперфузійних розладів спостерігалось виснаження інгібіторного потенціалу, значне зростання активності протеїнази, зниження активності АО ферментів і неконтрольоване зростання вмісту продуктів ВРО в сироватці крові експериментальних тварин. Вимушена іммобілізація супроводжувалася зрушенням реакції крові в бік ацидозу, збільшенням дефіциту основ і зменшенням вмісту стандартних бікарбонатів. При хронічному ІС наростання ацидозу і дефіцит лужних резервів посилювалося, сягаючи максимальних величин при комбінованій дії. При ІС виявлено значні зміни ультра-

структури міокарда стресового характеру. В легенях спостерігалася дегрануляція тканинних базофілів, дезорієнтація крист мітохондрій, зміна структури мітохондрій, патологічні зміни всіх компонентів аерогематичного бар'єра, як найбільш важливої структури респіраторного відділу легень. У стінці шлунка виникала геморагічна інфільтрація за типом дрібноточкових крововиливів, розвиток інтрацелюлярного набряку. Стрессова реакція з боку печінки, порівняно з іншими органами, була менш виражена, а ультраструктурні зміни, які при цьому виникають, мали зворотний характер. Подальші експериментальні дослідження були спрямовані на корекцію метаболічних порушень при ІС у білих щурів шляхом превентивного введення контрикалу, корвітину і їх комбінації. Так, при ІС застосування контрикалу знижувало рівень протейназ, меншою мірою цьому сприяло застосування корвітину. Використання комбінації контрикалу і корвітину супроводжувалося більш вираженою, порівня-

но з ізолюваним застосуванням препаратів, позитивною динамікою протеолітичної активності сироватки крові. Корируючий вплив препаратів, що вивчаються, було відмічено і відносно підвищення інгібіторного потенціалу сироватки крові. Застосування корвітину при ІС викликало більш виражене зниження рівня ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) порівняно з контрикалом. Поєднане застосування контрикалу і корвітину було ефективнішим. Значення ТБК-АП при цьому наблизилися до значень інтактної групи. Посилення ВРО при ІС супроводжувалося зниженням активності власних АО систем. При цьому виникало значне зростання рівня локальних АО ферментів на тлі зниження церулоплазміну – основного антиоксиданту плазми.

Таким чином, при розвитку ІС превентивне поєднане застосування інгібіторів протеїназ і антиоксидантів нормалізувало активацію протеїназ-інгібіторної системи і ВРО, що дозволило нам рекомендувати їх як ефективні стреспротектори.

ТИРОЇДНИЙ СТАТУС, ЛІПІДНИЙ І ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ СПЕКТРИ ПЛАЗМИ ТА ФІЗИЧНА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

©О.Л. Фучко, А.Я. Бульба

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

Під спостереженням знаходилися 87 жінок віком від 23 до 53 років із гіперплазією щитоподібної залози, котрі лікувалися на курорті Трускавець. Об'єктом дослідження були параметри тироїдного статусу, ліпідного і електролітного спектра плазми та велоергометрії. Тестування проводили при поступленні та наприкінці курсу бальнеотерапії. Обстежений контингент було розділено на три групи – за скерованістю змін Т3 і Т4. Констатовано, що у 25 % жінок рівень Т3 підвищується із нижньої межі діапазону норми ($1,34 \pm 0,22$ нМ/л) до її середньої зони ($2,30 \pm 0,22$ нМ/л), тобто має місце активуючий тиротропний бальнеоефект (ТБЕ). У 60 % хворих аналогічний нижньопограничний рівень Т3 закономірно не змінюється ($1,26 \pm 0,08$ і $1,27 \pm 0,08$ нМ/л на початку і наприкінці відповідно), тобто ТБЕ квазінульовий. Натомість у 15 % обстежених має місце інгібуючий ТБЕ – зниження рівня Т3 від середньої зони норми ($2,06 \pm 0,22$ нМ/л) до нижньої ($1,46 \pm 0,20$ нМ/л). Інший тироїдний гормон – тироксин – проявляє, в принципі, таку ж динаміку. Початково підвищені рівні ТТГ знижувалися за активуючого ефекту від $5,2 \pm 0,7$ до $4,6 \pm 0,7$ мМО/л, за квазінульового – від $3,7 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,1$ мМО/л, за активуючого – від $4,0 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,3$ мМО/л. Вміст холестерину (ХС) в складі ЛП ДНЩ суттєво підвищений у всього контингенту обстежених жінок приблизно однаковою мірою і практично не підлягає бальнеотерапії, коливаючись в інтервалі $176 \div 148$ % середньої статевікової норми (ССВН). Рівень ХС ЛП НЩ за активуючого ТБЕ знижується від 90 до 76 % ССВН, а за інгібуючого ефекту спостерігається протилежна динаміка – підвищення від 82 до 88 % ССВН. Разом з тим, квазінульовий ТБЕ асоціюється із стабільним нормальним рівнем даного показника (102 % ССВН на початку і наприкінці

лікування). Стосовно ХС ЛП ВЩ виявлено, що активуючий ТБЕ супроводжується незначним підвищенням його рівня від 77 до 87 % ССВН, квазінульовий ефект характеризується стабільністю (81 % і 82 % ССВН відповідно), натомість інгібуючий ТБЕ асоціюється із несприятливою динамікою, хоч і в межах норми (зниження від 104 до 92 % ССВН). Рівень хлоридемії у всіх обстежених констатовано нормальним і стабільним – в діапазоні 94-99 % середньої норми (СН). Каліємія у жінок I і II груп теж стабільно нормальна, а в III групі – підвищується від 88 до 101 % СН. Натомість вміст калію в еритроцитах стабільно знижений (80-89 СН). Магніємія теж знижена у всіх групах і невіддєла бальнеотерапії (78-82 % СН). Нижньопограничний рівень кальціємії як за активуючого, так і за інгібуючого ТБЕ не змінюється, а за квазінульового – знижується до 81 % СН. Гіпофосфатемія за активуючого ТБЕ поглиблюється від 88 до 82 % СН, за квазінульового – рівень Рн стабільно нормальний (99 % СН), а за інгібуючого – знижується від 108 до 97 % СН. Вміст натрію в еритроцитах, початково підвищений у всіх жінок, продовжує зростати як за активуючого (від 140 до 152 % СН), так і за квазінульового (від 144 до 159 % СН) ТБЕ, натомість за інгібуючого ТБЕ – знижується від 155 до 126 % СН. При цьому вміст натрію в плазмі коливається в межах норми (96-112 %). Індекс фізичної працездатності, обчислений за реакцією ЧСС і систолічного АТ на стандартне велоергометричне навантаження ($1,5$ Вт/кг), за активуючого ТБЕ зростає (від 85 до 92 % СН), за квазінульового – залишається на рівні 93 % СН, а за інгібуючого – знижується (від 83 до 80 % СН). Цікаво, що динаміка реакції на навантаження $0,5$ Вт/кг дещо відчутніша: +9 %, -0,7 % і -11 % проти +8 %, +0,6 і -4 % проти навантаження $1,5$ Вт/кг.

