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(13)/2011

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Хара М. Р.
Відповідальний секретар – Андріїшин 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)
Боднар Я. Я. (Тернопіль)
Вадзюк С. Н. (Тернопіль)
Галайчук І. Й. (Тернопіль)
Геряк С. М. (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)
Зербіно Д. Д. (Львів)
Климнюк С. І. (Тернопіль)
Кліщ І. М. (Тернопіль)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Кресюн В. Й. (Одеса)
Луцик О. Д. (Львів)
Маланчук Л. М. (Тернопіль)
Пасєчко Н. В. (Тернопіль)
Посохова К .А. (Тернопіль)
Середюк Н. М. (Івано-Франківськ)
Сміян С. І. (Тернопіль)
Файфура В. В. (Тернопіль)
Федорців О. Є. (Тернопіль)
Фіра Л. С. (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 імені 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 імені І. Я. Горбачевського (протокол № 6 від 29. 11. 2011 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

Відповідальна за випуск М. Р. Хара
Комп'ютерна верстка Н. Ю. Нижегородова
Оформлення обкладинки П. С. Кушик

Підписано до друку 30.11.2011. Формат 60×84/8.
Гарнітура Pragmatica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 20,69. Обл.-вид. арк. 20,81.
Наклад 600. Зам. № 3.

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

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

О. Л. Ковальчук, О. Г. Нецюк, Ю. І. Бутницький
ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ЕНДОСКОПІЇ 6

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, Т. В. Іваненко
ВПЛИВ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БЕТА-КЛІТИН ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ
A. V. Abramov, Yu. M.Kolesnyk, T. V. Ivanenko
EFFECT OF INTERVAL HYPOXIA ON THE FUNCTIONAL STATE OF PANCREATIC ISLETS BETA CELLS AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS 10

В. Ю. Адонкіна, О. Я. Міщенко
КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ЗАКЛАДІ
V. Yu. Adonkina, O. Ya. Mishchenko
CLINICAL AND ECONOMIC PHARMACOTHERAPY ANALYSIS OF CHRONIC CEREBRAL DISORDERS OF BRAIN CIRCULATION IN THE HEALTH-CARE INSTITUTION 14

О. Л. Апихтіна, А. В. Коцюруба, Ю. П. Коркач, Л. М. Сокуренко, Т. Р. Скибінська
ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ПАТОГЕНЕЗІ ВАЗОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СВИНЦЮ
O. L. Apykhtina, A. V. Kotsiuruba, Yu. P. Korkach, L. M. Sokurenko, T. R. Skybinska
OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF LEAD VAZOTOXIC ACTION 19

С. І. Бойцанюк
ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З ОПІКОВОЮ ХВОРОБОЮ
S. I. Boytsaniuk
VIOLATION OF THE IMMUNE SYSTEM STATE AT DISEASES OF PARADONTIUM TISSUES IN PATIENTS WITH BURN DISEASE 22

Т. М. Бойчук, Т. П. Савчук
ПОКАЗНИКИ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ ПРОМІЖНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ В БАСЕЙНІ СОННИХ АРТЕРІЙ
T. M. Boychuk, T. P. Savchuk
PARAMETERS OF THE OXIDATIVE PROTEINS MODIFICATION IN A SEPARATE STRUCTURES OF THE DIENCEPHALON OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES IN ACUTE BLOOD CIRCULATION IN THE BASIN CAROTID 25

Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, В. П. Лозовий
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗНЕШКОДЖУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ЇЇ УРАЖЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ ЕКСТРАКТОМ З ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО
E. M. Vashkeba, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi, V. P. Lozovyi
INVESTIGATION OF THE LIVER DETOXICATION FUNCTIONS IN THE CONDITIONS OF PARACETAMOL HEPATITIS AND CORRECTION OF THIS DISORDERS BY HORSERADISH EXTRACT 28

Н. В. Волотовська, А. А. Гудима
РОЛЬ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ПОРУШЕНЬ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ І ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ В РАННЬОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ
N. V. Volotovska, A. A. Hudyma
ROLE OF HAEMICAL HYPOXIA IN PATHOGENESIS OF HEPATIC DISORDERS OF SYNTHESIS AND SECRETION OF BILE ON THE BACKGROUND OF SKELETAL TRAUMA IN EARLY POST-TRAUMATIC PERIOD 31

О. О. Галай, Р. В. Гулей, О. А. Петрончак
АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ ОНКОБІЛКА p53 В ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКАХ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИ
O. O. Halay, R. V. Huley, O. A. Petronchak
THE ANALYSIS OF RESULTS OF DETERMINING THE LEVEL OF EXPRESSION OF P53 IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL CAVITY AND OROPHARINX 34

П. А. Гасюк
ХІМІЧНИЙ ВМІСТ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРА ПРИЗМОВОЇ ЕМАЛІ
P. A. Hasiuk
CHEMICAL CONTENT AND ULTRASTRUCTURE OF PRISMAL ENAMEL 37

Г. І. Губіна-Вакулік, Т. В. Горбач, Н. Г. Колоусова
ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ 4-МІСЯЧНОГО ВЖИВАННЯ В ЇЖУ ГМО-ВМІСНОЇ СОЇ НА ФОНІ МОДЕЛЮВАННЯ ЕНТЕРИТУ
H. I. Hubina-Vakulik, T. V. Horbach, N. H. Kolousova
HISTOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER UNDER THE INFLUENCE OF THE 4-MONTH INGESTION OF GMO-CONTAINING SOY ON THE BACKGROUND OF ENTERITIS MODELLING 39

Л. Я. Ковальчук, О. Л. Ковальчук, О. В. Олійник, А. Д. Беденюк, А. В. Доброродній
ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ
L. Ya. Kovalchuk, O. L. Kovalchuk, O. V. Oliynyk, A. D. Bedenyuk, A. V. Dobrorodniy
PECULIARITIES OF DISORDERS OF OXYGEN HOMEOSTASIS AT EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DYSTRESS-SYNDROME IN RATS 42

Л. Я. Ковальчук, О. Л. Ковальчук, А. Д. Беденюк, В. І. Максимлюк, В. Б. Доброродній, І. І. Смачило, Ю. М. Футуйма
ОСОБЛИВОСТІ ВЕРИФІКАЦІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
L. Ya. Kovalchuk, A. D. Bedenyuk, V. I. Maksymliuk, V. B. Dobrorodniy, I. I. Smachylo, Yu. M. Futuyma
PECULIARITIES OF MALIGNANT NODAL STRUCTURES VERIFICATION OF THE THYROID GLAND 45

О. Л. Ковальчук, І. К. Венгер, С. Я. Костів
АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ ЯК ПРИЧИНА ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ
O. L. Kovalchuk, I. K. Venher, S. Ya. Kostiv
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS A CAUSE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN SURGICAL PATIENTS 47

Д. В. Козак
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ
D. V. Kozak
INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION UNDER CONDITIONS OF POLYTRAUMA 50

Н. М. Кононенко, А. Л. Загайко, А. О. Тюпка
АНТИУЛЬЦЕРОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ НАНОЕМУЛЬСІЇ ЛІПОСОМ З ПОЛІФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДНОГО НАСІННЯ
N. M. Kononenko, A. L. Zahayko, A. O. Tiupka
ANTIULCEROGENIC PROPERTIES OF NEW NANOEMULSION OF LIPOSOMES WITH POLYPHENOLS OF GRAPE SEEDS 53

С. І. Корнага, І. Т. П'ятночка, Н. В. Корнага, Н. і. Ярема
СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
S. I. Kornaha, I. T. Pyatnochka, N. V. Kornaha, N. I. Yarema
CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH MULTIRESISTANCE LUNG TUBERCULOSIS 56

М. І. Кривчанська, В. П. Пішак, В. Г. Висоцька, О. В. Пішак, Д. В. Проняєв
ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ТА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ НИРОК ПРИ ДІЇ АНАПРИЛІНУ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
M. I. Kryvchanska, V. P. Pishak, V. H. Vysotska, O. V. Pishak, D. V. Proniaiev
THE INFLUENCE OF MELATONIN ON PARAMETERS OF EXCRETORY AND ACID-REGULATING RENAL FUNCTIONS UNDER CONDITIONS OF ANAPRYLINUM ACTION AND PINEAL GLAND HYPOFUNCTION 61

С. І. Крижна
РІВЕНЬ АКТИВНОСТІ ГЕМОПРОТЕЇДІВ ТА ФЕРМЕНТІВ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ МЕТАБОЛІЗМ ГЕМУ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ
S. I. Kryzhna
ACTIVITY LEVEL OF HEMOPROTEINS AND ENZYMES THAT PROVIDE HEME METABOLISM IN POSTNATHAL ONTOGENESIS 66

А. І. Лабунець, К. В. Землянський, Т. І. Тюпка, Н. М. Кононенко
ЄДНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)
A. I. Labunets, K. V. Zemlianskyi, T. I .Tiupka, N. M. Kononenko
THE UNITY OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PARODONTITIS AND STOMACH ULCER (EXPERIMENTAL STUDY) 69

І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба, О. В. Хміль, М. Ф. Яцина
ХАРАКТЕРИСТИКА НИЗКИ КЛІНІКО-АНАТОМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ СЕРЕД ХВОРИХ, ЯКИХ ЛІКУВАЛИ ХІРУРГІЧНИМ СПОСОБОМ
I. V. Liskina, S. D. Kuzovkova, L. M. Zahaba, O. V. Khmil, M. F. Yatsyna
CHARACTERISTICS OF NUMBER OF CLINICAL-ANATOMICAL INDICATORS AT MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT SURGICAL TREATMENT 72

А. Ю. Маркіна, Т. І.Тюпка, Ю. Б. Лар'яновська, М. М. Нессонова
ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ
A.Yu. Markina, T. I. Tiupka, Yu. B. Laryanovska, M. M. Nessonova
INDOLINOREN'S EFFECT ON MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF LUNG TISSUE AT EXPERIMENTAL HAEMODYNAMIC PULMONARY EDEMA 77

В. Д. Марковський, Г. І. Губіна-Вакулік, В. В. Гаргін, О. М. Плітень, М. С. Мирошниченко
ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ БАТЬКІВ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НАЩАДКІВ
V. D. Markovskyi, H. I. Hubina-Vakulik, V. V. Harhin, O. M. Pliten, M. S. Myroshnychenko
INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING OF PARENTS ON THE STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM OF DESCENDANTS 81

І. І. Медвідь, Л. С. Фіра
ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ 40 % СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ В УМОВАХ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ
I. I. Medvid, L. S. Fira
INVESTIGATION OF THE HYPOGLYCEMIC ACTION OF 40% MULBERRY ALCOHOL TINCTURE IN THE CONDITIONS OF ALLOXAN DIABETES IN RATS 85

С. І. Нестерук
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ У ПЕРИФЕРІЙНІЙ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРІАЗОЛІНОМ
S. I. Nesteruk
THE PECULIARITIES OF CHANGES IN PHAGOCYTIC ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD AT EXPERIMENTAL PNEUMONIA UNDER CONDITIONS OF STRESS AND THEIR CORRECTION BY THIOTRIAZOLYN 89

Р. З. Огоновський, М. Р. Хара, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак
АКТИВНІСТЬ КАТАБОЛІЧНИХ ТА АНАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ДЕРМИ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНОЮ АДРЕНАЛІНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ
R. Z. Ohonovskyi, M. R. Khara, M. S .Reheda, Yu. B. Pasternak
CATASTATIC AND ANABOLIC ACTIVITY IN THE DERMA TISSUES IN ANIMALS WHICH WAS DESIGNED THE ADRENALIN DAMAGE OF MYOCARDIUM 92

С. В. Павлов
МІТОПРОТЕКТИВНА ДІЯ ТІОЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ IN VITRO
S. V. Pavlov
MITOPROTECTIVE ACTION OF THE ANTIOXIDANTS IN OXIDATIVE STRESS MODELS IN VITRO 95

В. В. Пилипонова
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ЮНАКІВ ПОДІЛЛЯ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ
V. V. Pylyponova
INTERCONNECTIONS BETWEEN INDICES OF CARDIOINTERVALGRAPHY AND ANTHROPO-SOMATOLOGICAL PARAMETERS OF HEALTHY URBAN BOYS OF PODILLIA 98

Г. В. Портніченко, В. І. Портніченко, Ф. Х. Бінекуєва, О. М. Бакуновський, М. І. Василенко, А. Г. Портниченко
ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ЕКСПРЕСІЇ РЕГУЛЯТОРНИХ БІЛКІВ В УМОВАХ СЕРЕДНЬОГІР'Я
H. V. Portnichenko, V. I. Portnichenko, F. Kh. Bichekuieva, O. M. Bakunovskyi, M. I. Vasylenko, A. H. Portnychenko
CHANGES IN LIPID METABOLISM AND REGULATORY PROTEIN EXPRESSION IN MIDDLE ALTITUDE CONDITIONS 101

І. Б. Привроцька, О. С. Покотило, В. М. Привроцький
ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ГОСТРОГО L-АРГІНІНОВОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ БАД "АЛЬФА+ОМЕГА"
I. B. Pryvrotska, O. S. Pokotylo , V. M. Pryvrotskyi
CHANGES OF LIPID METABOLISM IN ACUTE ARGININE PANCRETITIS IN RATS AND UNDER INTRODUCTION OF DIETARY SUPPLEMENTS "ALPHA+OMEGA" 104

Т. І. П'ятковський, Н. В. Чорній, О. В. Покришко
ЗАСТОСУВАННЯ СЕПТОФІТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
T. I. Pyatkovskyi, N. V. Chorniy, O. V. Pokryshko
SEPTOFIT USAGE FOR PARODOTIUM DISEASES TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCEREATITIS 108

М. С. Регеда, Я. О. Погорецька, О. А. Ковалишин
ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТА ТІОТРІАЗОЛІНУ НА ВМІСТ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ПІГМЕНТНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНІВ У КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
M. S. Reheda, Ya. O. Pohoretska, O. A. Kovalyshyn
INFLUENCE OF THIOTRIAZOLIN ANTIOXIDANT ON THE CONTENT OF SOME INDICATORS OF PIGMENT, HYDROCARBON, LIPID AND PROTEIN METABOLISM IN THE BLOOD IN DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA 111

І. В. Сергета, О. Ю. Браткова, О. П. Мостова
ОСОБЛИВОСТІ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ УЧНІВ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ В УМОВАХ СУЧАСНОЇ ШКОЛИ ТА ЗАЗНАЮТЬ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ЯВИЩ НАВЧАЛЬНО-ЗНАЧУЩОГО ЗМІСТУ
I. V. Serheta, O. Yu. Bratkova, O. P. Mostova
PECULIARITIES OF SOCIO-PSYCHOLOGICAL ADAPTATION OF PUPILS OF SENIOR SCHOOL AGE WHO ARE IN CONDITIONS OF MODERN SCHOOL IN STRESSFUL TRAINING OF IMPORTANT PHENOMENA CONTENTS 114

В. А. Слободянюк
СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА – СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ
V. A. Slobodyanyuk
UROLITHIASIS – MODERN TREATMENT 117

І. В. Сорокіна, О. С. Проценко
ОСОБЛИВОСТІ МІСЦЕВИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ
I. V. Sorokina, O. S. Protsenko
FEATURES OF LOCAL IMMUNAL REACTIONS OF THE LIVER OF FETUS AND NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA 120

Л. В. Татарчук
МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КАМЕР СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ
L. V. Tatarchuk
MORPHOMETRICAL ANALYSIS OF PECULIARITIES OF REMODELING OF THE HEART CHAMBERS AFTER PULMONECTOMY 123

І. А. Тиха, Г. І. Губіна-Вакулік, О. М. Плітень
МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ-ПОРОДІЛЬ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРЯТ ПІД ВПЛИВОМ ЦІАНОБАКТЕРІЙ В ЕКСПЕРИМЕНТІ
I. A. Tykha, H. I. Hubina-Vakulik, O. M. Pliten
MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF LUNGS OF THE RATS-PUERPERAS AND NEWBORN RATS UNDER THE INFLUENCE OF CYANOBACTERIAE IN EXPERIMENT 127

О. В. Ткачова, Л. В. Яковлєва, О. М. Горбань
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ «БІОФЛОРИН» НА МОДЕЛІ ХІМІЧНОЇ РАНИ У ЩУРІВ
O. V. Tkachova, L. V. Iakovlieva, O. M. Horban
STUDY OF THE EFFICIENCY OF THE OINTMENT “BIOFLORIN” ON THE CHEMICAL WOUND MODEL IN RATS 130

Е. Л. Торянік
ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКА ТА АКТИВНОСТІ КАТАЛАЗИ В ПЛАЗМІ КРОВІ У SHR-САМИЦЬ ЩУРІВ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ
E. L. Torianik
FEATURES OF THE DYNAMICS of OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEIN AND CATALASE ACTIVITY IN BLOOD PLASMA IN SHR FEMALE RATS DURING PREGNANCY 135

М. Р. Хара, О. О. Бандрівська
ЗМІНИ МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ
M. R. Khara, O. O. Bandrivska
CHANGES OF MORPHOLOGICAL STATE OF MYOCARDIUM OF THE RATS AT STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS DEPENDING ON SEX 138

М. Р. Хара, Л. М. Сас, С. В. Дзига, О. В. Бакалець, А. С. Сатурська, П. А. Сас
РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТАХІКАРДІЇ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗІ
M. R. Khara, L. M. Sas, S. V. Dzyha, O. V. Bakalets, A. S. Saturska, P. A. Sas
THE ROLE OF VEGETATIVE DYSBALANCE IN PATHOGENESIS OF TACHYCARDIA AT THYREOTOXICOSIS 142

М. Р. Хара, Р. С. Усинський, С. О. Хара
СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ НА РОЗВИТОК АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА В УМОВАХ БЛОКАДИ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ГЛІБЕНКЛАМІДОМ
M. R. Khara, R. S. Usynskyi, S. O. Khara
GENDER DIFFERENCES IN REACTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM OF RATS OF DIFFERENT SEXES AFTER GONADECTOMY ON ADRENALINE-INDUCED MYOCARDIAL INJURY IN ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BLOCKADE WITH GLIBENCLAMIDE 145

І. Ф. Хурані
ЗАЛЕЖНІСТЬ ПРОЯВІВ ПОСТХІМІОПРОМЕНЕВИХ ПОШКОДЖЕНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ВІД МУТАЦІЇ ГЕНА MTHFR У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ
I. F. Hurani
DEPENDENCE OF RASPIRATORY SYSTEM POST CHEMIO-RADIATION DAMAGES MANIFESTATION FROM GENE MTHFR MUTATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER 149

І. К. Чурпій
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ТА РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ
I. K. Churpiy
MORPHOLOGICAL CHANGES OF LUNGS AT LOCAL AND DIFFUSE PERITONITIS 153

О. М. Юрчишин
ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЙОДОМ
O. M. Yurchyshyn
SOME PECULIARITIES OF NUTRITION IN CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF IODINE SUPPLY 156

З. М. Ящишин, Л. М. Заяць, В. Г. Рогужинська, В. М. Перцович, О. Д. Марчук
ЗМІНИ В НЕЙРОНО-ГЛІАЛЬНИХ СПІВВІДНОШЕННЯХ М'ЯЗОВО-КИШКОВОГО НЕРВОВОГО СПЛЕТЕННЯ СТРАВОХОДУ ПІСЛЯ ПРАВОБІЧНОГО ПЕРЕТИНУ ВАГОТОСИМПАТИЧНОГО СТОВБУРА
Z. M. Yashchyshyn, L. M. Zayats, V. H. Rohuzhynska, V. M. Pertsovych, O. D. Marchuk
CHANGES IN NEURO-GLIA'S CORRELATIONS OF MUSCULAR-INTESTINAL NERVOUS INTERLACEMENT OF GULLET AFTER THE RIGHT SIDE TRANSECTION OF TRUNKUS VAGOSYMPATICUS 159

Ю. О. Атаман, В. Ю. Гарбузова, О. В. Атаман
ЗАСТОСУВАННЯ ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ОЦІНКИ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК
Yu. O. Ataman, V. Yu. Harbuzova, O. V. Ataman
APPLICATION OF DISCRIMINANT ANALYSIS TO ESTIMATE THE CALCIFICATION OF THE ARTERIES OF THE LOWER LIMBS 162

Л. В. Соколова, Л. М. Іванець, А. Є. Соколова, С. О. Хара
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ ЗАМЕРЗАННЯ СОКІВ АРОНІЇ ТА АРТИШОКУ
L. V. Sokolova, L. M. Ivanets, A.Ye. Sokolova, S. O. Khara
THE DETERMINATION OF FREEZING TEMPERATURE OF JUICES OF ARONIA AND ARTICHOKE 166

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

І. В. Грабар, С. Г. Петрова, Г. О. Зубова, А. М. Левчин, Н. Н. Бабенко, Я. В. Гетьманова
ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ ПІДЛІТКІВ З СИНДРОМОМ ВЕГЕТОСУДИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ
I. V. Hrabar, S. H. Petrova, H. O. Zubova, A. M. Levchyn, N. N. Babenko Ya. V. Hetmanova
PECULIARITIES OF PSYCHOLOGICAL AND EMOTIONAL SPHERE OF TEENAGERS WITH VEGETATIVE-VESSEL DYSFUNCTION SYNDROME 170

В. М. Єльський,С. В. Зябліцев, С. Є. Золотухін, С. В. Піщуліна, М. С. Кишеня, С. Я. Коровка
РОЛЬ ТРАНСЛОКАЦІЇ БАКТЕРІЙ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ
V. M. Yelskyi, S.V. Ziablitsev, S. Ye. Zolotukhin, S.V. Pishchulina, M. S. Kyshenia
THE ROLE OF BACTERIA TRANSLOCATION IN ENDOGENOUS INTOXICATION PATHOGENESIS IN EARLY PERIOD OF TRAUMATIC DISEASE 172

Н. П. Ковалик, А. П. Ковалик
КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНОГО ЛАРИНГІТУ (ЛАРИНГІТУ РЕЙНКЕ)
N. P. Kovalyk, A. P. Kovalyk
CONSERVATIVE TREATMENT OF CHRONIC EDEMATO-POLYPOUS LARYNGITIS (REYNKE'S LARYNGITIS) 174

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ 177

Огляди літератури

УДК 616-072.1(09)

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ЕНДОСКОПІЇ

©О. Л. Ковальчук, О. Г. Нецюк, Ю. І. Бутницький

Розвиток ендоскопії, розпочавшись з кінця XVIII ст., пройшов декілька послідовних етапів, кожен з яких характеризувався вдосконаленням обладнання і появою нових методик, хоча перші спроби оглянути людину зсередини робилися ще в античні часи. Так, Гіппократ (близько 400 р. до н. е.), проводив дослідження прямої кишки, вагіни, горла за допомогою інструментів, подібних до сучасних аноскопів і кольпоскопів. Джерелом світла в даних приладах було сонячне світло. Підтвердили це археологічні розкопки Помпеї (зруйнована в 70-х роках нашої ери), під час яких виявили вагінальне дзеркало.

Ким і коли була виконана перша ендоскопія, сказати зараз неможливо, хоча вважається, що провів її арабський цілитель Абдул Касим (936-1013), який, використовуючи скляний дзеркальний рефлектор, оглядав шийку матки.

Взагалі ж в історії розвитку ендоскопії розрізняють 4 етапи:

1. Ригідний (1795–1932).
2. Напівгнучкий (1932–1958).
3. Волоконно-оптичний (1958–1984).
4. Період цифрових технологій (з 1984 р. до сьогодні).

Основи сучасної ендоскопії заклав у XIX ст. у Німеччині лікар з Франкфурта-на-Майні Philipp Bozzini (1773–1809), який представив lichtleiter (рис. 1) або, іншими словами, "провідник світла", про що він вперше заявив на шпальтах франкфуртської газети у 1804 р. і у виданій згодом окремій монографії. Уже в наступному році ним же було ретельно описано прилад і повідомлено про перше випробування. Його пристрій дав початок 1-у періоду ендоскопії – ригідному.

Рис. 1. Lichtleiter.

Прилад складався з двох компонентів: 1 – джерела світла і оптичної системи, 2 – системи дзеркал і оглядових труб. Джерелом світла у приладі lichtleiter були свічка і вгнуте дзеркало, які розташовувалися у кожусі, що мав форму вази. Світло від них проходило по одному сегменту оглядової труби, в той час, коли лікар міг спостерігати зображення в іншому сегменті цієї ж труби. [13]

Серйозним недоліком приладу була недостатня освітлюваність від свічки. З самого початку Philipp Bozzini планував використовувати lichtleiter в якості інструменту для огляду вагіни, що і продемонстрував згодом. Проте, з часом, він дійшов висновку, що за його допомогою можна досліджувати ротову порожнину, ніс, вуха, уретру, сечовий міхур і пряму кишку.

Для того, щоб провести клінічні випробування приладу у Відні Philipp Bozzini звернувся з відповідним проханням до австрійського Erzherzog Carl Ludwig Johann Joseph Laurentius von Osterreich, Herzog von Teschen, на службі у якого він перебував в якості полкового хірурга. Однак, внаслідок професійної, часто нечесної конкуренції, клінічні випробування привели до краху такої передової на той час ідеї. Joseph von Gabrielly, директор Josephs Academy, заснованої у 1785 як прогресивний центр навчання військових лікарів, сприятливо відгукнувся про новий прилад, відмітивши, що пристрій "корисний для дослідження з гострим зором і, в кінцевому результаті з блискучим розумом, тому сама ідея заслуговує уваги, а винахідник подяки". Протилежну за змістом рецензію отримав прилад від голови медичного факультету Віденського університету Andreas Josef von Stifft, який стверджував, "судження розумного лікаря і палець досвідченого дослідника будуть все ще залишатися, як і в минулому, єдиними засобами, завдяки яким пацієнт, котрому призначається lichtleiter, буде отримувати відповідне лікування.

У квітні 1808 року Philipp Bozzini був призначений міським лікарем Франкфурта, відповідальним за попередження епідемічних захворювань. На цій посаді він заразився тифом під час обстеження хворого. Помер Philipp Bozzini від цього захворювання 4 квітня 1809 року у віці 35 років. Не дивлячись на конкуренцію він встановив прецедент з приладом lichtleiter, всі наступні проекти протягом півтора століття були ініційовані його приладом. У даний час оригінал приладу знаходиться у Аме-

риканському Коледжі хірургів (American College of Surgeons).

У 1826 р. французький лікар H. L. Segales повідомив про застосування удосконаленого апарату, сконструйованого Bozzini, під назвою Speculum urethra cisticum (рис. 2). Французький хірург Antoine Jean Desormeaux, який вважається "батьком ендоскопії", у 1853 р. застосував для освітлення під час ендоскопічного дослідження спиртову лампу, яка давала біле, яскраве світло, що дало можливість провести огляд більш детально. Інструмент був призначений для використання в гінекології та урології і поєднував у собі систему дзеркал і лінз [16].

Недоліком приладу було виникнення опіків внаслідок більш-менш тривалого огляду. Однак за цей винахід автор був премійований Паризькою медичною академією, а сам пристрій отримав застосування у клінічній практиці. Сам же Desormeaux вперше застосував термін "ендоскоп". [36]

Дещо пізніше, у 1868 році, видатним німецьким лікарем A. Kussmaul було введено в практику методику гастроскопії за допомогою металевої трубки з гнучким обтуратором. Спочатку в шлунок вводили гнучкий провідник (обтуратор), а по ньому порожню металеву трубку. Для цього необхідно було сумістити вісь зубів і стравоходу в одній площині. В подальшому принцип A. Kussmaul було покладено в основу всіх методик з використанням жорстких і напівжорстких гастроскопів. Пріоритет A. Kussmaul був встановлений і детально описаний G. Killian [18, 19, 20, 21].

У тому ж таки 1868 році Bevan, а у 1870 Waldenburg незалежно один від одного розробили трубчасті езофагоскопи. Bevan використовував

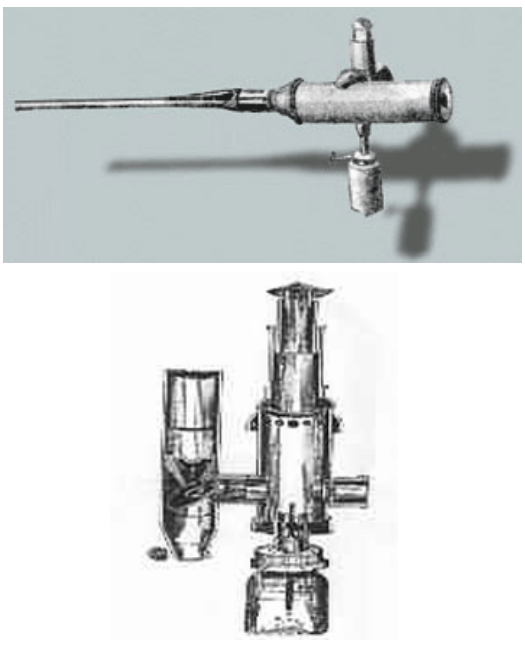


Рис. 2. Speculum urethra cisticum

ендоскоп в 4 дюйми (10 см) довжиною і 3/4 дюйма (близько 2 см) діаметром, Walden-burg – 8 см довжиною і 15 мм діаметром. Обоє вони підвішували трубку до довгої металічної ручки, яка одночасно була шпателем для натискання язика. Освітлювання і огляд здійснювали за допомогою ларингоскопа. Під час одного з таких оглядів Waldenburg вперше діагностував ценкерівський дивертикул стравоходу [35]. В цьому ж 1870 році P. Stoerk, усвідомлюючи необхідність м'якого проходження глотково-стравохідної кривини, сконструював новий тип ендоскопа – з трубкою, яка згиналася. Прилад був довжиною 11 см, складався з 9 окремих частин, які рухомо з'єднувалися боковими шарнірами. Прилад легко входив в стравохід і добре зарекомендував себе на практиці. Mackenzie і Lowe використовували для огляду стравоходу езофагоскоп, що складався з двох металічних пластинок, рухомо з'єднаних між собою при допомозі декількох поперечно розташованих металевих кілець. Пластинки зближувалися і практично торкалися одна одної. В такому положенні прилад вводився в стравохід. Потім пластинки розсувалися на ширину кілець, розширюючи таким чином стравохід [24, 39].

Важливим етапом у розвитку гастроскопії була робота J. Mikulicz (1881), який вперше описав детальну картину стравоходу в нормі і при патології. На підставі ретельних анатомічних досліджень автор розробив апарат, вигнутий в дистальній третині під кутом 30°. Його ідея була в той час важко здійсненна технічно, проте цей принцип був використаний при подальшій розробці апаратів для огляду шлунка [25, 26, 27].

У Відні, у клініці T. Billroth австрійський лікар v. Hacker за допомогою езофагоскопа почав успішно діставати інородні тіла з стравоходу [28, 29, 38].

T. Rosenheim, G.Kelling і ряд інших відомих на той час хірургів розробляли оригінальні апарати, за допомогою яких досліджували шлунково-кишковий тракт, уретру, вагіну, носову порожнину і глотку. Крім того, лікарі працювали над тим, щоб огляд зробити менш болючим [22, 23, 32]. Так, той же T. Rosenheim вперше використав місцеву анестезію під кокаїном. Удосконалювалася і методика досліджень. F. Lange і D. Meltzing (1898) використали гастрокамеру для фотографування шлунка. У 1898 г. Kelling створив гастроскоп, який згинався відповідно до анатомічних особливостей органа, що оглядався [7, 30, 31].

Важливим етапом у розвитку ендоскопії стало винайдення T.Edison лампи розжарювання в 1879 році, яку вперше на практиці у роботі з ендоскопами використали J.T.Turtle (1902) при ректоскопії, T.Rosenheim (1906) при гастроскопії, W.Brunnings (1908) при бронхоезофагоскопії, причому його прилад з електричним світлом, який отримав на-

зву електроскопа, використовувався на практиці до 70-х років XX століття. Роботи T.Rosenheim стосувалися використання ендоскопа для діагностики раку стравоходу, стенозів, розширення, дивертикулів, спазмів і атонії. Крім того, у 70 % випадків йому вдавалося оглянути кардіальний відділ шлунка [14, 15, 17, 37].

Запропонована у 1903 році Jackson модель езофагоскопа мала трубки різного діаметра. У тілі трубки було два канали – для аспірації вмісту і введення металічного провідника з лампочкою на кінці, що дозволяло вести огляд через весь просвіт трубки [34].

У 1908 році Lening і Stida зробили спробу створення гнучкого гастроскопа. Він складався з нерухомої проксимальної частини і гнучкої, що безпосередньо вводилася у стравохід. Всередині приладу розташовувалась пряма трубка з оптичною системою і лампочкою [5].

У 1918 році K.Takagi вперше виконав артроскопію колінного суглоба, а через 10 років ним же був розроблений артроскоп діаметром всього 3,5 мм. У 1920 році американський лікар Ondoorff розробив троакар з автоматичним клапаном для введення лапароскопічних інструментів і запобігання виходу газів [33].

Незважаючи на вдосконалення апаратури, гастроскопія жорсткими ендоскопами не знаходила широкого застосування через складність методики, значний ризик виникнення ускладнень і недостатню інформативність [2, 3, 4]. Вчені і лікарі не полишали спроб створити гнучкий ендоскоп. Переломним моментом у створенні такого приладу став винахід R. Schindler у 1932 році, який дав початок новому періоду у розвитку ендоскопії – напівгнучкому. Розроблений ним гастроскоп являв собою трубку довжиною 78 см з гнучкою частиною довжиною 24 см і діаметром 1,2 см, яка мала велику кількість короткофокусних лінз. На проксимальному кінці приладу розташовувався окуляр з підведеною до нього системою освітлення і балон Річардсона [8]. Гастроскоп в даній конструкції з незначними конструкційними змінами виготовлявся до 60-х років XX століття. Прилад дозволяв детально обстежити слизову практично всього шлунка. І, хоча огляд супроводжувався вираженим дискомфортом для пацієнта, винахід R. Schindler дозволяє з повним правом вважати його "батьком гастроскопії".

Протягом наступних років було розроблено багато модифікацій напівгнучких гастроскопів. Моделі N. Henning (1939, 1948) відрізнялися меншою товщиною гнучкої частини (7,5 мм), що дозволяло проводити огляд із меншим дискомфортом для хворого [1, 11, 12].

H. Taylor (1941) сконструював гастроскоп із гнучкою частиною, що дозволяла оглядати раніше недоступні ділянки шлунка. Згодом модель "Edel-Palmer" вигиналася у дистальній частині в одній площині. У 1948 р. Benedict створив операційний гастроскоп, який мав біопсійний канал, що дозволило проводити маніпуляції усередині шлунка. У 1956 році була розроблена система, яка мала електронний спалах, що дозволило проводити фотознімки безпосередньо під час гастроскопії і, таким чином, документувати обстеження [9, 10].

Проте недостатня гнучкість ендоскопів, неможливість оглянути початкові відділи тонкого кишечника, погана переносимість обсеження хворими спонукали лікарів і інженерів до розробки нових, більш прогресивних технологій. І вже у 1958 році Hirschowitz B. І разом із співавторами опублікував статтю присвячену практичному застосуванню гнучкого фіброгастроскопа, де світло передавалося по скловолокну, що дало можливість говорити про початок нової ери у розвитку ендоскопії – волоконно-оптичної. Ідея передачі світла за допомогою волоконної оптики належить Baird і датується 1928 роком, а практичне її застосування почалося завдяки дослідженням Van Heel (1954), який відкрив матеріал із низьким індексом рефракції для покриття скловолокна. Принцип передачі світла по волокну-світловоду діаметром декілька десятків мікрон полягає в його повному внутрішньому відбитті: світло, яке попадає на кінець довгого тонкого волокна, послідовно відбивається від його внутрішніх стінок і повністю виходить на протилежному кінці [6]. Світлопередача відбувається за будь-якого згину приладу. Гастродуоденоскоп, сконструйований фірмою A.K.M.I., мав довжину 90 см, діаметр 11 мм, кут огляду 34°. Він складався з 150 000 волокон діаметром 11 мкм кожне. Слід зазначити, що у 1960 році вперше було створено автономне джерело холодного світла, що істотно покращило освітлюваність і кольоропередачу. Протягом 1963–1966 років японські фірм Machida Seisakusho, Olympus і Fuji Photo Optical розробили фіброгастроскоп і фіброколоноскоп, а у 1966 році було налагоджено їх серійне виробництво. У 1968 році Ikeda з співавторами створив перший фібробронхоскоп. Недоліком скловолоконної оптики була крихкість самого волокна внаслідок дії механічних чинників, яка проявлялася появою чорних крапок і, таким чином, погіршенням зображення.

З часом кут огляду ендоскопів значно розширився, досягнувши значення 210°, з'явились апарати з двома інструментальними каналами. Паралельно розвивалися допоміжні методики, які перетворили ендоскопію на передову галузь хірургії і започаткували новий період – електронний.

Початком нового етапу стали роботи Bell Laboratories (AT & T), коли Boyle і Smith у 1969 році створили прилад із зарядним зв'язком (ПЗЗ), який перетворював оптичні сигнали в електричні ім-

пульси. Через 10 років інженерами з американської компанії Welch Allyn був створений перший електронний ендоскоп, завдяки яким ендоскопія увійшла в світ цифрових технологій. У клінічній же практиці відеоендоскопи з'явилися в 1984 році у США під назвою EVF-F, EVD-XL, EVC-M. Справжнім проривом стала можливість брати участь в огляді відразу декільком фахівцям. Завдяки використанню високоефективних лінз та точних систем цифрової обробки сигналу за допомогою ПЗЗ матриць вдалося отримати високоякісне зображення із максимальним збільшенням у сучасних приладах до 1400 раз.

Подальший розвиток науки і техніки сприяє постійній появі нових високотехнологічних розробок, що значно полегшує встановлення діагнозу і виконання ендоскопічних методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березов Ю.Е., Григорьев М.Л. Хирургия пищевода / Ю.Е. Березов, М.Л. Григорьев. – М: Медицина, 1965. – 285 с.

2. Венгловскій Р.І. Къ технике и клинике эзофагоскопіи. Московское Терапевтическое Общество. Заседаніе 15/XII 1904 г.

3. Венгловскій Р.І. По поводу техники и клиники эзофагоскопіи. Докладъ въ Хирургическомъ Обществе въ Москвъ въ Терапевтическомъ Обществе въ 1905 г.

4. Венгловскій Р.І. Эзофагоскопия. – М., 1905.

5. Добротворский В.И. Гастроскопия. Известия военно-медицинской академии 1912; XXIV.

6. Лукомский Г.И., Березов Ю.Е. Эндоскопическая техника в хирургии. – М. : Медицина, 1967. – 317 с.

7. Ревидцов П.М. Къ технике гастроскопии (радикальное упрощениея). – М. : Медицинское обозрение, 1897; 1–5.

8. Савицкий А.И. Клиническая эзофагоскопия. М. : Медгиз, 1940. – 180 с.

9. Слинчак С.М. Гастроскопия в диагностике желудочной патологии / Слинчак С.М. – Госмедиздат УССР, 1956. – 134 с.

10. Смирнов Н.С. Гастроскопия / Смирнов Н.С. – М. : Медгиз, 1960. – 210 с.

11. Фельдштейн Г.Д. О гастрофотографии. Новый хирургический архив. Труды 5-го Всеукр. съезда хирургов, 1934; 31: 3–4.

12. Фунт И.М. Значение гастроскопии в диагностике некоторых органических заболеваний желудка, изменений слизистой при них и при некоторых других заболеваниях : Дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук. – М., 1947.

13. Bozzini Ph. Der Lichtleiter oder Beschreibung einer einfachen Vorrichtung und ihrer Anwendung zur Erleuchtung innerer Hohlen und Zwischenraume des Jebenden animalischen Korpers / Ph. Bozzini. – Weimar, 1807.

14. Brunings. Die direkte Laryngoskopie, Bronchoskopie und Oesophagoskopie. Wiesbaden, 1910.

15. Brunings. Dilatationsosophagoskop / Brunings A. Manatsschr. f. Ohrenheilk. – 1909. – 43. – S. 587.

16. Desormeaux. De l'endoscopie et de ses applications au diagnostic et au traitement des affections de l'uretere et de la vessie / Desormeaux. – Paris, 1865.

17. V. Hacker. Die osophagoskopie und ihre klinische Bedeutung / V. Hacker Bruns' Beitr. – 1898. – 20. – B 141.

18. Kelling. Demonstration der Besichtigung der Speiserohre mit biegsamen Instrument / Kelling // Allgem med Centralzeitung. – 1898. – S. 65.

19. Kelling. Endoskopie fur Speiserohre und Magen. 1. Gegliedertes Oesophagoskop, welches durch Zug und Drehung streckbar ist / Kelling // Munchner med Wochenschr. – 1897. – S. 935.

20. Killian-Worms. Akuter Verschluss der Speiserohre bei einem funfjahrigen Kinde. Beseitigung auf oesophagoskopischem Wege. Vortrag gehalten auf d. 9 vers, suddeutsch / Killian-Warms Laryngol. – Heidelberg. – 1902.

21. Killian G. (Freiburg i. B.). Ueber den Mund der Speiserohre / G. Killian // Munchmed Wochenschr. – 1908. – 22.

22. Killian G. Ein schwieriger osophagoskopischer Fall Deutsch med Wochenschr / G. Killian // 1900. – S. 51.

23. Killian G. Zur Geschichte der Oesophago- und Gastroskopie / G. Killian // Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie. – 1901. – 58. – S. 5–6.

24. Mackenzie. Morell. On the use of the oesophagoscope in disease of the gullet. The medical Times and Gazette. – New series. – 1881. – II. – P. 60.

25. Mikulicz. Ueber Gastroskopie u. Oesophagoskopie / Mikulicz. Centralbl fur Chir. – 1881. – 43.

26. Mikulicz. Beitrage zur Physiologic der Speiserohre und der Kardia / Mikulicz // Grenzgebiete der Medizin. – 1903. – 12. – S. 5.

27. Mikulicz. Ueber Gatroskopie und Oesophagoskopie mit Demonstrationen am Lebenden. Verhandlungen der Deutsch Gesellsch. f. Chirurgie. XI / Mikulicz. – P. Kongress Berlin I882. – S. 30.

28. Rosenheim. Ueber Oesophagoskopie / Rosenheim // Berl klin Wochenschr. – I895. – 12.

29. Rosenheim. Ueber Oesophagoskopie und Gastroskopie / Rosenheim // Deutsch med Wochenschr. – 1896. – 43. – S. 688.

30. Rosenheim. Th., Ueber die Besichtigung der Kardia nebst Bemerkungen uber Gastroskopie / Rosenheim // Deutsch med Wochenschr. – 1895. – 45. – S. 740.

31. Rosenheim. Ueber die Neurosen des Oesophagus / Rosenheim // Allg med Zentral-Zeitung 1895. – 98. – 1173. – 99. – S. 1189.

32. Rosenheim. Einige Behandlungsmethoden bei Speiserohrenerkrankungen / Rosenheim // Therapie der Gegenwart. – 1899. – 2.

33. Schindler K. / K. Schindler // Gastroscopy. – 1937.

34. Schindler R. Ein voling ungefarliches flexibles Gastroskop / R. Schindler // Munch Med Wschr. – 1932. – 79. – S. 1268.

35. Schindler R. Lehrbuch u. Atlas der Gastroskopie / R. Schindler. – Munchen J.F. Lehmanns: Verlag, 1923.

36. Benign submucosal tumours of the Stom ach a gastroscopic study / R. Schindler, D. a. Sandweiss J. Mintz // Am. J. Digest Dis. – 1942. – 9. – P. 289–292.

37. Starck H. Die Behandlung des sogenannten Kardiospasmus kardiotonische

Speiserohrenerweiterung / H. Starck // Der Chirurg. – 1924. – 20.

38. Storck. Die Untersuchung der Oesophagus mit dem Kehlkophspiegel / Storck // Wein med Wochenschr. – 1881. – 8. – S. 25, 30.

39. Waldenburg. Oesophagoskopie Waldenburg Berlin klin Wochenschr. – 1870. – 48.

УДК 616.379-008.64-092.9

ВПЛИВ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БЕТА-КЛІТИН ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

©А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, Т. В. Іваненко

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. У лабораторних щурів з експериментальним цукровим діабетом під впливом переривчастої гіпоксії вивчені особливості синтезу інсуліну та відповідні зміни в бета-клітинах. Переривчаста гіпоксія сприяє підвищенню питомої чисельності бета-клітин та панкреатичних острівців у діабетичних тварин та стимулює секреторну активність бета-ендокриноцитів. Під впливом переривчастої гіпоксії достовірно збільшується площа бета-клітин у діабетичних щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: підшлункова залоза, інсулін, глюкоза, кортикостерон, переривчаста гіпоксія.

Вступ. Ендокринні хвороби в Україні дуже поширені, особливо в останнє десятиріччя. Особливо швидко поширюється цукровий діабет: за оцінками ВООЗ, кількість хворих в світі у 2000 році становила 175,4 млн., а у 2011 р. збільшилася до 240 млн. чоловік [1].

Лікування цукрового діабету та його ускладнень є надважким завданням. Воно включає в себе значний арсенал медикаментів, призначених для довгострокового комплексного застосовування, що може призводити до поліпрагмазії та розвитку алергічних реакцій. Цими обставинами обумовлена необхідність пошуку нових немедикаментозних методів терапії, серед яких особливе місце посідає застосування природних фізичних факторів, одним з яких є гіпоксична гіпоксія. В деяких роботах визначена здатність гіпоксичних тренувань чинити цукрознижувальний ефект при експериментальному та клінічному цукровому діабеті 1-го типу [2-5], але фізіологічні ефекти дозованої гіпоксичної гіпоксії на ендокринний апарат підшлункової залози детально не вивчені.

Метою дослідження було встановити особливості впливу та тривалість ефектів переривчастої гіпоксії на функціональний стан бета-клітин панкреатичних острівців у щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріал та методи досліджень. Дослідження проведені на 80 самцях білих лабораторних щурів масою 160-230 г, котрі були поділені на 5 експериментальних груп по 16 особин в кожній: 1 групу склали інтактні тварини; 2-5 групи – щури з експериментальним цукровим діабетом тривалістю 28 днів (групи 2 й 3) та 38 днів (групи 4 та 5). Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (Sigma Chemical, США) в дозі 50 мг/кг. До експерименту залучали тварин, в яких на 10 добу після індукції діабету відмічалася стійка гіперглікемія. Діабетичних тварин 3 та 5 груп піддавали впливу переривчастої гіпоксії з 14 по 28 день розвитку патології. Діабетичні тварини 2 та 4 груп були контролем. Переривчасту гіпоксію моделювали за допомогою барокамери. Тварин утримували протягом 6 годин щоденно на фіксованій висоті підйому: з 1 по 5 день на висоту 1000 – 5000 м над рівнем моря, далі 10 днів на висоті 6000 м, що відповідає концентрації кисню в повітрі 9,8 % (pO_2=74,2 мм Hg). Рівень глюкози в крові із хвостової вени експериментальних щурів визначали глюкозооксидазним методом за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія), концентрацію інсуліну і кортикостерону – імуноферментним, із використанням наборів DRG (США).

Щурів виводили з експерименту методом декапітації під наркозом. Підшлункову залозу фіксували в розчині Буена і після стандартної гістологічної обробки заключали до парапласту (MkCormick, США). На мікротомі Microm 235 (Німеччина) готували 5-мікронні зрізи з різноманітних ділянок підшлункової залози, в котрих після депарафінізації та регідратації виявляли інсулін-синтезувальні бета-клітини імунофлуоресцентним методом за допомогою набору Peninsula Lab. Inc. (Велика Британія). Дослідження реакції проводили на системі цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) за допомогою флуоресцентного мікроскопа Axioskop з високоемісійним світлофільтром 38HE та відеокамери Axiocam HRm (Zeiss, Німеччина). Отримані дані експерименту обробляли пакетом прикладних та статистичних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik,

Німеччина) та Excell-2003 (США). Для оцінки вірогідності різниць в групах використовували t-критерій Стьюдента ($Pst<0,05$).

Результати й обговорення. Розвиток експериментального цукрового діабету (ЦД) у щурів характеризувався зростанням рівня глюкози та зниженням концентрації інсуліну в крові протягом 38 діб експерименту (табл.1). Характерним було також зростання концентрації кортикостерону в крові тварин із діабетом, що, з одного боку, свідчило про стресорний характер патологічного процесу, а з іншого, пояснювало подальше зростання рівня глікемії у тварин з 38-денним діабетом, у яких концентрація інсуліну не відрізнялася від показника щурів з 28-денним терміном розвитку ЦД.

При морфометричному дослідженні підшлункової залози було встановлено, що кількість панкреатичних острівців (ПО) в підшлунковій залозі до 38 дня перебігу ЦД зменшувалась приблизно у 2 рази, по відношенню до інтактних тварин, а їх середня площа знижувалась на 45 % (табл. 2). Подібні зміни були обумовлені зміною цитоархітектоніки ПО при діабеті. Якщо у інтактних щурів в структурі панкреатичної залози переважали «малі» (площею 180-1500 мкм^2) та «середні» (площею 1500-3500 мкм^2) острівці, на частку яких припадало більше 75 %, то при розвитку 28-денного діабету частка «малих», «середніх», «великих» (площею 3500-7500 мкм^2) і «гігантських» (площею більше 7500 мкм^2) ПО була приблизно однаковою, а до 38-ї доби розвитку діабету «малі» острівці домінували і їх частка перевищувала 50 %. За цими обставинами, незважаючи на вірогідне зростання показника середньої кількості ПО до 38-го дня розвитку діабету, питома чисельність бета-клітин не змінювалась, у порівнянні з 28-денним діабетом, і становила менше, ніж чверть від щільності бета-клітин у інтактних тварин, а середня кількість бета-клітин в ПО становила менше за 50 % від аналогічного показника у інтактних тварин (табл. 3).

Слід зазначити, що при зменшенні чисельності бета-клітин інсулін-синтезувальна функція ПО частково компенсувалася за рахунок гіпертрофії бета-клітин на 82 % і посилення в них синтезу інсуліну. Про це свідчило підвищення концентрації імунореактивного інсуліну в бета-клітинах на 64–74 % (табл. 3). Однак, якщо до 28-ї доби перебігу діабету подібна гіперфункція бета-клітин призводила до дворазового підвищення вмісту інсуліну в ПО, то на 38-му добу цей показник зменшувався, що, очевидно, свідчило про виснаження бета-клітин і призводило до додаткового зростання глікемії на 42 %.

В попередніх дослідженнях [2-4] нами було показано, що багатоденні гіпоксичні тренування призводили до суттєвого зниження рівня глікемії у діабетичних щурів. Нами було встановлено, що

Таблиця 1. Концентрація глюкози, інсуліну, та кортикостерону в плазмі експериментальних тварин (M±m).

Показники	Інтактні	Діабет	
		28 днів	38 днів
Глюкоза, ммоль/л	3,99±0,10	17,69±1,10* 14,80±1,49*#	25,11±2,55* 12,72±1,38*#
Інсулін, мкМО/мл	8,72±0,63	5,99±0,3* 8,36±0,4#	6,14±0,3* 9,47±0,5#
Кортикостерон, нг/мл	218,0±32,5	585,1±59,9* 427,0±32,3*#	782,3±101,3* 697,8±83,9*

Примітка: в чисельнику приведені показники для контрольної групи діабетичних тварин, а в знаменнику – після дії гіпоксії; вірогідна ($Pst<0,05$) різниця по відношенню до інтактних тварин (*) та контрольних діабетичних тварин (#).

Таблиця 2. Структура панкреатичних острівців у експериментальних тварин (M±m).

Серії	Тип острівців				Всього
	малі	середні	великі	гігантські	
Інтактні	90±6 43,0±3,2%	68±6 32,4±3,0%	31±4 14,8±2,3%	19±4 9,2±1,9%	209±2
Діабет 28 днів	23±2* 27,9±2,9%	21±2* 24,9±2,8%	16±2* 19,5±2,6%	18±2 21,9±2,7%	84±1*
Діабет 28 днів з дією гіпоксії	18±3* 16,1±2,9%	29±4* 25,5±3,5%	45±4*# 39,0±3,9%	20±3 17,9±3,0%	116±1*#
Діабет 38 днів	61±4* 52,8±3,4%	22±3* 19,0±2,6%	16±2* 14,2±2,4%	3±1* 3,0±1,1%	116±1*
Діабет 38 днів з дією гіпоксії	91±6# 44,4±3,3%	58±6# 28,0±3,1%	37±5# 18,2±2,7%	12±3# 6,1±1,6%	206±2#

Примітка: чисельник – кількість ПО на см^2 зрізу залози, знаменник – процентне співвідношення між різними формами ПО; вірогідна ($Pst<0,05$) різниця по відношенню до інтактних тварин (*) та контрольних діабетичних тварин (#).

Таблиця 3. Морфофункціональна характеристика панкреатичних острівців (M±m).

Показники	Інтактні	Діабет	
		28 днів	38 днів
Кількість бета-клітин / см^2 зрізу залози	5209±399	1234±69* 2156±120*#	1253±84* 3100±201*#
Кількість бета-клітин в острівцях	24,7±1,8	14,8±0,8* 18,5±1,0*#	10,7±0,7* 14,6±0,9*#
Концентрація інсуліну в бета-клітинах, $О_{ІФ}$	0,636±0,011	1,107±0,021* 0,878±0,021*#	1,040±0,016* 0,598±0,012*#
Вміст інсуліну в ПО, $О_{ІФ}$	1279±116	2560±190* 2247±173*	1129±76 983±79*

Примітка: в чисельнику приведені показники для контрольної групи діабетичних тварин, а в знаменнику – після циклу дії гіпоксії; вірогідна (*Pst*<0,05) різниця по відношенню до інтактних тварин (*) та контрольних діабетичних тварин (#).

під впливом переривчастої гіпоксії у тварин із діабетом (28 доба розвитку патології) відновлювався рівень інсуліну в крові (*Pst*=0,36 до показника інтактних тварин) та вдвічі знижувалася концентрація контрінсулярного гормону кортикостерону (табл. 1). Характерно, що через 10 діб після закінчення дії переривчастої гіпоксії, на 38 добу розвитку діабету, рівень глюкози і концентрація інсуліну у піддослідних тварин не змінювалися (*Pst*>0,1), але істотно відрізнялися від аналогічних показників у щурів контрольної групи: рівень глікемії був вдвічі нижчий, а концентрація інсуліну на 50 % вища.

Аналіз впливу гіпоксії показав, що на момент закінчення циклу переривчастої гіпоксії (28 доба діабету) питома чисельність ПО на 38 % перевищувала аналогічний показник у контрольній групі діабетичних тварин, хоч і залишалася суттєво нижчою, ніж у інтактних тварин (табл. 2). Але через 10 діб після завершення дії переривчастої гіпоксії (38 доба діабету) чисельність ПО в підшлунковій залозі майже не відрізнялась від показників інтактних тварин. До того ж, в структурі ПО співвідношення різних типів острівців теж відповідало такому ж розподілу, як і в інтактних тварин.

На момент закінчення циклу переривчастої гіпоксії питома кількість бета-клітин у діабетичних щурів зросла на 74 % від відповідного показника контрольної групи (28 доба діабету) і продовжувала зростати ще на 40 % протягом 10 діб постгіпоксичного періоду (38 доба діабету). На цей період чисельність бета-клітин в 2,5 раза перевищувала аналогічний показник у контрольних діабетичних щурів, але становила 60 % від показника у інтактних тварин, що і пояснює наявність гіперглікемічного стану в цій експериментальній групі. В той же час на 28 добу розвитку діабету концентрація інсуліну в бета-клітинах під впливом переривчастої гіпоксії була на 20 % нижчою по відношенню до показника контрольних діабетичних щурів, а ще через 10 діб поступово знижувалась і досягала 57 % від контрольних показників у щурів із 38-денним діабетом (табл. 3). Поряд з цим дія переривчастої гіпоксії суттєво не впливала на вміст інсуліну в ПО, і якщо на 28 добу цей показник був вищим за рівень інтактних щурів, то в постгіпоксичний період вміст інсуліну в ПО, навпаки, ставав на 23 % нижче.

На підставі вищенаведених даних з урахуванням рівнів глікемії і імунореактивного інсуліну в крові (табл. 1), можна твердити про здатність переривчастої гіпоксії стимулювати секрецію інсуліну при діабеті, тобто зниження концентрації інсуліну в бета-клітинах є наслідком підвищення його секреції, а не зниження синтезу гормону. Але, незважаючи на це, низька чисельність бета-клітин в панкреатичних острівцях і підшлунковій залозі в цілому, ймовірно, не здатна компенсувати існуючої потреби в гормоні на тлі високої концентрації контрінсулярного гормону кортикостерону при діабеті, що і зумовлює збереження стійкої гіперглікемії. Проте, вдвічі нижча глікемія, нормоінсулінемія та пригнічення рівня кортикостерону визначають цілком позитивну дію переривчастої гіпоксії в експериментальній терапії цукрового діабету.

Висновки. 1. Під впливом переривчастої гіпоксії у діабетичних тварин концентрація інсуліну в крові відновлюється до показника інтактних тварин та вдвічі знижується рівень глікемії.

2.Переривчаста гіпоксія сприяє підвищенню питомої чисельності бета-клітин та панкреатичних острівців у тварин із діабетом та стимулює секреторну активність бета-ендокриноцитів.

3.Вплив переривчастої гіпоксії на ендокринну функцію підшлункової залози цілком зберігається протягом наступних 10 діб після завершення її дії.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є теоретичним підґрунтям для розробки нових ефективних немедикаментозних засобів корекції цукрового діабету на доповнення до інсулінотерапії, та є предметом для подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Офіційний сайт ВООЗ // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int

2. Абрамов А. В. Центральні механізми стимулюючого впливу інтервальних гіпоксичних тренувань на ендокринну функцію підшлункової залози щурів / А. В. Абрамов // Фізіол. журн. – 1997. – Т.43, №5 6. – С. 62-69.

3. Колесник Ю. М. Вплив гіпоксичної гіпоксії на стан ендокринної функції підшлункової залози щурів / Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов // Фізіол. журн. – 1992. – Т. 38, № 3. – С. 60-63.

4. Колесник Ю. М. Эндокринная функция поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у крыс и ее особенности при адаптации к гипоксии / Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов // Пробл. эндокринологии. – 1993. – Т. 39, № 5. – С. 37–39.

5. Нейро-иммунно-эндокринные механизмы регуляции эндокринной функции панкреатических островков / Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, О. В. Ганчева [та ін.] // Загальна патологія і клінічна патофізіологія. – 2010. – Т.5, № 3. – С. 16-20.

6. Эндокринный статус и уровень экспрессии белков Bcl2 и p53 в панкреатических островках у крыс с экспериментальным сахарным диабетом / Т. В. Иваненко, А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник [та ін.] // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 18–20.

7. Колесник Ю. М. Использование интервальной гипоксической тренировки в лечении больных инсулинзависимым сахарным диабетом / Ю. М. Колесник // Гипоксия : конструктивное и деструктивное действие : Мат межд. конф. Киев, 1998. – С. 74-75.

8. Kaminitz A. The vicious cycle of apoptotic beta-cell death in type 1 diabetes / A. Kaminitz, J. Stein, I. Yaniv [et al.] // Immunol. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 85. – P. 582–589.

EFFECT OF INTERVAL HYPOXIA ON THE FUNCTIONAL STATE OF PANCREATIC ISLETS BETA CELLS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

©A. V. Abramov, Yu. M.Kolesnyk, T. V. Ivanenko

Zaporizhian State Medical University

SUMMARY. It has been studied the character of insulin synthesis and related changes in beta-cells under the influence of interval hypoxia in laboratory rats with experimental diabetes mellitus.

Interval hypoxia promotes the increase of beta-cells and pancreatic islets specific amount in diabetic animals and stimulates the secretory activity of beta-endocrinocytes.

The area of beta-cells is significantly increased under the influence of interval hypoxia in diabetic rats.

KEY WORDS: pancreas, insulin, glucose, corticosteron, interval hypoxia.

УДК 339.13.017:615.22:616.831

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ЗАКЛАДІ

©В. Ю. Адонкіна, О. Я. Міщенко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати інтегрованого аналізу призначень ЛП хворим на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ). Визначено, що фармакотерапія ДЕ в досліджуваному ЛПЗ загалом відповідає чинним нормативним документам щодо лікування ДЕ, оскільки 74,5 % призначень становлять препарати категорії V (життєво необхідні) і 25,5 % – препарати категорії N (другорядні). Фінансові кошти в основному витрачаються на препарати категорії V (життєво необхідні) за формальним критерієм, що свідчить про раціональне використання фінансових ресурсів на лікування ДЕ. Але в умовах необхідності оптимізації витрат, при обмеженні фінансових ресурсів, доцільним є зменшення кількості призначень метаболічних засобів з низьким рівнем доказовості їх ефективності при ДЕ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічні порушення мозкового кровообігу (ХПМК), дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ), VEN-аналіз, АВС-аналіз, частотний аналіз, листи призначень, фармакоекономічна оцінка.

Вступ. Хронічні порушення мозкового кровообігу (ХПМК) є однією з найчастіших патологій, що зустрічаються в клінічній практиці. До їх числа відносяться первинні прояви недостатності кровопостачання мозку і дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) [1]. Останні складають важливу медичну і соціальну проблему як у нашій країні, так і у всьому світі у зв'язку зі значною поширеністю і тяжкими наслідками: когнітивні порушення аж до розвитку деменції, втрата працездатності, інвалідизація, смертність [2]. Згідно з епідеміологічними даними, ДЕ становить до 67 % у структурі цереброваскулярних захворювань. З них 15–20 % випадків ДЕ зумовлені кардіогенною патологією, 47–55 % – атеросклеротичними ураженнями судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) [5]. У хворих на АГ вірогідність розвитку гострого порушення мозкового кровообігу – мозкового інсульту (МІ) – зростає в 3–4 рази [7, 9, 11], а ризик розвитку МІ має лінійну логарифмічну залежність від рівнів артеріального тиску [10, 12]. Лікування ДЕ направлене як на основне судинне захворювання, так і на корекцію наслідків ДЕ – церебральної ішемії і гіпоксії, що призводить до церебральних ускладнень. Переважній більшості пацієнтів показані антигіпертензивні, гіполіпідемічні і антитромботичні ЛП, які сприяють зменшенню темпів прогресування ДЕ та ризику повторних гострих порушень мозкового кровообігу. Для забезпечення нейропротекції показані нейрометаболічні ЛП, які необхідно застосовувати протягом тривалого терміну [3, 4, 6]. Враховуючи те, що з економічної точки зору, лікування ДЕ є довготривалим і високовартісним, актуальною є оцінка раціональності терапії і витрат на основі результатів клініко-економічного аналізу.

Мета роботи – оцінка раціональності витрат на терапію ДЕ на основі інтегрованого аналізу призначень лікарських препаратів (ЛП) хворим.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

– провести ретроспективний аналіз листів призначень хворим на ДЕ у неврологічному відділенні лікарні м. Донецька;

– визначити частоту призначення ЛП хворим на ДЕ;

– за результатами VEN-аналізу оцінити відповідність терапії ДЕ вимогам нормативних документів МОЗ України;

– за результатами АВС-аналізу визначити структуру і раціональність витрат на терапію ДЕ;

– провести аналіз витрат на фармакотерапевтичні групи ЛП для лікування ДЕ.

Матеріал і методи дослідження. Для фармакоекономічної оцінки витрат на терапію хворих на ДЕ використовували такі методи: АВС-аналіз, частотний та VEN-аналіз. АВС-аналіз – це розподіл ЛП за принципом Парето на три групи відповідно до розміру витрат на їх використання: група А – 5-10 % препаратів від асортименту, витрати на які становлять 70-80 %; група В – 15-20 % препаратів від асортименту, витрати на які становлять 15-20 %; група С – 70-80 % препаратів від асортименту, витрати на які становлять 5-10 %. Для забезпечення ефективності витрат необхідно постійно контролювати застосування препаратів з групи А [8]. VEN-аналіз – розподіл ЛП на три групи відповідно до важливості їх призначення для лікування певного захворювання. Нами був проведений формальний VEN-аналіз: за наявністю препарату в протоколі лікування ДЕ (Наказ МОЗ України № 487 від 17.08.2007 р.: «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Неврологія") і супутніх захворювань ми надавали категорію V (життєво необхідні), за відсутності ЛП в протоколах лікування основного і супутнього захворювання – категорію N (другорядні). Частотний аналіз передбачає розподіл обраних

позицій за частотою споживання – від найбільш частих до найменш частих, і є ретроспективною оцінкою частоти вживання того або іншого ЛП, що у поєднанні з обліком витрат дозволяє визначити, на які види послуг або ЛП припадає основна їх частка. Зіставлення результатів ABC-, VEN- і частотного аналізів (тобто інтегрований аналіз) дає змогу оцінювати, наскільки раціонально витрачаються фінансові ресурси лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) [8].

Результати й обговорення. Наші дослідження базувались на даних листів призначень 182 хворих з основним діагнозом ДЕ, серед яких 44 пацієнти (24,1 %) мали діагноз ДЕ I ступеня; 46 пацієнтів (25,3 %) – ДЕ I-II ступеня; 86 пацієнтів (47,3 %) – ДЕ II ступеня, 6 пацієнтів (3,3%) – ДЕ II-III ступеня. Середній термін перебування хворого в стаціонарі склав – (14±1,4) днів. Усього пацієнтам було призначено 355 препаратів за торговими назвами (ТН), 220 за МНН з 49 фармакологічних груп. Сума витрат на лікування 182 хворих на ДЕ склала 298651,62 грн, тобто на одного хворого в середньому 1640,94 грн на курс лікування. Отримані результати свідчать, що більшу частину хворих склали пацієнти жіночої статі – 124 хворих та меншу частину – 58 хворих – чоловічої статі.

Проведений VEN-аналіз показав, що з 220 міжнародних непатентованих назв (МНН) препаратів, призначених хворим на ДЕ, 143 (65 %) належать до категорії V (життєво необхідні), 77 (35 %) ЛП до категорії N (другорядні) (рис. 1).

До категорії V ми віднесли такі препарати за МНН: гемодериват з телячої крові (A16AX10 актовегін, солкосерил), ноотропи (N06BX06 цитіколін і N06BX03 пірацетам) та інші. Групу препаратів з категорією N склали такі: антагоністи H_2-рецепторів (A02BA02 ранітидин), ферменти (A09AA02 панкреатин), амінокислоти (A16AA02 адеметіонін) та інші МНН. Більшість призначених ЛП (65 %) є життєво необхідними, а чи часто їх призначали показує частотний аналіз, який був проведений на наступному етапі.

Частотний аналіз – це розподіл препаратів на групи відповідно до частоти їх призначення пацієнтам. Для лікування ДЕ в даному ЛПЗ використовували препарати різних фармакологічних груп: метаболіти, ноотропи, антигіпоксанти, антиоксиданти, нейролептики і багато інших. Лідерами за частотою призначень (ТОП-7) були такі МНН: натрію хлорид (B05XA03), що використовується як розчинник, призначався 228 разів (10,14% від суми призначень); гемодериват з телячої крові (A16AX10) – метаболічний засіб, призначали 139 разів (6,18 % від суми призначень); ноотропи: пірацетам (N06BX03), цитіколін (N06BX06), вінпоцетин (N06BX18) призначали відповідно 91, 70 і 67 разів, що складає 4,05 %; 3,11 % і 2,98 % від суми призначень відповідно; засіб для корекції вестибулярних порушень бетагістин (N07CA01) призначали 78 разів (3,47 % від суми призначень); кардіологічний засіб триметилгідразинію пропіонат (C01EB20) призначали 56 разів (2,49 % від суми призначень) (рис. 2).

Зіставлення частоти призначень та ціни за упаковку препарату свідчить про відсутність чіткої залежності частоти призначень від ціни.

Зіставлення препаратів-лідерів за частотою призначень за МНН і за ТН свідчить, що ТОП-7-лідери у більшості випадків співпадають (рис. 3). До ТОП-7-лідерів за ТН увійшли два препарати: ноотроп кортексин (N06BX10) і капіляростабілізувальний засіб L-лізину есцинат (C05CX03). Два ЛП: ноотроп вінпоцетин (N06BX18) і засіб для корекції

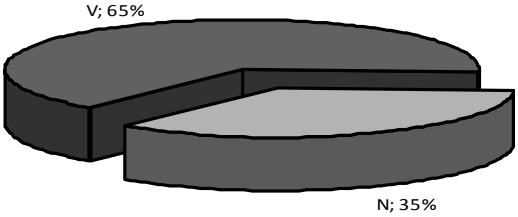


Рис. 1. Результати VEN-аналізу МНН препаратів для лікування хворих на ДЕ.

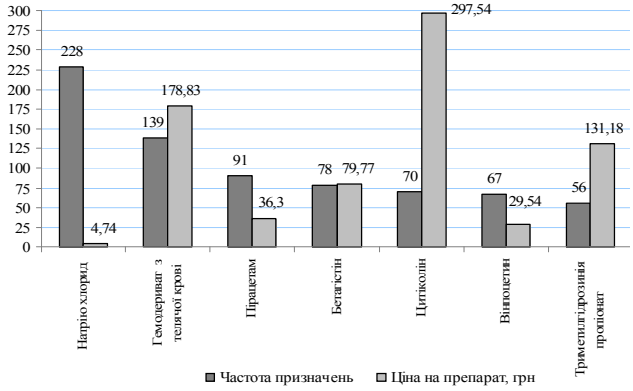


Рис. 2. Співвідношення частоти призначень ЛП для лікування ДЕ за (МНН) та ціни за упаковку.

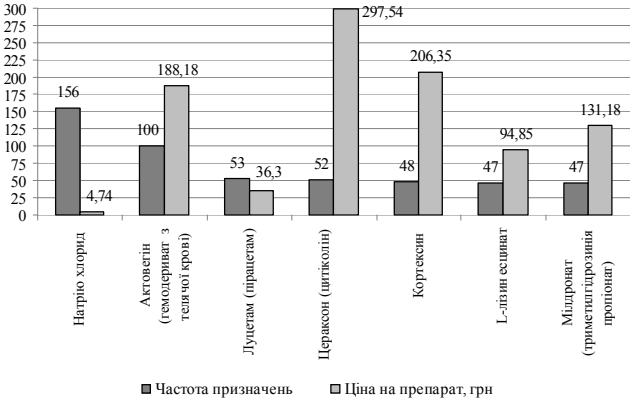


Рис. 3. Співвідношення частоти призначень ЛП для лікування ДЕ за ТН та ціни за упаковку.

вестибулярних порушень бетагістин (N07CA01) відсутні серед ТОП-7-лідерів за ТН, тому що призначались в декількох ТН.

Зіставлення результатів частотного і VEN-аналізу (рис. 4) свідчить, що 74,5 % усіх призначень становлять препарати категорії V (життєво необхідні) і 25,5 % – препарати категорії N (другорядні).

Отже, в призначеннях для лікування ДЕ 74,5 % становлять життєво необхідні препарати, що свідчить про раціональність призначень.

Наступним етапом нашої роботи була оцінка раціональності витрат за результатами АВС-аналізу, що передбачає розподіл ЛП на три групи за витратністю. Результати АВС-аналізу показали, що до групи А належать 22 МНН, що становлять 10 % від загальної кількості МНН і 48,4 % від загальної суми призначень. Витрати на препарати групи А склали 248671,46 грн, що становить 83,26 % від загальної суми витрат на терапію ДЕ. З 22 препаратів групи А до категорії V відносяться 20 ЛП, що становить 90,91 % від кількості МНН у групі А і 78,95 % від загальної кількості призначень у групі А. До категорії N відповідно належить 2 ЛП, що становлять 9,09 % і 21,05 % від загальної кількості призначень у групі А. В середньовитратній групі В – 68,4 % препаратів категорії V, що становлять 73,87 % від загальної кількості призначень у групі В, і відповідно – 31,6 % ЛП категорії N (другорядні), що становлять 26,13 % від загальної кількості призначень у групі В. У найменш витратній групі С – 59,57 % ЛП категорії V, що становлять 65,38 % від загальної кількості призначень у групі С, і відповідно – 40,43 % ЛП категорії N, що становлять 34,62 % від загальної кількості призначень у групі С. Отже, проведений АВС-аналіз показав, що витрати використовуються досить ефективно. Зіставлення результатів АВС-, VEN- і частотного аналізів свідчить, що основні кошти витрачаються на життєвонеобхідні ЛП, які і становили більшу частку призначень.

Детальний аналіз найбільш витратної групи А показав, що її складають препарати, які практично є лідерами за частотою призначень (рис. 5).

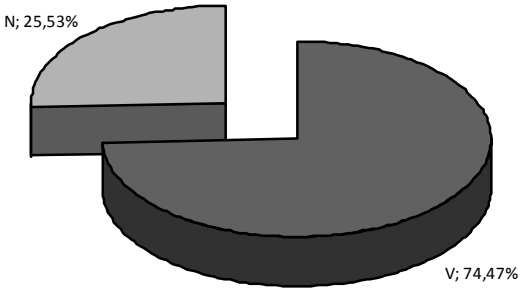


Рис. 4. Зіставлення результатів частотного та VEN аналізу (% ЛП кожної категорії від суми призначень).

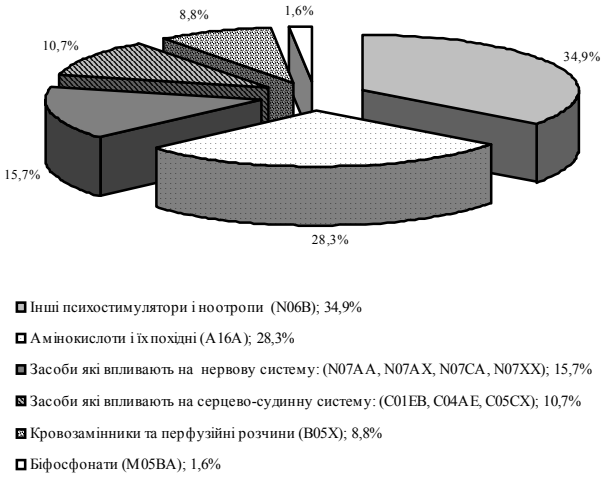


Рис. 5. Розподіл витрат (%) на ЛП найбільш витратної групи А.

Першу позицію за витратністю займають ЛП, які діють на нервову систему (34,9 % від суми витрат групи А) – «N06B–Інші психостимулятори і ноотропи». Це такі ТН, як пірацетам, вінпоцетин, цераксон, кортексин, кавінтон. Другу позицію за витратністю (28,3 % від суми витрат групи А) займають засоби, які впливають на травну систему – «A16AX-амінокислоти і їх похідні» такі як актовегін, солкосерил, кислота тіоктова. Третю позицію за витратністю (8,8 % від суми витрат групи А) посідають кровозамінники та перфузійні розчини – «B05-розчини електролітів і білкових фракцій крові». Вказані групи препаратів займають відповідно першу, другу та третю позиції за частотою призначень і належать до категорії V (життєво необхідні). Саме в цих групах можливий пошук оптимізації витрат.

Результати аналізу витрат на окремі фармакотерапевтичні групи першого рівня наведені у таблиці 1.