ДО МЕТОДИКИ ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ЛЮДИНИ

© А.В. Хамініч*, Л.В. Романів**

*Міськрайонне територіальне медичне об'єднання, Ковель, **Національний університет ім. Ю. Федьковича, Чернівці

На сьогодні одним із найважливіших критеріїв ступеня ушкодження нирок та виявлення особливо прихованих порушень клубочкової фільтрації є визначення ниркового функціонального резерву (НФР). Функціональний нирковий резерв визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації. Абсолютні і відносні (величина приросту швидкості клубочкової фільтрації, виражена у відсотках по відношенню до її вихідних значень) величини НФР є цінними клінічними показниками і широко використовуються у практичній нефрології. НФР є дуже важливим діагностичним і прогностичним критерієм функціонального стану нирок при моніторингу діяльності донорської нирки, при діагностиці ренальних дисфункцій імунного і токсичного генезу, при оцінці фізіологічних особливостей еферентної ланки регуляції водно-сольового обміну при вагітності, а також при вивченні вікових особливостей нирок. Функціональний нирковий резерв відображає спроможність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на навантаження білком, амінокислотами, блокаторами кальцієвих каналів, допаміном тощо на 5-60 %. Класично раніше НФР досліджувався при харчових навантаженнях м'ясом. Як клінічний стандарт для навантаження використовувався білок м'яса із розрахунку 1,5 г/кг (5 г яловичини на кг маси тіла). Швидкість клубочкової фільтрації визначалась до навантаження та через 2 години після нього. Дана методика є недосконалою внаслідок її значної складності. Ми досліджували НФР шляхом проведення водного навантаження у кількості 0,5 % від маси тіла та сольового навантаження 0,5 % розчином хлориду натрію у кількості 0,5% від маси

тіла. В дослідженні брало участь 10 практично здорових (нефрологічно повністю здорових) добровольців. Спосіб діагностики НФР включає визначення зміни швидкості клубочкової фільтрації після водного та сольового навантаження, з обрахуванням ступеня збільшення у відсотках відносно розрахункової ШКФ в умовах спонтанного діурезу, та зіставлення отриманих показників. При досягненні відношення 30 % і вище ШКФ після водного та сольового навантаження відносно показника ШКФ при спонтанному діурезі діагностуємо присутній НФР. В результаті нашого дослідження ми виявили, що НФР при водному навантаженні був позитивним у 7-ми дослідних осіб і відповідно негативним у 3-х; при сольовому навантаженні відсутність НФР спостерігалась тільки в одній з 10-ти досліджуваних осіб, що вказує на наявність прихованої ниркової патології на доклінічному етапі на фоні практичного здоров'я і необхідності детальнішого дослідження функцій нирок у даних пацієнтів. У досліджуваних, де прослідковувалось включення НФР при водному навантаженні, НФР склав в середньому 150,3 % і відповідно при сольовому навантаженні – 328 %, тобто при сольовому навантаженні включення НФР спостерігається більш наочніше. На основі проведеного дослідження можна стверджувати про високу чутливість і точність механізмів включення систем регуляції водно-сольового обміну і в результаті визначення НФР, при проведенні водно-сольових навантажень в об'ємі 0,5 % від маси тіла. Використана нами методика визначення НФР є точною та доступнішою в технічному виконанні, ніж використання навантаження білком, може використовуватись в практичній та експериментальній медицині.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ КОМИ ТА СПОСІБ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

© М.Р. Хара, С.В. Дзига, Н.Я. Потіха, Р.С. Усинський

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Гіпоглікемічна кома є одним з найтяжчих та найпоширеніших ускладнень цукрового діабету. Провідним механізмом її розвитку є порушення енергетичного забезпечення нейронів внаслідок зниження концентрації глюкози в крові, що веде до порушення синтезу та використання АТФ ефекторними структурами. Несвоєчасна корекція гіпоглікемічної коми призводить до незворотного пошкодження нейронів головного мозку та смерті. Метою роботи було порівняння ефективності різних моделей відтворення та корекції гіпоглікемічної коми з подальшим використанням експерименту в умовах практично оріє-

нтованого навчання. Експерименти проведено на 20 білих статевозрілих мишах, попередньо розподілених на дві групи. Тварин першої групи утримували без їжі протягом 48 год без обмеження води, після чого їм вводили підшкірно інсулін Хумодар Р (ЗАТ "Індар") із розрахунку 10 ОД/кг. Тварини другої групи голодували 24 год з наступним введенням 5 ОД інсуліну незалежно від маси тіла. Хід експериментів фіксувався на відеокамеру для створення бази навчальних фільмів. Протягом експерименту спостерігали за станом тварин: змінами рухової активності, пози, кількістю та характером дихальних рухів, станом шерсті. Значну увагу

приділяли динаміці та інтенсивності змін життєдіяльності у тварин обох груп. При появі судомного синдрому мишам першої групи негайно вводили внутрішньоочеревинно розчин глюкози з розрахунку 0,5 мл на 10 г маси тіла 20 % розчину, усім тваринам другої групи – 1 мл 40 % розчину. На введення інсуліну тварини реагували змінами поведінкових реакцій, ослабленням реакції на звук, пошаченням дихання, блідістю шкіри, настовбурченням шерсті, змінами положення тіла (опущенням голови, прогинанням спини), підвищенням м'язового тону та появою екзофтальму. Згодом виникали ознаки слабого парезу кінцівок, ригідність хвоста. У 40 % тварин розвивались виражене пригнічення функцій ЦНС та параліч. Частина тварин (60 %) переходила в стан бурхливої рухової активності з появою різких тонічних судом. Проте більшість вказаних симптомів у тварин другої групи виникали швидше, інтенсивність їх була більш вираженою та тривалістю експерименту меншою. Так, перші прояви гіпоглікемії у вигляді загального занепокоєння, настовбурчення шерсті, прогинання спини у тварин другої групи з'являлись вже через 5-10 хв, тоді як у тварин першої гру-

пи час до появи перших ознак складав в середньому 10-15 хв. За умови введення більшої дози нерозведеного інсуліну (друга група тварин) швидше виникали судоми, які купувались протягом 2-3 хвилин після введення 40 % розчину глюкози. Відновлення стану тварин першої групи наступало повільніше, в середньому протягом 5-10 хвилин. В ході проведених експериментів жодна тварина не загинула.

Отже, обидві апробовані нами експериментальні моделі є придатними для використання у навчальному процесі та наукових дослідженнях з метою вивчення симптоматики та особливостей перебігу гіпоглікемічної коми в різних умовах. Виявлено певну перевагу використання офіційного розчину інсуліну короткої дії та офіційного розчину глюкози у поєднанні з меншою тривалістю попереднього голодування тварин (друга модель): зменшення часу на підготовку тварини до проведення експерименту, більша виразність та динаміка більшості симптомів гіпоглікемічної коми, а також швидше відновлення вихідного стану експериментальних тварин, що спрощує та пришвидшує виконання експерименту.

ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІЇ НА АВТОНОМНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ САМОК ЩУРІВ НА ТЛІ БЛОКАДИ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

©М.Р. Хара, В.Є. Пелих, А.М. Дорохіна

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Ключовим моментом між періодами з низькою та високою ймовірністю появи серцево-судинних захворювань у житті жінки є настання менопаузи. Це стосується і пацієнок, яким було проведено овари- та/чи гістеректомію. При цьому в останніх ризик виникнення інфаркту міокарда зростає в 2,7 раза порівняно з пременопаузальними жінками того ж віку та у 2,2 раза порівняно з жінками, у яких відмічалось природне настання менопаузи. Однією з найважливіших систем, що беруть участь у адаптації серця до пошкодження, є автономна нервова система (АНС). Проте не з'ясованим залишається питання ролі жіночих статевих гормонів у підтримці балансу парасимпатичної та симпатичної ланок АНС при застосуванні β -адреноблокаторів, що входять до переліку основних препаратів для лікування ішемічної хвороби серця. Метою нашого дослідження було вивчення впливу дефіциту жіночих статевих гормонів на АНС за умов розвитку некротичного процесу в міокарді. Дос-

ліди проводили на статевозрілих самках щурів лінії Вістар зі збереженими та видаленими гонадами, у яких моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) після попередньої блокади β -адренорецепторів тразикором. Стан АНС вивчали за даними ЧСС та показників кардіоінтервалографії. У гонадектомованих самок реалізація токсичного ефекту адреналіну відбувається на тлі інтенсивнішої, ніж у некастрованих особин, брадикардії, спричиненої тразикором (ЧСС була на 13,6 % меншою, ніж у некастрованих). Перебудова систем регуляції характеризується змінами активності адренергічної ланки АНС, зокрема, на 1 год АПМ – зменшенням, а на 24 год АПМ – збільшенням. Наслідком гонадектомії у самок є повна інертність холінергічної ланки АНС. Отже, можна стверджувати, що дефіцит жіночих статевих гормонів призводить до посилення токсичного впливу адреналіну на серце, незважаючи на застосування β -адреноблокатора тразикору.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТІВ У СУДИННІЙ СТІНЦІ ТА КІСТКОВІЙ ТКАНИНИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ D-ВІТАМІННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