Отримані результати показали, що найбільш витратними є такі групи: засоби, які діють на нервову систему (група N), загальна частка витрат на які склала 47,70 %. Другу позицію за витратністю займають ЛП з групи вітамінів, мінералів, амінокислот і їх похідних (A11, A12, A16A), витрати на які складать 28,10 % від загальної суми. Третю позицію за витратністю посідають серцево-судинні ЛП, частка витрат на які становить 11,50 %. Вказані групи препаратів займають відповідно першу, другу та третю позиції за частотою призначень.

Отже, аналіз витрат показав, що серед фармакотерапевтичних груп першого рівня найбільш витратними є такі: засоби, які діють на нервову систему (N), засоби, які діють на травну систему і метаболізм: вітаміни, мінерали, амінокислоти і їх похідні та комбінації (A11, A12, A16A) та серцево-судинні ЛП (група С). Отримані результати свідчать,

Таблиця 1. Аналіз витрат на окремі фармакотерапевтичні групи ЛП для лікування ДЕ

№ за/п	АТС код	Частота призначень	Частота,% від загальної кількості призначень	Сума витрат на курс лікування, грн	% витрат від загальної суми
1	N–Засоби, які діють на нервову систему	827	36,8	142418,00	47,7
2	A–Засоби, які діють на травну систему і метаболізм	399	17,8	83807,03	28,1
3	C–Серцево-судинні засоби	528	23,5	34410,87	11,5
4	B–Засоби, які діють на систему крові та гемопоез	329	14,6	24301,62	8,1
5	M–Засоби, які впливають на опорно-руховий апарат	120	5,3	10654,21	3,6
6	J–Протимікробні засоби для системного застосування	11	0,5	1805,71	0,6
7	L–Антинеопластичні та імуномоделюючі засоби	7	0,3	612,55	0,2
8	R–Засоби, які діють на респіраторну систему	14	0,6	333,21	0,1
9	H–Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів і інсулінів)	8	0,4	184,51	0,1
10	G–Засоби, які діють на сечостатеву систему	3	0,1	68,05	0,02
11	S–Засоби, які діють на органи чуття	2	0,1	55,87	0,02

що значні кошти витрачаються на метаболічні (A11, A12, A16A) засоби, більшість з яких, незважаючи на їх наявність у нормативних документах, мають низький рівень доказовості при ДЕ. Тому за умов необхідності оптимізації витрат, пошук її шляхів перш за все торкається питання доцільності призначення метаболічних засобів.

Висновки. 1. Фармакотерапія ДЕ у досліджуваному ЛПЗ загалом відповідає чинним нормативним документам щодо лікування ДЕ, оскільки 74,5 % призначень становлять препарати категорії V (життєво необхідні) і 25,5 % – препарати категорії N (другорядні). Проте необхідним є зменшення кількості призначень другорядних препаратів.

2. Фінансові кошти в основному витрачаються на препарати категорії V (життєво необхідні) за формальним критерієм, що свідчить про раціональне використання фінансових ресурсів на лікування ДЕ.

3. В умовах необхідності оптимізації витрат через обмеження фінансових ресурсів, доцільним є зменшення кількості призначень метаболічних засобів з низьким рівнем доказовості їх ефективності при ДЕ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. – М. : Медицина, 2001. – С. 231–302.

2. Верещагин Н. В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина – М. : Интермедика, 2002. – 208 с.

3. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И. В. Дамулин / Под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.

4. Дамулин И. В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений / И. В. Дамулин // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 8. – С. 4-12.

5. Камчатнов Л. Р. Дисциркуляторная энцефалопатия / Л. Р. Камчатнов // Здоров'я України. – 2006. – № 19 (152). – С. 26-27.

6. Преображенская И. С. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение / И. С. Преображенская, Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 5, № 12. – С. 45–50.

7. Скворцова В. И. Инсульт. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга / В. И. Скворцова // Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 2. – С. 12–19.

8. Фармакоекономіка : навчальний посібник / [Л. В. Яковлєва, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова та інші] – Харків, 2007. – 117 с.

9. Чазова И. Е. Инсульт. Лечение артериальной гипертонии как профилактика ишемического инсульта / И. Е. Чазова // Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 3. – С. 3–

10. Intengan H. D. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants / H. D. Intengan, E. L. Schiffrin // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 312–318.

11. Gorelick P. B. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE / P. B. Gorelick // Lancet Neurol. – 2002. – № 1. – P. 149 – 56.

12. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias / S. Mac Mahon, R. Peto, J. Cutler [et al.] // Lancet – 1990. – Vol. 335. – P. 765–774.

CLINICAL AND ECONOMIC PHARMACOTHERAPY ANALYSIS OF CHRONIC CEREBRAL DISORDERS OF BRAIN CIRCULATION IN THE HEALTH-CARE INSTITUTION

©V. Yu. Adonkina, O. Ya. Mishchenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

SUMMARY. In the article the results of integrated analysis of medications appointments in patients with dyscirculatory encephalopathy (DE) are shown. It was determined that drug therapy of DE in the health-care institution in general is made according to the normative documents, as 74,5 % of drugs prescriptions are category V (vital) and 25,5 % of drugs – N (non-essential) category. Financial resources are mainly spent on category V (vital) drugs by a formal criterion, it indicates the rational use of financial resources for DE treatment. However, if necessary of cost optimization in condition of resources limitation, it is expedient to reduce the number of appointments of metabolic drugs with low evidence efficiency.

KEY WORDS: chronic disorders of cerebral circulation (CDCC), dyscirculatory encephalopathy (DE), VEN-analysis, ABC-analysis, frequency analysis, lists of appointments, pharmacoeconomic evaluation.

УДК 546.81 + 615.9 + 616.13 – 084:001.5

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ПАТОГЕНЕЗІ ВАЗОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СВИНЦЮ

©О. Л. Апихтіна[1], А. В. Коцюруба[2], Ю. П. Коркач[3], Л. М. Сокуренко[4], Т. Р. Скибінська[4]

[1]ДУ „Інститут медицини праці НАМН України"; [2]Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України; [3]Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України; [4]Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

РЕЗЮМЕ. Розглядається проблема вазотоксичної дії свинцю та механізми її реалізації. Значна роль у розвитку дисфункції ендотелію належить оксидативному стресу, порушенням обміну оксиду азоту та виникненню відносного дефіциту останнього.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: свинець, аорта, вазотоксична дія, оксидативний стрес, оксид азоту.

Вступ. В основі розвитку молекулярної патології клітини при дії ксенобіотиків лежить утворення вільних радикалів різної молекулярної природи. Їх висока хімічна активність у реакціях із різними біологічними субстратами проявляється активацією вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, взаємодією із амінокислотами, нуклеотидами та іншими біомолекулами і призводить до вільнорадикального ушкодження клітини [1]. В організмі існує складна багаторівнева антиоксидантна система захисту, яка контролює і гальмує усі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їх ініціації і закінчуючи утворенням гідропероксидів та малонового діальдегіду [2]. Стан організму, коли внаслідок дії будь-яких чинників генерація вільнорадикальних форм кисню зростає більше, ніж потужність антиоксидантних систем, називають *оксидативним стресом*.

При дії важких металів, у тому числі свинцю, на організм ссавців та людини спостерігається активація вільнорадикальних процесів і розвиток оксидативного стресу. Свинець здатний стимулювати процеси генерації вільних радикалів одночасно знижуючи їх нейтралізацію антиоксидантною системою. У результаті таких зрушень окислювальний стрес і пошкодження макромолекул ДНК і білків, а також стимуляція ПОЛ стають не лише особливістю, але нерідко маркерами свинцевої інтоксикації. Свинець може впливати на окисні процеси внаслідок взаємодії із тіоловими групами білків, або відтворюючи дію кальцію [3].

Мета дослідження – з'ясування ролі оксидативного стресу у патогенезі вазотоксичної дії свинцю.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 160-180 гр. Щурам дослідних груп щоденно вводили внутрішньоочеревинно 1,53 мг/кг ацетату свинцю на фізіологічному розчині протягом 1 місяця, тваринам контрольної групи – фізіологічний розчин. Після припинення експозиції половину тварин знеживлювали шляхом декапітації та проводили дослідження, а решту утримували в умовах віварію протягом 1 місяця (постекспозиційний період), після чого теж знеживлювали. Після розтину одразу видаляли аорту.

У гомогенаті аорти проводили визначення біохімічних показників. Вміст пероксиду водню визначали спектрофотометрично після додавання аліквоти проб до розчину йодиду калію із надлишком лактопероксидази у фосфатному буфері [4]. Рівень генерації супероксид-аніона у пробах оцінювали за зміною екстинкції за окисленням цитохрому С [5]. Концентрацію сечової кислоти оцінювали в безбілкових пробах колориметричним методом з набором реактивів фірми LACHEMA. Вміст загального білка в пробах визначали загальновідомим методом Бредфорд.

Результати дослідження обраховані на комп'ютері за допомогою стандартного пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 (S/N 74017-40-000010-57409).

Результати й обговорення. В аорті щурів після експозиції ацетатом свинцю спостерігалось істотне зростання показників продукції АФК: пероксиду водню у 5 разів, супероксид-аніона у 6,6 раза порівняно із відповідними показниками контрольної групи (таблиця 1). У постекспозиційному періоді рівень генерації досліджуваних АФК знижувався, проте їх показники перевищували відповідні контрольні рівні. Як видно із наведених даних, свинець спричиняє підвищення утворення АФК в тканинах аорти та може спричинити розвиток оксидативного стресу в організмі дослідних тварин.

Однією із важливих ферментних систем, за участю яких відбувається генерування АФК, є ксантиноксидаза, яка займає центральне місце в окисненні пуринів. Основна її функція полягає в утворенні сечової кислоти із первинних продуктів окислення аденіну і гуаніну. Ксантиноксидаза здатна окислювати оксид азоту в нітрит-аніон, зростання її активності призводить до значної продукції супероксид-аніона. Відомо, що у осіб із патологією

серцево-судинної системи спостерігається зростання рівня сечової кислоти в крові – гіперурикемія. Виявлено зворотну кореляцію між концентрацією сечової кислоти в плазмі крові та рівнем вираженості ендотеліальної дисфункції, зокрема за показниками ендотелійзалежної вазодилатації. Активність ксантиноксидази є лімітуючим фактором утворення сечової кислоти [6]. У щурів дослідної групи в тканинах аорти виявлено значне зростання концентрації сечової кислоти як після експозиції, так і у постекспозиційному періоді (табл. 1).

У регуляції діяльності серцево-судинної системи важлива роль належить оксиду азоту, обмін якого тісно пов'язаний із антиоксидантно/прооксидантним статусом організму. Оксид азоту у судинній стінці синтезується за участю двох ізоформ ферменту NO-синтази: конститутивної (cNOS) та індуцибельної (iNOS). NO з високою спорідненістю взаємодіє з супероксид-аніоном, в результаті чого утворюється пероксинітрит, який має виражені цитотоксичні властивості. Зазвичай утворення пероксинітриту незначне, оскільки надлишок супероксиду видаляється супероксиддисмутазою, але при виникненні оксидативного стресу в організмі складаються усі передумови до продукції пероксинітриту у кількості, достатній для виникнення і розвитку патологічних процесів [7]. Пероксинітрит має набагато більшу реакційну здатність, порівняно із супероксидним радикалом та NO. Він бере участь у багатьох хімічних реакціях, у тому числі у нітруванні залишків тирозину у білках, ініціації перекисного окиснення ліпідів, інактивації аконітаз, пригніченні транспорту електронів у мітохондріях та окисленні біологічних тіолів, спричиняє порушення структури ДНК, що, в результаті, проявляється цитотоксичністю, апоптозом та може призвести до виникнення мутацій. Окрім того, він активує циклооксигеназу, що є ключовим ферментом синтезу простагландинів, які є потужними медіаторами запалення [8].

Важливо відзначити, що NO-синтаза належить до групи оксидаз, яка, за певних умов, наприклад при нестачі субстрату (L-аргініну) чи кофакторів, здатна синтезувати пероксид водню замість оксиду азоту, або паралельно синтезувати ці два продукти, що суттєво впливає на утворення пероксинітриту [8]. У попередніх публікаціях нами були представлені результати досліджень обміну оксиду азоту у експонованих свинцем щурів [9]. Зміни в системі оксиду азоту при дії свинцю в тканинах аорти дослідних тварин характеризувались підвищеною активністю NO-синтази (переважно за рахунок її індуцибельної ізоформи) та зростанням концентрації стабільних метаболітів NO (нітрит-аніона, нітрат-аніона, ВМНТ та НМНТ), що свідчить про підвищену продукцію оксиду азоту.

Зростання продукції оксиду азоту може стати важливою ланкою в патогенезі вазотоксичної дії свинцю, оскільки на фоні розвитку оксидативного стресу складаються усі передумови до продукції пероксинітриту у значній кількості та реалізації його цитотоксичної дії. При цьому високі концентрації супероксид-аніона здатні зв'язувати оксид азоту (навіть в умовах підвищеного його синтезу) і блокувати його біологічні ефекти, наслідком чого є виникнення відносного дефіциту оксиду азоту та розвиток ендотеліальної дисфункції.

У попередньому дослідженні при вивченні функціонального стану судин на ізольованих сегментах грудної аорти щурів виявлено істотні порушення ендотелійзалежної вазодилатації, що свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції за дії свинцю. Це пов'язано саме із виникненням відносного дефіциту оксиду азоту в організмі на фоні розвитку оксидативного стресу [10].

Результати проведених нами експериментальних досліджень вазотоксичної дії свинцю свідчать про наявність вираженої ендотеліальної дисфункції на фоні гіперпродукції АФК та порушення обміну оксиду азоту в організмі дослідних тварин. При цьому важлива роль у розвитку ендотеліальної дисфункції належить кисневим радикалам, при підвищенні рівня яких у організмі створюються передумови до виникнення оксидативного стресу. Вони відіграють винятково важливу роль у розвитку серцево-судинної патології. Кисневі радикали можуть виступати як внутрішньо- так і міжклітинними медіаторами передачі сигналу, вони

Таблиця 1. Показники продукції АФК в тканинах аорти щурів

Експозиційний період		Постекспозиційний період	
Контроль	Pb	Контроль	Pb
Супероксид-аніон (O_2^-), нмоль/мг білка·хв			
3,98 ± 0,29	26,34 ± 1,74 *	4,1 ± 0,49	17 ± 0,88*#
Пероксид водню (H_2O_2), пмоль/мг білка·хв			
13,68 ± 0,84	68,08 ± 5,1*	13,18 ± 0,69	31,74 ± 2,7*#
Сечова кислота, нмоль/мг білка			
4,45 ± 0,43	42,27 ± 2,46	4,9 ± 0,31	20,58 ± 3,07

Примітка: * – статистично достовірні відмінності між показниками контрольної та дослідної груп тварин; # – статистично достовірна різниця між показниками у експозиційному та постекспозиційному періодах досліджень, $p<0,05$.

здатні модулювати тонус і структуру судин, перекис водню та супероксид-аніон спричиняють скорочення судин та ріст гладком'язових клітин судин, мобілізують Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму і мітохондріального депо та активують Na^+/H^+-обмінник, спричиняють полімеризацію гіалуронової кислоти та змінюють активність металопротеїназ, що призводить до руйнування протеогліканів і колагену і порушення структури судинної стінки. Кисневі радикали за умови виникнення оксидативного стресу здатні безпосередньо негативно впливати на стан та функціонування судинної стінки, оскільки здатні модулювати тонус і структуру судин [7, 11, 12].

Висновки. 1. У тканинах аорти експонованих щурів спостерігається істотне зростання продукції активних форм кисню, що спричиняє розвиток оксидативного стресу в організмі та є одним із важливих механізмів розвитку вазотоксичної дії металу.

2. Значну роль у гіперпродукції АФК може відігравати істотне зростання активності ксантиноксидази та індуцибельної ізоформи синтази оксиду азоту.

3. При дії свинцю в організмі на фоні розвитку оксидативного стресу створюються передумови до утворення високотоксичного пероксинітриту внаслідок взаємодії АФК із оксидом азоту та виникнення в організмі відносного дефіциту останнього.

4. Наслідком оксидативного стресу та виникнення в організмі відносного дефіциту оксиду азоту є порушення функціональної активності судинної стінки та розвиток ендотеліальної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях на основі патогенезу вазотоксичної дії свинцю будуть розроблені заходи біологічної профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губский Ю. И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю. И. Губский // Діагностика і лікування. – 2001. – № 4. – С. 8–14.

2. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / Бєленічев І.Ф., Левицький Є. Л., Губський Ю. І. [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 24–30.

3. Свинец и окислительный стресс / Трахтенберг И. М., Короленко Т. К., Утко Н. А., Мурадян Х. К. // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 4 – С. 50–53.

4. Huwiler M., Kohler H. Pseudo-catalic degradation of hydrogen peroxide in lactoperoxidase iodide system // Eur. journal Biochemistry. – 141, № 1. – P. 69–74.

5. Mc.Cord J., Fridovich I. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems // Biochemistry journal. – 1982. – 203, № 3. – P. 551–558.

6. Сумбаев В. В. Ксантиоксидаза как компонент системы генерирования активных форм кислорода / В. В. Сумбаев, А. Я. Розанов // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – С. 37–43.

7. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е. Б. Манухина, Н. П. Лямина, П. В. Долотовская [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73–84.

8. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Синяченко, Т. В. Звягина. –Донецк, 2001. – 250 с.

9. Апихтіна О. Л. Вазотоксична дія свинцю: роль порушень в системі оксиду азоту / Апихтіна О. Л., Коцюруба А. В., Коркач Ю. П. // Укр. журн. пробл. мед. праці. – 2007. – № 3 (11). – С. 56-62.

10. Апихтіна О. Л. Вазотоксична дія свинцю: ендотеліальна дисфункція як наслідок порушень у системі ендогенного оксиду азоту / О. Л. Апихтіна // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 346-354.

11. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани / Волин М. С., Дэвидсон К. А., Каминski П. М. [и др.] // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 958-96.

12. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов / Стокле Ж.-К., Мюле Б., Андрианцитохайна Р., Клещев А. // Биохимия – 1998.– Т. 63, вып. 7. – С. 976–983.

OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF LEAD VAZOTOXIC ACTION

©O. L. Apykhtina[1], A. V. Kotsiuruba[2], Yu. P. Korkach[3], L. M. Sokurenko, T. R. Skybinska[4]

[1]SI „Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine"; [2]Institute of Biochemistry by O. V. Paladin of NAS of Ukraine; [3]Institute of Physiology by O. O. Bohomolets of NAS of Ukraine; [4]National Medical University by O. O. Bohomolets

SUMMARY. The role of disorders in production and metabolism of nitrogen oxide in tissues of aorta under lead exposures is considered. The ability of lead to significantly stimulate production of reactive oxygen species and cause intensive changes in the nitric oxide system. Here, preconditions for substantial development of a highly toxic substance – peroxinitrite are created, resulting in the strengthening of its cytotoxic effect and occurrence of the relative nitrogen oxide deficiency.
KEY WORDS: lead, aorta, vazotoxic action, oxidative stress, nitric oxide.

УДК 616.314.17-008.1-097-02:616-001.17

ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З ОПІКОВОЮ ХВОРОБОЮ

©С. І. Бойцанюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. У дослідженні проаналізовано стан імунної системи у 73 пацієнтів з опіковою хворобою та особливості перебігу захворювань тканин пародонта. Виявлено достовірне підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А та порушення в системі клітинного імунітету.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пародонт, опікова хвороба, клітинний та гуморальний імунітет, секреторний імуноглобулін А.

Вступ. У структурі стоматологічних захворювань одне з провідних місць займають захворювання тканин пародонта і за соціально-економічними втратами вони належать до числа найактуальніших проблем стоматології. Частота поширення захворювань пародонта, виникнення в порожнині рота осередків хронічної інфекції, втрата пацієнтами зубів і як результат зниження працездатності, тяжкий психологічний стан хворих – все це дозволяє вважати захворювання пародонта не тільки медичною, але і важливою соціальною проблемою [2, 5, 6, 10].

В основі розвитку генералізованого пародонтиту лежать порушення бар'єрної функції пародонта, застійно-запальна та імунологічна реакції організму на хронічну персистенцію специфічної пародонтопатогенної мікрофлори при наявності додаткових чинників зовнішнього і внутрішнього середовища [1, 3, 4, 13]. На тлі супутньої патології організму місцеві причини призводять до появи та поступового поширення і поглиблення запально-деструктивних явищ у тканинах пародонта, зниження локальної резистентності пародонта, сприяють розвитку автосенсибілізувальних механізмів із резорбцією кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп [8, 9, 11, 12].

Мета дослідження – вивчення стану клітинного та гуморального імунітету в пацієнтів з опіковою хворобою.

Матеріал і методи дослідження. Основну групу для проведення комплексного обстеження становили 73 пацієнти з опіковою хворобою (ОХ), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні опікової травми і пластичної хірургії ТМКЛШД. Контрольну групу склали 15 практично здорових пацієнтів з інтактним пародонтом, групу порівняння – 15 пацієнтів кафедри терапевтичної стоматології з генералізованим пародонтитом. Матеріалом для проведення імунологічних досліджень служили венозна кров та слина. Ідентифікацію Т- і В- лімфоцитів проводили з використанням діагностикумів еритроцитарних для виявлення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів людини "Анти-СД3", "Анти-СД 4", "Анти-СД8", "Анти-СД22", "Анти-СД16". Визначали у % кількість субпопуляцій СД3+, СД4+, СД16+, СД8+, СД22+-лімфоцитів [11,12]. Рівень секреторного імуноглобуліну А визначали у нестимульованій змішаній слині, використовуючи реакцію простої радіальної імунодифузії в гелі (Mancini et al., 1965) [14]. При встановленні діагнозу керувались класифікацією захворювань пародонта М. Ф. Данилевського (1994).

Результати й обговорення. У всіх хворих на опікову хворобу відмічене пригнічення клітинної ланки імунітету, що проявлялося зниженням кількості Т- і В-лімфоцитів (табл.1).

Зниження популяцій лімфоцитарних клітин обумовлено токсичним впливом при поширених некротичних ураженнях шкірних покривів, міграцією і скупченням лімфоцитарних клітин у вогнищі некрозу та їх загибеллю, а також пригніченням лімфоцитарних клітин стероїдними гормонами, концентрація яких в період опікового шоку різко зростає.

В результаті проведеного імуноферментного аналізу крові у хворих на опікову хворобу встановлені кількісні зміни показників клітинної ланки імунітету, що свідчить про її депресію. Тяжкість опікової травми впливала на зменшення кількості клітин Т-ланки. Це було поштовхом до розвитку у хворих на опікову хворобу Т-клітинного імунодефіциту, переважно за рахунок зменшення вмісту Т-хелперів. Також при термічній травмі має місце статистично вірогідне зменшення відносної кількості та абсолютного вмісту В-лімфоцитів.

Інтегральним показником функціонування гуморальної ланки імунної системи є рівень сироваткових імуноглобулінів. Вивчення гуморального імунітету проводили за показниками концентрацій основних класів імуноглобулінів в крові – IgA, IgG, IgM та sIgA нестимульованої слини методом радіальної імунодифузії.

Отримані результати дослідження гуморального імунітету представлені у таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, відмічалося статистично достовірне зниження вмісту IgA, IgM та

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих на опікову хворобу

Показники		Групи обстеження			
		хворі на опікову хворобу, n=73	група порівняння, n=15	p_1	контрольна група, n=15
Вміст, %	CD3+	41,04±0,15	55,07±0,06	<0,05	61,40±1,11
	CD4+	27,28±0,72	36,35±0,12	<0,05	39,93±0,72
	CD8+	15,38±0,56	18,47±0,67	<0,05	20,47±0,56
	CD16+	10,36±0,35	12,65±0,45	<0,05	14,53±0,35
	CD22+	12,21±0,01	15,35±0,01	<0,05	18,00±0,01

Примітки: p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній группах; * показники достовірно відрізняються від контрольної групи.

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету у хворих на опікову хворобу

Показники	Групи обстеження			
	хворі на опікову хворобу, n=73	група порівняння, n=15	p_1	контрольна група, n=15
IgA, г/л	1,001 ± 0,195	1,184±0,102	<0,05	1,743 ± 0,098
IgG, г/л	7,115 ± 0,756	8,195±0,023	<0,05	10,453 ± 0,219
IgM, г/л	1,055 ± 0,019	1,121±0,073	<0,05	1,480 ± 0,009

Примітки: p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній группах; * показники достовірно відрізняються від контрольної групи.

IgG. Найбільш суттєво був зниженим рівень IgA (в 1,7 раза), що вказувало на наявність дисімуноглобулінемії.

Результати дослідження рівня sIgA та лізоциму в ротовій рідині у хворих на опікову хворобу свідчать, що в ротовій рідині відмічається достовірне підвищення рівня секреторного sIgA – в 1,22 раза ($p<0,005$) та підвищення вмісту лізоциму – в 1,56 раза ($p<0,001$), порівняно з показниками групи контролю.

Зміни показників гуморального імунітету у хворих на опікову хворобу можна пояснити захисно-компенсаторним підвищенням функцій слинних залоз у відповідь на розвиток запальних процесів у порожнині рота, підвищеною секрецією лізоциму епітеліоцитами слинних проток, системним включенням синтезу sIgA у відповідь на агресію пародонтопатогенної мікрофлори зубної бляшки. Результати дослідження свідчать про напруженість місцевого імунітету порожнини рота у хворих на опікову хворобу.

Таким чином, визначення рівня секреторного імуноглобуліну в слині є важливим компонентом як в характеристиці, так і в діагностиці імунодефіцитних станів при інфекційно-запальних процесах в порожнині рота.

Висновки. Вивчення стану імунної системи пацієнтів з опіковою хворобою та практично здорових людей дозволило виявити значні зміни в їх імунних статусах, а також, залежно від тяжкості патологічного процесу, в пародонті.

Існуюча система організаційних та профілактичних заходів, спрямованих на зниження захворюваності пародонта, недостатньо враховує стан імунної системи та можливі шляхи підвищення імунологічної реактивності організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаджанян Г. С. Изучение некоторих показателей местного иммунитета у больних с патологией пародонта / Г. С. Бабаджанян // Стоматология. – 1983. – Т. 62, № 5. – С. 32–33.

2. Барабаш Р. Д. Концепции этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Р.Д. Барабаш // Стоматология. – 1987. № 1. – С. 81–85.

3. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [А. С. Григорьян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова]. – М.: МИА, 2004. – 320 с.

4. Вишняк Г. Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтит, пародонтоз) / Г. Н. Вишняк. – К., 1999. – 216 с.

5. Клешня Б. Б. Епідеміологічна оцінка запальних захворювань пародонта у населення, що проживає у великому місті з несприятливою екологічною ситуацією: матеріали доп. Всеукр. наук.-практ. конф. лікарів-стоматологів: Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування / Б. Б. Клешня. – Полтава, 1996. – С. 119.

6. Пародонтит / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М. : МЕДпресс, 2007. – 504 с.

7. Содержание лизоцима в различных биологических жидкостях организма у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю. Г. Чумакова, А. И. Перова, О. В. Мороз, Н. Н. Запорожец // Вісник стоматології. – 2001. – № 2. – С. 26–28.

8. Федоров Ю.А. Профилактика заболеваний зубов и полости рта / Ю. А. Федоров. – М. : Медицина, 1989. – 143 с.

9. Чумакова Ю. Г. Роль лейкоцитов в патогенезе генерализованного пародонтита: особенности при различных клинических формах заболевания // Вісн. стоматології. – 2007. – № 1. – С. 17–30.

10. Brandtzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system / P. Brandtzaeg // Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 1995. – Vol. 103. – P. 1–19.

11. Burks A. W. Jr. Selective IgA deficiency / A. W. Jr. Burks, R. W. Steele // Ann. Allergy. – 1986. – Vol. 57, № 3. – P. 3–13.

12. Diminished immunoglobulin synthesis after stimulation of mononuclear cells from periodontal tissue / C. A. Lundqvist, M. A. Taubman, E. D. Stoufi [et al.] // Reg. Immunol. – 1992. – Vol. 4, № 4. – P. 255–261.

13. Guven O. Salivary IgA in periodontal disease / O. Guven, J. G. De Vissher // J. Periodontol. –1982. – Vol. 53. – P. 334–335.

14. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G.Mancini, A.O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235–254.

VIOLATION OF IMMUNE SYSTEM STATE AT DISEASES OF PARADONTIUM TISSUES IN PATIENTS WITH BURN DISEASE

©S. I. Boytsaniuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In the research there was analyzed the immune system state in 73 patients with burn disease and peculiarities of course of periodontal tissues disease. It was determined the increase of level of secret immunoglobulin A and disorders in cellular immunity system.

KEY WORDS: paradontium, burn disease, cellular and humoral immunity, secret of immunoglobulin A.

УДК 616.831-005.4: 616.379-008.64] : 577.1-019

ПОКАЗНИКИ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ ПРОМІЖНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ В БАСЕЙНІ СОННИХ АРТЕРІЙ

©Т. М. Бойчук, Т. П. Савчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

РЕЗЮМЕ. Досліджено вплив гострого порушення кровообігу в сонних артеріях із подальшою одногодинною реперфузією на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків в окремих структурах проміжного мозку. Встановлено, що цукровий діабет знижує вміст продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального й основного характеру в перегородці мозку, преоптичній ділянці, вентромедіальному гіпоталамусі та основного – в мигдалеподібних ядрах. Каротидна ішемія-реперфузія призводить до накопичення продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального й основного характеру в перегородці мозку щурів із цукровим діабетом і не впливає на досліджені параметри в інших структурах мозку контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стрептозотоцин, цукровий діабет, каротидна ішемія-реперфузія, проміжний мозок.

Вступ. Вільнорадикальне окиснення білкових молекул є постійною компонентою нормального метаболізму різних тканин. Цьому процесу сьогодні надають важливого значення завдяки його поліфункціональності. За його участі відбувається проліферація клітин та регуляція шляхів їх загибелі, ферментативної активності, синтез біологічно активних сполук, деградація макромолекул, регуляція активності клітин імунної системи та багато інших функцій [1, 2].

Однак, за умов виникнення в організмі окисного стресу посилене утворення вільних радикалів призводить до надмірного накопичення окисно модифікованих білків, що стає причиною порушення не тільки функціонального, але й морфологічного стану клітин, множинних дизрегуляторних патологій [3,4]. На сьогодні доведено, що серед багатьох інших захворювань порушення окиснювальної модифікації білків є складовою патогенезу ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку, цукрового діабету та його ускладнень, зокрема, діабетичних ангіо- і нейропатій [3, 5, 6, 7]. Проте, якщо за умов цих окремо взятих патологічних станів показники оксидативного стресу вивчені достатньою мірою, то зміни в структурах мозку при поєднанні його ішемії-реперфузії та діабету досліджені вкрай недостатньо. Між тим відомо, що саме у хворих на цукровий діабет гострі розлади церебрального кровообігу зустрічаються в декілька разів частіше, ніж без цього фонового захворювання, а смертність при інсультах на тлі діабету в декілька разів вища [8, 9].

Мета дослідження – визначити вміст продуктів окиснювальної модифікації білків в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку щурів із тримісячним цукровим діабетом, ускладненим двобічною каротидною ішемією-реперфузією.

Матеріал і методи дослідження. Цукровий діабет першого типу моделювали шляхом однократного внутрішньочеревного уведення стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) двомісячним нелінійним білим лабораторним самцям-щурам [10]. Термін спостереження становив три місяці. Упродовж цього часу тричі глюкозооксидазним методом визначали рівень глікемії. Групи спостереження формували з щурів, у яких рівень глікемії становив 10 ммоль/л та вище. П'ятимісячним щурам контрольної групи та щурам із діабетом здійснювали 20-хвилинне припинення кровотоку по обох загальних сонних артеріях шляхом їх кліпсування [11]. Тварин виводили з експерименту декапітацією під каліпсоловим наркозом через одну годину після відновлення кровотоку.

Контрольна група сформована з тварин аналогічного віку без та з цукровим діабетом відповідно, у яких виділяли сонні артерії та подразнювали їх стінку без порушення кровотоку.

Усі втручання та забій тварин проводили під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг) з дотриманням основних положень GLP (1981 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Мозок виймали на холоді, користуючись атласом стереотаксичних координат [12] забирали преоптичну ділянку, вентромедіальний гіпоталамус, комплекс ядер перегородки та ядер мигдаликоподібного комплексу. Продукти окиснювальної модифікації білків визначали в гомогенатах означених структур мозку щурів контрольних та дослідних серій за вмістом альдегідо- та кетонопохідних нейтрального й основного характеру, отриманих при взаємодії 2,4-динітрофенілгідразину з альдегідними і кетонними групами, утвореними в процесі окиснювальної модифікації білків в радикалах залишків аліфатичних амінокислот [13].

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). За тестом Шапіро-Уілка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Результати й обговорення. Як свідчать дані, представлені в таблиці 1, 20-хвилинна каротидна ішемія-реперфузія головного мозку з наступною одногодинною реперфузією достовірно не змінила вміст продуктів окиснювальної модифікації білків в жодній із досліджених структур мозку. Цукровий діабет зменшує вміст окисно модифікованих білків нейтрального й основного характеру в перегородці мозку, преоптичній ділянці та вентромедіальному гіпоталамусі, а також уміст продуктів основного характеру – в ядрах мигдалеподібного комплексу.

Більшість літературних даних свідчать, що розвиток цукрового діабету супроводжується зростанням продуктів окисної модифікації білків у крові хворих та тканинах внутрішніх органів тварин [14, 15]. Однак слід зазначити, що більшість експериментаторів обмежується короткотривалими спостереженнями (2-4 тижні), що пов'язано зі зростанням летальності щурів по мірі розвитку цукрового діабету, тому в літературі визначення показників окисного стресу за умов довготривалого діабету обмежені. Разом із тим, відомо, що інсулін є загальноанаболічним гормоном, а його тривалий дефіцит призводить до посилення катаболічних процесів, що може, частково, пояснити наші результати. Крім того, відомо, що окисне пошкодження білків значною мірою ініціюється високореактивними продуктами ліпопероксидації [14], тому для трактовки отриманих результатів їх необхідно зіставити з результатами визначення інтенсивності ліпопероксидації. Однак наші дані узгоджуються з результатами визначень продуктів ОМБ в гіпокампі, який вважається особливо чутливою структурою до ішемічно-реперфузійних ушкоджень [10].

Аналіз впливу ішемії-реперфузії головного мозку на досліджені показники в щурів із діабетом показав, що лише в ядрах перегородки мозку вміст продуктів ОМБ нейтрального й основного характеру, стосовно показників у щурів із діабетом, зростає, у решті ж досліджених структур мозку достовірних змін не відбулося. Така реакція ядер перегородки мозку за умов діабету вказує на особливі зміни, які спричиняє діабет у даній структурі.

Таблиця 1. Вплив ішемії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у перегородці мозку щурів різних вікових груп (M±m, n=11)

Група спостереження	Вміст альдегідо- та кетонопохідних	
	нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 420 нм)
Комплекс септальних ядер		
Контроль	9,36±0,21	4,54±0,08
Ішемія-реперфузія	8,97±0,30.0	4,53±0,12
Цукровий діабет	7,32±0,278 p<0,009	3,17±0,388 p<0,003
Цукровий діабет та ішемія-реперфузія	9,31±0,216 p_1<0,05	4,40±0,127 p_1<0,04
Комплекс мигдалеподібних ядер		
Контроль	9,08±0,269	4,59±0,130
Ішемія-реперфузія	9,72±0,263	4,32±0,118
Цукровий діабет	8,09±0,751	3,64±0,379 p<0,03
Цукровий діабет та ішемія-реперфузія	8,36±0,537	3,96±0,271
Преоптична ділянка		
Контроль	8,49±0,23	4,22±0,10
Ішемія-реперфузія	8,94±0,25	4,05±0,09
Цукровий діабет	7,05±0,21 p<0,05	3,11±0,300 p<0,002
Цукровий діабет та ішемія-реперфузія	7,83±0,38	3,76±0,22
Вентромедіальний гіпоталамус		
Контроль	9,06±0,25	4,61±0,12
Ішемія-реперфузія	9,60±0,27	4,43±0,013
Цукровий діабет	7,85±0,74 p<0,009	3,48±0,40 p<0,02
Цукровий діабет та ішемія-реперфузія	8,70±0,51	4,24±0,20

Примітки: p – достовірність змін щодо показників у контрольних щурів; p_1 — щодо показників у щурів із діабетом.

Висновки. 1. Цукровий діабет знижує вміст продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального й основного характеру в перегородці мозку, преоптичній ділянці, вентромедіальному гіпоталамусі та основного характеру – в мигдалеподібних ядрах.

2. Двадцятихвилинна ішемія головного мозку з подальшою одногодинною реперфузією призводить до накопичення продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального й основного характеру в перегородці мозку щурів із цукровим діабетом і не впливає на досліджені параметри в інших структурах мозку контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом.

Перспективи подальших досліджень. Для більш достовірної оцінки отриманих результатів планується визначення протеолітичної активності в структурах проміжного мозку та реакції їх нітрозергічних систем на ішемічно-реперфузійне пошкодження у тварин із цукровим діабетом.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Effect of oxidative stress on the junctional proteins of cultured cerebral endothelial cells / A. I. Krizbai, H. Bauer, N. Bresgen [et al.] // Cell. And Moll. Neurobiol. – 2005 – Vol. 25, №1. – P. 129–139.

2. Lecker S. H. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States / S. H. Lecker, A. L. Goldberg, W. E. Mitch // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 17. – P.1807–1819.

3. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В. З. Ланкин, М. О. Лисина, А. К. Тихазе, Ф. Т. Агеев [и др.]. // Бюлл. экеперим. биол. и мед. – 2005. – Т. 140, №7. – С. 48-51.

4. Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies / M. D. Rees, E. C. Kennett, J. M. Whitelock, M. J. Davies // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 44, № 12. – P. 1973–2001.

5. Deb P. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis / P. Deb, S. Sharma, K. M. Hassan // Pathophysiology. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P.197–218.

6. MCI-186 reduces oxidative cellular damage and increases DNA repair function in the rabbit spinal cord after transient ischemia / G. Takahashi, M. Sakurai, K. Abe [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78, № 2. – P. 602–607.

7. Oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy: the relation is revisited / I. G. Obrosova, V. R. Drel, P. Pacher [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 12. – P. 3435–3441.

8. Glymour M. M. Can Self-Reported Strokes Be Used to Study Stroke Incidence and Risk Factors? / M. M. Glymour, M. Avendano // Stroke. –2009. – Vol. 40, № 3. – P. 873–879.

9. Risk-factor profile for the incidence of subarachnoid and intracerebral haemorrhage, cerebral infarction, and unspecified stroke during 21 years' follow-up in men / L. L. Haheim, I. Holme, I. Hjermann [et al.] // Scand. J. Public Health. – 2006. – № 34.– P. 589–597.

10. Лєньков О. М. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку і гіпокампі при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О. М. Лєньков, С. С. Ткачук // Клін. та эксперим. патол. – 2009. – Т. VIII, № 3(29). – С. 37–39.

11. Скибо Г. Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического пораження мозга / Г. Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22–30.

12. Konig J. F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem/ J. F. Konig, P. A. Klippel // Baltimora: The Williams and Wilkins Company, 1963. – 162 p.

13. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В. М. Магаляс, А. О. Міхєєв, Ю. Є. Роговий [та ін.]. – Чернівці, 2001. – 42 с.

14. Lipid-Derived Modifications of Plasma Proteins in Experimental and Human Diabetes / A. S. Januszewski, A. J. Jenkins, J. W. Baynes [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1043, № 7 – P. 404–412.

15. Kalousova M. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patient with diabetes mellitus / M. Kalousova, J. Skrha, T. Zima // Physiol. Res. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 597–604.

PARAMETERS OF THE OXIDATIVE PROTEINS MODIFICATION IN A SEPARATE STRUCTURES OF THE DIENCEPHALON OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES IN ACUTE BLOOD CIRCULATION IN THE BASIN CAROTID

©T. M. Boychuk, T. P. Savchuk

Bukovynian State Medical University (Chernivtsi)

SUMMARY. The effect of acute circulatory disorders in the basin of the carotid arteries with a further one-hour reperfusion on the content of oxidative protein modification products in separate structures of the diencephalon of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been studied. It has been shown that diabetes reduces the content of oxidative protein modification products, neutral and basic character in the septum of the brain, the preoptic area, ventromedial hypothalamus and the basic character – in amygdaloid nuclei. Carotid ischemia-reperfusion leads to the accumulation of oxidative protein modification products neutral and basic character in the septum of the brain of rats with diabetes and does not effect on studied parameters in other brain structures of control rats and animals with diabetes mellitus.

KEY WORDS: diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, diencephalon, oxidative protein modification.

УДК 616-099+612.78+616.36:615.32

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗНЕШКОДЖУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ЇЇ УРАЖЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ ЕКСТРАКТОМ З ХРІНУ ЗВИЧАЙНОГО

©Е. М. Вашкеба, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, В. П. Лозовий

Ужгородський національний університет
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В роботі вивчено активність мікросомальної системи окиснення при знешкодженні токсичних продуктів парацетамолу. Доведено, що після ураження ацетамінофеном відбувається зниження активності монооксигеназ, які беруть участь у процесі детоксикації його проміжних метаболітів, та подовження тривалості тіопенталового сну. Використаний екстракт з надземної частини хріну звичайного проявив позитивний ефект на дезінтоксикаційну функцію печінки, відновлюючи її показники.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: парацетамол, екстракт з хріну, дезінтоксикаційна функція печінки.

Вступ. Медикаментозні ураження печінки є однією із важливих проблем сучасної гепатології, про що свідчить безперервний потік даних про гепатотоксичну дію багатьох лікарських засобів. Гострі токсичні ураження печінки викликають понад 1000 препаратів, серед яких є парацетамол, що широко використовується великими колами населення [1]. Неконтрольоване лікування основного захворювання може призводити до маскування симптомів побічної дії ліків [2]. На теперішній час відсутні критерії діагностики медикаментозних уражень печінки, недостатньо з'ясованими залишаються питання їх патогенезу, а способи корекції структурно-функціональних розладів цього органа ще не досить досконалі. Існує потреба у пошуку препаратів, які змогли б проявити гепатопротекторну дію і стати доступними для різних верств населення.

Однією з найбільш важливих захисних функцій печінки є детоксикація токсичних сполук ендо- та екзогенного походження. Біохімічною сутністю знешкодження переважної більшості токсинів є їх біотрансформація за участю мікросомальних монооксигеназ [3].

Враховуючи важливу роль процесів детоксикації у знешкодженні токсичних метаболітів парацетамолу, ми вважали за доцільне дослідити стан мікросомальної системи окиснення за умов парацетамолового ураження печінки та спробувати з метою корекції використати екстракт з надземної частини хріну.

Мета дослідження – вивчити показники дезінтоксикаційної функції печінки після її ураження парацетамолом та з метою корекції виявлених порушень застосувати густий екстракт з хріну звичайного.

Матеріал та методи дослідження. У дослідах на 35 білих щурах вивчалися диметилазна та гідроксилазна активність печінки за умов ураження їх парацетамолом та після корекції виявлених порушень екстрактом з листя хріну звичайного. Як препарат порівняння нами обраний відомий рослинний гепатопротекторний засіб силімарин, отриманий з розторопші плямистої. Тварини були поділені на чотири групи: 1-а – інтактні, 2-а група щурів отримувала парацетамол у вигляді крохмальної суспензії інтрагастрально в дозі 1250 мг/кг маси тіла протягом двох днів [4], 3-я група – тварини, які відразу після ураження парацетамолом щоденно отримували екстракт з листя хріну інтрагастрально в дозі 150 мг/кг, 4-ій групі тварин на тлі парацетамолового ураження водили силімарин в дозі 50 мг/кг маси тіла.

Евтаназію тварин проводили на 3-ій та 10-ий день від початку введення парацетамолу. Дослідженням піддавали печінку щурів різних груп, у якій визначали диметилазну та гідроксилазну активність [5].

Одним із показників функціонального стану печінки є тіопенталовий сон. Після відтворення моделі медикаментозного ураження печінки парацетамолом та застосування екстракту і препарату порівняння силімарину 16 щурам внутрішньоочеревинно вводили водний розчин тіопенталу із розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Реєстрували тривалість сну тварин (у хвилинах). За закінчення сну приймали перехід піддослідної тварини з бокового положення [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПК за допомогою програм "Microsoft Excel" та "STATISTICA 6,0" з розрахунку середніх величин, їхніх похибок, критерію Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати й обговорення. Пригнічення функціонального стану печінки при парацетамоловому гепатиті підтверджено вивченням диметилазної та гідроксилазної активностей, на що вказують результати, наведені в таблиці 1.

Дослідження вищеназваних показників у щурів, які піддавалися корекції екстрактом з хріну

Таблиця 1. Диметилазна та гідроксилазна активність (нмоль/мг білка) печінки щурів при ураженні парацетамолом після використання екстракту з хріну (M±m; n=5)

Групи тварин	Диметилазна активність		Гідроксилазна активність	
	Строки дослідження (доби)			
	3-я	10-а	3-я	10-а
інтактні	4,30±0,20		0,60±0,03	
уражені	2,80±0,10*	3,50±0,16*	0,40±0,015*	0,52±0,02
уражені+екстракт хріну	3,70±0,12**	4,10±0,21	0,50±0,02**	0,55±0,03
уражені +силімарин	3,60±0,11**	4,20±0,12**	0,50±0,02**	0,60±0,02**

та силімарином, вивчалися протягом 10 діб. З таблиці видно, що після ураження тварин парацетамолом відбувається зниження диметилазної активності печінки як на 3-ю, так і на 10-у доби дослідження (в 1,5 та 1,2 раза відповідно). Таке зниження виявилось достовірним ($p < 0,05$). Введення екстракту з надземної частини хріну привело до підвищення інтенсивності диметилювання у печінці тварин. Диметилазна активність зросла на 21 % у порівнянні з ураженими тваринами на 3-ю добу та на 14 % – на 10-у добу експерименту, причому в останній термін вона практично не відрізнялась від рівня інтактних тварин.

Аналогічно позитивний вплив на диметилазну активність мікросом печінки проявив силімарин. Введення його в організм уражених тварин викликало достовірне підвищення активності досліджуваного ензиму протягом обох термінів дослідження і всього на 2 % вона відрізнялась в кінці експерименту від норми.

При дослідженні гідроксилазної активності печінки спостерігалась аналогічна тенденція до її зниження після ураження протягом 10 діб. Це зниження виявилось достовірним тільки на 3-ю добу від початку введення парацетамолу. Екстракт проявив ефективний вплив на цей показник на 3-ю добу експерименту – гідроксилазна активність в цей термін достовірно зросла в порівнянні з ураженими тваринами (на 16 %). На 3-ю добу від початку експерименту після введення силімарину гідроксилазна активність у печінці уражених тварин виявилась такою ж, як і при використанні екстракту з хріну (83 % у обох випадках). В кінці експерименту силімарин проявив ефективніший вплив на активність гідроксилази, ніж екстракт з хріну. У цей термін вона була на рівні норми.

Отже, пригнічення дезінтоксикаційної функції печінки є результатом впливу парацетамолу на мікросомальні ферменти гепатоцитів, що беруть участь у біотрансформації токсичних сполук.

Використаний нами екстракт з надземної частини хріну позитивно вплинув на печінку. Після його використання підвищувалась диметилазна та гідроксилазна активність і в кінці експерименту вона досягла норми.

Ми дослідили вплив густого екстракту з надземної частини хріну звичайного на тривалість тіопенталового сну, в порівнянні зі впливом на детоксикаційну функцію печінки силімарину.

У таблиці 2 наведені результати тіопенталового сну у щурів після ураження їх парацетамолом та введення досліджуваних засобів. Дослідження проводили на 3-ю добу після ураження тварин парацетамолом.

Встановлено, що через 24 год після введення гепатотоксину час біотрансформації тіопенталу в печінці (тривалість сну) був на 27 хв тривалішим, ніж у щурів контрольної групи.

Відмічено, що введення густого екстракту з листя хріну звичайного приводить до достовірного скорочення тривалості тіопенталового сну (на 15 хв в порівнянні з ураженими тваринами), що вказує на відновлення активності мікросомальних монооксигеназ, і, як наслідок, активацію детоксикаційної функції печінки. Силімарин виявив менш ефективний вплив на даний показник. Тривалість сну у тварин, які отримували цей препарат, відрізнялася від тривалості сну уражених на 13 хв. Отримані нами дані свідчать про те, що при ушкодженні печінки парацетамолом відбувається глибоке пошкодження системи мікросомального окиснення, на що вказують знижена диметилазна та гідроксилазна активність, а також подовження тіопенталового сну. Використані нами препарати проявили позитивний вплив на детоксикаційну функцію печінки, чим сприяли покращенню її функціонального стану та швидшій елімінації токсичних метаболітів парацетамолу з організму.

Висновки. 1. Встановлено, що введення в організм щурів токсичних доз парацетамолу при-

Таблиця 2. Тривалість тіопенталового сну у щурів, лікованих екстрактом з надземної частини хріну звичайного, після ураження їх парацетамолом (n=4, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Уражені парацетамолом	Уражені+ліковані густим екстрактом	Уражені+ліковані силімарином
тривалість тіопенталового сну, хв	46,0±3,7	73,0±4,2*	58,0±3,9**	60,0±3,0

зводить до пригнічення системи мікросомального окиснення, на що вказують зниження активності монооксигеназ та подовження тривалості тіопенталового сну.

2. Застосування екстракту з надземної частини хріну звичайного проявляє ефективний вплив на диметилазну та гідроксилазну активність системи мікросомального окиснення, а також скорочує тривалість тіопенталового сну, наближаючи її до рівня інтактних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Результати даного дослідження дозволяють стверджувати, що в процесі парацетамолового ураження тварин проходять глибокі порушення знешкоджувальної функції печінки, що дозволить нам відшукати ефективні способи корекції та полегшити стан хворого при медикаментозних токсичних ураженнях цього органа.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т. Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, В. П. Фисенко // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – № 2. – С. 86–87.

2. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность / С. В. Моисеев // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – № 14 (1). – С. 10–14.

3. Пентюк А. А. Поражение печени ксенобиотиками / А. А. Пентюк, Л. В. Мороз, О. В. Паламарчук // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 2. – С. 8–16.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В.Стефанова. – К., 2001. – С. 344–345.

5. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 168 с.

6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів : метод. рекомендації / під ред. І. Я. Коцюмбаса. – Львів : Тріада плюс, 2006. – 360 с.

INVESTIGATION OF THE LIVER DETOXICATION FUNCTIONS IN THE CONDITIONS OF PARACETAMOL HEPATITIS AND CORRECTION OF THESE DISORDERS BY HORSERADISH EXTRACT

©E. M. Vashkeba, L. S. Fira, P. G. Lykhatskyi, V. P. Lozovyi

Uzhhorod National University
Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In the work microsomal oxidation system activity at the detoxication of toxic products by paracetamol was studied. It was proved that after lesion by acetaminophenone the decreasing of monooxygenase engagement takes place, which take part in the process of its midle metabolites detoxication, and extension of thiopental duration. It was used extract from the horseradish showed positive influence on the liver detoxication function and reduced its indicators.
KEY WORDS: paracetamol, horseradish extract, liver detoxification function.

УДК 616.71-001-06:616.36-008.6-02:616-001.8

РОЛЬ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ПОРУШЕНЬ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ І ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ В РАННЬОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ

©Н. В. Волотовська, А. А. Гудима

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В умовах ізольованого перелому стегна через одну добу відмічається інтенсифікація утворення і виділення жовчі. Додаткова кровотеча сприяє збільшенню жовчоутворення на тлі суттєвого зниження синтезу холатів і стабільного виділення холестеролу, що призводить до істотного зниження холато-холестеролового співвідношення.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: скелетна травма, гемічна гіпоксія, печінка, жовчоутворення, жовчовиділення.

Вступ. Вивчення патогенезу тяжкої травми є актуальною проблемою сьогодення. Сукупність патогенних відхилень, які виникають у травмованому організмі, можуть призвести до розвитку поліорганної недостатності [2]. Одне з ключових місць у цьому процесі посідає розвиток дисфункції печінки – центрального органа детоксикації ендогенних метаболітів, токсинів, медикаментів. Інтенсифікація вільнорадикального окиснення, яке виникає в умовах травми, у першу чергу торкається мембран ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів, зокрема мікросомальної системи, і сприяє втраті однієї із основних функцій гепатоцитів –детоксикаційної (реакції мікросомального окиснення та кон'югації) [6]. Ці процеси також стосуються й базолатеральної (захват із крові ряду її компонентів) та каналікулярної мембран (виділення речовин у жовчні канальці) [5]. Тому аналіз жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки належить до чутливих індикаторів дисфункції печінки в умовах будь-якого патологічного процесу. Важливе місце у стимуляції вільнорадикальних процесів посідає розвиток гемічної гіпоксії, яка часто супроводжує тяжку травму [4]. Однак у доступній літературі недостатньо даних стосовно особливостей утворення та виділення жовчі на тлі тяжкої травми, що супроводжується кровотечею.

Мета дослідження: з'ясувати роль гемічної гіпоксії у патогенезі порушень жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки на тлі тяжкої травми у ранньому посттравматичному періоді.

Матеріал і методи дослідження. В експериментах використано 20 нелінійних білих щурів-самців масою 180-200 г. Усіх тварин поділили на 3 групи: перша – контрольна (6 тварин), у другій (6 тварин) виконували перелом стегна методом надмірного згинання, у третій (8 тварин) крім перелому стегна моделювали гемічну гіпоксію шляхом кровопускання зі стегнової вени із внутрішньочеревним введенням 1 мл крові [Патент 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський державнй медичний університет ім. І.Я. Горбачовського. – № U 201104110; заявл. 05.04.11; опубл. 25.10.11; Бюл. 20]. Нанесення травм відбувалося в умовах тіопентало-натрієвого знеболення (40 мг·кг$^{-1}$). Контрольну групу тільки вводили у тіопентало-натрієвий наркоз.

Жовчоутворювальну та жовчовидільну функції вивчали через 1 добу після травми відповідно до рекомендацій [3]. Під тіопентало-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 і холестеролу. На основі одержаних результатів розраховували швидкість жовчовиділення, а також швидкість екскреції досліджуваних компонентів жовчі. Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Як видно з таблиці 1, через 1 добу після перелому стегна швидкість жовчовиділення, порівняно з контрольною групою, статистично достовірно зростала (на 12,2 %, $p<0,05$), після перелому стегна із додатковою кровотечею збільшувалася ще більше (на 25,0 %, $p<0,001$), що виявилося істотно більшим, ніж на тлі самого перелому стегна.

Перелом стегна зумовлював збільшення вмісту у жовчі загальних жовчних кислот (на 17,4 %, $p<0,05$), тоді як на тлі додаткової кровотечі цей показник виявився статистично достовірно меншим як стосовно контрольної групи, так і стосовно групи із самим переломом стегна (відповідно на 28,3 та 38,9 %, $p<0,001$). Разом з тим, концентрація холестеролу не зазнавала істотних відхилень між групами порівняння ($p>0,05$), що зумовлювало істотне зниження холато-холестеролового співвідношення у групі з поєднанням перелому стегна і кровотечі: стосовно контрольної групи – на 27,9 % ($p<0,01$) та групи із самим переломом стегна – на 33,7 % ($p<0,01$).

Швидкість виділення загальних жовчних кислот на тлі перелому стегна істотно підвищувалася

Таблиця 1. Вплив гемічної гіпоксії на показники жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки через 1 добу після тяжкої травми (M±m)

Показник	Контрольна група (n=6)	Перелом стегна (n=6)	Перелом стегна+ кровотеча (n=6)	p
Швидкість жовчовиділення, мл·год$^{-1}$·кг$^{-1}$	2,806±0,121	3,149±0,021*	3,508±0,093***	<0,01
Жовчні кислоти, мг·л$^{-1}$	2,30±0,09	2,70±0,14*	1,65±0,06***	<0,001
Швидкість екскреції жовчних кислот, мг·год$^{-1}$·кг$^{-1}$	6,45±0,37	8,49±0,40**	5,80±0,30	<0,001
Холестерол, мг·л$^{-1}$	0,41±0,02	0,44±0,02	0,41±0,03	>0,05
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год$^{-1}$·кг$^{-1}$	1,14±0,04	1,40±0,07**	1,44±0,11*	>0,05
Холато-холестероловий коефіцієнт	5,69±0,39	6,18±0,48	4,10±0,31**	<0,01

Примітки: 1. * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).
2. p – достовірність відмінностей дослідних груп.

стосовно контрольної групи – на 31,6 % (p<0,01). Цей показник також був суттєво більшим, ніж у групі з додатковою кровотечею (на 43,4 %, p<0,001). В останній він знаходився на рівні контролю. Швидкість екскреції холестеролу була статистично більшою в обох дослідних групах і між ними істотно не відрізнялася.

Одержані результати свідчать про те, що в умовах скелетної травми формується сукупність механізмів, які у ранньому посттравматичному періоді сприяють посиленню синтезу жовчних кислот з одночасним збільшенням жовчовидільної функції печінки. Механізм цього явища, очевидно, пов'язаний із збільшенням пластичності та функціональної спроможності мембранних структур гепатоцитів, які відповідають за утворення та виділення жовчі, і є наслідком загального стимулювального впливу травми на організм, пов'язаного і з виходом із надниркових залоз як адреналіну, так і кортикостероїдів. Останні, як відомо, належать до потужних стимуляторів жовчоутворення та жовчовиділення [1]. Додаткова кровотеча зі стегнової вени значно погіршувала функціональний стан мікросом гепатоцитів, що проявлялося істотним зниженням концентрації загальних жовчних кислот у жовчі. Проте на цьому тлі відмічалося суттєве підвищення виділення рідкої частини жовчі, що, ймовірно, зумовлене збільшенням проникності біліарного полюсу гепатоцитів за рахунок вільнорадикального окиснення ліпідів та модифікації їх мембран. Привертає увагу той факт, що вміст холестеролу у жовчі практично не змінювався в умовах травми різної тяжкості, а швидкість його виділення залежала від інтенсивності жовчовидільної функції. Цей феномен є додатковим свідченням потужності систем виведення з організму холестеролу. Внаслідок цього на тлі перелому стегна і кровотечі суттєво знижувалося холато-холестеролове співвідношення, що вказувало на підвищення літогенних властивостей жовчі.

Висновки. 1. Ізольований перелом стегна у піддослідних тварин через одну добу викликає інтенсифікацію утворення і виділення жовчі.

2. Додаткова кровотеча призводить до значного зниження синтезу холатів на фоні стабільного виділення холестеролу, спричиняє значне зниження холато-холестеролового співвідношення.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі планується продовжити вивчення динаміки перебігу післятравматичної хвороби, її взаємозв'язку з функціональними, біохімічними та морфологічними показниками, а одержані результати є теоретичним підґрунтям для розробки ефективних засобів корекції досліджуваної патології.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Васильева Л. С. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана / Васильева Л. С., Хаджав У., Выборова И. С. // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 22.

2. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин [и др.] – Донецк : Либидь, 2002. – 360 с.

3. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гнепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

4. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Рощін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко [та ін.]. – К., 2003. – 33 с.

5. Яковенко Э. П. Механизмы желчеобразования и желчегонные препараты / Яковенко Э. П., Агафанова Н. А. // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 58-62.

6. Comparison of oxidative stress response parameters in newborn mouse liver versus simian virus 40 (SV40)-transformed hepatocyte cell lines / V. Vasiliou, T. Buetler, D. Eaton, D. Nebert // Biochem. Pharmacol. – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 703-712.

ROLE OF HAEMICAL HYPOXIA IN PATHOGENESIS OF HEPATIC DISORDERS OF SYNTHESIS AND SECRETION OF BILE ON THE BACKGROUND OF SKELETAL TRAUMA IN EARLY POST-TRAUMATIC PERIOD

©N. V. Volotovska, A. A. Hudyma

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In the conditions of the isolated break of thigh through the one day intensification of synthesis and secretion of bile is determined. The additional bleeding causes increasing of secretion of bile on the background of the substantial decline of synthesis of cholan acid products and stable secretion of cholesterol which results in the substantially decline of cholato-cholesterol correlation.

KEY WORDS: a skeletal trauma, haemical hypoxia, liver, synthesis and secretion of bile.

УДК 616.311+616.32)-006.522-079

АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ ОНКОБІЛКА Р53 В ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКАХ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИ

©О. О. Галай, Р. В. Гулей, О. А. Петрончак

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано результати визначення рівня експресії р53 (клон SP 5), у 130 хворих з місцево-розповсюдженим плоскоклітинним раком слизової порожнини рота (СПР) і ротоглотки (РГ) III-IV стадії. У хворих на рак СПР і РГ не визначено кореляційного зв'язку показників експресії молекулярного маркера пухлини р53 зі ступенем гістологічного диференціювання. При наявності регіональних метастазів у хворих рівень експресії був вищим при р53 в 1,5 раза (ВШ=2,11; 95% ДІ – 1,02-4,35; р=0,039). Поява ранніх рецидивів у пацієнтів характеризувалася вищим рівнем експресії маркера у порівнянні з його показниками у хворих без рецидиву. При визначенні р53 він був вищим в 1,5 раза (ВШ=2,12; 95% ДІ – 1,03-4,45; р=0,037). Встановлено прямий кореляційний зв'язок з чутливістю пухлин до неоад'ювантної променевої та хіміопроменевої терапії при визначенні маркера р53 (ВШ=5,18; 95% ДІ – 2,12-12,65; р=0,0001). Виходячи з проведеного аналізу видно, що загалом експресія р53 має вагомий вплив на біологічні властивості плоскоклітинного раку СПР і РГ і є важливим прогностичним фактором, який корелює з несприятливим перебігом захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак слизової порожнини рота і ротоглотки, молекулярний маркер р53.

Вступ. Клінічний перебіг будь-якого онкологічного захворювання, як правило, залежить від багатьох факторів. Одним з таких факторів є експресія імуногістохімічних маркерів, які в значній мірі відображають властивості ракової пухлини [2]. Враховуючи наростаючий інтерес до цієї проблеми вважаємо доцільним зупинитися на клініко-імунологічних особливостях визначення одного з найбільш широко застосовуваних маркерів р53 – у хворих з пухлинами голови та шиї. Численні дані про його значення досить суперечливі.

У нормі ген р53 є "захисником" геному, активним "реаніматором" ДНК, індуктором апоптозу. У випадку успішної репарації ДНК з клітини знімається блок і вона може надалі ділитися й функціонувати у звичайному режимі. У разі неможливості відновлення ДНК, ген р53 через активацію каскаду каспаз запускає знищення ушкодженої клітини, тобто апоптоз [1, 9].

Мутація й надекспресія р53 у хворих із злоякісними пухлинами голови та шиї за різними даними зустрічається у 43–76 % випадків [5, 6, 10]. У більшості з них відзначено зв'язок цих мутацій із тривалим вживанням пацієнтами алкоголю й курінням, причому останнє має значно суттєвіший вплив. За даними багатьох авторів, експресія р53 є одним з найвагоміших прогностичних факторів при плоскоклітинних раках голови і шиї та свідчить про несприятливий перебіг хвороби, неефективність проведеного лікування, раннє виникнення рецидивів [8, 11]. Пацієнти з експресією р53 були резистентними до променевої терапії зі зниженням показників загального виживання навіть після комбінованого лікування. У зв'язку з цим, пацієнтам з р53-позитивними пухлинами необхідні індивідуальний підбір терапії й додаткові жорсткіші курси ад'ювантної терапії [3, 7].

У ряді досліджень прогностична значущість р53-експресії не була підтверджена, хоча при аналізі численних даних відзначено, що чим більша вибірка хворих у дослідженні, тим частіше підтверджується прогностична важливість досліджуваного маркера [4].

Мета дослідження. Перевірити існування клініко-імуногістохімічних кореляцій у хворих з місцево-розповсюдженим раком слизової порожнини рота (СПР) і ротоглотки (РГ) III-IV стадій шляхом аналізу показників експресії молекулярного маркера р53.

Матеріал і методи дослідження. Проаналізовано результати визначення рівня експресії р53 (клон SP 5) у 130 хворих з плоскоклітинним раком СПР і РГ. При імуногістохімічних реакціях визначення р53 проявлялось як специфічне ядерне забарвлення різного ступеня інтенсивності. Оцінювалася відносна кількість ядер з реакцією на 1000 клітин в різних полях зору. Серед існуючих методик оцінки експресії р53 для різних органів ми користувалися найбільш прийнятою. Пухлини, в яких визначалося 10 % і більше забарвлених клітин, вважалися позитивними, менше 10 % клітин – негативними.

Результати й обговорення. У нашому дослідженні близько половини хворих (48,5 %) мали р53 позитивний статус. В зв'язку із значним переважанням у даній групі плоскоклітинних раків з ороговінням, основним типом забарвлення був периферійний з помірною і високою інтенсивністю, але слабкий варіант також періодично зустрічався.

Найвищий рівень надекспресії р53 спостерігався у хворих з помірнодиференційованими пухлинами (58,8±11,9%), тоді як при низькому ступені він був в 1,5 раза нижчий (р>0,05) (табл.1).

Варто зазначити, що загалом переважала кількість p53-негативних пухлин. Однак отримані дані не показали статистично достовірних відмінностей ні між групами G1, G2, G3, ні в порівнянні із середніми показниками (p>0,05). Таким чином, відсутність корелятивного зв'язку між експресією p53 і різними ступенями диференціації не дозволяє рекомендувати його як маркер для визначення величини диференціації пухлин у хворих на рак СПР і РГ (p>0,05).

У дослідженні було проведено аналіз експресії онкобілка p53 у пухлинах залежно від наявності або відсутності метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів (табл. 2).

З отриманих даних видно, що рівень експресії білка p53 у хворих з метастазами в 1,5 раза вищий, ніж у групі без метастазів. Ймовірність наявності метастазів при p53-позитивних пухлинах статистично відрізняється від можливості виникнення метастазів при пухлинах з негативним статусом (ВШ=2,11; 95% ДІ – 1,02-4,35; p<0,05). Враховуючи це, можна говорити про вплив мутації гена p53 на метастатичні властивості пухлин.

Проведено порівняння частоти експресії білка p53 у хворих на рак СПР і РГ відповідно до розвитку рецидивів протягом першого року захворювання (табл. 3).

Серед пухлин з рецидивами кількість p53-позитивних з інтенсивною реакцією була на 7,1% більша, ніж серед усіх пухлин, і на 18,9 % – ніж серед пухлин без рецидивів – показник експресіїї був вищий у 1,5 раза (ВШ=2,12; 95% ДІ – 1,03-4,45; p<0,05). З наведених даних видно, що експресія p53 впливає на біологічні властивості плоскоклітинного раку СПР і РГ.

Для визначення впливу гену p53 на перебіг раку СПР і РГ вивчено його експресію по відношенню до проведеного лікування в основних клінічних групах спостереження (табл. 4).

Таблиця 1. Експресія онкобілка p53 в пухлинах з різним ступенем диференціації

Ступінь диференціації пухлини	Кількість хворих	Позитивна		Негативна	
	абс.	абс.	P±m_P%	абс.	P±m_P%
Високий (G1)	103	49	47,6±4,9	54	52,4±4,9
Середній (G2)	17	10*	58,8±11,9	7*	41,2±11,9
Низький (G3)	10	4*	40,0±15,5	6*	60,0±15,5
Всього	130	63	48,5±4,4	67	51,5±4,4

Примітка* – χ^2: p=0,344 при порівнянні показників груп з середнім і низьким ступенем диференціації пухлини при позитивному рівні експресії.

Таблиця 2. Експресія онкобілка p53 в пухлинах залежно від наявності метастазів

Наявність метастазів	Кількість хворих	Позитивна		Негативна	
	абс.	абс.	P±m_P%	абс.	P±m_P%
З метастазами (N1-N3)	79	44*	55,7±5,6	35*	44,3±5,6
Без метастазів (N0)	51	19*	37,3±6,8	32*	62,7±6,8
Всього	130	63	48,5±4,4	67	51,5±4,4

Примітка* – χ^2: p=0,039 при порівнянні показників груп з метастазами і без них

Таблиця 3. Експресія онкобілка p53 в пухлинах залежно від розвитку рецидивів захворювання.

Наявність рецидиву	Кількість хворих	Позитивна		Негативна	
	абс.	абс.	P±m_P%	абс.	P±m_P%
З рецидивами	81	45*	55,6±5,5	36*	44,4±5,5
Без рецидивів	49	18*	36,7±6,9	31*	63,3±6,9
Всього	130	63	48,5±4,4	67	51,5±4,4

Примітка* – χ^2: p=0,037 при порівнянні показників груп з рецидивами і без них.

Таблиця 4. Експресія онкобілка p53 в пухлинах відповідно до проведеного лікування

Проведене лікування	Кількість хворих	Позитивна		Негативна	
	абс.	абс.	P±m_P%	абс.	P±m_P%
I. Хірургічне + променеве	34	26*	76,5±7,3	8*	23,5±7,3
II. Променеве + хірургічне	44	18	40,9±7,4	26	59,1±7,4
III. Хіміопроменеве + хірургічне	29	10	34,5±8,8	19	65,5±8,8
IV. Променеве + кріодеструкція+хірургічне	23	9	39,1±10,1	14	60,9±10,1
Всього	130	63	48,5±4,4	67	51,5±4,4

Примітка* – χ^2: p=0,0001 при порівнянні рівня позитивної і негативної експресії при неоад'ювантному лікуванні і без нього (I-група).

У групах хворих (II-IV), які отримали неоад'ювантне лікування, надекспресія p53 дещо частіше спостерігалася в пухлинах, нечутливих до консервативної терапії. У пацієнтів з доопераційною хіміопроменевою терапією позитивний статус по відношенню до загального показника був нижчий на 14 %, а у порівнянні з групою лише променевої терапії – на 6,4 %, але статистично достовірної переваги не виявлено (p=0,58). На противагу цьому, отримано статистично достовірні результати при порівнянні груп з неоад'ювантним лікуванням і без нього (ВШ=5,18; 95 % ДІ – 2,12-12,65; p=0,0001).

Виходячи з наведених даних, прослідковується вплив мутації гена p53 на чутливість плоскоклітинного раку до неоад'ювантної терапії, особливо хіміопроменевої, та навпаки – надекспресія p53 свідчить про знижену чутливість до консервативної терапії.

Таким чином, для встановлення й уточнення ступеня диференціації плоскоклітинного раку СПР і РГ не рекомендовано проводити дослідження p53. Для прогнозування розвитку метастазів, ранньої діагностики рецидивів, а також з метою визначення ймовірності чутливості хворих з даною патологією до неоад'ювантної терапії доцільно досліджувати прогностичний маркер p53.

Висновок. Виходячи з проведеного аналізу видно, що загалом експресія p53 має вагомий вплив на біологічні властивості плоскоклітинного раку СПР і РГ і є важливим прогностичним показником, який корелює з несприятливим перебігом захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Імуногістохімічне дослідження пухлин у вигляді комплексу маркерів біологічних властивостей для покращення діагностики та прогнозування перебігу захворювання з вибором адекватного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деякі аспекти сучасної теорії апоптозу / Абизов Р. А., Сільніченко В. П., Павлюк В. Д. [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3-с. – С. 101–102.

2. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Петров С. В., Райхлин Н. Т. // Казань, 2004. – 456 с.

3. Шпонька І. С. Імуногістохімічний профіль раків гортані з різним клінічним плином та ефектом на проведену терапію / Шпонька І. С., Гриценко П. О., Ковтуненко О. В. // Морфологія. – 2007. – Т. І, № 2. –С. 95–101.

4. p53 alteration in recurrent squamous cell cancer of the head and neck refractory to radiotherapy / I. Ganly, D. Soutar, R. Brown [et al.] // Brit. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P. 392–398.

5. Gleich L. L. Molecular genetics of head and neck cancer / Gleich L. L., Salamone F. N. // Cancer Control. – 2002. – Vol. 9, № 5. – P. 369–378.

6. Kyzas P. Selectiv reporting biases in cancer prognostic factor studies / P. Kyzas, R. Loizou, J. Ioannidis // J. National Cancer Institute. – 2005. – Vol. 97, № 14. – P. 1043–1054.

7. Implications of p53 over-expression in the outcome with radiation in head and neck cancers / P. Lal, L. Pal, S. Kumar [et al.] // J. Can. Res. Ther. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 17–22.

8. Clinical applications of the diagnosis of p53 alterations in squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Lopez-Martinez, M. Anzola, N. Cuevas [et al.] // Med. Oral. – 2002. – Vol.7. – P. 108–120.

9. Alteration of p53 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck: impact on treatment outcome in patients treated with larynx preservation intent / I. Osman, E. Sherman, B. Singh [et al.] // J. of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20, № 13. – P. 2980–2987.

10. Correlation of expression of Ki-67, EGFR, c-erbB-2, MMP-9, p53, bcl-2, CD34 and cell cycle analysis with survival in head and neck squamous cell cancer / P. Smilek, L. Dusek, K.Vesely [et al.] // J. ExPClin. Cancer Res. –2006. – Vol. 25, № 4. – P. 549–555.

11. Expression of p53 and its homologues in primary and recurrent squamous cell carcinomas of the head and neck / A. Weber, U. Bellmann, F. Bootz [et al.] // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 99. – P. 22–28.

THE ANALYSIS OF RESULTS OF DETERMINING THE LEVEL OF EXPRESSION OF P53 IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL CAVITY AND OROPHARINX

©O. O. Halay, R. V. Huley, O. A. Petronchak

Lviv State Regional Oncological Diagnostical and Medical Center

SUMMARY. There were analyzed the results of determining the level of expression of p53 (clone SP 5) in 130 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharinx (SCC OCO) with the III–IV stage. In patients with SCC OCO there was not find out correlation expression of molecular marker p53 of tumor with the degree of histological differentiation. In the case of regional metastases level of expression was higher with p53 up to 1.5 times (OR=2,11, 95% CI – 1,02–4,35, p=0,039). The appearance of early recurrences was characterized by higher expression of marker compared to patients without recurrence. Accordingly, the level of p53 was higher up to 1.5 times (OR=2,12, 95% CI – 1,03-4,45, p=0.037). There was found out a direct correlation with sensitivity of tumors to radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy: in determining p53 (OR=5,18, 95% CI – 2,12–12,65, p=0,0001). To predict metastasis and early detection of of SCC OCO recurrence should identify prognostic marker p53. To determine probable sensitivity of patients to neoadjuvant therapy should reveal level of p53.

KEY WORDS: squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharinx, molecular marker p53.

УДК: 616.314.16/14 – 014.8

ХІМІЧНИЙ ВМІСТ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРА ПРИЗМОВОЇ ЕМАЛІ

©П. А. Гасюк

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

РЕЗЮМЕ. Призмова емаль складається із головок, оточених оболонками, а також з хвостів, які входять у головки сусідніх призм маючи подібність до нематичної структури рідких кристалів. За рахунок зміни співідношення між структурами призм та міжпризмової речовини змінюється вміст хімічних елементів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: призмова емаль, нематична структура, рідкі кристали, хімічні елементи.

Вступ. Емаль містить 95–97 % гідроксиапатиту, тоді як вміст його в дентині складає 70–75 %, а в кістковій тканині лише 60–70 % [3]. Саме завдяки цьому емаль належить до найбільш твердих тканин людини та поступається лише кристалам кварцу [6]. Кристалічна решітка гідроксиапатиту має гексагональну структуру, в якій гідроксильні групи розташовані вздовж осі, тоді як фосфатні групи, маючи найбільший розмір, порівняно з іонами кальцію, розподіляються у вигляді рівнобедреного трикутника [4]. Навколо гексагональної осі між кристалами є мікропростори, заповнені водою, у якій деякі іони (K^+, Cl^-) шляхом дифузії заходять в гідратний шар гідроксиапатиту [2].

Вочевидь, що саме завдяки хімічному вмісту кристалітів гідроксиапатиту ультраструктурно в емалевих призмах виявляються їх головки, оточені гідратними оболонками, та хвости, які ідуть від них безпосередньо у міжпризмові простори, заповнені емалевою рідиною [1].

Мета дослідження – визначення хімічного складу кристалітів, які містяться в типових емалевих призмах, а також вивчення їх ультраструктурної організації.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження послугували 4 малих кутніх зуби, видалених у дітей 12–14 років за ортодонтичними показаннями.

В кожному випадку зуби фіксували у 10 % розчині глютаральдегіду. В подальшому зуб розрізали алмазною фрезою на малих обертах на дві половини. Потім одну із них напиляли у вакуумній камері вуглецем і згодом методом електронно-зондового мікроаналізу на скануючому мікроскопі j SM-810 з системою енергодисперсного рентгенівського мікроаналізу Link AN 10/85j досліджували однорідність за хімічним складом зразків емалі в ділянці шийки, екватора та горбика коронки зуба. Дослідження хімічного аналізу хімічних елементів проведені не менше ніж у п'яти точках емалі в НІНДІ "Монокристал" м. Харків.

Результати й обговорення. На поздовжніх шліфах, напилених вуглецем, емалеві призми представляють різної товщини волокнисті структури, забарвлені у чорний колір. Вочевидь, що різна товщина зумовлена їх хвилеподібним ходом, завдяки чому на шліфі вони мають потовщення та потоншання. При цьому коливається товщина міжпризмової речовини, яка забарвлюється у сірий колір і оточує кожну емалеву призму (рис. 1).

На поперечних шліфах зуба чітко виражені головки та хвости емалевих призм. Головки призм мають параболічну форму, забарвлюються в чорний колір і покриті світлою ліофільною оболонкою. Хвости призм вклинюються між головками, великий діаметр яких має чітко виражену паралельність, тоді як по малому діаметру головки розміщуються на різному рівні. Призмова емаль має нематичний тип структур (між окремими групами емалевих призм розташовуються деревоподібна міжпризмова речовина, заповнена дрібнозернистою масою (рис. 2).

Середні показники вмісту хімічних елементів кальцію (Ca), фосфору (P), хлору (Cl), магнію (Mg) та відношення Ca/P призмової емалі в ділянці шийки, екватора та горбика коронки зуба представлені в таблиці 1.

Встановлено, що середній вміст кальцію у призмовій емалі горбика складає (13,2±0,2) в порівнянні із екватором (11,6±0,02) та шийкою (11,8± 0,01) із статистично достовірною різницею.

Середній показник фосфору на всіх ділянках емалі коронки зуба суттєво не змінюється і відповідно в горбику складає (7,02±0,03), в екваторі –

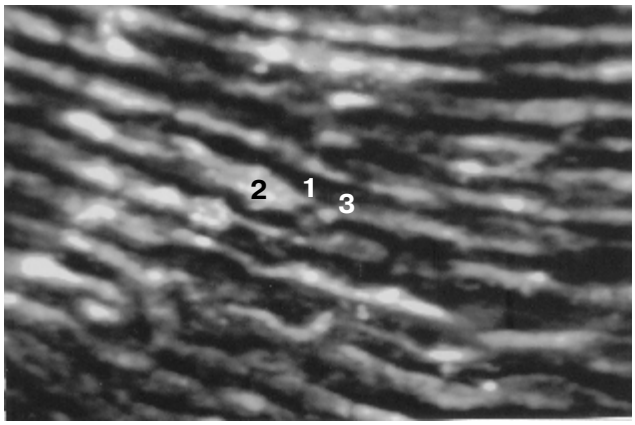


Рис. 1. Будова призмової емалі шийки коронки зуба: 1 – тонкі емалеві призми; 2 – товсті емалеві призми; 3 – міжпризмова речовина. Скануюча електронна мікроскопія. Зб. х5000.

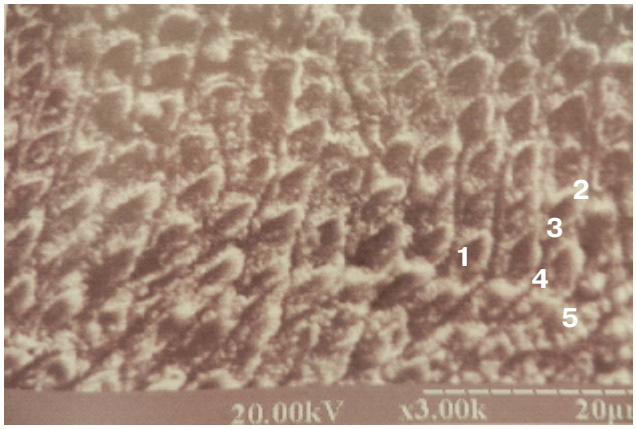


Рис. 2. Ультраструктура призмової емалі з ламелами: 1 – головки емалевих призм; 2 – хвости емалевих призм; 3 – оболонки головок; 4 – міжпризмова речовина; 5 – пучки ламел. Скануюча електронна мікроскопія. Зб. х1000.

(7,18±0,04) та у шийці – (7,01±0,05). Вміст хлору найвищий в шийці коронки зуба – (0,4±0,02). Проте статистичної достовірності між іншими ділянками емалі не існує. Нарешті, найвищий вміст магнію із статистично достовірною різницею виявлено в призмовій емалі горбика (0,601±0,01).

Таким чином, на основі вивчення результатів проведених комплексних електронно-мікроскопічних, мікрозондових, а також рентгенівських досліджень визначення складу хімічних елементів у призмовій емалі в різних ділянках коронки зуба можна прийти до наступних висновків.

Кожна головка, а в більшості хвости емалевих призм оточені міжпризмовою речовиною. За рахунок зміни співвідношення між структурами призм та міжпризмової речовини змінюється вміст хімічних елементів. Так, при майже постійному вмісті фосфору, який розміщується в центральній ділянці кристала гідроксиапатиту в ділянці горбика збільшується концентрація кальцію та магнію, утворюючи магнійапатит. В ділянці шийки коронки спостерігається збільшення іонів хлору, що пов'язано з її контактом із ясенною кишенею.

Висновки. 1. Призмова емаль за своєю ультраструктурною будовою нагадує нематичні рідкі кристали.

2.Хімічний склад призмової емалі відповідає формулі гідроксиапатиту, проте в ділянці горбика змінюється вміст магнію, а у шийці коронки збільшується вміст хлору.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається визначення хімічного вмісту та вивчення ультраструктури безпризмової емалі.

Таблиця 1. Середні показники вмісту хімічних елементів

Хімічні елементи	Ділянки емалі		
	горбик	екватор	шийка
Ca	13,2±0,2*	11,6±0,02	11,8±0,01
P	7,02±0,03	7,18±0,04	7,01±0,05
Cl	0,12±0,05	0,14±0,03	0,4±0,02
Mg	0,601±0,01*	0,24±0,06	0,1±0,04
Ca/P	1,67	1,61	1,68

Примітка. * – статистично достовірна різниця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Быков В. Л. Функциональная морфология и гистогенез полости рта / В. Л. Быков. – СПБ. : Гос. мед. ун-т, 1995. – 247 с.

2. Вавилова Г. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта : учебное пособие. – 2-е издание-М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

3. Ньюман У. Минеральный обмен кости : пер. с англ. / У. Ньюман, М. Ньюман. – М. : Медицина. – 1981. – 270 с.

4. Edwards P.A., 2005-Calcium.//Molecular Cell Biology, B.C. 205 Dental (Fall 2005). – P. 1–17.

5. Wang L. J., Tang R., Bostein T. Enamel demineralization in primary and permanent teeth.

6. Veis A. Biomineralization// J. Dent. Res. – 2004. – Vol. 83, № 1. – P. 6–10.

CHEMICAL CONTENT AND ULTRASTRUCTURE OF PRISMAL ENAMEL

©P. A. Hasiuk

HSEI «Ternopil State Medical University by I.Ya.Horbachevsky»

SUMMARY. Prism enamel consists of a head ring with tails that are in the heads of neighboring prisms having a resemblance to the nematic structure of liquid crystals. The change markup-relation between the structures prisms and nearprismal substance changes the contents of chemical elements.

KEY WORDS: prism enamel, nematic structure, liquid crystals, chemical elements.

УДК 616.36-091.8-06:604.6:582.736.3]:616.341-002-092.9

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ 4-МІСЯЧНОГО ВЖИВАННЯ В ЇЖУ ГМО-ВМІСНОЇ СОЇ НА ФОНІ МОДЕЛЮВАННЯ ЕНТЕРИТУ

©Г. І. Губіна-Вакулік, Т. В. Горбач, Н. Г. Колоусова

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. В експерименті на щурах-самицях із змодельованим карагенановим ентеритом досліджено гістологічний стан печінки після 4-місячного годування їжею з додаванням ГМО-вмісної сої. Виявилось, що вживання ГМО-вмісної сої здоровими тваринами приводить до більшої морфофункціональної активації печінки, порівняно із реакцією на вживання немодифікованої сої. Деструктивні процеси в печінці тварин, хворих на карагенановий ентерит, при вживанні ГМО-вмісної сої виражені меншою мірою, ніж при вживанні немодифікованої сої.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка, гістологія, ГМО-вмісна соя, ентерит.

Вступ. З початком XXI століття вживання людиною в їжу ГМО-вмісних продуктів значно збільшилося [1, 2]. Офіційно визнано, що США, Аргентина, Бразилія, Канада, Індія та Китай є найбільшими продуцентами ГМО-рослин [3]. Дозвіл на випуск ГМО-продуктів в державних комітетах звичайно одержують біотехнологічні компанії – власники розробок, базуючись на результатах власних експериментальних досліджень із сприятливим висновком відносно безпечності їх для здоров'я [4] . Занепокоєне суспільство різних країн вимагає незалежних глибоких експериментальних досліджень з адекватно підібраними групами порівняння і логічно обумовленим комплексом методик дослідження. Саме таке дослідження з держбюджетним фінансуванням виконується в Харківському національному медичному університеті – НДР «Вивчення віддалених наслідків регулярного вживання харчових продуктів, що містять генетично модифіковані організми, в умовах пошкодження епітеліального бар'єра шлунково-кишкового тракту», держреєстрація №0110U000653 (2010-2011р.р.).

Мета дослідження в даному фрагменті – виявити структурний стан печінки самок щурів, які протягом 4 місяців вживали в їжу ГМО-модифіковану сою, маючи хронічний ентерит.

Матеріал та методи. Для проведення експерименту було сформовано 5 груп тварин – самиць щурів Вістар по 6 особин в кожній:

– гр. І – інтактні тварини, які одержували стандартну їжу віварію;

– гр. І+соя – група щурів, яким згодовували сою без вмісту ГМО, тобто звичайну, немодифіковану сою сорту «Рядова»;

– гр. Е+соя – тварини одержували немодифіковану сою сорту «Рядова» в тій же кількості на фоні змодельованого карагенанового ентериту;

– гр. І+ГМОсоя – тварини вживали їжу з додаванням генномодифікованої сої (сорт «Roundup Ready» лінії 40-3-2, яка містить трансгени cp4epsps та регуляторні елементи – промотер E35S і термінатор NOS;

– гр. Е+ГМОсоя – тварини також їли ГМО-вмісну сою на фоні змодельованого карагенанового ентериту.

Для моделювання хронічного ентериту тваринам протягом перших трьох тижнів замість питної води давали 1 % розчин карагенану [5, 6]. По закінченні 3 тижнів, коли виникав ентерит, тваринам до їжі починали додавати сою в кількості, що заміщала 50 % необхідного білка (модифіковану і немодифіковану – відповідно групи Е+соя та Е+ГМОсоя). Одночасно модифікованою та немодифікованою соєю частково годували здорових тварин, формуючи групи І+соя та ГМОсоя. Таким чином, маємо основну групу (Е+ГМОсоя), 3 групи порівняння та групу інтактних тварин. Годування проводили протягом 4 міс.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації.

Морфологічне дослідження печінки самиць та нащадків проведено з використанням мікропрепаратів, пофарбованих гематоксиліном-еозином, на мікроскопі Axiostar-plus (Zeiss, ФРН).

Результати та їх обговорення. Під час автопсії самиць звернено увагу на жовтий колір печінки в гр. Е+соя та дещо світліший, ніж в нормі, колір в гр. Е+ГМО. Зважування печінки виявило зменшення маси цього органа в усіх експериментальних групах, порівняно з інтактними тваринами.

При гістологічному вивченні печінки інтактних дорослих самиць відмічене збереження трабекулярної будови. Гепатоцити мають компактну еозинофільну цитоплазму, темнувате ядро. Ендотеліоцити синусоїд та клітини Купфера морфофункціонально малоактивні. Навкруги тріад мають місце малоклітинні макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати.

В групі І+соя трабекули печінки чітко контуровані. Привертає увагу, що цитоплазма гепатоцитів навкруги тріад більш щільна, ніж навкруги цент-

ральної вени. Порівняно з інтактними тваринами помітно збільшена кількість двоядерних гепатоцитів, а в синусоїдальній вистилці – збільшена кількість клітин Купфера, ендотеліоцити мають дещо набухше ядро, що загалом свідчить про збільшення морфофункціонального навантаження на печінкову тканину. Як визначено в біохімічній частині дослідження, причиною цього може бути погане засвоєння сої та збільшення концентрації продуктів гниття в кишечнику, що обумовлює загальну інтоксикацію організму з морфофункціональною активацією печінки.

В групі І+ГМОсоя трабекулярна структура печінки також збережена. Привертає увагу ще більша кількість двоядерних гепатоцитів, з'являються гепатоцити з дуже великим, тобто поліплоїдним ядром. В синусоїдальній вистилці значно збільшена кількість клітин Купфера, ендотеліоцити місцями злущені, тобто в цій групі виявлені мікроскопічні ознаки збільшення морфофункціонального навантаження на печінку в порівнянні з групою І+соя, але макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати навкруги тріад залишаються малочисленними, маленькі локуси загибелі гепатоцитів в центрі часточок – одиничними.

Думка про більш тяжке перетравлення в кишечнтку ГМО-сої має доказ у вигляді результатів електоронномікроскопічного та біохімічного дослідження, виконаного в експерименті із згодовуванням щурам ГМО-вмісної сої в порівнянні із немодифікованою соєю [7]. Виявилось, що вживання тваринами в їжу ГМО-сої поєднується із зменшенням кількості гранул зимогену в екзокринних гландулоцитах підшлункової залози, зменшенням активності α-амілази в тканині підшлункової залози на фоні рівної з контролем кількості цього ферменту в сироватці крові, що може бути пояснено збільшенням потреби цього фермента в просвіті кишечника для переварювання білків.

У тварин із змодельованим карагенановим ентеритом, які вживали звичайну сою (гр.Е+соя), відмічаються значні порушення трабекулярної структури печінки. Цитоплазма гепатоцитів вакуолізована, ядра невеликого розміру, темнуваті. Часто зустрічаються локуси загибелі кількох гепатоцитів, часто без міграції сюди макрофагів. Багато синусоїд – деендотелізовані. В місцях, де вистилка синусоїд збереглася, видно, що цитоплазма клітин Купфера заповнена гемосидерином. При цьому макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати навкруги тріад залишаються малоклітинними. Тобто з усіх груп тварин, що розглядаються в даному експерименті, печінка в даній групі має ознаки найбільшого ушкодження. Приймаючи до уваги макроскопічно відмічений жовтий колір печінки, можна говорити про «гусячу» печінку, про хронічний гепатоз – стеатоз.

У тварин, які вживали ГМО-вмісну сою на фоні карагенанового ентериту (гр.Е+ГМОсоя), також спостерігаються патологічні зміни, що виявлені в гр.Е+соя. Трабекулярність загублена, тканина печінки мікроскопічно має вигляд суцільного масиву гепатоцитів з прозорими вакуолями в цитоплазмі. Але одночасно печінкова тканина має компенсаторні зміни, характерні для гр.ГМО: двоядерність великої кількості гепатоцитів, поліплоїдність гепатоцитів. При цьому макрофагально-лімфоцитарні інфільтрати маловиражені, а локуси часточкових некрозів – без інфільтратів.

Таким чином, порівняння особливостей гістологічної будови печінкової тканини в даному експерименті дозволяє зробити кілька цікавих висновків. Введення в раціон щурів звичайної сої викликає розвиток морфофункціональної активації печінки без світломікроскопічних ознак ураження. Заміна звичайної сої на ГМО-вмісну дає картину ще більшої активації печінкової тканини також без ознак її ураження. У тварин, які мали хронічне запалення слизової оболонки кишечника та вживали звичайну сою, на фоні поліплоїдії та гіперплазії ядер гепатоцитів спостерігається суттєве ураження печінкової тканини у вигляді паренхіматозного ліпідозу – «гусячої» печінки – з багаточисленними дрібними фокусами інтралобулярних некрозів та дуже слабко вираженою запальною реакцією. Заміна звичайної сої на ГМО-вмісну в умовах наявності у тварин хронічного ентериту викликала деяке зменшення виразності ознак ураження печінки, тоді як, повторюємо, вживання ГМО-вмісної сої здоровою твариною давало картину ще більшого морфофункціонального навантаження, ніж вживання звичайної сої.

Можна вважати, що більш сильна морфофункціональна активація печінкової тканини вживанням твариною ГМО-сої значно більше компенсує ураження печінки в зв'язку з ентеритом карагенанового походження, ніж у тварин, які вживали звичайну сою.

Привертає увагу мала вираженість запальних реакцій при наявності пошкодження в печінковій тканині в обох групах тварин з ентеритом – Е+соя та Е+ГМОсоя.

Патогенез морфологічних змін, які спостерігаються в печінці тварин в даному експерименті, вірогідно, можна буде пояснити, аналізуючи паралельно метаболічні оособливості крові та печінкової танини.

Попередні результати біохімічного дослідження показали, що наявність сої в раціоні харчування призводить до посилення процесів гниття в кишечнику (показник – рівень індикану в сироватці крові), при цьому звичайної сої – меншою мірою, ніж ГМО-вмісної сої. Тобто морфофункціональна стимуляція печінки при вживанні сої роз-

вивається не тільки під дією токсинів, що з'являються в кишечнику, а є якийсь інший стимулюючий фактор.

Крім того, біохімічне дослідження виявило, що моделювання хронічного ентериту призводить до значного пошкодження печінкової тканини («печінковий» тип протеїнограми, висока активність аланінамінотрансферази, лужної фосфатази), що збігається з результатами морфологічного дослідження [6]. Біохімічними методами в групах з вживанням сої на фоні ентериту виявлено зниження вмісту глікогену в печінковій тканині, збільшення вмісту нейтральних ліпідів, збільшення активності аспартамамінотрансферази та аланінамінотрансферази, що свідчить про подальше ураження печінки, причому в умовах вживання звичайної сої – більш значне. Можливо, в цій ситуації на перший план виступає факт деепітелізації слизової оболонки тонкого кишечника [5] з порушеннм процесу перетравлення їжі, в т.ч. сої. Саме метаболіти ГМО-вмісної сої можуть бути менш перетравленими і в меншій кількості поступити у кров і у печінку.

Висновки. 1. Чотиримісячне вживання дорослими щурами Вістар (самиці) звичайної сої викликає розвиток в печінці гістологічних ознак морфофункціональної активації.

2. Аналогічний термін вживання дорослими щурами Вістар (самиці) ГМО-вмісної сої дає гістологічну картину ще більш вираженої морфофункціональної активації печінки.

3. При споживанні звичайної сої або ГМО-сої на фоні ентериту (терміном 4 міс) у тварин спостерігається ураження печінкової тканини у вигляді жирової дистрофії, причому особливістю мікроструктури печінки при вживанні немодифікованої сої є наявність багаточисленних інтралобулярних некрозів, а при вживанні ГМО-сої – активація гепатоцитів (поліплоїдія та двоядерність гепатоцитів). Припускаємо, що розвиток ентериту у тварин обумовлює більш неповне переварювання ГМО-сої, ніж звичайної сої, що призводить до формування меншої кількості токсичних фрагментів в кишечнику, меншого їх всмоктування і внаслідок цього – кращого морфофункціонального стану печінки при вживанні ГМО-сої в порівнянні із звичайною.

Перспективи подальших досліджень. Продовження терміну вживання тваринами ГМО-вмісної сої та аналогічне дослідження разом із використанням біохімічних методик може виявити «зрив» захисної морфофункціональної активації печінки у тварин, хворих на ентерит.

ЛІТЕРАТУРА.

1.Key S. Genetically modified plants and human health/ S. Key, J. K-C. Ma, M. W. Pascal [et al.] // Med. – 2008. – № 101(6). – P. 290–298.

2.Смоляр В.І. Генетично-модіфіковані організми і харчування населення/В.І.Смоляр,Г.І. Петрашенко//Проблеми харчування. – 2009. – № 1–2. – С. 35–41.

3.Morin X. K. Genetically modified food from crops: progress, pawns, and possibilities /X. K. Morin//Anal. Bioanal. Chem. – 2008. – № 392(3). – P. 333–334.

4.De Vendomois G. S. A comparison of the effects of three G M Corn varieties om mammalian health / G. S. de Vendomois, F. Roullier, D. Cellier [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2009. – № 5(7). – P. 706–726.

5. Effects of lambda-Carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production/ V. E. Pricolo, M. D. Shirley, M. Madhere [et al.] // Journal of Surgical.Research. – 1996. – № 66. – P. 6–11.

6. Патоморфологические изменения в печени крыс при употреблении генномодифицированной сои / Н. Г. Колоусова, Г. И. Губіна-Вакулик, Т. А. Іваненко [и др.] // Актуальні проблеми онкоморфології: науково-практична конференція з міжнародною участю та 3 конференція Українського дивізіону інтернаціональної академії патології : Матеріали конференції.- Харьков, 2011. – С. 100.

7.Malatesta M. Ultrastructural analysis of pancreatic acinar cells from mice fed on genetically modified soybean / M. Malatesta, C. Caporaloni, L. Rossi [et al.] // J. Anat. – 2002. – № 201(5). – P. 409–415.

HISTOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER UNDER THE INFLUENCE OF THE 4-MONTH INGESTION OF GMO-CONTAINING SOY ON THE BACKGROUND OF ENTERITIS MODELLING

©H. I. Hubina-Vakulik, T. V. Horbach, N. H. Kolousova

SUMMARY. In experiments on female rats, with simulated carrageenan enteritis the histological analysis of the liver after 4-months feeding with food with the addition of GMO-containing soy was investigated. It was found out that the eating of GMO-containing soy by healthy animals leads to greater morphofunctional activation of the liver compared with reaction to the use of unmodified soybeans. Destructive processes in the liver of animals suffering from carrageenan enteritis due to use of GMO-containing soybean expressed to a lesser extent than due to use of unmodified soybeans.

KEY WORDS: liver, histology, GMO-containing soy, enteritis.

УДК 616.24-008.4-085.221]-92

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ

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

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Стаття присвячена дослідженню особливостей кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес синдромі у щурів

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий респіраторний дистрес-синдром, гіпоксія, кисневий гомеостаз

Вступ. Дослідження особливостей порушень кисневого обміну при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) є актуальним, оскільки число хворих з цим видом патології та показник смертності від ГРДС не мають тенденції до зменшення. Враховуючи рівень смертності від ГРДС, який сягає 70 %, можна твердити, що запропоновані методи лікування на сьогодні не можуть вирішити питання оптимальної доставки кисню до органів і систем, а особливості порушень кисневого гомеостазу при ГРДС потребують подальшого вивчення [1, 2].

Мета дослідження – матеріали і методи дослідження. Для реалізації поставленого завдання вирішено використати модель ГРДС на білих щурах (G. Matute-Bello, Michael Matthay, 2003), при якій в трахею вводиться 0,1 нормальна соляна кислота в дозі 0,5 мл/кг [3]. В такій концентрації соляна кислота не викликає хімічного опіку тканин. Саме 0,1 нормальну соляну кислоту можна вводити внутрішньовенно для корекції алкалозу. Тому вказана модель має високий рівень експериментальної відтворюваності ГРДС [4, 5].

Для проведення експерименту 200 статевозрілих білих щурів масою (200±15) г були поділені за рівнем їх чутливості до гіпоксії. З них було відібрано 100 середньочутливих до гіпоксії щурів. Середній час виникнення другого агонального вдиху у цієї групи тварин складав 4,5 хв. Подальші дослідження виконувались на таких тваринах. 20 тварин відібрано в контрольну групу.

Для моделювання ГРДС кожному щуру під кетаміновим наркозом виконували трахеостомію. В якості трахеостомічної трубки використовували катетер для внутрішньовенного введення ліків діаметром 1,8 мм. Потім в трахею вводили розчин хлоридної кислоти в концентрації 0,1 моль/л в дозі 0,5 мл/кг [3]. Після цього тварин ділили на дві групи по 40 осіб в кожній. В першій групі щури залишалися на спонтанному диханні. Тваринам другої групи проводили штучну вентиляцію легенів апаратом «Бриз» в режимі помірної гіпервентиляції. При цьому дихальний об'єм встановлювали на рівні 1,7 мл при частоті дихання 100 на хвилину. Через 1 годину від початку досліду у 10 тварин з 1 та 2 груп реєстрували частоту серцевих скорочень за допомогою електрокардіографа. За допомогою спірометра для лабораторних тварин за методом Фіка визначали величину споживання кисню організмом (VO_2). Потім виконували забір 0,7 мл венозної крові із стегнової вени тварини та 0,7 мл артеріальної – з стегнової артерії. За формулами вираховували величини хвилинного об'єму крові, доставки кисню до тканин організму (DO_2) та коефіцієнт екстракції кисню (VO_2/DO_2) [6], величину внутрішньолегеневого шунтування крові [7]. За допомогою апарата "ЭЦ-60 Е" визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної (SaO_2) та венозної (SvO_2) крові, парціальний тиск кисню, вуглекислого газу, РН крові та ВЕ в артеріальній та венозній крові. Вміст метгемоглобіну MtHb визначали фотокалориметричним методом [8]. Всі дослідження проводили через 2 години після початку дослідження всім тваринам першої та другої груп, які залишились живими на цей час.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми STATISTIKA [9]. Достовірність різниці між порівнюваними величинами при нормальній вибірці встановлювали за критерієм Стьюдента, при ненормальній – за модифікованим критерієм Стьюдента, що враховував особливості асиметрії досліджуваної вибірки, а також за критеріями Левена–Брауна–Форсайта.

Результати й обговорення. Із наведених у таблиці даних видно, що ініціація ГРДС у щурів призводить до достовірних змін більшості показників, що характеризують обмін кисню у щурів. При цьому результати, отримані через 2 год від початку моделювання, були гіршими від таких через 1 год від початку. У всіх щурів спостерігалось зменшення сатурації як артеріальної, так і венозної крові. Через 1 год від початку моделювання в артеріальній крові величина сатурації зменшувалась в 1,38 раза ($P<0,001$), через 2 год – в 1,62 раза ($P<0,001$) (табл. 1). У венозній крові ці показники змінювались відповідно в 1,64 ($P<0,001$) та 1,86 раза ($P<0,001$) (табл. 1). Аналогічні зміни відбува-

лись з показниками парціального тиску кисню. В артеріальній крові спостерігали достовірне зменшення величини цього показника в 1,75 (P<0,001) та 1,93 раза (P<0,001) (відповідно через 1 та 2 год від початку моделювання), а у венозній – в 1,35 (P<0,001) та 1,47 (P<0,001) раза (табл. 1). Величина парціального тиску вуглекислого газу зростала в артеріальній і венозній крові відповідно на 52,8 (P<0,001); 89,4 (P<0,001) та 62,7 (P<0,001) і 64,4 (P < 0,001) % (через 1 та 2 год після ініціації дослідження). Рівень метгемоглобіну в артеріальній крові збільшувався через 1 год після початку дослідження в 3,6 раза (P<0,001), а через 2 год – в 4,25 раза (P<0,001). Споживання кисню щурами зростало через 1 та 2 год після початку моделювання відповідно в 1,40 (P<0,001) та 1,45 раза (P<0,001), а доставка зменшилась в 1,31 та 1,51 (P<0,001) раза. Це призводило до зростання коефіцієнта екстракції кисню VO_2/DO_2 в 1,89 (P<0,001) та 2,12 (P<0,001) раза. Внутрішньолегеневий шунт зріс у 2,02 (P<0,001) (1 год після початку моделювання) та 2,38 раза (P<0,001) (2 год після початку моделювання) порівняно з інтактними тваринами. Такі зміни супроводжувались компенсаторним зростанням ЧСС. Дефіцит основ в крові тварин на фоні ГРДС зріс через 1 та 2 год після початку моделювання відповідно в 8,0 (P<0,001) та 10,3 раза (P<0,001).

Проведення ШВЛ позитивно впливало на стан кисневого обміну. Хоча більшість досліджуваних показників була достовірно (P<0,001) гіршою, ніж у здорових тварин, проте спостерігалась тенденція до їх покращання, порівняно з такими показниками у щурів, яким не проводили ШВЛ (табл. 2).

Через 1 год від початку моделювання в артеріальній крові величина сатурації зменшувалась в 1,29 раза, через 2 год – в 1,51 раза (P<0,001) (табл. 2). У венозній крові ці показники змінювались відповідно в 1,55 (P<0,001) та 1,73 раза (P<0,001). Парціальний тиск кисню в артеріальній крові знижувався в 1,67 (P<0,001) та 1,82 раза (P<0,001) (відповідно через 1 та 2 год від початку моделювання), а у венозній – в 1,30 та 1,38 (P<0,001) раза. Величина парціального тиску вуглекислого газу зростала в артеріальній крові в 1,24 та 1,70 раза (P<0,001). Рівень метгемоглобіну в артеріальній крові збільшився через 1 год після початку дослідження в 3,62 раза (P<0,001), а через 2 год – в 4,25 раза (P<0,001). Споживання кисню щурами зростало через 1 та 2 год після початку моделювання відповідно в 1,45 (P<0,001) та 1,41 раза (P<0,001), а доставка зменшилась в 1,23 та 1,44 (P<0,001) раза.

Це призводило до зростання коефіцієнта екстракції кисню VO_2/DO_2 в 1,79 (P<0,001) та 2,03 (P<0,001) раза. Внутрішньолегеневий шунт зріс у 2,0 (P<0,001) (1 год після початку моделювання) та 2,32 раза (P<0,001) (2 год після початку моделювання) порівняно з інтактними тваринами. Дефіцит основ в крові тварин на ШВЛ зріс через 1 та 2 год після початку моделювання відповідно в 5,1 (P<0,001) та 7,5 раза (P<0,001).

Проведення ШВЛ сприяло достовірному (P<0,001) зменшенню летальності серед досліджуваних тварин. Якщо без ШВЛ за 2 год досліду померло 24 тварини (60 %), то на фоні ШВЛ – 18 (45 %).

Аналізуючи отримані результати, можна стверджувати, що гіпоксія на фоні експериментального ГРДС, змодельованого за моделлю G. Matute-Bello, Matthay M. A. має змішаний характер: це комбінація гіпоксичної гіпоксії, обумовленої порушеннями функціонального стану альвеол, та гемічної, яка

Таблиця 1. Стан кисневого обміну у щурів із змодельованим гострим респіраторним дистрес-синдромом

Показники	Здорові щури середньочутливі до гіпоксії	ГРДС, 1 год після ініціації (n=10)	ГРДС, 2 год після ініціації (n=6)
SaO_2, %	97,0±1,5	65,3±1,4	60,0±1,4*
SvO_2, %	60,0±1,6	36,4±1,2	32,2±2,0*
PaO_2, мм рт. ст.	90,5±2,5	45,3±1,6	40,4±4,3*
PvO_2, мм рт. ст.	40,6±1,6	30,1±0,9	27,6±0,8*
$PaCO_2$, мм рт. ст.	34,1±2,1	46,6±2,9*	63,6±1,2*
$PvCO_2$, мм рт. ст.	44,8±1,5	53,7±2,2*	58,3±1,4*
Be_a, ммоль/л	–1,2±0,5	–7,0±1,2	–9,1±0,8*
Be_v, ммоль/л	–1,2±0,5	–7,6±1,2	–9,6±0,8*
MtHb	0,8±0,1	2,9±0,1	3,4±0,1
Aa, мм рт ст..	12,1±0,5	45,2±0,9	53,5±0,8
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,8	76,0±4,8
ЧСС, уд/хв	355,5±26,4	421,2±16,8	420,5±32,6
DO_2, мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,65	6,12±0,65*
VO_2, мл/хв/100 г	1,87±0,10	2,72±0,18*	2,62±0,16*
VO_2 / DO_2, %	20,15±0,11	38,26±0.14*	42,81±0,42*
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	13,1±0,4*	15,5±0,4*
Кількість щурів, які померли		6	18

Примітка: * – P<0,001 по відношенню до інтактних тварин.

Таблиця 2. Стан кисневого гомеостазу на фоні штучної вентиляції легенів у щурів із змодельованим гострим респіраторним дистрес-синдромом

Показники	Здорові щури, середньочутливі до гіпоксії	ГРДС, 1 год після ініціації (n=10)	ГРДС, 2 год після ініціації (n=11)
SaO_2, %	97,0±1,5	70,4±1,2	60,0±1,1*
SvO_2, %	60,0±1,6	36,4±1,4	32,2±2,2*
PaO_2, мм рт. ст.	90,5±2,5	52,3±1,4	40,4±4,0*
PvO_2, мм рт. ст.	40,6±1,6	30,1±0,8	27,6±0,6*
$PaCO_2$, мм рт. ст.	34,1±2,1	46,6±2,6*	63,6±1,0*
$PvCO_2$, мм рт. ст.	44,8±1,5	53,7±2,2*	58,3±1,2*
Be_a, ммоль/л	–1,2±0,5	–7,0±1,1	–9,1±0,6*
Be_v, ммоль/л	–1,2±0,5	–7,6±1,3	–9,6±0,6*
MtHb	0,8±0,1	2,8±0,1	3,3±0,2
Aa, мм рт ст..	12,1±0,5	45,2±0,8	53,5±0,9
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,4	76,0±4,6
ЧСС, уд/хв	355,5±26,4	421,2±16,2	420,5±30,6
DO_2, мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,62	6,12±0,55*
VO_2, мл/хв/100 г	1,87 ± 0,10	2,72±0,14*	2,64±0,12*
VO_2 / DO_2, %	20,15±0,11	38,26±0,12*	43,14±0,32*
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	13,1±0,2*	15,5±0,6*
Кількість щурів, які померли		2	16

Примітка: * – P<0,001 по відношенню до інтактних тварин.

виникає внаслідок зменшення здатності гемоглобіну до переносу кисню, але з переважанням гіпоксичної. Гемічна гіпоксія проявляється зростанням величини метгемоглобіну. На нашу думку, є важливим той факт, що рівні метгемоглобіну на фоні проведення ШВЛ та без ШВЛ достовірно не відрізнялись, а рівень гемічної гіпоксії в обох групах був приблизно однаковим. На нашу думку, під час лікування ГРДС потрібно пам'ятати про можливість розвитку гемічного компонента гіпоксії, який слабо корегується проведенням ШВЛ. Очевидно, що для зменшення гемічного компонента гіпоксії в даному випадку необхідним є проведення дезінтоксикаційної терапії.

Висновки. 1. Гіпоксія, яка виникає у щурів при моделюванні гострого респіраторного дистрес-синдрому за методом G. Matute-Bello, Matthay M. A. має змішаний характер.

2. Проведення ШВЛ у щурів із експериментальним гострим респіраторним дистрес-синдромом за методом G.Matute-Bello, Matthay M. A. достовірно не впливає на величину гемічної гіпоксії.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати є свідченням актуальності вивчення впливу лікарських засобів які впливають на кисневий обмін, зокрема антигіпоксантів, на перебіг експериментального ГРДС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Treatment of acute respiratory disstres syndrome http://www.emedicinehealth.com/acute_respiratory_distress_syndrome/ article_em.htm.

2. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection – Michigan, June 2009.

3. Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies. Acute Respiratory Distress Syndrome / G. Matute-Bello, Michael Matthay. – Boston, 2003. – P. 115–146.

4. Matthay M. A. Acute lung injury / M. A. Matthay // Chest. – 1999. – Vol. 116, Suppl. – P. 119–126.

5. The Acute Respiratory Distress Syndrome / Lorraine B. Ware, Michael A. Matthay // Medical progress.– 2000.– № 18. – Vol. 342. – P. 1334–1349.

6. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино / Пер. с англ. – М. : Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.

7. Утверидзе Г. А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Утверидзе Г. А. – Тбилиси, 1988. – 30 с.

8. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / Колб В. Г., Камышников В. С.. – М. : Минск, 1982. – 311 с.

9. Гойго О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойго. – К., 2004. – 76 с.

PECULIARITIES OF DISORDERS OF OXYGEN HOMEOSTASIS AT EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DYSTRESS-SYNDROME IN RATS

©L. Ya. Kovalchuk, O. L. Kovalchuk, O. V. Oliynyk, A. D. Bedenyuk, A. V. Dobrorodniy

Ternopil State Medical University by I.Ya.Horbachevsky

SUMMARY. The article is dedicated to investigations of characteristics of oxygen homeostasis at experimental acute respiratory distress syndrome in rats.