© Я.В. Хижня, О.В. Атаман

Сумський державний університет, медичний інститут

У більшості розвинених країн перше місце серед причин захворюваності та смертності населення посідають хвороби серцево-судинної системи. Однією з найбільш поширених серед них є артеріосклероз та його ускладнення (інфаркт міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу, тромбоемболічні ускладнення тощо). Статистика свідчить, що тільки в Україні 60 % від загального показника смертності припадає на хвороби, пов'язані з первинним ураженням судинної стінки. У зв'язку з цим, дослідження механізмів розвитку дистрофічно-склеротичних уражень кровоносних судин та розробка ефективних засобів їх попередження і корекції є нагальною потребою сучасної теоретичної та практичної медицини. Обов'язковою умовою розв'язання зазначених завдань є поглиблення уявлень про суть і характер перебігу патологічних процесів у тканинах судинної стінки. Метою дослідження було визначення вмісту мікро- та макроелементів у судинній стінці у щурів за умов D-вітамінної інтоксикації. Дослідження виконано на 20 самицях віком 3-4 місяці масою від 100 до 150 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Досліди здійснювали відповідно до "Правил проведення робіт з експериментальними тваринами". Тварин було поділено на дві групи: інтактні щури (I) та дослідні (II), яким протягом 7 днів щодоби вводили вітамін D, у вигляді 0,125 % масляного розчину ергокальциферолу у шлунок через зонд з розрахунку 300 000 МО/кг. З 3-ї доби у щурів відмічалася втрата апетиту, зниження рухової активності. На 7 добу тварин забивали шляхом швидкої декапітації. Об'єктами вивчення були аорта та стегова кістка. Кровоносні судини та стегові кістки ретельно відсепарували від адвентиції та прилеглої сполучної тканини, відмивали від крові у фізіологічному розчині. Вміст макро- та мікроелементів (Ca, Mg, Cu, Mn) визначали на спектрофотометрі С-115-М-1. Увес

матеріал опрацьовано методами статистики з використанням критерію t-Стюдента та непараметричних методів (критерію Вілкоксона-Манна-Вітні). При дослідженні було виявлено збільшення у 8 разів Ca в судинній стінці у тварин дослідної групи порівняно з інтактними (4096 ± 27 мг/г проти 500 ± 8 мг/г, $p < 0,001$). Вміст Mg у тканинах аорти експериментальних щурів становив $21,9 \pm 1,9$ мг/г, що в 2 рази більше, ніж у тварин контрольної групи. Зменшення Cu у судинній стінці відзначалося у самиць, котрі отримували вітамін D, його рівень становив $1,62 \pm 0,08$ мг/г, проти $2,38 \pm 0,2$ мг/г в інтактних самиць ($p < 0,05$). Водночас вміст Mn у судинній стінці в інтактних тварин був вищий, ніж у експериментальних ($2,9 \pm 0,09$ мг/г проти $1,64 \pm 0,04$ мг/г, $p < 0,05$). Дослідження кісткової тканини показало, що вміст Ca у стеговій кістці дослідних щурів становив 5118 ± 282 мг/г, тимчасом як у контрольній групі – 4449 ± 38 мг/г, $p < 0,05$. Зменшення Mn у 7 разів відзначали у самиць, котрі отримували вітамін D ($0,33 \pm 0,08$ мг/г проти $2,82 \pm 0,04$ мг/г). Значне збільшення Ca у тканинах аорти за умов дії високих доз вітаміну D (300 000 МО/кг), можливо, пов'язане із активацією процесів всмоктування кальцію у тонкій кишці та стимуляцією резорбції кістки, яка на початковій стадії розвитку D-вітамінної інтоксикації має компенсаторний характер. Привертає до себе увагу зменшення показників вмісту міді та марганцю у судинній стінці та кістковій тканині експериментальних щурів, що може спричиняти зниження активності ферментів, до складу яких входять дані елементи (піруваткіназа, кобаламіноаденозилтрансфераза тощо). Це потребує подальшого вивчення.

Таким чином, за умов введення щурам високих доз вітаміну D (300 000 МО/кг) збільшення вмісту кальцію у тканинах судинної стінки може свідчити про розвиток дистрофічних змін у стінках кровоносних судин, що виявляють себе процесом кальцифікації.

ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЩУРІВ ЗА ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ КСЕНОБІОТИКІВ – ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НІТРИТУ НАТРІЮ

© Н.С. Хопта, Г.М. Ерстенюк

Івано-Франківський державний медичний університет

Україна належить до держав зі значним індустриальним потенціалом, а відповідно і техногенним навантаженням на довкілля. Забруднення ґрунтів, водної, атмосферного повітря сполуками важких металів і нітратами, надмірне використання мінеральних добрив та нітритів при виробництві продуктів харчування досягнуло рівня, що загрожує здоров'ю людини. Однак

маловивченими ще залишаються ефекти комбінованого впливу ксенобіотиків на живі системи, зокрема поєднана дія солей кадмію та нітритів на обмінні процеси в кістковій тканині. В зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення поєднаного впливу хлориду кадмію та нітриту натрію на рівень загального, іонізованого та зв'язаного кальцію в плазмі крові, вміст каль-

цію, магнію, цинку та купруму в кістковій тканині (стегнова кістка щурів), а також концентрацію магнію та фосфат-іонів плазми крові в динаміці інтоксикації. Експеримент проводили на білих щурах-самцях масою 180–220 г. Інтоксикацію здійснювали в дозі 1/10 LD₅₀ протягом 10 днів. Матеріал для дослідження забирали на 1-шу, 14-ту, 28-му добу після завершення введення токсикантів відповідно до положень Європейської конвенції (Страсбург, 1986). Вміст макро- та мікроелементів у кістковій тканині визначали атомно-абсорбційним методом, концентрацію кальцію, магнію та фосфат-іонів в плазмі крові – фотометрично за стандартними наборами реактивів фірм "Lachema" та "Філісіт Діагностика". Визначення рівня загального кальцію показало зростання його в плазмі крові на 1-шу і 14-ту добу з наступним зниженням на 28-му добу експерименту порівняно з інтактними тваринами. Подібна закономірність спостерігалась стосовно зв'язаного кальцію плазми. Концентрація іонізованого кальцію була підвищеною протягом всього періоду експерименту (на 5-20 %). В кістковій тканині вміст кальцію знижувався на 1-14-й день (3,6-4,2 %), а наприкінці експерименту спостерігалась тенденція

наближення до рівня інтактних тварин. Рівень неорганічного фосфату плазми крові інтоксикованих тварин протягом всього експерименту був істотно вищим, ніж у інтактній групі. Найвищих значень цей показник досягав на 1-шу добу після завершення введення токсикантів (збільшувався в 1,7 раза). Концентрація магнію в плазмі крові тварин, що зазнали впливу ксенобіотиків, знижувалась, а найнижчі значення фіксувались на 14-ту добу дослідження (в 1,9 раза). Вміст магнію в кістковій тканині також істотно відхилявся від показників контрольної групи тварин. Зокрема, рівень магнію на 1-шу добу зростав в 1,5 раза, а наприкінці експерименту (28-й день) знижувався в 1,3 раза порівняно з контролем. Дослідження динаміки вмісту в кістках мікроелементів цинку і купруму показало: на 1-й день їх рівень підвищується у 1,3 раза, на 14-й – знижується порівняно з інтактними тваринами в 1,3-1,9 раза, а в кінці експерименту знову зростає вище контрольних значень. Одержані дані вказують на істотні зміни показників кальцій-фосфатного обміну в умовах комбінованого впливу досліджуваних токсикантів, що обумовлює необхідність пошуку засобів корекції таких станів.

МЕТАБОЛІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАДХОДЖЕННІ ПЕСТИЦИДУ – 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

©Я.А. Цветкова

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

В останні роки все більш уваги приділяється проблемі забруднення навколишнього середовища. Значне місце серед екологічних забруднювачів займають засоби хімічного захисту сільськогосподарських культур – пестициди. Одним з найбільш поширених пестицидів є похідні 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти, а саме амінна сіль 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-ДА). При довготривалому контакті з токсикантом, особливо при порушенні техніки безпеки та недотриманні заходів індивідуального захисту, можуть виникати метаболічні та морфофункціональні зміни у різних органах та системах, у механізмах яких вудче місце займає активація вільнорадикального перекисного окислення (ВРПО) ліпідів. Метою даної роботи є вивчення тривалого впливу 2,4-ДА на організм експериментальних тварин. Дослід проводився на щурах-самцях лінії Вістар, яким протягом 30 діб внутрішньошлунково вводили пестицид 2,4-ДА у дозі 120 мг/кг. Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг ваги) шляхом забору крові з серця до його зупинки. Проведена оцінка загальносоматичних показників – ваги, стану шерсті, рухливості, біохімічні та морфологічні дослідження. В крові визначали показник спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ); рівень ВРПО оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів у крові та вмістом продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактивів) у тканинах печінки, мозку та сім'яників. У крові та тканинах

визначали активність антиоксидантних ферментів (АФ) – супероксиддисмутази (СОД), каталази, церулоплазміну. Також визначали вміст аскорбінової кислоти у тканинах печінки. Для морфологічних досліджень виготовляли напівтонкі зрізи та досліджували за допомогою мікроскопа МБІ-15. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стьюдента. Введення тваринам 2,4-ДА призвело до змін загальносоматичних та біохімічних показників, а саме: при тривалому впливі токсиканта в дослідних тварин спостерігалась тенденція до зниження ваги; шерсть втрачала блиск, помітно випадала. У щурів знизився апетит, відмічалась агресивність, загальмованість. За результатами біохімічних досліджень, спостерігалась активізація процесів ВРПО ліпідів у крові та тканинах печінки, мозку та сім'яників, зростання СГЕ, яке свідчить про зниження забезпеченості мембран гідрофобними антиоксидантами та рівня продуктів ВРПО ліпідів (дієнових кон'югатів, ТБК-реактивів); просліджувалось зниження активності АФ крові та тканин (СОД, каталази, церулоплазміну). При визначенні рівня забезпеченості організму аскорбіновою кислотою також спостерігалось зниження її рівня у тканинах печінки. При морфологічних дослідженнях тканин печінки тварин дослідних груп спостерігаються порушення структури гепатоцитів, ядер, у синусоїдах – явища повнокров'я, сполучна тканина знаходиться у стані набряку з лімфолазмоцитарною інфільтрацією. Морфологічні зміни

спостерігаються і при гістологічному дослідженні сім'яників: виявлені чіткі зміни елементів дегенеративного епітелію та судин мікроциркуляторного русла, різко знизилась кількість сперматозоїдів, спостерігалися явища запалення в інтерстиції. Таким чином, в експериментальних тварин при хронічному надходженні пестициду 2,4-ДА спостерігалось прогресивне зростання інтенсивності ВРПО ліпідів, зниження активності АФ,

антиоксидантної забезпеченості організму й порушення структури тканин печінки та сім'яників. Отримані результати свідчать про метаболічні та морфологічні зміни при тривалому надходженні 2,4-ДА в організм експериментальних тварин, що є теоретичним обґрунтуванням можливості застосування препаратів антиоксидантної дії для профілактичної терапії хронічної інтоксикації похідними 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти.

АЦЕТИЛХОЛІНСИНТЕЗУЮЧА ЗДАТНІСТЬ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПО- І ГІПЕРТИРЕОЗІ

©С.М. Чарнош, Л.М. Сас, В.В. Файфура

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Брадикардія при гіпотиреозі і тахікардія при гіпертиреозі – найчастіші кардіальні симптоми порушень функції щитоподібної залози. Традиційно їх пояснюють зниженням або підвищенням тонуусу симпатичної нервової системи. Мета даної роботи – з'ясувати роль парасимпатичної регуляції серця у їх патогенезі. Досліді виконано на 97 білих щурах-самцях. Гіпотиреоз викликали щодобовим згодовуванням мерказолілу в дозі 75 мг/кг маси тіла, а гіпертиреоз – за допомогою тироксину (0,5 мг/кг) протягом 14 діб. Максимальну синтезуючу здатність міокарда оцінювали за включенням в синтез ацетилхоліну премедіатора холіну в умовах створення його надлишку в організмі (200 мг/кг внутрішньоочеревино). Про ступінь включення судили за двома показниками – вираженістю брадикардії і вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця. Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом. Введення холіну контрольним, гіпо- і гіпертиреоїдним тваринам викликало виражену брадикардію, яка утримувалася понад 1 год. Найбільш виражений негативно-хронотропний ефект спостерігали протягом перших 15 хв після ін'єкції. Надалі починалося поступове відновлення ритму, проте до кінця спостереження повної нормалізації не наставало. Негативно-хронотропні ефекти у гіпотиреоїдних тварин були приблизно вдвоє більшими, ніж у контролі. Отже, в умовах гіпотиреозу хронотропна функція серця виявилася менш стабільною після навантаження організму попередником медіатора. Причиною цього є, на нашу думку, вища активність холінацетилтрансферази і більша базова кількість ацетилхоліну в міокарді гіпотиреоїдних тварин. Штучна стимуляція синтезу медіатора за допомогою холіну переводить холінергічні системи серця на новий, вищий рівень функціонування, що й проявляється вираженою брадикардією. У гіпертиреоїдних тварин холін включався в синтез аце-

тилхоліну повільніше, ніж у контролі, на що вказувала менш виражена брадикардія. Найімовірнішою причиною цього був дефіцит енергії, характерний для тиреотоксичного серця. Деяке значення мало й те, що синтез додаткової кількості ацетилхоліну відбувався на фоні нижчого базового вмісту його, порівняно з контролем. Логічно також припустити, що введений у позаклітинне середовище холін за умов енергетичного дефіциту не цілком спроможний подолати пресинаптичну мембрану і передислокуватися до місць синтезу ацетилхоліну. Висока енергозалежність механізму швидкого захвату холіну стає бар'єром для його проникнення в нервову терміналь. Введення холіну призвело до нагромадження ацетилхоліну в міокарді тварин усіх трьох груп. У гіпотиреоїдних тварин стимульовальна дія холіну проявлялася сильніше, ніж в контролі. Якщо в контролі вміст ацетилхоліну в передсердях зріс у 3,2 раза, то при гіпотиреозі у 5,0 разів ($p < 0,05$). Холін більш інтенсивно включався в синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь, ніж тканинного ацетилхоліну шлуночків. Ця схильність гіпотиреоїдного серця до синтезу парасимпатичного медіатора у надмірних кількостях лежить, на нашу думку, в основі постійного симптому гіпотиреозу – синусової брадикардії. У гіпертиреоїдних тварин введення премедіатора також підвищувало вміст ацетилхоліну в серці, але ступінь збільшення був нижчим, ніж у контролі (контроль – на 115,7 % у передсердях і на 98,7 % у шлуночках, гіпертиреоз – на 72,5 % у передсердях і на 58,6 % у шлуночках). Зменшення синтезу ацетилхоліну в тиреотоксичному серці – один з механізмів формування тахікардії. Введення холіну може бути використане як фармакологічний засіб стимуляції синтезу ацетилхоліну в міокарді і як метод управління синусовим ритмом в експериментальних умовах.

КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАСОБІВ

©І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Т.Ю. Небесна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Для успішного пошуку нових препаратів пріоритетним є встановлення механізму їх лікувальної дії (первинної фармакологічної реакції), тобто визначення особливостей впливу медикаментів на рецептори або певні тканини. Первинні механізми фармакологічної реакції взаємодії лікарських засобів з тканинами організму кінцево не встановлені і є предметом інтенсивних досліджень вчених різних спеціальностей. Одним із сучасних напрямків досліджень серцево-судинних препаратів є квантово-фармакологічний аналіз. Квантово-фармакологічні дослідження молекули дигоксину були проведені за допомогою комбінованого методу SM5.42R/HF/6-31G(d)//PM3; бета-адреноблокаторів (атенололу, метопрололу, пропранололу), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприлу, лізиноприлу) та альфа-адреноблокаторів (празозину) – напівемпіричним методом PM3. Встановлено, що вільна енергія гідратації дигоксину становить – 40,4 ккал/моль. Значення цього параметра вказує на добру розчинність дигоксину у воді. При вивченні взаємодії дигоксину з будь-якими молекулами або активними центрами у водному середовищі необхідно враховувати ефекти сольватації, оскільки енергія взаємодії дигоксину з молекулами води може перевищувати енергію взаємодій з іншими, розчиненими сполуками, тобто утворення відповідних комплексів, особливо одноцентрових, може бути енергетично не вигідним. Виходячи зі структури дигоксину й розрахованих параметрів, можна вважати, що тільки багатоцентрові його комплекси з відповідними біоструктурами можуть бути ефективні у водному середовищі. При дослідженнях бета-адреноблокаторів встановлено, що в структурі їх молекул є спільний фрагмент зі схожими геометричними параметрами, що дає підставу вважати цей фрагмент важливим для взаємодії вивчених медикаментів з бета-адренорецепторами та використовувати топологічні характеристики молекул даних лікарських засобів (відстані між

атомами, торсійні кути та ін.) як дескриптори їх фармакологічної активності. Молекула каптоприлу, відповідно до її жорсткості, належить до м'яких реагентів, тому особливо активно ця сполука буде реагувати з м'якими речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками. Цей висновок підтверджується даними рентгеноструктурного аналізу – в центрі зв'язування АПФ каптоприл взаємодіє із залишками гістидину. Вивчено структуру комплексу ангіотензинперетворюючого ферменту з лізиноприлом. Карбоксиалкільна група лізиноприлу за рахунок атома кисню зв'язується із цинком в активному центрі. Другий кисень карбоксиалкільного фрагмента лізиноприлу утворює водневий зв'язок з глутаміновою кислотою ферменту. Така взаємодія є можливою завдяки наявності значного негативного заряду на вказаних атомах кисню (-0,263; -0,316 ат.од.). Електрондонорним центром в молекулі лізиноприлу є аміногрупа в складі лізинового фрагменту, а електроноакцепторним – карбонільна група. Місцями протонування в дослідженій молекулі є карбонільні атоми кисню та атом азоту аміногрупи. Наявність значної кількості атомів азоту та кисню робить молекулу лізиноприлу полярною, про що свідчить значення дипольного моменту, саме цим зумовлена відсутність метаболізму цього лікарського засобу в печінці. Квантово-хімічні розрахунки показують, що найбільше негативне значення електростатичного потенціалу в молекулі празозину характерне для атомів азоту хіназолінового циклу, і ці атоми азоту можуть виступати центрами протонування (тобто безпосередньо взаємодіяти з альфа₁-адренорецепторами). Ці дані підтверджуються спектрами протонного магнітного резонансу. Встановлення місць протонування в водному середовищі в молекулах інших альфа₁-адреноблокаторів дозволить розрахувати енергетично-вигідні конформації цих молекул та провести дослідження процесів взаємодії адренергічних лікарських засобів з адренорецепторами.

ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

©О.О. Чернухіна, К.А. Посохова

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

У досліджах на білих нелінійних щурах-самцях досліджено патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при стрептозотоциновому (STZ) цукровому діабеті (одноразове внутрішньоочеревинне введення стрептозотозину, "Sigma", США, у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини). Вивчали: стан системи прооксидантно-антиоксиданти (за вмістом гідроперекисів ліпідів – ГПЛ та ТБК-активних продуктів – ТБП, активністю суперок-

сиддисмутази – СОД і каталази – Кат, кількості відновленого глутатіону – GSH) та окиснювальних процесів у мітохондріях (за активністю сукцинатдегідрогенази – СДГ та цитохромоксидази – ЦХО), рівень синтезу оксиду азоту – NO (за кількістю NO₂⁻) у печінці та нирках, зміни вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1C), ТБП, Кат, NO₂⁻ у крові, стан печінки (за активністю маркерних ферментів цитолізу – АлАТ та

АсАТ, запальної реакції – тимолової проби та холестази – за активністю лужної фосфатази – ЛФ) та нирок (вміст креатиніну, сечовини). Встановлено, що при STZ-діабеті концентрація глюкози і HbA1C у крові зростає відповідно у 3,1 та 2,6 рази. Вміст NO_2^- у печінковій тканині знижувався на 22 %. На цьому тлі спостерігалась активація процесів перекисного окислення ліпідів у печінці: вміст ГПЛ зростає на 28 %, ТБП – в 1,9 раза. Одночасно відмічене компенсаторне збільшення активності СОД (на 33 %) та каталази (на 14 %). Рівень G-SH, навпаки, знизився на 25 %, порівняно з контрольним показником. У щурів із STZ-діабетом відмічене зменшення активності мітохондріальних ферментів – СДГ та ЦХО – відповідно на 24 % та 18 %. Розвиток ураження печінки з проявами цитолізу, холестази та запального компонента при експериментальному цукровому діабеті підтверджувався наростанням у крові вмісту АлАТ (на 34 %), АсАТ (на 42 %), лужної фосфатази (на 64 %) та тимолової проби (на 29 %). При дослідженні особливостей патогенезу ураження нирок у тварин із STZ-діабетом були зареєстровані зміни біохімічних показників, аналогічні тим, які відмічались у печінці. Зокрема, у гомогенатах нирок зменшувалась концентрація стабільного метаболіту $\text{NO} - \text{NO}_2^-$ (на 17 %). Одночасно відмічалась активація процесів ліпопероксидації: кількість ГПЛ та ТБП зростає відповідно на 16 % і 29 %, що супро-

воджувалось компенсаторним збільшенням активності СОД і каталази (на 56 і 11 %), але зменшенням вмісту GSH (на 18 %) й активності мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО (відповідно на 20 та 8 %). У тварин із STZ-діабетом через 4 тижні від початку його розвитку вміст сечовини у крові зростає на 46 %, креатиніну – на 9 %, порівняно з контролем. Відмічалось також наростання у крові вмісту ТБП (на 20 %) та активності каталази (на 43 %). Одночасно збільшувалась кількість NO_2^- (на 21 %).

Таким чином, при експериментальному цукровому діабеті, викликаному одноразовим введенням тваринам стрептозотоцину, через 4 тижні від початку розвитку патології відмічається суттєве наростання у сироватці крові рівня глюкози, в еритроцитах – глікозильованого гемоглобіну та з'являються ознаки ураження печінки та нирок. У патогенезі останнього відіграє роль активація процесів переокислення мембранних ліпідів, дискоординація функції антиоксидантної системи, електронно-транспортного мітохондріального ланцюга, що супроводжується наростанням у сироватці крові вмісту маркерів ураження цих органів – АлАТ, АсАТ, тимолової проби, лужної фосфатази, сечовини та креатиніну. Вказані зміни відбуваються на тлі пригнічення рівня синтезу оксиду азоту у печінці та нирках з одночасним збільшенням вмісту його стабільного метаболіту у сироватці крові.

ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

©В.В. Черняшова

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Метою даного експериментального дослідження було вивчення впливу глутаргіну (L-аргініну-L-глутамату, 45 мг/кг маси) та рексоду (0,05 мг/кг маси) на стан печінки при їх лікувально-профілактичному введенні за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання патології (внутрішньоочеревинне введення 5 % калової суміші) на стан печінки при гострому перитоніті. У гомогенатах печінки визначали: вміст NO_2^- , гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), ТБК-активних продуктів (ТБК), відновленого глутатіону (Г-SH), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦХО), у крові – вміст сечовини і молекул середньої маси (MCM_1 і MCM_2). Встановлено, що при перитоніті відбувається зростання у гомогенатах печінки ГПЛ і ТБК (на 78 і 86 %), у сироватці крові – сечовини (на 38 %) і MCM_1 та MCM_2 (відповідно на 73 і 66 %). Вищенаведені зміни поєднуються

із зниженням активності СОД і КТ (на 65 і 35 %). При цьому вміст NO_2^- зменшується на 55 %, а Г-SH – на 47 %. При введенні рексоду експериментальним тваринам спостерігається зменшення кількості ГПЛ і ТБК на 38 і 40 %, MCM_1 і MCM_2 – на 51 і 56 %, збільшенням активності СОД і КТ на 106 і 75 %, СДГ і ЦХО на 128 і 113 %, зростанням вмісту NO_2^- – на 109 %, Г-SH – 43 %, а сечовини на 23 %. Комбіноване введення глутаргіну та рексоду піддослідним тваринам призводить до зменшення кількості ГПЛ і ТБК на 46 і 43 %, MCM_1 і MCM_2 – на 57 і 66 %, збільшення активності СОД і КТ на 116 і 84 %, СДГ і ЦХО на 146 і 139 %, вмісту NO_2^- – на 138 %, Г-SH – 64 %, а сечовини – на 19 %.

Таким чином, позитивний вплив рексоду на стан печінки при гострому перитоніті зростає при його поєднаному застосуванні з попередником синтезу оксиду азоту глутаргіном.

ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ НА ФОРМУВАННЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ

©М.В. Чорна, М.І. Куліцька, І.Р. Бекус

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Серед хімічних речовин, які визначають негативний вплив на екологічну структуру довкілля та становлять загрозу для здоров'я населення, важкі метали та їх сполуки утворюють значну групу токсикантів. Кадмій – один з найтоксичніших елементів, який, потрапляючи в організм, практично не виводиться і накопичується в різних органах, переважно в печінці та нирках. Як відомо, кадмій діє в організмі і як прооксидант, що здатний підвищувати інтенсивність утворення АФК та викликати оксидативний стрес у клітинах. Тому метою нашої роботи було вивчення впливу токсичних доз хлориду кадмію на утворення активних форм кисню і показники вільнорадикального окиснення ліпідів. Експериментальні дослідження виконані на нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Водний розчин хлориду кадмію вводили одноразово внутрішньошлунково в дозі 7 мг/кг маси тіла тварини. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом на 1-шу, 4-ту, 7-му та 10-ту доби від моменту введення токсиканта. У гомогенаті печінки визначали продукцію супероксид-аніон радикалу (O_2^-) за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм, гідроксильного радикалу (OH^\cdot) – за окисненням дезоксирибози. Концентрацію пероксиду водню визначали у плазмі крові перманганатометричним методом. Процеси вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК АП) та дієнових кон'югат (ДК). Отримані результати досліджень обраляли статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента. В процесі дослідження встановлено, що при введенні експериментальним тваринам хлориду кадмію підвищується продукція активних форм кисню. Зокрема загальна активність супероксид-аніон радикалу максимальна зросла на 4-ту добу від моменту введення токсиканта у 1,86 рази порівняно з контролем і в подальші терміни почала спадати. Генерація O_2^- від мікросомального та мітохондріального електронно-транспортних ланцюгів також підвищилася при введенні хлориду

кадмію, найвищий показник був зафіксований на 4-ту добу і становив $17,97 \pm 0,53$ (мікросоми) та $21,16 \pm 0,89$ (мітохондрії) мкмоль O_2^- / (с·кг). Концентрація пероксиду водню збільшилася порівняно з інтактними тваринами і вже на 1-шу добу складала $0,632 \pm 0,020$ г/кг білка. На наступні доби вміст H_2O_2 почав знижуватися, але його концентрація залишалася достовірно високою порівняно з інтактними тваринами і складала 156 %, 149 % та 145 % на 4-ту, 7-му та 10-ту доби відповідно. Найбільшою агресивністю з усіх АФК характеризується гідроксильний радикал, генерація якого збільшилася у 1,26 та 1,45 рази на 1-шу та 4-ту добу відповідно порівняно з контролем, далі спостерігалася тенденція до спадання швидкості його утворення. Викликаний хлоридом кадмію оксидативний стрес супроводжується інтенсифікацією процесів ліпопероксидації, про що свідчить зростання ТБК активних продуктів та дієнових кон'югат у досліджуваних біологічних рідинах уражених тварин. Збільшення вмісту ДК у плазмі крові спостерігали вже на 1-шу добу, що у 1,95 рази більше, ніж у інтактних щурів. У гомогенаті печінки вміст ДК зріс у 2,78 та 2,39 рази на 1-шу та 4-ту доби відповідно порівняно із здоровими тваринами. Як у плазмі крові, так і у печінці на 7-му та 10-ту доби експерименту спостерігали зниження рівня кон'югованих продуктів. Достовірне зростання рівня ТБК АП у плазмі крові спостерігали на 1-шу та 4-ту доби експерименту, що складало 120 % та 128 % відповідно від рівня контролю. Більше впливу кадмію піддається печінка, де концентрація ТБК АП становила 151 % та 155 % від інтактних тварин на 1-шу та 4-ту доби відповідно після введення ксенобіотика.

Одержані результати досліджень дають підставу стверджувати, що токсичні дози хлориду кадмію впливають на формування оксидативного стресу, що веде до незворотних змін клітинних компонентів. Найвища інтенсивність процесів радикалоутворення та ліпопероксидації спостерігається в перші чотири доби після інтоксикації.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ АДЕНОЗИНДЕЗАМІНАЗИ ТА ІМУННОГО СТАНУ ХВОРИХ ПРИ ЕНДОЛІМФАЛЬНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ

©О.П. Шатова, І.І. Зінкович

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Зв'язок порушення імунного стану зі спадковою недостатністю аденозиндезамінази (АДА) викликав великий інтерес до вивчення активності ферменту в лімфоцитах крові онкохворих з різною локалізацією пухлин з метою розробки біохімічних критеріїв оцінки імунного стану. Визначення активності АДА в периферичних лімфоцитах хворих на рак показало, що у випадках, коли активність була нижче норми або взагалі була відсутня, спостерігався швидкий розвиток процесу. Відомо, що

АДА – це маркер функціональної активності лімфоцитів та імунітету. В пухлинних тканинах активність цього ферменту зростає та залежить від гістології пухлини, її розміру та прогнозу. Метою дослідження є вивчення зміни активності ферменту при ендолимфальній хіміотерапії та можливості його використання для прогнозу терапії. Вивчали активність АДА в сироватці крові, лімфоцитах та еритроцитах 50 жінок хворих на рак молочної залози, зі стадією T4N1M0 до проведення хіміотерапії та на 3-4

добу ендолімфального введення 5-фторурацилу, метотрексату, циклофосфану. Усі жінки були одного віку. Визначення активності ферменту проводили спектрофотометрично на хвилі 265 нм по збільшенню екстинкції інозину (воднева лампа). До хіміотерапії активність АДА в лімфоцитах була $44,6 \pm 0,46$ нмоль/ 10^6 клхгод, а на 3-4 добу достовірно збільшувалась до $55,1 \pm 0,18$ нмоль/ 10^6 клхгод. (Тфакт.=41,60, середні значення відрізняються з $p < 0,001$). В сироватці крові – $13,85 \pm 0,35$ нмоль/(хвхмг) до лікування, $10,71 \pm 0,19$ нмоль/(хвхмг) ($p < 0,001$) впродовж лікування. В еритроцитах до лікування – $6,4 \pm 0,06$ нмоль/(хвхмг) та $7,76 \pm 0,08$ нмоль/(хвхмг) на 3-4 день ($p < 0,001$). При проведенні курсу ендолімфальної хіміотерапії активність АДА в лімфоцитах збільшується, що

може свідчити про збільшення функціональної активності лімфоцитів при цьому методі введення цитостатиків в організм. Зменшення активності АДА в сироватці крові на 3-4 добу проведення хіміотерапії, можливо, свідчить про використання аденозину клітинами крові (еритроцитами та лімфоцитами).