УДК 616.441-003.822-006.04-07

ОСОБЛИВОСТІ ВЕРИФІКАЦІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

©Л. Я. Ковальчук, О. Л. Ковальчук, А. Д. Беденюк, В. І. Максимлюк, В. Б. Доброродній, І. І. Смачило, Ю. М. Футуйма

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано результати 664 тонкоголкових аспіраційних пункційних біопсії. Первинний рак при вузлових формах зобу верифіковано у 7,2 % пацієнтів. Встановлено, що основними діагностичними критеріями для раннього виявлення злоякісного переродження вузлів щитоподібної залози є сонографічне обстеження та ТАПБ. Повна оцінка результату сонографічного обстеження шиї та адекватний цитологічний висновок стають вирішальними в діагностиці та подальшій лікувальній тактиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: щитоподібна залоза, рак, діагностика, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія.

Вступ. В останнє десятиріччя значно збільшилась частота захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), котрі пов'язані з наявністю вузлових утворів в її товщі [1, 7].

Згідно з останніми даними, при сонографічному обстеженні мешканців Росії, у 30–67 % встановлено наявність вузлів в ЩЗ. В більшості випадків це доброякісні новоутвори і лише у 5 % – рак [3].

Серед новоутворів ендокринних органів пухлини ЩЗ займають провідне місце. За даними ВООЗ, за останні 20 років захворюваність на рак цього органа збільшилась за рахунок виявлення пухлин у людей молодого та середнього віку [4, 5].

На сучасному етапі основним методом діагностики, обов'язковим при обстеженні ЩЗ, є сонографічне сканування, котре дозволяє виявити вогнища вузлоутворень від 2 мм. При проведенні цієї методики, з метою оцінки ступеня підозри на злоякісний характер росту вузлів ми користуємось консенсусом AACE-ETA (2010), згідно з яким найменш підозрілими є чисті кісти з анехогенним вмістом. Частота малігнізації зростає з появою губчастої чи змішаної структури вузлового утворення в ЩЗ, солідний гіпоехогенний вузол викликає ще більшу настороженість, а наявність в структурі вузла кальцифікатів та нерівність його контурів ще більше підвищує можливість малігнізації. Наявність підозрілих шийних лімфатичних вузлів та екстракапсулярна інвазія з високою імовірністю є ознаками наявності у хворого раку ЩЗ. Дотримуючись цих критеріїв, з великою вірогідністю можна запідозрити ракове переродження вузлів ЩЗ, особливо це стосується раку ЩЗ, розмір вузла котрого становить менше 1-го сантиметра – мікрокарцинома щитоподібної залози (МКЩЗ). Запідозрити наявність МКЩЗ під час диспансерного нагляду без сонографічного сканування практично неможливо, адже пропальпувати такі вузли в більшості випадків не є можливим і скарг при цьому хворі не висловлюють. Першими ж клінічними проявами даного захворювання є дисемінація процесу, котра проявляється метастазуванням в регіонарні лімфатичні вузли шиї чи віддаленими метастазами. Частота такого поширення, за даними літератури, сягає 30– 35 %. Тому головною метою при вузлових формах зобу є діагностика неопластичних процесів у вузлах будь-якого розміру, а також при багатовузлових формах [4–6].

Для визначення характеру вузла проводиться цитологічне дослідження, матеріал для якого забирається за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). Це необхідно для встановлення правильного діагнозу, диференційної діагностики доброякісних і злоякісних вогнищ та вибору тактики лікування. Класичним показанням до ТАПБ є розмір вузла більше 1-го см в діаметрі. Пункційне дослідження при вузлах меншого розміру доцільно проводити пацієнтам: з ознаками інвазивного росту через капсулу вузла; при підозрі на метастази шиї; хворим, котрим проводилось опромінення голови і шиї, особливо в дитинстві; при наявності папілярного чи медулярного раку; при наявності МЕН2 синдрому в батьків та родичів чи підвищеному рівні кальцитоніну крові, що може бути ознакою медулярного раку. При наявності двох і більше сонографічних критеріїв різко збільшується ймовірність злоякісного переродження вузлів ЩЗ. Після отримання результатів цитологічного дослідження в 60–70 % випадків можна верифікувати морфологічну форму пухлини. Винятком є фолікулярний рак, верифікація котрого проводиться виключно при гістологічному дослідженні. У випадку підозри на злоякісний новоутвір результати пункційної біопсії уточнюють з використанням імуноцитохімічних обстежень [2].

Також усім хворим для виявлення метастатичного ураження легень проводять рентгенографію легень, а при потребі – комп'ютерну томографію. Для виключення ураження поворотних нервів усім хворим проводиться пряма чи непряма ларингоскопія для оцінки стану та рухомості голосових складок.

Ми проаналізували структурно-морфологічний матеріал, котрий базується на сонографічній верифікації вузлових утворень в ЩЗ і морфологічних висновках, отриманих після ТАПБ, у 664 хворих за останні 4 роки. Сонографічні дослідження проводили на апараті ALOKA SSD 2000, лінійний датчик 10,0 МГц. ТАПБ проводили під контролем УЗД методом «вільної руки» без використання біопсійного адаптера. Цитологічний аналіз був проведений у відділенні патоморфології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин.

За результатами ТАПБ у 664 пацієнтів первинно діагноз злоякісного новоутвору був встановлений у 48 (7,2 %) хворих. Чоловіки складали 31,25 %, жінки – 68,75 %. Морфологічно папілярний рак верифікований у 81,25 %, медулярний – у 6,25 %, недиференційований – у 12,5 % хворих.

Первинно виявлена мікрокарцинома щитоподібної залози (МКЩЖ) (14 випадків) серед всіх злоякісних новоутворень за даними ТАПБ склала 29,2 %. Чоловіки складали 18,2 %, жінки – 81,8 %. Після пункції солітарних вузлів МКЩЖ встановлена у 54,55 % пацієнтів, а у 45,45 % діагноз МКЖЩ встановлений при багатовузлових формах, що свідчить про необхідність пункції всіх технічно доступних вузлів в щитоподібній залозі.

Вік хворих, яких ми обстежили, склав 21–79 років. Найчастіше мікрокарциноми виявляли у пацієнтів 35–45 років, а недиференційовані форми – після 60 років.

Висновки. 1. З метою діагностики злоякісних новоутворів щитоподібної залози слід дотримуватись діагностичного алгоритму, ключовими в якому є сонографічне обстеження й ТАПБ.

2. Враховуючи високий відсоток мікрокарцином, діагностованих за допомогою ТАПБ, доцільно розширити показання до її виконання при вузлових та особливо – багатовузлових утвореннях в щитоподібній залозі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эпштейн Е. В. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы / Е. В. Эпштейн, С. И. Матящук // Основные типы новообразований // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 34-39.

2. Трошина Е. А. Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы / Е. А. Трошина, И. Т. Мартиросян, П. В. Юшков // Клиническая и эксперим. тиреоидология. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 38-42.

3. Анциферов М. Б. Организация помощи больным с заболеваниями щитовидной железы в г. Москве / М. Б. Анциферов, Н. Ф. Плавунов, В. В. Степанова // - В кн. : Лечение и профилактика эутиреоидного зоба. – М, 1997. – С. 3–7.

4. Кононенко С. Н. Ранняя диагностика и дифференцированное лечение рака щитовидной железы / С. Н. Кононенко // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 38–41.

5. Решетников Е. А. Диагностика и лечение рака щитовидной железы / Е. А. Решетников, С. В. Гаранин // Клинический Вестник. – 1997. – № 3. – С. 21–23.

6. Hedinger, Chr. Histological typing of thyroid tumors / Chr.Hedinger, E. K. Williams, L. H. Sobin. – Berlin: Springer, 1988. – 66 p.

7. Cobin RH, Sirota DK. Malignant tumors of the thyroid. Clinical concepts and controversies. Springer-Verlag, New-York, 1992.

PECULIARITIES OF MALIGNANT NODAL STRUCTURES VERIFICATION OF THE THYROID GLAND

©L. Ya. Kovalchuk, A. D. Bedenyuk, V. I. Maksymliuk, V. B. Dobrorodniy, I. I. Smachylo, Yu. M. Futuyma

Ternopil State Medical University by I.Ya.Horbachevsky

SUMMARY. It has been analized results of 648 aspiration needle biopsies. Primary cancer at nodal forms of goitre was verified in 7,2% of patients. It is established that the main diagnostic criteria for early detection of malignant transformation of thyroid nodes are sonographic examination and ANB. The full evaluation of results of sonographic scan of neck and adequate cytological conclusion becomes leading in the diagnosis and further therapeutic tactics.

KEY WORDS: thyroid gland, cancer, diagnosis, needle biopsy.

УДК 616.147.23 – 011.06-27]-007.17/008.6-034.7

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ ЯК ПРИЧИНА ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

©О. Л. Ковальчук, І. К. Венгер, С. Я. Костів

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В роботі розглянуто особливості розвитку тромбозу глибоких вен у пацієнтів хірургічного профілю із низьким ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень. Запропонована ступінчаста схема виявлення гіперкоагуляційного синдрому у цієї категорії пацієнтів. На основі останньої запропонована схема тромбопрофілактики, яка дозволяє знизити частоту тромботичних ускладнень у періопераційному періоді.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперкоагуляційний синдром, антифосфоліпідні антитіла, тромбоз глибоких вен.

Вступ. Венозна тромбоемболія займає одне із значних місць в структурі захворюваності і смертності населення. За даними Bergquist, при обстеженні хворих старше 40 років після загальнохірургічних операцій у 30 % пацієнтів виявляють формування тромботичного процесу у глибоких венах нижніх кінцівок [2].

Механізм ініціації венозного тромбозу за відсутності анатомічного порушення цілісності судини залишається до кінця не вивченим. Особливо ця проблема актуальна у пацієнтів хірургічного профілю, що належать до групи ризику розвитку тромботичного процесу. Адже не завжди у передопераційному періоді є можливість виявити причинно-наслідковий зв'язок розвиток тромбозу глибоких вен. До вказаної групи пацієнтів можна віднести хворих із антифосфоліпідним синдромом, в яких даний діагноз не верифікований до оперативного втручання, а передопераційна оцінка ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень не вимагала застосування медикаментозної тромбопрофілактики. За даними авторів, тромбоемболічні ускладнення у даної групи пацієнтів зустрічаються у 32 %.

Чіткі рекомендації щодо показань для визначення антифосфоліпідних антитіл та корекції антифосфоліпідного синдрому у хірургічних пацієнтів не розроблені.

Мета роботи – розробити показання до визначення антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів хірургічних стаціонарів із плановою хірургічною патологією і низьким ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень та розробити шляхи профілактики ВТЕ у цієї категорії пацієнтів.

Матеріали та методи. У дослідження включений 81 пацієнт із плановою хірургічною патологією та низьким ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень, що перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільській університетській лікарні з 2009 по 2010 роки. Окрім загальноклінічних методів обстеження, пацієнтам проводили визначення часу згортання крові, рівня тромбоцитів, агрегаційної здатності тромбоцитів ідукованну АДФ, фібриногену, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-6, D – димеру, а також рівень серологічних маркерів антифосфоліпідного синдрому у пацієнтів відібраної групи: антитіла до фосфоліпідів, антитіла до кардіоліпіну, вівчаковий АГ, b2-глікопротеїн-1-кофакторозалежні антитіла.

Результати та їх обговорення. При проведенні ретроспективного аналізу тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів хірургічних стаціонарів за 2008 – 2009 роки, такі ускладнення нами були констатовані у 91 пацієнта, у 11 з них (12,1 %) в подальшому було діагностовано антифосфоліпідний синдром. Встановлені дані спонукали до виявлення у передопераційному періоді серед пацієнтів хірургічних стаціонарів без анамнестичних і клінічних ознак АФС та із низьким ризиком розвитку ТЕУ групи хворих із порушенням первинної ланки коагуляційного каскаду – судинно-тромбоцитарного гемостазу. Для цього всім пацієнтам проводили визначення часу згортання крові, фібриногену, кількості тромбоцитів та агрегаційної здатності тромбоцитів індуковану АДФ. При аналізі отриманих результатів серед обстежених хворих (81) було виділено дві групи пацієнтів: I гр. (64) – пацієнти без порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу та II гр. (17) – пацієнти із гіперкоагуляційними порушеннями судинно-тромбоцитарної ланки (табл. 1).

Так, час згортання крові, рівень фібриногену та агрегаційна здатність еритроцитів були достовірно вищими у хворих II гр. та перевищували показники норми відповідно на 24,4 % ($P<0,05$), 40,0 % ($P<0,05$), 31,7 % ($P<0,05$). Водночас зміни рівня тромбоцитів у пацієнтів обох груп відмічено не було.

У пацієнтів із підвищеною активністю коагуляційної ланки гемостазу проводили визначення прогностичних маркерів антифосфоліпідного синдрому, до яких належать АЧТЧ, С-реактивний білок, ендотелін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин α та D-димер. При аналізі отриманих результатів у II групі були виділено дві підгрупи пацієнтів: II А гр.

Таблиця 1. Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу

Показник	Норма	I група	II група
Час згортання крові, хв P	6–9	7,1±0,5 >0,05	11,2±0,3 <0,05
Фібриноген, г/л P	2–4	3,1±0,3 0,05	5,6±0,2 <0,05
Тромбоцити, 10^9/л P	180–360	255±40 >0,05	279±56 >0,05
Агрегаційна здатність тромбоцитів, % P	40–60	49±7 >0,05	79±4 <0,05

Примітка: P – достовірність щодо показників норми.

(9) – хворі із помірним зростанням прогностичних маркерів АФС, та II B гр. (8) – хворі із критичним рівнем маркерів АФС.

У пацієнтів II B підгрупи відмічається значне зростання рівня СРБ – у 3,8 раза (<0,05) порівняно із показниками норми та у 1,2 раза порівняно із показниками хворих II A підгрупи, рівня D-димеру – на 81,1 % (<0,05) та на 23,3 % (<0,05) відповідно, рівня ІЛ 6 – на 73,1 % (<0,05) та 23,3 % (<0,05) відповідно (табл. 2).

У всіх пацієнтів II B підгрупи проводили визначення лабораторних маркерів антифосфоліпідного синдрому (табл. 3).

У всіх пацієнтів II B групи виявлено позитивні маркери антифосфоліпідного синдрому.

Всім пацієнтам II B групи проводили профілактику тромбоемболічних ускладнень, що включала введення в періопераційному періоді низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах із переходом на непрямі антикоагулянти на 5–6 день післяопераційного періоду – варфарин у початковій дозі 5 мг/добу. В подальшому підбирали дозу варфарину щоб досягнути значення МНВ в межах 2,0–3,0. Враховуючи, що одним із механізмів розвитку тромбозу при АФС є пригнічення фібринолізу, усім пацієнтам II B групи інтраопераційно та протягом I та II дня післяопераційного періоду проводили введення свіжозамороженої плазми та засобів, що пригнічують протеоліз антипротеаз (трасилол, контрикал).

Таблиця 2. Прогностичні маркери антифосфоліпідного синдрому

Показник	Норма	II A група	II B група
АЧТЧ, с P	30–40	43±3 >0,05	51±7 <0,05
С-реактивний білок, мг/л P	До 0,5	1,1±0,3 <0,05	2,4±1,1 <0,05
ЕТ-1, пкг/мл P	6,5±0,5	7,4±0,2 <0,05	9,7±1,4 <0,05
ІЛ-6, пкг/мл P	40,1±4,5	56,3±4,1 <0,05	69,4±5,9 <0,05
D-димер, нг/мл P	248	356±19 <0,05	449±27 <0,05
ФНП-α, пкг/мл P	56,7±5,1	71,4±6,7 <0,05	86,2±9,1 <0,05

Примітка: P – достовірність щодо показників норми.

Таблиця 3. Лабораторні маркери антифосфоліпідного синдрому

Показник		Норма	II B гр.
Антикардіоліпінові антитіла, МО/мл	Ig G P	<19	31±2 <0,05
	Ig A P	<15	27±1 <0,05
Вівчаковий антикоагулянт, ум. Од P		0,8–1,2	4,7±0,8 <0,05
b2-глікопротеїн-1-кофакторзалежні антитіла, МО/мл P		<19	38±5 <0,05

Примітка: P – достовірність щодо показників норми.

У післяопераційному періоді у пацієнтів II В групи розвитку тромботичного процесу не спостерігали.

Висновок. Виявлення у передопераційному періоді пацієнтів з плановою хірургічною патологією із підвищеним титром антифосфоліпідних антитіл та проведення у них запропонованої схеми тромбопрфілактики дозволяє знизити частоту тромботичних ускладнень у периопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані результати необхідно і надалі вивчати прогностичні маркери тромбозу глибоких вен у пацієнтів хірургічних стаціонарів із середнім та високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bick R. L, Fareed J. Current status of thrombosis: a multidisciplinary medical issue and major American health problem: beyond the year / R. L. Bick, J. Fareed // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 1997. – Vol. 3 (Suppl. 1). – P. 875–95.

2. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population / M. Nordstrom, B. Lindblad, D. Bergqvist, T. Kjellstrom // J. Intern. Med. – 1992. – Vol. 232. – P. 155–160.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS A CAUSE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN SURGICAL PATIENTS

©O. L. Kovalchuk, I. K. Venher, S. Ya. Kostiv

Ternopil State Medical University by. I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. There were adduced the features of deep vein thrombosis in surgical patients with low risk of thromboembolic complications. There was proposed the step detection scheme of hypercoagulable syndrome in this category of patients. Based on this scheme, it was proposed the scheme of thromboprophylaxis, thus reducing the frequency of thrombotic complications in approach for perioperative period.

KEY WORDS: hypercoagulable syndrome, antiphospholipid antibodies, deep vein thrombosis.

УДК 616-001-06:612.015.11

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ

©Д. В. Козак

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

РЕЗЮМЕ. Розроблена нами модель травматичного пошкодження супроводжується відхиленнями показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, які відображають розвиток адаптаційно-компенсаторних реакцій у системі "Перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист" в умовах тяжкої травми. Модель проста у виконанні, легко відтворюється і при цьому сукупність змін досліджуваних показників у посттравматичному періоді може стати еталоном для розробки методів корекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: політравма, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Вступ. Інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є невід'ємною складовою патогенезу багатьох патологічних процесів. В умовах тяжкої травми ПОЛ на початкових стадія має адаптивний характер, спрямований на збільшення проникності клітинних мембран, сприяючи енергозалежним функціям мембранних білків [1]. Однак пізніше цей процес стає неконтрольованим, набуває патологічного характеру і збігається в часі з найбільшою інтенсивністю запальної фази перебігу травматичного процесу [2]. З метою доклінічного дослідження політравми існує чимала кількість експериментальних моделей, головним принципом яких є стандартизація пошкодження. Стандартними в цих умовах стають і відхилення показників вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, які можуть служити об'єктивним критерієм тяжкості перебігу політравми та ефективності лікування.

У зв'язку із розробкою нами експериментальної моделі політравми, яка полягає у кровопусканні зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), переломі стегна та введенні автокрові в порожнину живота (1 мл на 200 г маси) [4] актуальним є визначення показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в динаміці посттравматичного періоду, що стало метою даної роботи.

Матеріал і методи досліджень. Експерименти проведено на 60 нелінійних білих (контрольна група – 20 тварин, чотири дослідних – по 10 тварин) щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Політравму виконували в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг·кг$^{-1}$). З експерименту тварин виводили після наркотизації шляхом тотального кровопускання із серця через 2 год, на 1, 3 і 7 добу після травми.

У тварин, які вижили, стан ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ [4]. Рівень антиоксидантної системи визначали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [5] і каталази [6] та вмістом SH-груп і церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові [7]. Крім цього, розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ=активність каталази / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ) [8].

Отримані цифрові дані аналізували методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Як видно із рисунка 1, вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ в умовах модельованої політравми вже через 2 год статистично достовірно збільшувався, порівняно із контрольною групою (на 75,5 %, $p<0,001$). На 1, 3 і 7 доби величина цього показника була стабільно високою і в середньому на 146,7 % перевищувала контрольний рівень ($p<0,001$) та на 40,5 % рівень, який зафіксований на 2 годину ($p\leq0,05$).

Активність СОД сироватки крові через 2 год після травми стосовно контрольної групи зазнавала істотних змін, проте в подальшому істотно знижувалася: на 1 добу – на 13,4 %, на 3 добу – на 29,5 %, на 7 добу – на 26,5 % ($p<0,001$). При цьому величина досліджуваного показника була статистично достовірно меншою на 3 і 7 доби, порівняно із 2 год і 1 добою спостереження.

Активність каталази сироватки крові вже на 2 год спостереження суттєво знижувалася стосовно контрольної групи (на 17,2 %, $p<0,001$). В подальшому відмічалися коливальні відхилення величини досліджуваного показника з підйомом на 3 добу вище контрольного рівня та рівня, зафіксованого на 2 год, 1 і 7 доби спостереження ($p\leq0,05$).

Вміст SH-груп у сироватці крові стабільно знижувався з 2 год до 3 доби спостереження і в подальшому незначно зростав. У всі терміни спостереження даний показник виявився істотно нижчим, ніж у контролі ($p<0,001$), а на 1 і 3 доби – порівняно із 2 год спостереження ($p\leq0,05$).

У свою чергу, вміст церулоплазміну в сироватці крові на тлі травми підвищувався: через 2 год – на 20,3 % ($p<0,01$), на 1 добу – на 53,1 % ($p<0,001$), на 3 добу – на 57,0 % ($p<0,001$), на 7 добу – на

32,2 % ($p<0,001$). При цьому максимальне зростання цього показника відмічалося на 3 добу з істотним зниженням на 7.

АПІ у всі терміни після моделювання політравми був статистично достовірно меншим, ніж у контролі. В динаміці політравми він зазнавав коливальних змін з максимальним зниженням на 1 добу, підйомом на 3 добу, що виявилося статистично достовірно більшим, ніж на 1, 7 доби (відповідно на 37,1 і 29,5 %, $p\leq0,05$).

Одержані результати свідчать про те, що розроблена нами модель політравми супроводжується типовими відхиленнями показників ПОЛ та антиоксидантного захисту, характерними для тяжкої травми, поєднаної із кровотечею [9], [10]. При цьому максимальні відхилення інтенсивності ПОЛ настають на 1 добу після травми і залишаються стабільно високими до 7 доби. Показники антиоксидантного захисту змінювалися по-різному. Так, активність СОД сироватки крові знижувалася поступово, досягаючи мінімальних величин на 3-7 доби, вміст SH-груп досягав мінімуму на 1-3 доби із наступним збільшенням на 7 добу. Характерною особливістю динаміки активності каталази сиро-

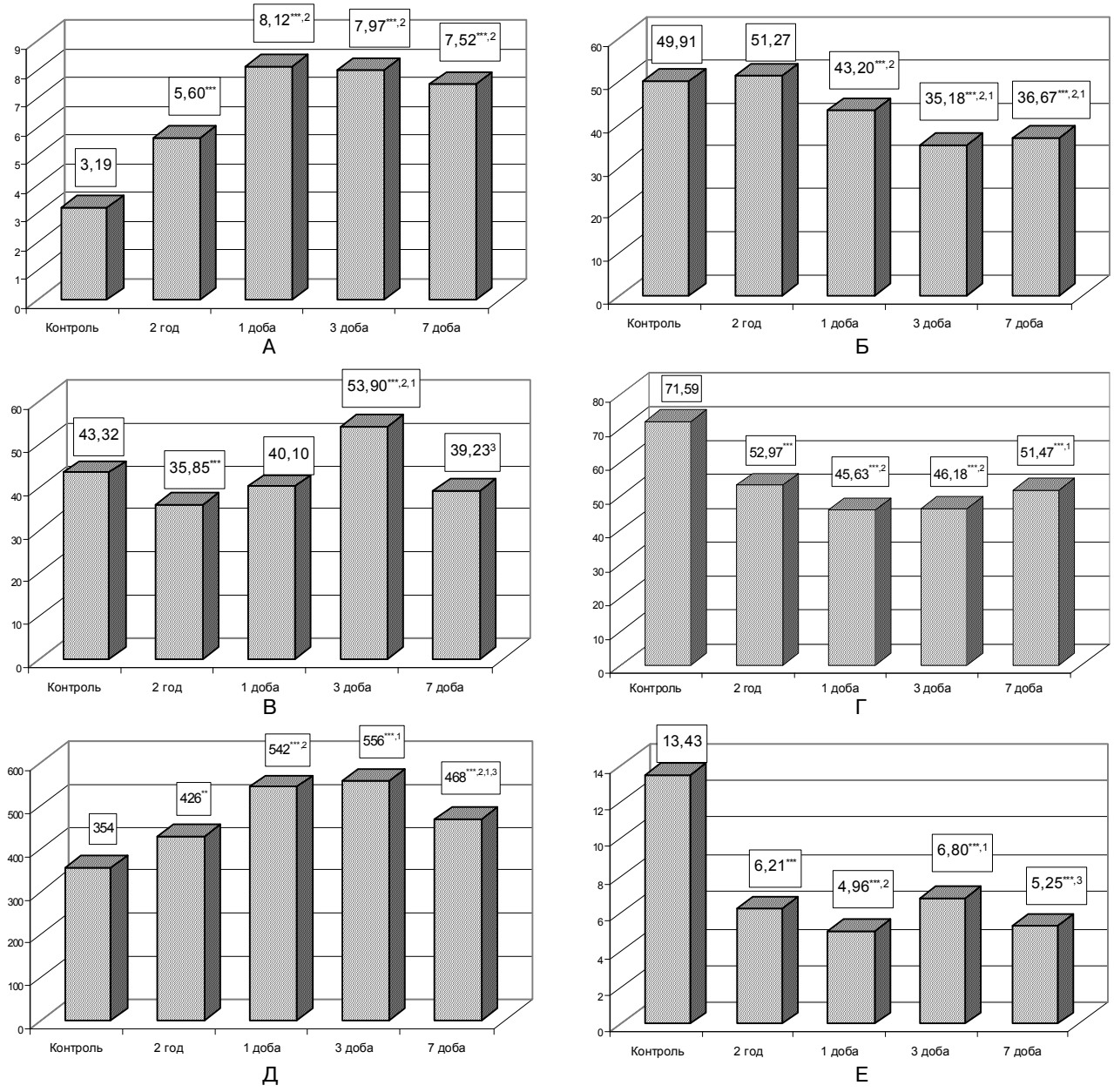


Рис. 1. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ (А, мкмоль·л$^{-1}$), активностей супероксиддисмутази (Б, %) і каталази (В, %), вмісту SH-груп (Г, ммоль·л$^{-1}$), церулоплазміну (Д, мг·л$^{-1}$) та антиоксидантно-прооксидантного індексу (Е, ум.од.) сироватки крові в умовах політравми (* – достовірність відмінностей стосовно контролю (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$); ^{2} – відмінності стосовно 2 години спостереження достовірні ($p\leq0,05$); ^{1,3} – відмінності стосовно 1 і 3 діб достовірні ($p\leq0,05$).

ватки крові у посттравматичному періоді було коливальне відхилення з максимальним зниженням на 2 год спостереження і наступним істотним зростанням на 3 добу, що очевидно відображає особливості розвитку адаптаційно-компенсаторних процесів антиоксидантної системи. Подібні відхилення відмічаються й у роботах інших авторів [11]. Вмісту церулоплазміну, як і ТБК-активних продуктів ПОЛ, було характерне зростання як маркерів інтенсивності запальної реакції з 2 год до 3 доби з наступним зниженням, яке не досягало контрольного рівня. Відхилення АПІ, як і активності каталази, носило коливальний характер з мінімумом на 1 і 7 доби та максимумом – на 3 добу.

Висновки. 1. Розроблена нами модель травматичного пошкодження супроводжується відхиленнями показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, які відображають розвиток адаптаційно-компенсаторних реакцій у системі "Перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист" в умовах тяжкої травми.

2. Модель проста у виконанні, легко відтворюється, при цьому сукупність змін досліджуваних показників у посттравматичному періоді може стати еталоном для розробки методів корекції.

Перспективи подальщих досліджень – вивчення досліджуваних показників у віддалені терміни після ураження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.

2. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Попова Т.С., Голиков П.П. Состояние процессов перекисного окисления липидов при энтеральной коррекции экспериментальной кровопотери // Вопр. мед. хим. 2000. – Т. 46. – № 2. – С. 118-122.

3. Моргунова Т.В., Лазарева Д.Н. Влияние лекарственных средств на свободнорадикальное окисление // Эксперим. и клинич. фармакология. 2000. – Т. 63. – № 1. – С. 71–75.

3. 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.

4. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д.В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.

5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике.— Минск: Беларусь, 2000. – 280 с.

6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике.— Минск: Беларусь, 2000. – 280 с.]

7. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.

8. Левицкий А.П. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А.П. Левицький, В.М. Почтар, О.А. Макаренко, Л.І. Гридіна // Одеський мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22-25.

9. Влияние кровопотери на состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с изолированной травмой груди и живота / Абакумов М.М., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. // Вестник РАМН. 2002. – № 8. – С. 19–25.

10. Генинг Т. П. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе "сыворотка крови – эритроцит" при острой циркуляторной гипоксии / Т. П. Генинг, Д. А. Ксейко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 17–20.

11. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.

Гураль К. А. Стадии развития шока и травматической болезни / К. А. Гураль, К. С. Бразовский // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 17–24.

INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION UNDER CONDITIONS OF POLYTRAUMA

©D. V. Kozak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. We have developed a model of traumatic injury. It is accompanied by abnormal indices of lipid peroxidation and antioxidant defense, reflecting the development of adaptive-compensatory reactions in the system lipid peroxidation – antioxidant defense under condition of severe trauma. The model is simple in execution, easily reproduced and the totality of the studied indicators of changes in posttraumatic period can be the standard for developing methods of correction.
KEY WORDS: trauma, lipid peroxidation, antioxidant protection.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-08-092

АНТИУЛЬЦЕРОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ НАНОЕМУЛЬСІЇ ЛІПОСОМ З ПОЛІФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДНОГО НАСІННЯ

©Н. М. Кононенко, А. Л. Загайко, А. О. Тюпка

Національний фармацевтичний університет, Харків

РЕЗЮМЕ. На моделі хронічної виразки шлунка патогенетично обґрунтовано застосування антиоксидантів для лікування виразкової хвороби. Встановлено, що всі досліджувані антиоксиданти здатні різною мірою пригнічувати перебіг виразкового процесу: більш значно – наноемульсія ліпосом з поліфенолами виноградного насіння, меншою мірою – мелаксен та токоферолу ацетат.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: виразкова хвороба шлунка, антиоксиданти.

Вступ. На сьогоднішній день проблема лікування виразкової хвороби залишається однією з найбільш пріоритетних не тільки в гастроентерології, але й для клінічної медицини в цілому [1]. Відомо, що виразкова хвороба належить до патології людини, що має традиційно широке розповсюдження серед населення та постійну тенденцію до зростання [2]. Крім того, проблема лікування виразкової хвороби включає не тільки клінічну, але й соціально-економічну складову, оскільки більшість хворих (близько 60 %) складають молоді та середнього віку, найбільш працездатні люди [3].

Велика поширеність виразкової хвороби та незадовільність результатів лікування вимагають пошуку нових способів лікування, що дають змогу впливати як на місцеві, так і на загальні механізми ульцерогенезу [4].

Доведено, що виразкова хвороба є поліетіологічним захворюванням, тому лікування цієї патології повинне бути спрямованим на різні ланки її патогенезу [3]. Важливе місце у патогенезі виразкової хвороби займають процеси вільнорадикального окиснення (ВРО) [5]. Їх активація призводить до патологічних змін у слизовій оболонці шлунка (СОШ): запалення, гіперсекреції, ішемії та некрозу. Вільні радикали ушкоджують СОШ шляхом взаємодії з мембранами клітин, що призводить до підвищення їх проникності. Продукти ВРО також запускають аутокаталітичну ланцюгову реакцію пероксидації ліпідів і спричиняють вихід лізосомальних ферментів, інактивацію ензимів аеробного окислення, роз'єднання процесів тканинного дихання та окисного фосфорилювання [6, 7]. Утворені продукти пероксидації викликають уповільнення кровотоку і гіпоксію тканин. Це зумовлює нову хвилю утворення вільних радикалів, створюючи своєрідне "замкнене коло", яке спричиняє виразкоутворення в СОШ [8]. Відомо, що ішеміяреперфузія СОШ гастродуоденальної зони стимулює виникнення хемоатрактантів, які залучають у вогнище ураження лейкоцити [9]. Активізація лейкоцитів супроводжується "дихальним вибухом нейтрофілів", що призводить до активного поглинання кисню із навколишніх тканин і синтезу окиснювачів: супероксидного аніонрадикала, пероксиду водню, гідроксильного радикала [8]. Разом з тим активація ВРО при виразковій хворобі відбувається на фоні виснаження резервів ендогенної антиоксидантної системи [4].

Враховуючи інтенсифікацію процесів ВРО та зниження забезпечення організму антиоксидантами ми вважаємо доцільним застосування антиоксидантних препаратів у комплексній терапії виразкової хвороби.

Значне місце серед великої кількості антиоксидантів займають фенольні сполуки – природні синергісти аскорбінової кислоти, широко представлені в рослинному світі. В літературних джерелах є численні повідомлення про антиоксидантні властивості виноградного насіння та застосування цього біооксиданта при різних захворюваннях [10]. Нові горизонти в лікуванні багатьох захворювань, в тому числі і виразкової хвороби, відкриває один з напрямків нанобіотехнології в фармації – створення ліпосомальних форм препаратів. Ліпосомальні препарати мають більш пролонговану дію та менш токсичні. Крім того, використання ліпосомальних форм препаратів дозволяє знизити їх дозу, тому що вони менш піддаються ферментативному впливу та біодеструкції [11].

Мета дослідження – вивчити противиразкову дію наноемульсії ліпосом з поліфенолами виноградного насіння при експериментальній виразці шлунка.

Матеріал і методи дослідження. Досліди проведені на 50 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою (180±20) г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно з «Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Виразку шлунка викликали за методом Окабе [12]. Щури

були поділені на 5 груп по 10 щурів в кожній: 1-ша група – інтактна; 2-га – нелікований контроль; 3-тя, 4-та та 5-та групи – тварини, яким уводили наноемульсію ліпосом з поліфенолами виноградного насіння (НЛВН), мелаксен та токоферолу ацетат відповідно. Препарати починали вводити через 24 години після відтворювання виразки 1 раз в день протягом 4 діб в дозах: НЛВН – 9 мг поліфенолів на 100 г маси тварини, мелаксен – 30 мг/кг, токоферолу ацетат – 30 мг/кг. Евтаназію шляхом передозування ефірного наркозу у всіх серіях експерименту проводили на 5 добу після початку досліду. Шлунок розрізали вздовж великої кривини та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37 °С. Оцінку інтенсивності виразкового ураження СОШ проводили макроскопічно за допомогою бінокулярної лупи при яскравому освітленні з визначенням частоти (процент тварин з наявністю виразок від загального числа тварин), ступеня виразкового ушкодження в балах [13]. Виразковий індекс (ВІ) визначали за формулою:

$$ВІ = \frac{\text{ступінь виразки} \cdot \%\ \text{тварин з виразками}}{100}$$

Противиразкову активність (ПВА) досліджуваних препаратів визначали за формулою:

$$ПВА = \frac{ВІ\ \text{контрольної групи}}{ВІ\ \text{групи тварин, яким уводили препарат}}$$

Результати й обговорення. При макроскопічному дослідженні шлунків контрольних тварин у порівнянні з інтактними відмічено утворення багатьох глибоких виразок, появу набряків, гіперемії, крововиливів у СОШ. Наявність виразкових дефектів спостерігалась у всіх тварин даної групи, ступінь виразкового ушкодження в балах складав (4,9±0,1) а виразковий індекс становив 4,9 (табл. 1).

У групі тварин, яких лікували НЛВН, відзначена значно менша інтенсивність виразкоутворення, а вигляд СОШ майже наближався до інтактного контролю. Кількість тварин із виразками у цій групі склала 40 %, а ступінь виразкового ушкодження був оцінений в (0,7±0,3) бали. Виразковий індекс у даній групі становив 0,28, противиразкова активність НЛВН — 17,5.

Макроскопічне вивчення шлунків тварин, яких лікували ЕВН, показало, що здуття шлунка відсутнє, складчастість СОШ не зруйнована, але наявна незначна гіперемія слизової, на якій спостерігаються точкові крововиливи і виразкові дефекти. Кількість тварин з виразками у цій групі становила 60 % при ступені виразкового ушкодження (1,3±0,4) бали. Виразковий індекс і противиразкова активність у даній групі тварин складали 0,78 та 6,3, відповідно.

У тварин, яким вводили токоферолу ацетат, макроскопічне вивчення СОШ показало наявність здуття, набряку і гіперемії, деяке порушення її складчастості, численні неглибокі крововиливи і виразкові дефекти. Кількість тварин з виразками була 90 % при ступені виразкового ушкодження (2,3±0,4) бали. Виразковий індекс становив в цій групі 2,1, а противиразкова активність токоферолу ацетату склала 2,3. Таким чином, в результаті експерименту встановлено, що всі препарати мають противиразкову активність на моделі виразкового ураження шлунка при лікувальному режимі введення. Однак найбільш ефективною була НЛВН, тоді як мелаксен та токоферолу ацетат значно їй поступалися. Причиною відмінності антиульцерогенної дії НЛВН від мелаксену і токоферолу ацетату може бути принципово нова лікарська форма – ліпосомальна, яка, за даними літератури, має ряд певних переваг – ліпосомальні препарати нетоксичні, захищені від дії ферментів, що збільшує їх ефективність [11].