Висновок. Кількість аденозину в клітинах крові зменшується тому, що збільшується активність каталітичного ферменту АДА, котрий регулює, разом з аденозинкіназою, вміст внутрішньоклітинного аденозину. Відомо, що аденозин інгібує Т-клітинну адгезію та цитотоксичну активність. Збільшення активності АДА в лімфоцитах після проведення ендолімфальної хіміотерапії може бути гарним показником імунної відповіді.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИНАХ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФАКТОРІВ ПОЖЕЖІ

©Л.М. Шафран, О.В. Третьякова, О.М. Третьяков, Д.І. Леонова, Д.В. Большой, О.Г. Пихтєєва

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

Пожежі сильно змінилися у зв'язку із широким застосуванням в побуті та виробництві полімерних матеріалів (ПМ). При горінні, поряд з оксидом вуглецю (II), вони виділяють у повітря численні низькомолекулярні сполуки, склад і концентрації яких залежать, перш за все, від основи полімеру та технологічних домішок, серед яких одне із перших місць займають важкі метали (ВМ), антипірени та ін. Це значно поглиблює ризик виникнення отруєнь і захворювань хімічної етіології серед постраждалих та пожежних-рятувальників. Для розкриття механізмів токсигенних зрушень в організмі при дії таких факторів пожежі, як продукти згоряння, необхідно поглиблене вивчення на експериментальних тваринах метаболічних змін, що характеризують перебіг процесів несмертельного отруєння. З цією метою були проведені дослідження на лабораторних тваринах – білих щурах, вагою 200-220 г. Умови пожежі моделювали у спеціальній установці згідно з ГОСТ 12.1.044-89 при спалюванні трьох ПМ, до складу яких входили сполуки свинцю (Pb), кадмію (Cd), ртуті (Hg), та матеріалу, який не містив ВМ. Згідно із цим тварини були поділені на 4 групи, а 5 слугувала контролем. Маса наважок ПМ при згорянні складала $\frac{1}{2}$ від $H_{CL_{50}}$, термін експозиції становив 30 хв. Тварин виводили із експерименту через 24 години під тіопенталовим наркозом згідно з дотриманням умов біоетики. Дослідженню піддавалися тканини печінки, нирок, головного мозку, в яких вивчалися порушення енергетичної компоненти метаболізму, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зміни антиоксидантного статусу, співвідношення –SH/-SS- груп, а також активність маркерних ферментів: лізосомального – кислій фосфатази (КФ) та цитоплазматичного – лужної фосфатази (ЛФ). Як показали проведені нами дослідження, при дії токсичних продуктів горіння полімерних матеріалів (ТПГПМ) на лабораторних тварин були виявлені зміни в аеробній та анаеробній ланках енергетичного обміну.

Через тиждень після отруєння активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) в тканинах усіх піддослідних груп була достовірно нижча за контроль на 9-30 %. У той же час активність ферментів аеробної компоненти (сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази) зростала на 9-25 % в тканинах печінки та нирок, а в головному мозку – на 30-80 %. Це може свідчити про те, що після перенесеної гіпоксії тканини інтенсивно відновлюють свій енергетичний баланс за рахунок активації аеробної фази, особливо це стосується головного мозку. Дослідження ПОЛ виявило зростання цього показника в тканинах нирок у перших трьох групах піддослідних тварин на 12-20 %, в інших групах розбіжності з контролем були недостатні. Вивчення активності ферментів антиоксидантної системи захисту (глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР)) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) – постачальника відновлених НАДФ для ГР виявило активацію ГП на 19-25 %, ГР – на 13-80 % в тканинах печінки та мозку, а в нирках у перших трьох груп – тільки на 7-15 % з одночасним зниженням активності Г-6-ФДГ на 15 %. Вивчення співвідношення –SH/-SS- показало зростання кількості дисульфідних груп тільки в тканинах тварин, що піддавалися отруєнню металвміщуючими ПМ. Дослідження активності КФ та ЛФ вказує на те, що лабілізація зазначених маркерних ферментів виявилась більш значною у тварин 1-3 груп – на 20-25 % і на 18-32 % відповідно, особливо в нирках. Це, вірогідно, може вказувати на дестабілізацію клітинних мембран, яка є найбільш значною при дії ТПГПМ, до складу яких входять ВМ. Отримані дані свідчать про вагомий внесок важких металів, що під час горіння переходять у летку форму, на розвиток негативних наслідків після отруєння ТПГ. Проведені у цьому напрямку дослідження відкривають перспективи для подальшої роботи з вирішення завдань безпеки людей при дії надзвичайних факторів, зокрема пожежі, на організм.

ПАРАМЕТРИ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ, ЩО ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

©С.І. Шкробот, Аль Хашим Ахмед, З.В. Салій

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Пролонгований вплив іонізуючого випромінювання в "малих дозах" спричиняє розлади функціонального стану головного мозку. Численними дослідженнями виявлено кореляцію між станом серцево-судинної та нервової систем, а саме порушення судинної регуляції, що призводить до проградієнтності порушень церебральної та регіональної гемодинаміки з розвитком дисциркульторної енцефалопатії. Динамічні спостереження за різними категоріями опромінених встановили значні зрушення в трьох основних системах: нейропсихологічній, нейроімунній та нейроендокринній. Суттєву роль в проградієнтності цереброваскулярного синдрому в осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, відіграють імунні механізми. Пошкоджена судинна стінка, як і змінена мозкова тканина, є аутоімунізуючим субстратом, наявність якого в умовах підвищеної проникності ГЕБ призводить до утворення сенсibiliзованих лімфоцитів, протисудинних антитіл, імунних комплексів, що підсилюють пошкодження судинного русла і вторинно – тканин (П.В. Волошин, І.С. Зозуля). Метою нашої роботи було дослідження імунологічних порушень у хворих на дисциркульторну енцефалопатію, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання. Обстежено 50 хворих, що знаходилися на лікуванні в неврологічних відділеннях ТОККПНЛ. Середній вік пацієнтів становив (50,4±4,3) років, чоловіків було 44 (88 %), жінок – 6 (12 %). Ґрунтуючись на вираженості неврологічного дефіциту, даних нейропсихологічного та нейровізуалізаційного методів, діагноз дисциркульторної енцефалопатії II стадії встановлено у 80 % пацієнтів, III стадії – 20 %. У клінічній

картині найбільш вираженими були ознаки ураження стовбурових і підкіркових структур. Останні маніфестували у двох варіантах – за перманентним або пароксизмальним типом, частіше в їх комбінації. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Субпопуляції лімфоцитів визначали імуноферментним методом за рівнем експресії мембранних антигенів: CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₇ з використанням моноклональних антитіл, концентрацію циркулюючих імунних комплексів – за методом Гашкової та співавт., 1986 р., вміст імуноглобулінів класів А, G, М – за методом Манчіні. Дослідження імунного статусу виявило, що у більшості хворих обстеженої групи спостерігались зміни як клітинного, так і гуморального імунітету, однак найбільших змін (кількісних та якісних) зазнала Т-клітинна ланка імунітету. Це підтверджується встановленням дефіциту Т-лімфоцитів, субпопуляції CD₄- і CD₈-лімфоцитів, але більшою мірою це стосувалося CD₄-клітин. Окрім того, у більшості пацієнтів виявлені: дефіцит В-лімфоцитів, порушення Т-В-кооперації, підвищення "О"-клітин, підвищення рівнів імуноглобулінів всіх класів (меншою мірою – Ig M), збільшення ЦІК. Слід зазначити, що ознаки функціональної недостатності імунної системи корелювали з вираженістю неврологічного дефіциту (стадією енцефалопатії). Така динаміка вивчених показників відображує низькі резервні можливості імунної системи в цілому і дає можливість стверджувати, що у переважній більшості хворих на дисциркульторну енцефалопатію, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, зафіксовано розвиток імунодефіциту.

ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

©О.З. Яремчук, М.І. Куліцька

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Метою нашого дослідження було вивчити зміни функції печінки при гострому експериментальному панкреатиті (ГЕП) (моделювали шляхом локального заморожування обох поверхонь підшлункової залози експериментальних тварин хлоретилом згідно з методикою С.О. Шалімова (1989), контрольним тваринам проводили ідентичну лапаротомію). Біохімічні дослідження здійснювали у сироватці крові та гомогенатах тканини печінки через 48 год від початку моделювання патології. Встановлено, що при ГЕП відбувається активація вільнорадикальних процесів, що підтверджується збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів та гідроперекисів ліпідів у печінці відповідно на 67 та 107 %. Про пошкодження мембран гепаточитів свідчить також зростання активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові на 20 % та 91 % відповідно. Достовірно підвищується концент-

рація загального білка та тимолової проби (на 29 % і 37 %). Одночасно спостерігається достовірне зниження активності антиоксидантних ферментів у печінці. Так, через 48 год після ураження, активність супероксиддисмутази та каталази зменшується на 59 та 39 % відповідно. Вміст церулоплазміну у крові зростає на 68 %. Знижується активність мітохондріальних ферментів сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази на 15 та 20 % відповідно, порівняно з контролем.

Таким чином, при гострому експериментальному панкреатиті відбувається пошкодження печінки, що проявляється активацією процесів переокислення мембранних ліпідів в органі, дискоординацією активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, порушення функції мітохондріального ланцюга транспорту електронів.

РІШЕННЯ

1-ї науково-практичної конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р.)

1. Вважати перспективним напрямком наукових досліджень, особливо важливим за медичними і соціальними результатами, подальше поглиблене вивчення екстремальних станів, зокрема впливу підземного шахтного вибуху, гострої крововтрати, комбінованої механічної і термічної травми на основні функціональні системи організму з експериментальним обґрунтуванням розробки нових способів їх патогенетичної терапії.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Українська медична стоматологічна академія

2. Розглядати як важливий внесок у клінічну медицину результати всебічного дослідження лікувальних властивостей ксенотрансплантатів, впровадження їх у лікувальну практику і перевірку ефективності застосування при опіковій, холодовій і комбінованій травмах.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

3. Спрямувати зусилля наукових лабораторій на дослідження цукрового діабету на генетичному, молекулярному і клітинному рівнях у зв'язку з прогресуючим поширенням цієї важкої ендокринної патології.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
Запорізький державний медичний університет
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

4. Продовжити дослідження механізмів розвитку запального процесу, ролі клітинних і гуморальних реакцій, опіодних пептидів та їх рецепторів, дисбалансу в оксидантній і антиоксидантній системах у патогенезі запалення, здійснювати експериментальну апробацію засобів його медикаментозної корекції.

Харківський національний медичний університет
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

5. Розширити вивчення впливу різноманітних ксенобіотиків на серцево-судинну, дихальну, травну та інші системи організму.

Івано-Франківський державний медичний університет
Сумський державний університет, медичний інститут
Українська медична стоматологічна академія

6. Поглибити вивчення патогенезу реперфузійного синдрому з метою експериментального обґрунтування способів його корекції за допомогою фармакологічних препаратів.

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

7. Рекомендувати подальше дослідження ролі системи оксиду азоту в патогенезі реперфузійного синдрому, ураження слизової шлунково-кишкового тракту, розвитку ендотеліальної дисфункції при високих фізичних навантаженнях та інших патологічних процесів.

Українська медична стоматологічна академія
Івано-Франківський державний медичний університет
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

8. Враховуючи забруднення навколишнього середовища радіонуклідами, зосередити увагу на дослідженні впливу малих доз іонізуючих променів на функціональний стан опромінених осіб та їх нащадків.

Одеський державний медичний університет

Матеріали 1-ї науково-практичної конференції “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”

9. Продовжити дослідження різних аспектів стресу, а також стреслімітуючої, адаптивної дії лікувальних факторів в умовах курорту.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України, м. Трускавець

10. Зміцнювати зв'язки між навчальними та науково-дослідними закладами України з метою спільного планування комплексних наукових тем і раціонального використання нової діагностичної та лікувальної апаратури, лабораторних приладів, дефіцитних реактивів, впровадження нових методів дослідження.

Вищі навчальні заклади
Науково-дослідні установи

11. Зробити постійною науково-практичну конференцію з даної тематики і проводити її щорічно з залученням кафедр і науково-дослідних установ клінічного профілю.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. На сторінках журналу “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” висвітлюються огляди літератури, лекції, нові не опубліковані, наукові результати, отримані в галузі клінічної чи експериментальної медицини, висловлюються оригінальні погляди на проблему, подаються короткі повідомлення, замітки з практики. У рубриці “Події, хроніка, дати” друкується інформація про цікаві, на погляд автора, наукові явища, відомості про видатних науковців та їх здобутки, подаються статті, присвячені пам’яті медиків.

2. Статті повинні мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завірений печаткою. Під текстом статті обов’язкові: підписи всіх авторів, а також інформація про них: місце роботи, посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім’я, по батькові із зазначенням адреси, телефона, факса (e-mail) автора, з яким можна вести листування.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії тощо – 5 сторінок, статті до розділу “Замітки з практики” – 3 сторінки.

4. Статтю треба друкувати українською мовою в текстовому редакторі Microsoft Word на одному боці аркуша формату А4 із розміщенням 1800-2000 друкованих знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – 2,5 см, ліве – 3 см, праве – 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 пт через півтора інтервала). Надсилати необхідно 2 примірники статті та електронний варіант на дискеті 3,5” чи CD збережений у форматі “.tff” та word.

Рисунки слід готувати у форматах “jpg” або “tiff”, надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу на дискеті. При скануванні слід забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки “Верх”, “Низ”. У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

Діаграми, графіки бажано створювати у Microsoft Excel. Невеликі за об’ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті.

Для формул бажано використовувати вбудований у M.Word редактор формул.

5. Статті треба писати з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 “Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення” за такою схемою (крім статей до розділу “Лекції”, “Погляд на проблему”, “Замітки з практики”, “Події, хроніка, дати”):

УДК

НАЗВА РОБОТИ (великими літерами)

ініціали і прізвища авторів

повна назва установи

резюме українською мовою

ключові слова українською мовою

Вступ. (Постановка проблеми у загальному вигляді, її зв’язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, в яких започатковано розв’язання даної проблеми, виділення невирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота)

Мета дослідження.

Матеріал і методи дослідження. (Викладення об’єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності і можливості відтворення. У випадку проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов’язаних із завданням тваринам болю, метод евтаназії. Обов’язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок)

Результати й обговорення. (Викладається основний фактичний матеріал, проводиться повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, його порівняння з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами)

Висновки.

Перспективи подальших досліджень. (Подається бачення автора перспективності подальших шляхів до розв’язання проблеми, висвітленої у роботі)

Література (друкується в порядку згадування джерел у квадратних дужках)

НАЗВА СТАТТІ (англійською мовою, великими літерами)

ініціали і прізвища авторів (англійською мовою)

повна назва установи (англійською мовою)

резюме (англійською мовою)

ключові слова (англійською мовою)

6. Усі позначення фізичних величин і їх одиниць, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651 -97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

7. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер згідно з списком літератури у квадратних дужках.

8. Статті до розділу "Замітки з практики" повинні стосуватися оригінальних ситуацій, які трапляються в практичній діяльності лікаря (окремі випадки нетипового перебігу захворювань, нестандартного підходу до діагностики, лікування тощо). Об'єм статті не повинен перевищувати 3 сторінки. Статті подаються за такою схемою: УДК, НАЗВА РОБОТИ (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи, короткий вступ, конкретний опис клінічної ситуації, характеру проведеного лікування, його наслідків тощо і висновок щодо доцільності практичного використання набутого досвіду. Посилання на літературні джерела не обов'язкове.

9. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

11. Публікація статей платна. Вартість – 15 грн за 2000 знаків (1 стор.). Оплата здійснюється після рецензування статті, квитанція про оплату надсилається на адресу редакції.

12. Адреса редакції:

Редакція журналу "Здобутки клінічної і експериментальної медицини", медичний університет, Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

13. Оплату за статті переказувати на розрахунковий рахунок:

Одержувач платежу: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

КОД 02010830

р/р 35224001000151 в УДК в Тернопільській обл.,

МФО 838012

"За друкування статті".