Висновки. 1. На моделі хронічної виразки шлунка патогенетично обґрунтовано застосування антиоксидантів для лікування виразкової хвороби.

2. Встановлено, що всі досліджувані антиоксиданти здатні різною мірою пригнічувати перебіг виразкового процесу: більш значно наноемульсія ліпосом з поліфенолами виноградного насіння, меншою мірою — мелаксен та токоферолу ацетат. За противиразковою активністю в умовах виразкового ураження шлунка ці антиоксиданти можна розташувати у наступній послідовності: наноемульсія ліпосом з поліфенолами виноградного насіння (17,5)>мелаксен (6,3)>токоферолу ацетат (2,3).

Таблиця 1. Противиразкова активність ЛФВН, ЕВН та токоферолу ацетату (n=10)

Умови досліду	Дози, мг/кг	Кількість тварин із виразками у групі, %	Ступінь виразкового ушкодження, бали (X±x)	ВІ	ПА
Інтактна група	-	0	0	0	0
Контрольна група	-	100	4,9±0,1	4,9	-
НЛВН	30	40	0,7±0,3*/**	0,28	17,5
Мелаксен	100	60	1,3±0,4*/**	0,78	6,3
Токоферолу ацетат	30	90	2,3±0,4*/**	2,1	2,3

Примітки: 1. * – $p<0,05$ по відношенню до інтактної групи тварин; 2. ** – $p<0,05$ по відношенню до контролю.

Перспективи подальших досліджень. Одержані експериментальні дані відносно ефективності наноемульсії ліпосом з поліфенолами виноградного насіння при виразковій хворобі є підставою для подальшого фармакологічного вивчення її як потенційного антиульцерогенного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Язвенная болезнь. Пептическая язва. (Обзор по проблеме) // Doctor. – 2000. – № 3 . – С. 27–35.

2. Циммерман Я.С. Патогенез язвенной болезни и актуальные проблемы ее лечения / Я. С. Циммерман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 1. – С. 180.

3. Передерий В. Г. Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, С. В. Скопиченко. – К., 2007. – 256 с.

4. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные преставления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечивания язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Передерий В. Г., Ткач С. М., Швец Н. И., Цветков А. В. – К. : БИ, 1997. – 158 с.

5. Калинин А. В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению / А. В. Калинин // Фарматека. – 2002. – № 9. – С. 64–66, 68–73.

6. Логунов К. В. Патофизиология желудочных язв / К. В. Логунов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1997. – № 4. – С. 37–40.

7. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.] – М. : Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

8. Кононенко Н. М. Особливості стану антиоксидантних ферментів еритроцитів при експериментальній гастральній виразці / Н. М. Кононенко // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 5 (91). – С. 29–31.

9. Чернин В. В. Язвенная болезнь / В. В. Чернин. – Тверь : ТГМА, 2000. – 287 с.

10. Харченко В. В. Природні біооксиданти та печінка / В. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6 (38). – С. 79–85.

11. Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology / M. R. Mozafari, C. Johnson, S. Hatziantoniou [et al.] // Journal of Liposome Research. – 2008. – Vol. 18, № 4, – P. 309–327.

12. Okabe S. A metod for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats / S. Okabe, J. L. A. Roth, C. J. Pfeiffer // Digestive Diseases. – 1971. – Vol. 16, № 3. – P. 277–284.

13. Яковлєва Л. В. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів / Л. В. Яковлєва, Г. В. Оболенцева, Л. П. Брюзгінова // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. членкор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіцена, 2001. – С. 321–333.

ANTIULCEROGENIC PROPERTIES OF NEW NANOEMULSION OF LIPOSOMES WITH POLYPHENOLS OF GRAPE SEEDS

©N. M. Kononenko, A. L. Zahayko, A. O. Tiupka

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. In the model of chronic gastric ulcer pathogenesis there was substantiated the use of antioxidants for the treatment of ulcer disease. It was established that all antioxidants that we had investigated are able to inhibit the flow of varying degrees of ulcerative process: liposomal form of polyphenol concentrate from grape seeds inhibited much more, melaxen and tocopherol acetate inhibited less.

KEY WORDS: gastric ulcer, antioxidants.

УДК 616.24-002.5-06:616.12/14

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

©С. І. Корнага, І. Т. П'ятночка, Н. В. Корнага, Н. І. Ярема

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В статті представлені результати дослідження функціонального стану серцево-судинної системи та результати лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, мультирезистентність, серцево-судинна система, лікування.

Вступ. Однією із важливих особливостей туберкульозу та його патогенезу в сучасних умовах є значне збільшення кількості хворих з медикаментозною резистентністю збудника. Розвиток стійкості до антимікобактерійних препаратів (АМБП) є закономірним явищем, основним біологічним законом, який проявляється пристосуванням мікобактерій туберкульозу до зовнішнього середовища [1, 2].

Хіміорезистентний туберкульоз – це туберкульоз, при якому виділяють мікобактерії туберкульозу (МБТ), які стійкі до одного або більше протитуберкульозних препаратів. Мультирезистентний туберкульоз – це туберкульоз, при якому виділяють МБТ, які стійкі як мінімум до комбінації найактивніших протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду + рифампіцину. Згідно з визначеннями ВООЗ і Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом і захворюваннями легень, виділяють два види медикаментозної стійкості: первинну і вторинну (чи набуту). Первинна медикаментозна резистентність спостерігається у хворих, котрі ніколи раніше не приймали АМБП або приймали, але менше 1 місяця. Ці хворі відразу ж інфікувались медикаментозно стійким штамом МБТ і причиною цього є порушення норм інфекційного контролю. Набута лікарська резистентність розвивається під час лікування чи невиконання хворим лікарських рекомендацій і передусім при неадекватній чи монотерапії [3, 4, 5]. Ефективність лікування хворих з хіміорезистентним туберкульозом різко знижується, зокрема, при стійкості МБТ до основних протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду і рифампіцину [6, 7].

Мета дослідження – проаналізувати стан серцево-судинної системи, зміни гемодинаміки і функції міокарда у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріал і методи дослідження. Аналізували результати обстеження 119 стаціонарних хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. У 108 (90,76 %) із них констатована наявність порожнин розпаду. Пацієнтів чоловічої статі було 100 (84,03 %), жіночої – 19 (15,97 %). Вік хворих коливався від 18 до 73 років, віком до 50 років був 101 (84,87 %) пацієнт. За клінічними формами туберкульозу хворих поділили таким чином: дисемінована форма була у 29 (24,37 %), вогнищева – у 1 (0,84 %), інфільтративна – у 29 (24,37 %), казеозна пневмонія – у 5 (4,20 %), фіброзно-кавернозна – у 54 (45,38 %) і циротична – у 1 (0,84 %) пацієнта. За типом туберкульозного процесу: вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) був у 27 (22,69 %), рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) – у 32 (26,89 %) і хронічний туберкульоз легень (ХТБЛ) – у 60 (50,42 %) випадках. Первинна мультирезистентність спостерігалася у 22,69 % і вторинна – у 77,31 % пацієнтів.

Результати й обговорення. Більшість хворих з мультирезистентними МБТ були чоловічої статі, віком до 50 років, інваліди з причини туберкульозу (30,25 %) і непрацюючі особи (17,65 %) з асоціальною поведінкою, що є вагомим потенціалом поширення особливо небезпечної форми туберкульозу з тяжким перебігом і вираженими явищами інтоксикації. Це підтверджувалося вираженою температурною реакцією (38,38±0,33) °С, лейкоцитозом $(13,14\pm0,46)\cdot10^9$ /л, прискореною ШОЕ (29,18±1,76) мм/год і підвищенням концентрації С-реактивного білка в сироватці крові (25,51±5,43) мг/л. До того ж, у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень часто спостерігалися ускладнення (рис.1) та супровідна патологія (рис. 2).

Як видно з рисунків 1 і 2, у третини хворих на мультирезистентний туберкульоз констатована супутня серцево-судинна патологія (ІХС, ГХ, ВСД/НЦД), а також ознаки ХЛС і міокардіопатія у 24,37 % пацієнтів. У хворих на туберкульоз легень із супутньою серцево-судинною патологією первинна мультирезистентність зустрічалася у 23,26 %, а вторинна – у 76,74 % хворих. Серцево-судинна система дуже рано реагує на туберкульозну інфекцію, вираженість залежить від ступеня інтоксикації та інших чинників. В таблиці 1 наведені основні симптоми серцево-судинної патології у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

З таблиці видно, що скарги і об'єктивні симптоми з боку серцево-судинної системи до лікування були доволі частими у хворих з різними типами туберкульозного процесу. В процесі тривалої АМБТ

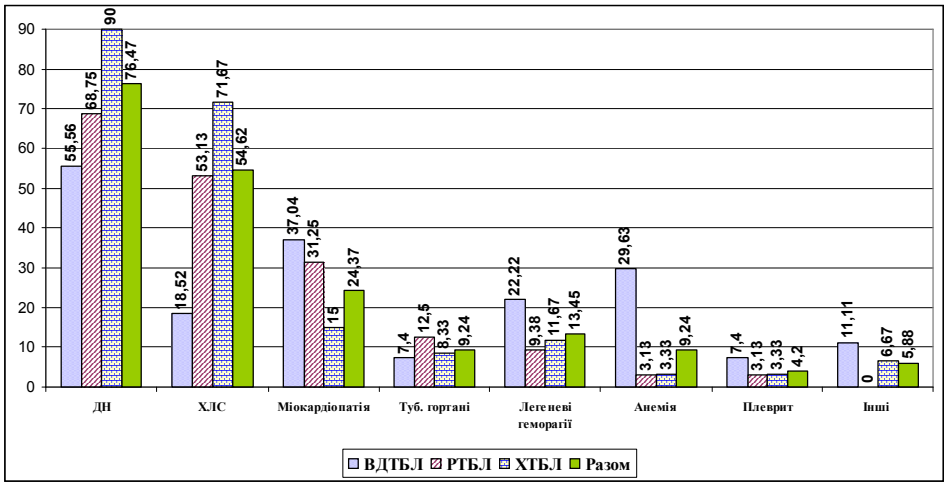


Рис. 1. Частота і характер ускладнень у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, %.

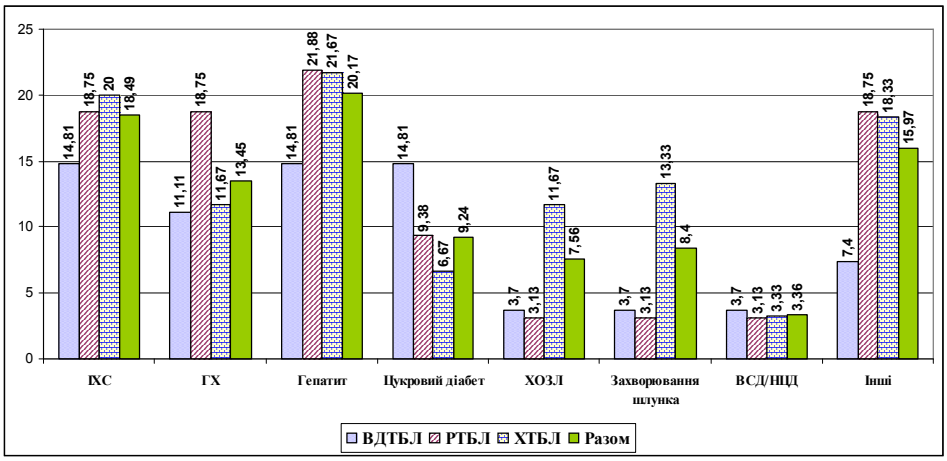


Рис. 2. Частота і характер супровідної патології у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, %.

з використанням резервних препаратів, патогенетичної терапії ці патологічні симптоми зникали або їх інтенсивність зменшувалася. Водночас, подібні симптоми появлялися і в процесі хіміотерапії, що слід вважати її безпосереднім негативним впливом на функцію серцево-судинної системи.

Загалом, патологічні кардіологічні симптоми у хворих на ВДТБЛ спостерігалися у 85,19 %, у пацієнтів з РТБЛ – у 84,38 % і у осіб з ХТБЛ – у 85,0 %, а наприкінці лікування, відповідно у 66,67 %, 59,38 % і 68,33 % осіб, що в 2-3 рази перевищує такі у хворих зі збереженою чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів. Така висока і однакова частота серцевих скарг і об'єктивних симптомів свідчить про те, що незалежно від типу туберкульозного процесу, мультирезистентний туберкульоз характеризується вираженими явищами інтоксикації, порушеннями ФЗД (ЖЄЛ (65,97±2,56) %, $ОФВ_1$ (59,81±2,23) %, $ОФВ_1$/ЖЄЛ (67,51±3,14) %) і зниженням насичення крові киснем (94,67±0,52) %, а також вираженими функціональними розладами з боку серцево-судинної системи, що підтверджувалося показниками гемодинаміки (табл. 2).

Показники гемодинаміки до лікування, після інтенсивної фази хіміотерапії і перед випискою були досить подібними за величиною і незначно змінювалися в процесі динамічного спостереження, тобто лікування. Підтвердженням цього слугують і ехокардіоскопічні показники, наведені в таблиці 3.

Дані ехокардіоскопії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в процесі хіміотерапії також змінювалися незначно, відмічено лише зниження тиску в легеневій артерії після інтенсивної фази лікування, який достовірно зріс перед випискою. Фракція викиду правого шлуночка ($ФВ_{пш}$) наприкінці лікування погіршилася, порівняно з показниками після інтенсивної фази лікування, відповідно з (45,46±3,93) до (42,14±4,17) % ($p>0,05$).

Свідченням тяжкості перебігу мультирезистентного туберкульозу була низька ефективність лікування, що наведено на рисунку 3.

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, проведеного

Таблиця 1. Симптоми серцево-судинної патології у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, %

Скарга і об'єктивний симптом		До лікування	З'явилися в процесі лікування	Зникли в процесі лікування	Наприкінці лікування
Біль в ділянці серця	ВДТБЛ	3,70	14,82	18,52	-
	РТБЛ	9,38	9,38	15,63	3,13
	ХТБЛ	8,33	26,67	21,67	13,33*
Серцебиття	ВДТБЛ	70,37	14,81	59,26	25,93*
	РТБЛ	75,0	6,25	65,63	15,63*
	ХТБЛ	66,67	13,33	48,33	31,67*
Головний біль	ВДТБЛ	7,41	25,93	25,93	7,41
	РТБЛ	9,38	28,13	31,25	6,25
	ХТБЛ	1,67	18,33	15,0	5,0
Задишка	ВДТБЛ	59,26	18,52	44,44	33,33*
	РТБЛ	84,38*	40,63	-	43,75*
	ХТБЛ	76,67	3,33	26,67	53,33*
Ціаноз	ВДТБЛ	-	-	-	-
	РТБЛ	3,13	3,13	6,26	-
	ХТБЛ	-	-	6,67	6,67**
Набряки	ВДТБЛ	3,70	14,82	18,52	-
	РТБЛ	3,13	-	3,13	-
	ХТБЛ	6,67	8,33	6,67	8,33*
Глухі тони серця	ВДТБЛ	40,74	11,11	25,93	25,93
	РТБЛ	75,0*	3,13	18,75	59,38*
	ХТБЛ	61,67	1,67	8,33	55,0*
Систолічний шум на верхівці серця	ВДТБЛ	11,11	7,40	3,70	14,81
	РТБЛ	6,25	3,13	6,25	3,13
	ХТБЛ	1,67	1,67	1,67	1,67
Біль в правому підребер'ї	ВДТБЛ	11,11	14,81	18,52	7,41
	РТБЛ	18,75	9,38	25,0	3,13*
	ХТБЛ	23,33	11,67	26,67	8,33*
Збільшення печінки	ВДТБЛ	37,04	7,41	40,74	3,70*
	РТБЛ	46,88	9,38	46,88	9,38*
	ХТБЛ	48,33	15,0	48,33	15,0**
Акцент II тону на легеневій артерії	ВДТБЛ	3,70	22,22	3,70	22,22*
	РТБЛ	6,25	25,0	3,13	28,13*
	ХТБЛ	45,0*, **	21,67	5,0	61,67*

Примітки: 1. * – достовірно в порівнянні з показниками у хворих на ВДТБЛ ($p<0,05$); 2. ** – достовірно в порівнянні з показниками у хворих на РТБЛ ($p<0,05$); 3. * – достовірно в порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$).

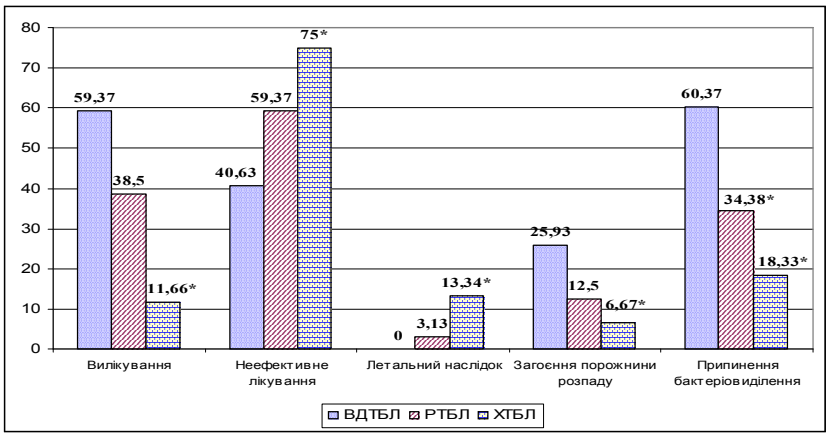


Рис. 3. Ефективність лікування хворих з різними типами мультирезистентного туберкульозу легень.
Примітка. * – різниця між показниками по відношенню до ВДТБЛ вірогідна ($p<0,05$).

Таблиця 2. Гемодинамічні показники у хворих з різними типами мультирезистентного туберкульозу легень (M±m)

Показник гемодинаміки		Тип туберкульозного процесу	Період		
			до лікування	після інтенсивного етапу лікування	перед випискою
ЧП, уд·хв$^{-1}$		ВДТБЛ (n=27)	89±2,02	82±1,95*	80±1,96*
		РТБЛ (n=32)	85±1,61	82±1,52	81±1,58
		ХТБЛ (n=60)	91±1,39	88±1,22	89±1,29
Арт. тиск, мм рт. ст.	систолічний	ВДТБЛ	118±3,77	125±3,56	123±3,67
		РТБЛ	118±3,21	121±2,98	122±3,02
		ХТБЛ	112±2,35	114±2,12	114±2,25
	діастолічний	ВДТБЛ	75±2,17	77±1,96	78±2,02
		РТБЛ	73±1,96	75±1,68	74±1,77
		ХТБЛ	69±1,47	70±1,35	69±1,27
СДТ, мм рт. ст.		ВДТБЛ	89±2,51	95±2,53	94±2,57
		РТБЛ	88±2,22	91±1,97	90±2,13
		ХТБЛ	83±1,72	86±1,78	85±1,70
УО, мл		ВДТБЛ	52,7±2,40	53,8±2,32	51,7±2,34
		РТБЛ	50,4±1,97	48,7±1,88	49,9±1,81
		ХТБЛ	48,8±1,20	47,8±1,13	48,2±1,15
ХОК, мл		ВДТБЛ	4686±253,26	4268±213,22	3982±220,67*
		РТБЛ	4435±172,45	4241±168,33	4158±170,21
		ХТБЛ	4828±139,58	4466±129,24	4974±144,18**
ПО, кПа·с/л		ВДТБЛ	170±4,92	171±4,95	180±4,41
		РТБЛ	168±4,54	172±4,26	177±4,57
		ХТБЛ	149±3,81	159±3,23*	151±2,89

Примітки: 1. * – достовірно в порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$); 2. ** – достовірно в порівнянні з показниками після інтенсивного етапу лікування ($p<0,05$).

Таблиця 3. Ехокардіоскопічні показники у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (n=10)

Показник	Час обстеження		
	до лікування	після інтенсивної фази лікування	перед випискою
$T_{ПСПШ}$, см	0,35±0,07	0,34±0,08	0,39±0,07
$ПШmax_s$, см	6,74±0,36	6,42±0,37	6,81±0,37
$ПШmax_d$, см	7,29±0,39	7,14±0,44	7,28±0,41
$ПШmin_s$, см	3,29±0,29	3,17±0,22	3,31±0,28
$ПШmin_d$, см	3,71±0,28	3,49±0,27	3,73±0,29
$КСР_{ПШ}$, см	2,19±0,22	2,09±0,22	2,22±0,24
$КДР_{ПШ}$, см	2,92±0,39	2,80±0,20	3,02±0,29
$КСП_{ПШ}$, см^2	21±4	20±4	21±4
$КДП_{ПШ}$, см^2	31±5	29±5	31±5
$КДР_{ПШ}$/ $КДР_{ЛШ}$	0,8±0,03	0,7±0,03	0,8±0,04*
$КДО_{ПШ}$, мл	143,62±10,42	136,23±9,55	142,73±9,84
$КСО_{ПШ}$, мл	77,69±9,94	73,51±11,20	79,15±9,86
$УО_{ПШ}$, мл	62,19±11,19	60,39±10,87	57,84±10,72
$ФВ_{ПШ}$, %	42,84±3,54	45,46±3,93	42,14±4,17
ПП, см^2	5,87±0,34	5,64±0,41	6,27±0,30
СТЛА, мм рт ст	24,71±1,37	23,17±1,41	27,45±1,29*

Примітка.* – показники достовірні в порівнянні з хворими після інтенсивної фази лікування ($p<0,05$).

згідно з сучасними вимогами і режимами, була вкрай низькою, і не лише у хворих з хронічними формами та рецидивами, але й у пацієнтів із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень, в яких дещо рідше спостерігалися ускладнення і супровідні захворювання. Проте порушення функціонального стану серцево-судинної системи досить часто спостерігалися у хворих з різними типами мультирезистентного туберкульозу. Тому таким пацієнтам, поряд з підбором ефективних АМБП, потрібно проводити адекватну патогенетичну і своєчасну кардіопротекторну терапію.

Висновки. 1. У хворих на мультирезистентний туберкульоз легень первинна медикаментозна резистентність спостерігалася у 22,69 %, вторинна – у 77,21 % осіб. Переважно це були хворі віком до 50 років, чоловічої статі, інваліди по туберкульозу і непрацюючі особи з асоціальною поведінкою.

2. У третини хворих на мультирезистентний туберкульоз легень спостерігалася супутня серцево-судинна патологія та ускладнення з боку цієї системи, що значно ускладнює проведення тривалої антимікобактерійної терапії.

3. Патологічні кардіальні симптоми у хворих на мультирезистентний туберкульоз констатовані у більше ніж 80 % осіб, незалежно від типу туберкульозного процесу. Ефективність лікування такого контингенту хворих надзвичайно низька і потребує всебічної невідкладної оптимізації.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у вивченні ефективності колапсотерапевтичних заходів та деяких фізіотерапевтичних процедур у лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белянин И. И. Снижение устойчивости микобактерий к противотуберкулёзным препаратам в эксперименте и клинике (ближайшие и отдалённые результаты) [Текст] / И. И. Белянин, Е. И. Шмелев // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2007. – № 2. – С. 31–37.

2. Діагностика стійкості мікобактерій туберкульозу до фторхінолонів [Текст] / О. К. Асмолов, Н. А. Левицька, В. В. Ніколаєвський, Ю. І. Бажора // Український хіміотерапевтичний журнал – 2004. – № 1–2. – С. 44–47.

3. Гришин М. Н. Пути преодоления лекарственной резистентности у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / М. Н. Гришин, В. В. Свистов, Ю. С. Кривошеин // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2002. – № 3. – С. 16-18.

4. Nardi F. Tuberculosis in HIV infected patients: clinical spectrum and correlation with CD 4^{+}-lymphocyte count [Text] / F. Nardi // Europ. Resp. J. – 2004. – Vol. 28, Suppl. 48. – P. 2609.

5. Фещенко Ю. І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні: [Виробниче видання] [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2007. – 664 с.

6. Лекарственно-устойчивый туберкулёз у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдалённые результаты) [Текст] / В. А. Фирсова [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2007. – № 1. – С. 61–64.

7. Caminero J. A. Treatment of multidrag-resistant tuberculosis: evidence and contro versies [Text] / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc Lung Dis. – 2006. – Vol. 10, № 8. – P. 829–837.

CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH MULTIRESISTANCE LUNG TUBERCULOSIS

©S. I. Kornaha, I. T. Pyatnochka, N. V. Kornaha, N. I. Yarema

SUMMARY. The paper presents the results of the functional state of the cardiovascular system and results of treatment in patients with multiresistance lung tuberculosis.

KEY WORDS: tuberculosis, multiresistance, cardiovascular system, treatment.

УДК 615.217.2.001.33:616.1-08

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ТА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ НИРОК ПРИ ДІЇ АНАПРИЛІНУ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

©М. І. Кривчанська, В. П. Пішак, В. Г. Висоцька, О. В. Пішак, Д. В. Проняєв

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

РЕЗЮМЕ. У статті наведено дані про особливості впливу мелатоніну на показники деяких ниркових функцій в умовах гіпофункції шишкоподібної залози. Показано, що тривале освітлення в поєднанні з дією анаприліну призводить до істотних змін хроноритмологічних параметрів нирок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мелатонін, анаприлін, гіпофункція, шишкоподібна залоза, нирки.

Вступ. У всіх евкаріотичних істот є злагоджена функціональна система, яка розташована на всіх рівнях організації живого організму. Вона генерує коливання з частотами, які наближені до частот основних геофізичних циклів та синхронізує власну активність із зовнішніми ритмічними змінами. Ця система отримала назву хроноперіодичної [3, 4, 9]. Усі біологічні ритми [3, 4] підпорядковуються головному пейсмейкеру, розташованому в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса. Проте, не менш важливою ланкою також є шишкоподібна залоза. Наявність у ній α- та β-адренорецепторів доведена численними дослідженнями [3, 9]. Зважаючи на велику кількість таких рецепторів у внутрішніх органах людини, бета-адреноблокатори посідають чільне місце в терапевтичній практиці [1, 2, 5]. Вперше бета-адреноблокатори були використані близько 40 років тому в якості антиаритмічних засобів, а також для лікування стенокардії [6, 7]. Дотепер вони є найбільш вживаними засобами при вторинній профілактиці після перенесеного гострого інфаркту міокарда [6, 7, 8].

Метою нашого дослідження було з'ясувати значення мелатоніну у регуляції хроноритмів екскреторної та кислоторегулювальної функцій нирок при дії в-блокатора анаприліну на тлі гіпофункції шишкоподібної залози.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти проведено на 35 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою (140±30) г. Вивчали показники екскреторної та кислоторегулювальної функцій нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози при уведенні мелатоніну на тлі анаприліну. Впродовж 1 місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії в умовах сталої температури, вологості повітря в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі, з відповідним до модельованого фотоперіоду освітленням.

Мелатонін (Sigma, США) уводили внутрішньоочеревинно у дозі 0,5 мг/кг маси тіла щура на ізотонічному розчині натрію хлориду о 8.00 год.

Анаприлін уводили внутрішньоочеревинно щоденно у дозі 2,5 мг/кг маси тіла на дистильованій воді о 19.00 год упродовж 7 днів експерименту.

Для оцінки основних хроноритмологічних показників досліджуваних функцій нирок забій тварин, під легким ефірним знеболенням, проводили через кожні 4 години – о 8.00; 12.00; 16.00; 20.00; 24.00; та о 04.00 год відповідно.

Вірогідність різниці показників визначали з використанням t-критеріїв Стьюдента. У таблицях значення вірогідності ("p") наведені лише для вірогідних (p=0,05 або менше) різниць показників, що вивчалися.

Результати й обговорення. При уведенні тваринам екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг) на тлі впливу анаприліну (2,5 мг/кг) в умовах тривалої світлової стимуляції реєстрували наступні зміни хронограм екскреторної функції нирок (табл. 1).

Рівень добового сечовиділення суттєво знижувався, він був істотно нижчим за показники інтактних тварин, проте перевищував відповідні дані дослідної групи тварин, яким уводили анаприлін в умовах гіпофункції ШЗ. Середній рівень за добу складав (1,4±0,14) мл/2 год/100 г, амплітуда ритму істотно збільшена порівняно з контрольними хронограмами і сягала (23,9±4,66) %. Акрофазу реєстрували опівночі, найменші значення – у денний проміжок спостереження, з 08.00 по 12.00 год. Архітектоніка ритму діурезу змінювалася щодо хронограм тварин, які перебували в умовах гіпофункції ШЗ з уведенням β-блокатора та тих, які зазначені речовини отримували за стандартних умов освітлення (табл. 1).

Виявлені порушення характеру діурезу віддзеркалювалися подібними змінами швидкості клубочкової фільтрації. Даний показник зріс на 37 % у порівнянні з таким у тварин, які мелатонін (0,5 мг/кг) не отримували, проте був удвічі меншим за дані контролю. Максимальні значення реєстрували опівночі, мінімальні – о 8.00 год. Середній рівень ультрафільтрації за добу склав (115,6±

Таблиця 1. Екскреція іонів калію за умов гіпофункції шишкоподібної залози та дії мелатоніну на тлі анаприліну (x±Sx)

Показник	Інтактні тварини		Гіпофункція шишкоподібної залози+анаприлін		Гіпофункція шишкоподібної залози+анаприлін+мелатонін	
	мезор	амплітуда	мезор	амплітуда	мезор	амплітуда
Діурез, мл/2 год/100 г	2,8±0,20	17,5±5,91	1,2±0,16 p<0,01	37,8±5,73	1,4±0,14 p<0,01	23,9±4,66 p<0,01
Концентрація іонів K^+ у сечі, ммоль/л	13,8±2,11	38,9±5,03	17,6±0,39 p<0,05	6,1±1,86	16,6±0,33	4,6±1,53
Екскреція іонів K^+ з сечею, мкмоль/2 год/100 г	40,4±8,86	54,7±5,99	21,1±3,15 p<0,01	43,1±7,29 p<0,05	23,5±2,46 p<0,05	25,4±5,07 p<0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,7±0,05	18,2±4,53	0,4±0,02 p<0,05	11,4±3,77	0,5±0,02 p<0,05	10,7±3,12
Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л	48,2±2,74	16,7±4,55	53,4±2,18	10,1±3,41	52,0±1,92	10,1±3,07
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100 г	375,7±49,45	35,3±6,48	84,3±16,33 p<0,01	49,5±8,32	115,6±18,06 p<0,01 p_1<0,05	38,1±6,14
Відносна реабсорбція води, %	99,3±0,07	0,2±0,06	98,7±0,11	0,3±0,09	98,9±0,08 p<0,05	0,2±0,07
Концентраційний індекс креатиніну, од	16,4±2,07	36,6±3,97	8,4±0,69 p<0,05	19,5±6,19	9,6±0,67 p<0,05	16,1±5,87
Екскреція білка з сечею, мг/2 год/100 г	0,008±0,0001	28,9±10,71	0,04±0,001 p<0,01	37,8±9,29	0,035±0,0001	29,7±4,66 p<0,05
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,002±0,0001	10,1±0,02	0,05±0,001 p<0,01	26,4±5,33	0,09±0,001 p_1<0,05	20,1±6,06
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год/100 г	2,1±0,23	26,6±7,07	0,5±0,12 p<0,01	48,5±7,58	0,7±0,12 p<0,01	34,3±4,66
Концентрація іонів K^+ у плазмі крові, ммоль/л	5,1±0,38	18,5±5,34	4,9±0,09	4,7±1,51	5,2±0,18	9,2±2,87

Примітка. p – ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами; p_1 – ступінь вірогідності при порівнянні з тваринами із гіпофункцією шишкоподібної залози та анаприліном

Таблиця 2. Показники кислоторегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози та дії мелатоніну на тлі анаприліну (x±Sx)

Показник	Інтактні тварини		Гіпофункція шишкоподібної залози+анаприлін		Гіпофункція шишкоподібної залози+анаприлін+мелатонін	
	мезор	амплітуда	мезор	амплітуда	мезор	амплітуда
pH сечі, од.	6,9±0,07	2,3±0,81	7,3±0,06	2,3±0,67	7,1±0,02 p<0,01	1,0±0,28
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год/100 г	5,9±0,06	25,1±4,61	3,3±0,46 p<0,01	43,8±6,73	4,4±0,34 p<0,05	19,8±4,48
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год/100 г	66,8±10,14	45,1±8,62	18,1±2,02 p<0,001	33,1±5,94	24,1±1,97	20,2±5,63
Амонійний коефіцієнт, од.	11,1±1,12	29,0±7,75	6,0±0,18 p<0,01	7,1±2,48 p<0,01	5,8±0,34 p<0,001	13,3±4,85
Кліренс іонів H^+, мкмоль/л	0,8±0,01	1,2±0,43	0,8±0,01	1,1±0,34	0,8±0,02	0,5±0,14
Екскреція іонів H^+, нмоль/2 год/100 г	2,3±0,17	17,9±6,18	1,0±0,14 p<0,05	37,8±5,81	1,2±0,12 p<0,01	24,2±4,63 p<0,01
Стандартизована екскреція іонів H^+, нмоль/100 мкл КФ	0,68±0,007	26,4±7,94	1,3±0,11 p<0,05	19,6±6,15	1,1±0,08 p<0,05	17,2±5,63
Стандартизована екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл КФ	1,8±0,23	34,5±7,48	4,1±0,39 p<0,001	21,7±7,61	4,1±0,36 p<0,001	21,6±6,38
Стандартизована екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	18,9±3,19	44,4±8,56	23,6±2,58 p<0,05	25,6±6,52	22,5±2,37 p<0,05	24,9±6,18

Примітка. p – ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами; p_1 – ступінь вірогідності при порівнянні з тваринами із гіпофункцією шишкоподібної залози та анаприліном

18,06) мкл/хв/100 г, амплітуда ритму сягала (38,1±6,14) %.

Спостерігали зниження рівня відносної реабсорбції води щодо інтактних тварин. Мезор ритму даного показника становив (98,9±0,08) % з амплітудою (0,2±0,07) %. Даний показник все ж перевищував дані тварин, яким анаприлін (2,5 мг/кг) уводили за умов тривалого освітлення без додавання мелатоніну (0,5 мг/кг) (табл. 1).

Сповільнення швидкості клубочкової фільтрації призвело до зростання рівня концентрації креатиніну в плазмі крові. Акрофазу фіксували о 08.00 год, батифазу – о 20.00 год. Середньодобовий рівень склав (52,0±1,92) мкмоль/л, що не істотно перевищує показники інтактних тварин, та дещо менше, ніж за умов уведення анаприліну (2,5 мг/кг) при гіпофункції ШЗ.

Вказані умови експерименту викликали зменшення концентраційного індексу ендогенного креатиніну щодо даних контрольних хронограм. Акрофазу реєстрували опівночі, що збігалося з показниками групи спостереження, яка отримувала анаприлін (2,5 мг/кг) за умов звичайного освітлення. Мезор складав (9,6±0,67) Од, що на 14 % перевищує дані щурів, яким уводили β-блокатор на тлі постійного освітлення, а також на 42 % нижче за показники інтактної групи. Амплітуда ритму була більш ніж вдвічі меншою за контрольні величини і становила (16,1±5,87) %.

Постійне освітлення, дія анаприліну та уведення мелатоніну (0,5 мг/кг) спричинили істотне зростання екскреції білка з сечею. Цей показник у чотири рази перевищував дані інтактних тварин, що свідчить про ушкодження ниркового фільтра, проте він був на 23 % нижчим, ніж у тварин, які згаданого індолу не отримували. Мезор ритму склав (0,035±0,0001) мг/2 год/100 г. Найвищі значення спостерігали о 4.00 год, найнижчі – о 8.00 год. Амплітуда ритму сягала (29,7±4,66) % (табл. 1).

Зазначені умови експерименту викликали підвищення концентрації іонів калію у сечі на 20 % відносно даних контрольних хронограм. Середньодобовий рівень був лише на 6 % нижчим за показники попередньої дослідної групи та становив (16,6±0,33) ммоль/л з амплітудою (4,6±1,53) %.

Умови тривалої світлової стимуляції, дії β-блокатора анаприліну та уведення екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг) спричинили наступні порушення кислоторегулювальної функції нирок. Середньодобовий рівень pH сечі знижувався, порівняно з таким у тварин, які вказаний індол ШЗ не отримували, наближався до показника інтактних щурів і складав (7,1±0,02) од з амплітудою ритму (1,0±0,28) %. Однак він був нижчим порівняно з тваринами, які перебували в умовах гіпофункції ШЗ без дії анаприліну та гіперфункції ШЗ з уведенням β-блокатора (2,5 мг/кг) (табл. 2).

Вказані умови експерименту спричинювали зростання рівня екскреції титрованих кислот на 33 % відносно даних тварин дослідної групи, які не отримувала мелатонін, проте цей показник був на 26 % нижчим щодо інтактних щурів і наближався до рівня тварин, яким анаприлін (2,5 мг/кг) уводили на тлі гіперфункції ШЗ. Мезор ритму – (4,4±0,34) мкмоль/2 год/100 г, амплітуда ритму становила (19,8±4,48) %. Акрофаза ритму припадала на 4.00 год.

Добовий ритм амонійного коефіцієнта характеризувався істотним зменшенням щодо контрольних величин. Середній рівень за добу складав (5,8±0,34) од. Цей показник був найнижчим серед груп дослідження.

Середньодобовий рівень екскреції аміаку складав (24,1±1,97) мкмоль/2 год/100 г, що на 33 % перевищує дані попередньої дослідної групи та понад вдвічі менше величин інтактних тварин. Найвищий рівень екскреції реєстрували опівночі, найнижчий – о 16.00 год. Спостерігали зміну архітектоніки ритму та зменшення його амплітуди до (20,2±5,63) %.

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція іонів водню на 61 % перевищує дані контрольної групи спостереження, проте на 25 % нижче, ніж показник тварин, які отримували анаприлін (2,5 мг/кг) в умовах постійного освітлення без мелатоніну (0,5 мг/кг). Акрофазу ритму реєстрували о 16.00 год, найнижчі показники – о 20.00 та 24.00 год. Амплітуда ритму знижувалася та сягала (17,2±5,63) % (табл. 2).

Висновки. 1. Уведення дослідним тваринам мелатоніну на тлі дії анаприліну за умов гіпофункції шишкоподібної залози лише частково нівелювало прояви зрушення функцій нирок, а у деяких випадках не викликало змін.

2. Хроноритмологічні порушення діяльності нирок проявлялися високою екскрецією білка, пригніченням діурезу та сповільненням швидкості клубочкової фільтрації, зростанням екскреції титрованих кислот.

3. Вказані зміни, ймовірно, пов'язані з пригніченням синтезу ендогенного мелатоніну під впливом тривалого освітлення та адитивною дією анаприліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова И. В. Бета-адреноблокаторы: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И. В. Давидова // Кардіологія. – 2009. – Т. 60, № 4. – С.70–78.

2.Ивлева А. Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое значение / А. Я. Ивлева // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 5, № 11. – С. 58–70.

3. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М. : Триада-Х, 2000. – 488 с.

4. Пішак В. П. Механізми участі шишкоподібної залози у забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій / В. П. Пішак, Р. Є. Булик // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 5–8.

5. Basile J. N. One size does not fit all: The role of vasodilating beta-blockers in controlling hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk / J. N. Basile // Am. J. Med. – 2010. – Vol.123, № 7. – P. 9–15.

6. Taylor A. A. The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome / A. A. Taylor, G. L. Bakris // Am. J. Med. – 2010. – Vol.123, № 7. – P. 21–26.

7. Effect of acute beta-blocker withholding on ventilatory efficiency in patients with advanced chronic heart failure / P. Laveneziana, P.Agostoni, A. J. Mignatti [et al.] // Card Fail. – 2010. – Vol. 16, №7. – P. 548–555.

8. Sosa M. Beta-blocker use is associated with fragility fractures in postmenopausal women with coronary heart disease / M. Sosa, P. Saavedra, J. Mosquera // Aging Clin. Exp. Res. – 2010. – №12. – P. 26–32.

9. Wehr T. A. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications / T. A. Wehr // J. Biol. Rhythms. – 2001. – Vol. 16, № 4. – P. 348–364.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON PARAMETERS OF EXCRETORY AND ACID-REGULATING RENAL FUNCTIONS UNDER CONDITIONS OF ANAPRYLINUM ACTION AND PINEAL GLAND HYPOFUNCTION

©M. I. Kryvchanska, V. P. Pishak, V. H. Vysotska, O. V. Pishak, D. V. Proniaiev

Bukovynian State Medical University

SUMMARY. The article deals with a data about peculiarities of influence of hormone of pineal gland melatonin on some renal functions indices under conditions of pineal gland hypofunction. It has been revealed that long lighting in combination with anaprylinum action leads to the essential changes of chronorhythmologic parameters of kidneys.

KEY WORDS: melatonin, anaprylinum, hypofunction, pineal gland, kidneys.

УДК 577.151.63:57.017.6

РІВЕНЬ АКТИВНОСТІ ГЕМОПРОТЕЇДІВ ТА ФЕРМЕНТІВ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ МЕТАБОЛІЗМ ГЕМУ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ

©С. І. Крижна

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

РЕЗЮМЕ. Досліджено активність основних ферментів метаболізму гему (δ-амінолевумінат-синтази, ЕС 2.3.1.32, і гемоксигенази, ЕС 1.14.99.3) і вміст гемопротеїнів у печінці щурів-самців віком 1,6-24 місяці. Встановлено, що активність δ-амінолевулінат-синтази зростала, коли щурі досягли віку 6 місяців і залишалася такою ж у щурів віком 24 місяці. Вміст мікросомальних цитохром Р-450 та активність триптофан 2,3-діоксигенази збільшувалися, коли щури досягали віку 6 місяців. Загальна активність триптофан-2,3 діоксигенази більша у тварин віком 24 місяці у порівнянні з одномісячними щурами. Активність гемооксигенази та вміст мікросомальних цитохром b_3 не змінювались.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемооксигенази, триптофан діоксигенази 2.3, δ-амінолевулінат синтази, цитохром P_{450} та b_5.

Вступ. Одним із факторів, які контролюють швидкість синтезу та розпаду гему, а саме ферментів δ-амінолевулінатсинтази и гемоксигенази, є концентрація гему в клітині. Це в свою чергу, забезпечує рівень гему в печінці та обумовлює його використання для синтезу гемопротеїдів [1]. На підставі цілої низки робіт та наукових досліджень [1, 2] сформувалось уявлення, що активність δ-амінолевулінат-синтази и гемооксигенази найбільш тісно пов'язана з концентрацією та активністю таких гемопротеїдів як мікросомальний цитохром Р-450 та триптофан 2,3-діоксигеназа. При цьому коливання цих показників в процесі індивідуального розвитку та старіння організму досліджені були досить обмежено. Наразі невідомі взаємозв'язок між активністю ключових ферментів метаболізму гему і концентрацією або активністю гемопротеїдів. Дані літератури стосовно таких змін в організмі щурів (експериментально доведені) доволі малочисленні та суперечливі [3, 4, 5], як наслідок, це не дозволяє зробити глибокі висновки щодо спрямованості змін активності цих ферментів в постнатальному онтогенезі. Суперечливими також є експериментальні дослідження щодо вікових змін та вікових особливостей рівня та активності гемопротеїдів.

Метою представленої роботи було експериментальне вивчення δ-амінолевулінатсинтазної та гемоксигеназної активностей, визначення рівня мікросомальних цитохромів P_{450} и b_5, а також активності триптофан 2,3-діоксигенази печінки щурів в постнатальному онтогенезі.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведені на 30-ти нелінійних білих щурах-самцях масою 60-280 г 1, 6- і 24 місячного віку, яких тримали на стандартному раціоні віварію, при сталій температурі та вологості повітря. Тварин декапітували, печінку перфузіювали фізіологічним розчином in situ.

δ-Амінолевулінатсинтазну активність визначали в гомогенаті печінки та вираховували в пікомолях δ-амінолевулінової кислоти в 1 г на 1 мг білка.

Активність гемоксигенази визначали у фракції мікросом [6]. В якості субстрату використовували метгемальбумін (кінцева концентрація геміну в кюветі 0,033 мМ, сироваткового альбуміну 2,5 мкМ). Тривалість інкубації 10 хвилин при 37 °С. Активність ферменту визначали в пікомолях білірубіну, що утворився за 1 хвилину на 1 мг білка, використовували коефіцієнт молярної екстинції 40 000 M^{-1} $см^{-1}$.

Триптофан 2,3-діоксигеназну активність визначали в постмітохондріальній фракції за рівнем кінуреніну, що утворився, та вираховували в наномолях кінуреніну за 1 год на 1 мг білка, при цьому активність холоферменту триптофан 2,3-діоксигенази визначали за умов відсутності, а загальну активність – в присутності в середовищі інкубації екзогенного геміну [2]. Про ступінь насичення гемом триптофан 2,3-діоксигенази робили висновок за величиною відношення активності холоферменту до загальної активності і визначали у відсотках.

Рівень мікросомальних цитохромів встановлювали методом диференціальної спектрофотометрії та визначали в пікомолях на 1 мг мікросомального білка, при цьому використовували коефіцієнт молярної екстинкції для цитохрому b_5, $164 \cdot 10^{-3}$ M^{-1} $см^{-1}$, а для цитохрому Р450 – $91 \cdot 10^{-3}$ M^{-1} $см^{-1}$.

Загальний рівень гему в мікросомах печінки [7] визначали в пікомолях на г мг білка.

Білок визначали за методом Міллера, при цьому використовували в якості стандарту сироватковий альбумін людини.

Активність ферментів, рівень цитохромів і гему виміряли на СФ-40 і спектрофотометрі СФ-26.

В експериментальній роботі використовували наступні реактиви: піридоксаль-5-фосфат, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу («Fegak», Німеччина), глюкозо-6-фосфат («SIGMA» США), гліцин, альбумін з сироватки крові людини, тріс, L-триптофан, NADP («Reanal», Угорщина); інші реактиви вітчизняного виробництва.

Результати й обговорення. За результатами проведених досліджень було встановлено, що δ-аміналевулінатсинтазна активність печінки була значно підвищеною у щурят передпубертатного періоду і мала тенденцію до зниження (а саме на 32 %) у статевозрілому віці та зберігалася на цьому рівні протягом усього статевозрілого періоду життя.

Експериментально отримані результати збігаються з рядом раніше проведених досліджень за величиною зменшення активності δ-аміналевулінат-синтази у зрілих щурів, порівняно з молодими статевозрілими (6 місяців) [8]. За даними літератури відомо, що активність ферментів значно знижується у старших за віком тварин (24-місячних), порівняно з молодими 1-місячними тваринами [3]. Ми отримали подібні результати. Рівень активності мікросомальної гемоксигенази печінки 1, 6- та 24-місячних тварин суттєво не відрізнявся у всіх вікових групах, що також підтверджується даними літератури [4]. Рівень мікросомального цитохрому b_5 в печінці експериментальних щурів у всіх вікових групах також зберігався постійним та різниці у піддослідних групах не виявлено. Коливання рівня цитохрому P_{450} в мікросомах печінки спостерігали до збільшення на 58 % від 1 до 6-місячного віку, він залишався сталим у всіх вікових групах. Подібна вікова динаміка концентрації цитохрому P_{450} в печінці щурів показана в роботі [9]. Рівень загального гему в мікросомах в експерименті змінювався з віком аналогічно змінам рівня мікросомального цитохрому $P_{450.}$

Загальна активність триптофан 2,3-діоксигенази в печінці старих за віком щурів мала чітку тенденцію до зростання, порівняно з молодими статевонезрілими. Активність холоферменту у 6-місячних щурів на 91 % була вищою, ніж у 1-місячних і статистично достовірно не відрізнялася від показників старих тварин. Ступінь насичення гемом триптофан 2,3-діоксигенази набував максимального рівня до 6-місячного віку.

Таким чином, отримані експериментальні результати свідчать про те, що в печінці старих за віком щурів не відбувалося суттєвих коливань або змін внутрішньоклітинної концентрації гему, що обумовлено сталою активністю ключових ферментів метаболізму гему, рівнем та активністю вивчених гемопротеїдів у групах статевозрілих тварин. Коливання активності δ-аміналевулінатсинтази, рівень цитохрому P_{450}, активність холоферменту триптофан 2,3-діоксигенази спостерігали до набуття статевої зрілості, а саме у період між 1 і 6 місяцями постнатального розвитку. При цьому спрямованість змін активності ключового ферменту синтезу гему і рівень вивчених гемопротеїдів має протилежний характер. Отримані на перший погляд суперечливі дані можна пояснити тим, що вивчені показники (рівень цитохрому $P_{450,}$ активність холоферменту, відсоток насичення триптофан 2,3- діоксигенази гемом) є показниками пулу регуляторного гему в клітині.

Класичним уявленням є той факт, що активність ключових ферментів метаболізму гему контролюється концентрацією самого гему опосередковано через так званий регуляторний пул гему: активність δ-аміналевулінатсинтази регулюється кінцевим продуктом за принципом зворотного негативного зв'язку, а активність гемоксигенази індукується надлишком гему [10, 11]. Автори роботи [12, 13, 14] мають припущення, що регуляторний гем використовується в синтезі цитохрому P_{450}, і, як наслідок, рівень цього гемопротеїду може відображати показник пулу регуляторного гему. З іншого боку, існує точка зору, що активність триптофан 2,3-діоксигенази і, особливо, відсоток насичення ферменту гемом є більш вагомим показником, ніж рівень цитохрому P_{450}, і тому більш чітко відображає стан пулу регуляторного

Таблиця. Активність ключових ферментів метаболізму гему і рівень цитохромів в печінці щурів різного віку (M±m; n=5±8)

Показники	Вік, місяці		
	1	6	24
δ-Амінолевулінатсинтаза, пікомоль δ-амінолінової кислоти на 1 мг білка за 1 год	148±15	99±12*	103±7*
Гемоксигеназа, пікомоль білірубіну на 1 мг білка за 1 хвилину	68±6	56±8	61±7
$P_{450,}$ пікомоль на 1 мг білка,	461±43	713±33*	632±42*
Гем мікросом, пікомоль на 1 мг білка	379 ±21	382±22	388±19
Триптофан 2,3 діоксигеназа, наномоль кінуреніну на 1 мг білка за 1год:	712±29	1096±53*	985±52*
Загальна активність	19,2±2,6	25,0±3,4	33,7±3,9*
Активність холоферменту	7,1±1,3	13,1±1,5*	12,4±1,1*
Відсоток насичення ферменту гемом	37,9±4,2	54,1±2,5*	40,5±3,2

Примітка: * - $p<0,05$ у порівнянні з показниками 1-місячних щурів.

гему в печінці. Виходячи з вищевказаного, обидва гемопротеїди треба розглядати як показники пулу регуляторного гему. Тому, згідно з експериментальними результатами, низька концентрація регуляторного гему в печінці молодих статевонезрілих тварин індукує δ-амінолевулінатсинтазну активність. І вже до 6-місячного віку, коли рівень вільного регуляторного гему в печінці збільшується, це приводить до зниження активності δ-амінолевулінат-синтази. У старих щурів аналогічний зв'язок спостерігається між активністю ключового ферменту синтезу гему, рівнем цитохрому P_{450}, і активністю холоферменту триптофан 2,3 діоксигенази, але не ступенем насичення гемом триптофан 2,3-діоксигенази.

Висновки. 1. У молодих тварин рівень цитохрому P_{450}, активність холоферменту і відсоток насичення гемом триптофан 2,3-діоксигенази відображають стан регуляторного пулу в печінці, а у старих тварин цей показник відображають рівень цитохрому P_{450} і активність холоферменту триптофан 2,3-діоксигенази.

2. Підвищення рівня цитохрому P_{450} і холоферменту триптофан 2,3-діоксигенази від 1- до 6-місячного віку відбувається на фоні зниження δ-амінолевулінатсинтазної активності.

3. Вікові зміни не впливають на показники метаболізму гему.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel // С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : «Морион», 2000. – 320 с.

2. Лемешко В. В. Система микросомального окисления при развитии и старении организма // Биохимия. – 1980. – 45, №11. – С. 1964–1969.

3. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч.3. Клиническая биохимия : учеб. пособие / М. А. Базарнова, З. П. Гетте, Л. И. Кальнова [и др.]; под ред. проф. М. А. Базарновой, проф. В.Т.Морозовой. – 2-е изд., перераб. и доп.– К. : Вища шк., 2000. – 319 с.

4. Abraham G. N. Effect of age on rat liver heme and drug metabolism / G. N. Abraham, R. D. Levere, M. L. Friedman // Exp. Gerontol. – 1985 Vol. 20, № 5. – P. 277–284.

5. Control of synthesis of hepatic *Д*-aminolevulinic acid synthase and cytochrome P_{450}: relationship to hepatic porphyrias / I. A. Borthwick, G. Srivastava, A. A. Hobbs [et al.] // Cell. Regul. and Malignant Growth. Lipmann Tymp. 1984. Tokyo; Berlin e. a., 1985. – P. 144–151.

6. Function and induction of the microsomal heme oxygenase / G. Kikuchi, T. Yoshida // Mol. and Cell. Biochem. – 1983. – Vol. 53954, № 1. – P. 163–183.

7. Prematurelly evoked synthesis and induction of δ-aminolevulinate synthetase neonatal. Evidence for metal ion repression of enzyme formation / M. D. Maines, A. Kappas // J. Biol. Chem. – 1978. – Vol. 253, № 7. – P. 2321–2326.

8. Leusui S. F. Heme oxygenase and oxidative stress. Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage / S. F. Leusui, M. L. Tomaro // Ibid. – 1994. – Vol. 1223, №1. – P. 9–14.

9. De Matteis F. Hepatic porphyria caused by 2-allyl-2 isopropyl acetamide, 3,5-di-ethooxycarbonyl-l,4-dihydrocollidme, griaetofulvin and' related compounds / F. De Matteis // Heme and Hemoproteins. – Berlin – P. 129–155.

10. Калиман П. А. Метаболизм гема и оксидативный стресс / П. А. Калиман, Т. В. Баранник // Укр. биохим. журн. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 5-15.

11. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической и лабораторной диагностике. – М., 2004. – 834 с.

12. Peng J. Stress Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress: Effects of Antioxidant Supplements / J. Peng, G. L. Jonnes, K. Watson // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – 28, № 11. – P. 1598–1606.

13. Paterniti J. R. Regulation of heme metabolism during senescence: activity of severa heme-containing enzymes and heme oxygenase in the liver and kidney of aging rats / J. R. Paterniti, C.-l. Lin P., D. S. Beattie // Mech. Ageing, and Develop. – 1980. – 12, № 1. – P. 81–91.

14. Fujii. Glutatione-dependent protection against oxidative damage of the human red cell membrane / Fujii. G. L. Dale, E. Beutler // Blood. – 1998. – Vol. 34, № 10. – P. 1632–1644.

ACTIVITY LEVEL OF HEMOPROTEINS AND ENZYMES THAT PROVIDE HEME METABOLISM IN POSTNATHAL ONTOGENESIS

©S. I. Kryzhna

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. The activity of key enzymes of heme metabolism (δ-aminolevulinate synthase, EC 2.3.1.37, and heme oxygenase, EC 1.14.99.3) and the content of some hemoproteins were examined in the liver of male rats aged 1, 6 and 24 months. It is established that the activity of δ-aminolevulinate synthase decreases when rats reach the age of 6 months and remains at the same-level in rats aged 24 months. The content of microsomal cytochrome P_{450} and the activity of tryptophan-2,3-dioxygenase holoenzyme increase when rats reach the age of 6 months. The total tryptophan-2,3 dioxygenase activity is higher in animals aged 24 months as compared to those aged 1 month. The heme oxygenase activity and the content of microsomal cytochrome b_5 do not change.

KEY WORDS: heme oxygenase, tryptophan dioxygenase 2.3, δ-Aminolevulinat synthase, cytochrome P_{450} and b_5.

УДК 616.33/342-002.44-005.1-08-092

ЄДНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

©А. І. Лабунець, К. В. Землянський, Т. І. Тюпка, Н. М. Кононенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

РЕЗЮМЕ. Експериментальне дослідження присвячене визначенню ролі цитокінового дисбалансу в патогенезі пародонтиту, виразкової хвороби шлунка та їх асоціації. Встановлені загальні закономірності механізмів їх розвитку, які полягають у виникненні дисбалансу між протизапальними цитокінами – зростання ФНПα та зниження γ-ІФН. Визначення співвідношення рівня про- та протизапальних цитокінів у крові: ФНПα, γ-ІФН і IL-4 можна використовувати в якості маркерів виразності запальної реакції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пародонтит, виразова хвороба шлунка, цитокіни.

Вступ. До теперішнього часу були накопичені багаточисленні дані про спряженість запальних пошкоджень пародонта з різними захворюваннями внутрішніх органів. За даними ряду авторів, у 95 % хворих на пародонтит виявляються захворювання органів травлення, серед яких найбільш часто – виразкова хвороба шлунка [1]. Така висока частота асоціації цих захворювань може свідчити про єдність механізмів клітинного пошкодження при їх розвитку.

За даними літератури, апоптоз клітин і клітинна альтерація різного ґенезу опосередкуються системними реакціями вільнорадикального окиснення, імунологічним дисбалансом і визначаються цитокіновою регуляцією, тому хронічний запальний процес обумовлений не тільки ушкоджувальним впливом збудника на слизову оболонку, але й розвитком імунодефіцитного стану [2]. Як відомо, медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді та розвитку запалення є цитокіни. Їх синтез відбувається клітинами імунної системи лише під впливом антигенів або стимулюючих агентів (метаболіти запалення, імунозапалення, пошкоджувальні чинники тощо). Причому один тип цитокінів активує макрофаги і відповідає за розвиток клітинного імунітету – це прозапальні цитокіни – фактор некрозу пухлин (ФНПα), а другий – посилює гуморальний імунітет, внаслідок чого відбувається гальмування клітинно-опосередкованих реакцій імунної відповіді – це протизапальні цитокіни IL-4, 5 та інші [3].

Мета роботи – дослідження ролі цитокінового дисбалансу в патогенезі пародонтиту, виразкової хвороби шлунка та їх асоціації.

Матеріал та методи дослідження: експеримент проведений на 40 нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г.

Досліди проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). Експериментальний пародонтит у щурів викликали шляхом використання дієти легкої консистенції з високим вмістом вуглеводів за А. І. Євдокімовим (пшеничне борошно – 34 %, молочний порошок – 30 %, крохмаль – 20 %, цукор – 15 %, натрію хлорид – 1 %) [4]. Для прискорення моделювання додатково до раціону харчування додавали переокислену соняшникову олію (1 мл на одного щура), яку отримували шляхом її нагрівання у присутності 2 % сульфату міді протягом 6-10 годин до досягнення перекисного числа вище 30 од. [5].

Експериментальну виразку шлунка викликали шляхом щоденного перорального введення протягом 12 днів суміші, що складалася із 10 % розчину консервованої медичної жовчі (1 мл на 100 г маси), індометацину (3 мг/кг) та ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) [6]. Тварин було поділено на чотири групи: 1-ша – інтактний контроль, 2-га – щури з експериментальним пародонтитом, 3-тя – тварини з експериментальною виразкою шлунка, 4-та – тварини з пародонтитом, асоційованим з виразкою шлунка.

Вивчення рівня цитокінів: γ-ІФН, IL-4 і ФНПα в крові проводили з використанням імуноферментних тест-систем виробництва «ProCon» (Росія).

Отримані дані обробляли за допомогою t-критерію Стьюдента [7].

Результати й обговорення. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що при пародонтиті концентрація ФНПα у крові щурів збільшувалася в 3 рази, при експериментальній виразці шлунка – в 4 рази, порівняно з групою інтактних тварин. Найбільший рівень ФНПα у крові спостерігався при поєднаному моделюванні пародонтиту та виразкової хвороби – в 5,4 раза більше за аналогічний показник інтактних щурів (табл. 1).

Відомо, що ФНПα є одним з ключових прозапальних цитокінів в системі імунопатологічних реакцій при багатьох захворюваннях у зв'язку з по-

Таблиця 1. Вміст цитокінів у крові щурів при експериментальному пародонтиті, виразці шлунка та їх поєднанні (M±m)

Умови досліду	Групи			
	Інтактні тварини	Пародонтит	Виразка шлунка	Пародонтит + виразка шлунка
ФНПα, пг/мл	60,2±4,2	178,2±4,2*	243,5±2,6*	323,7±12,1*
γ-ІФН, пг/мл	45,4±0,6	33,2±0,8*	28,2±0,7*	26,4±1,6*
IL-4, пг/мл	46,2±1, 2	53,4±1,2*	62,7±0,9*	47,8±1,7
ФНПα/IL-4	1,3±0,1	3,3±0,3*	3,8±0,4*	6,8±0,9*
γ-ІФН/IL-4	1,0±0,11	0,62±0,09*	0,45±0,03*	0,55±0,1*

Примітка. * – $p<0,05$ відносно показників інтактної групи.

тужним деструктивним ефектом [8]. Експериментальні дослідження свідчать про важливу роль ФНПα в деструкції ендотеліальних клітин, "предактивації" нейтрофілів і індукції апоптозу [8]. ФНПα запускає механізм взаємодії тканинний фактор / фактор VIP, що призводить до розвитку гіперкоагуляції. Тромбін, у свою чергу, здійснює подальший розвиток запальних процесів [9]. Таким чином, формується «порочне коло», що призводить до розвитку судинних ускладнень. У той же час, тромбоутворення усередині судин призводить до порушення трофіки життєво важливих органів і тканин, що є важливим етапом у патогенезі багатьох захворювань. Зокрема, нормальний рівень кровообігу в слизовій оболонці шлунка є універсальним фактором захисту від пептичних і механічних впливів, тобто одним із механізмів зниження резистентності слизової оболонки можуть бути зміни системи гемокоагуляції [10].

Аналіз інтерферонового статусу дозволив встановити зниження γ-ІФН у крові щурів з пародонтитом і експериментальною виразкою шлунка у 1,4 та у 1,6 раза відповідно, а при їх комбінації – в 1,7 раза порівняно з інтактною групою щурів.

Отже, можна говорити про дисбаланс імунорегуляторних цитокінів (ФНПα і γ-ІФН). Так, рівень γ-ІФН у сироватці крові щурів при моделюванні патологічних станів залишався достовірно нижчим, ніж у інтактних, у той же час мало місце підвищення концентрації ФНПα.

При аналізі отриманих у нашому дослідженні показників IL-4 виявлено вірогідне підвищення його концентрації у щурів всіх експериментальних груп порівняно з групою контролю. Так, у тварин з експериментальною виразкою шлунка нами відмічено зростання IL-4 в 1,4 раза стосовно інтактних щурів, що свідчить про залучення T_2-клітинної відповіді у патогенез уражень слизової оболонки шлунка.

За даними досліджень in vitro, IL-4 пригнічує згортання крові та стимулює фібриноліз [3]. Таким чином, підвищення рівня IL-4 на тлі високих концентрацій ФНПα може свідчити про включення механізмів боротьби з гіперкоагуляцією і запобігає судинним порушенням при пародонтиті та виразковій хворобі шлунка.

При обчисленні індексу, який відображає співвідношення прозапального ФНПα та протизапального IL-4, було встановлено, що він був суттєво підвищений в усіх експериментальних групах.

Отже, отримані дані про співвідношення у крові рівня про- та протизапальних цитокінів: ФНПα, γ-ІФН і IL-4 можна вважати маркерами виразності запальної реакції. Крім того, визначення цитокінів може бути використане при призначенні імуномодулюючої терапії й оцінки її ефективності.

Висновки. 1. В патогенезі пародонтиту та виразкової хвороби шлунка визначені загальні закономірності. При експериментальному пародонтиті та виразці шлунка відмічається дисбаланс цитокінів: зростання ФНПα та зниження γ-ІФН.

2. Визначення співвідношення рівня про- та протизапальних цитокінів у крові: ФНПα, γ-ІФН і IL-4 можна використовувати в якості маркерів виразності запальної реакції.

Перспективи подальших досліджень. Підтвердження та подальша розшифровка механізмів клітинної альтерації, що складають патогенетичну єдність виразкової хвороби та пародонтиту, відкривають нові перспективи для розробки комплексних підходів до лікування поєднаної патології з урахуванням як місцевих тканинних змін, так і системних метаболічних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбачева И. А. Единство системних патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонти том / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. – 2004. – № 3. – С. 6-11.

2. Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 8-11.

3. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологи // Иммуно-

логия. – 1997. – № 5. – С. 7–14.

4. Евдокимов А. И. Руководство по терапевтической стоматологии / А. И. Евдокимов. – М. : Медицина, 1967. – С. 113–114.

5. Кравченко Л. С. Экспериментальное обоснование применения мази на основе прополиса при патологии тканей пародонта / Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, С. В. Щербаков [и др.] // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 2 (14). – С. 45–48.

6. Яковлєва Л. В. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів / Л. В. Яковлєва, Г. В. Оболенцева, Л. П. Брюзгінова // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 321–333.

7. Прикладная медицинская статистика / Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. – 429 с.

8. Зубова С. Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухоли и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 18–22.

9. Цикбалистов А. В., Робакидзе Н. С. Патофизиологические аспекты развития сочетанной патологии рта и желудочно-кишечного тракта // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 28–34.

10. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я. С. Циммерман. – М. : Гэотар-Медиа, 2009. – 416 с.

THE UNITY OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PARODONTITIS AND STOMACH ULCER (EXPERIMENTAL STUDY)

©A. I. Labunets, K. V. Zemlianskyi, T. I .Tiupka, N.M. Kononenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. An experimental study is devoted to defining the role of cytokine imbalances in the pathogenesis of periodontal disease, gastric ulcers and their associations. General regularities of mechanisms of their development is the appearance of an imbalance between anti-inflammatory cytokines – growth and decline FNTα, γ-interferon. Determining the level of the ratio of pro-and anti-inflammatory cytokines in the blood: FNTα, γ-IFN and IL-4 can be used as markers of severity of the inflammatory response.

KEY WORDS: parodontitis, peptic ulcer, cytokines.

УДК 616.24-002.5-089:615.015.8:616.091.8

ХАРАКТЕРИСТИКА НИЗКИ КЛІНІКО-АНАТОМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ СЕРЕД ХВОРИХ, ЯКИХ ЛІКУВАЛИ ХІРУРГІЧНИМ СПОСОБОМ

©І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба, О. В. Хміль, М. Ф. Яцина

Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України", м. Київ

РЕЗЮМЕ. В статті досліджена низка клініко-анатомічних показників у хворих на мультирезистентний туберкульоз, які були прооперовані з приводу даної патології. А саме, визначені патологоанатомічні форми легеневого туберкульозу, які найбільш часто піддаються хірургічним втручанням, власне характер оперативних втручань, можливі післяопераційні ускладнення. Морфологічно визначені ступені активності специфічного запалення в операційному матеріалі на момент операції. Визначені та проаналізовані профілі хіміорезистентності серед хворих групи дослідження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мультирезистентний туберкульоз, форми туберкульозу легень, хірургічне лікування.

Вступ. Ще на початку 90-х років минулого століття у фтизіатрії почали виокремлювати мультирезистентний туберкульоз (МР-ТБ), що пов'язано, насамперед, зі зростанням у всьому світі частоти штамів M. tuberculosis (МБТ) з медикаментозною резистентністю до основних найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів (ПТП). Мультирезистентні штами МБТ та штами мікобактерій з розширеною медикаментозною резистентністю суттєво впливають на клінічний перебіг та наслідки лікування, зокрема легеневого туберкульозу, оскільки застосування стандартних режимів хіміотерапії у хворих з такими МБТ є малоефективним або взагалі неефективним [1, 2, 3].

При неефективності або недостатній ефективності проведеної протитуберкульозної хіміотерапії, хворим на МР-ТБ, згідно зі Стандартом надання медичної допомоги [4], показане проведення різних типів оперативного втручання. До абсолютних показань до хірургічного лікування відносять фіброзно-кавернозний туберкульоз, односторонній інфільтративний туберкульоз у фазі розпаду та з бактеріовиділенням при відсутності позитивної динаміки протягом 5 – 6 місяців консервативного лікування, великі туберкульоми (в діаметрі >3,0 см) із бактеріовиділенням та розпадом, метатуберкульозний цироз легені із бактеріовиділенням тощо. До того ж, слід зауважити, що згідно стандартизованого визначення умов проведення хірургічного втручання у хворих на МР-ТБ [4, 5], операції бажано проводити при відсутності ознак прогресування захворювання, а саме, при відсутності розвитку нових вогнищ дисемінації, появи нових осередків деструкції легеневої тканини. Та на практиці, за наявності мультирезистентних штамів МБТ і тривалого перебігу захворювання, дуже часто неможливо домогтися стабілізації туберкульозного запального процесу навіть на момент призначення операції.

Однією з передумов, яку потрібно враховувати при проведенні оперативного втручання, є положення щодо об'єму резекції, який повинен визначатися таким чином, щоб домогтися максимально повного видалення патологічно змінених тканин легені.

При плануванні оперативного втручання слід також враховувати, що у хворих на хронічні форми туберкульозу легень, в тому числі – на ФКТ, досить часто виникають ускладнення основного захворювання, які певним чином можуть впливати як на результат операції, так і на наслідок лікування в цілому.

Мета роботи – визначити низку клініко-анатомічних показників мультирезистентного туберкульозу легень серед хворих, які потребують додаткового хірургічного лікування.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження увійшло 76 хворих з верифікованим МР-ТБ легень за результатами мікробіологічного дослідження, які перебували на лікуванні в хірургічній клініці НІФП. Середній вік чоловіків складав – 32,8±1,64 роки, жінок – 27,9±1,55 роки.

Всім хворим проводили неодноразове мікробіологічне обстеження на виявлення МБТ: харкотиння – до та після проведення оперативного втручання, а також проводили забір операційного матеріалу. Оцінку результатів світлової бактеріоскопії та результатів культурального дослідження харкотиння та операційного матеріалу проводили згідно з Наказом № 45 МОЗ України [6].

Визначення морфологічної активності туберкульозного запального процесу в тканині легень проводили з використанням рекомендацій Інформаційного листа [7] щодо характеристики різних ступенів активності специфічного запального процесу. Гістологічні зображення отримували та аналізували з використанням мікроскопу Olympus CX21.

Математичну обробку виконували з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять до пакета Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297). Для перевірки нормальності розподілу даних використовували методику Лапач С. Н. та ін. (функція NORMSAMP-1, яка вбудована в середовище Excel) [8].

Результати й обговорення. Проведений аналіз клініко-патологоанатомічних форм туберкульозу легень в групі дослідження. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Як видно із таблиці 1, згідно з результатами макро- та мікроскопічного дослідження операційного матеріалу, серед хворих на МР-ТБ легень, яким виконували хірургічне втручання, кількісно переважає фіброзно-кавернозна форма (50 хворих, 65,79 %). Друге та третє місця за кількістю випадків посідає інфільтративний (9 хворих, 11,84 %) та дисемінований туберкульоз легень (9 хворих, 11,84 %). Незначний відсоток від загальної кількості випадків складають туберкульоми легень (6 хворих, 7,89 %), хоча, на нашу думку, таких хворих значно, в рази, більше. Ситуацію можна пояснити загальним низьким відсотком виявлення МБТ та, відповідно, відсутністю визначення їх медикаментозної стійкості серед хворих з туберкульомами легень. Такі хворі вкрай рідко є бактеріовиділювачами, а в операційному матеріалі МБТ також рідко виявляють, можливо, на нашу думку, внаслідок некоректного забору біологічного матеріалу. Вогнищевий туберкульоз в загальній структурі визначали лише у 2,63 % випадків. Не зареєстровано випадків казеозної пневмонії з визначеною мультирезистентністю збудника.

Типи оперативних втручань, які виконували хворим на МР-ТБ легень, наведені в таблиці 2.

Оперативне втручання серед хворих групи дослідження не виконували у 20 хворих. Серед них 10 осіб складали пацієнти, яким раніше, на етапах попередніх госпіталізацій, вже були проведені оперативні втручання з приводу туберкульозного ураження легенів – як в інших лікувальних закладах, так і в клініці Інституту, інші 10 пацієнтів відмовилися від проведення оперативного втручання. Привертає увагу (див. табл. 2), що найчастіше операцією вибору серед хворих на МР-ТБ легень в групі дослідження була пульмонектомія (48,22 %), рідше виконували операції типу часткових резекцій легень (37,5 %). Такий підхід у виборі оперативного втручання пояснюється тим, що, як вже згадувалося, згідно із Стандартом [4], об'єм операції визначається таким чином, щоб домогтися максимально повного видалення патологічно змінених тканин легені, а, як визначено нашими дослідженнями, у переважної кількості хворих на МР-ТБ має місце поширений патологічний процес із залученням тканини практично усієї легені [9]. Необхідність додаткового хірургічного лікування у даного контингенту хворих зазвичай обумовлена тяжкістю перебігу патології та недостатньою ефективністю або ж неефективністю попереднього хіміотерапевтичного лікування. До того ж, у певній мірі розширений комплекс лікувальних заходів був обумовлений наявністю у таких хворих супутньої патології та розвитком низки ускладнень на тлі несприятливого перебігу специфічного запального процесу.

Проведений аналіз ускладнень, які можуть виникати у перебігу специфічного запального процесу – як внаслідок власне патологічного процесу, так і післяопераційних. Зокрема, встановлено, що у 23 пацієнтів (41,04 %) в групі дослідження спостерігали різні ускладнення основно-

Таблиця 1. Клініко-патологоанатомічні форми мультирезистентного туберкульозу легень (n=76)

Форми туберкульозу легень	Чоловіки (n=46)		Жінки (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Вогнищевий	1	1,32	1	1,32
Інфільтративний	6	7,89	3	3,93
Дисемінований	7	9,21	2	2,63
Фіброзно-кавернозний	28	36,84	22	28,93
Туберкульоми	4	5,26	2	2,63
Усього	46	60,53	30	39,45

Таблиця 2. Характер оперативних втручань у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (n=56)

Характер оперативного втручання	Кількість, абс.	Питома вага, %
Пульмонектомія	27	48,22
Резекція частки легені	21	37,5
Комбінована резекція двох часток легені	2	3,57
Торакопластика, без резекції легені	1	1,78
Торакопластика після попередньої резекції	3	5,36
Дренування плевральної порожнини	2	3,57

го захворювання. Отримані дані відображені в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, типовими ускладненнями перебігу захворювання серед хворих на МР-ТБ легень є легенева кровотеча та розвиток плевриту специфічної етіології (кожне по 8,93 % в групі дослідження). Легенева кровотеча є найбільш тяжким ускладненням, яке може призводити навіть до летального наслідку. Досить часто після проведення оперативного втручання у хворих на МР-ТБ легень виникають бронхіальні нориці або емпієма специфічної, туберкульозної, етіології (по 5,36 % відповідно), що, згідно з нашими уявленнями, пов'язане з високим ступенем активності туберкульозного запального процесу та його поширенням на прилеглі органи.

При проведенні гістологічного дослідження операційного матеріалу визначали ступінь активності специфічного запального процесу за морфологічними ознаками [7], результати представлені в таблиці 4.

Привертає увагу визначення переважно високого ступеня активності туберкульозного запалення на момент оперативного втручання – в 27 випадках (50,94 %). Рідше діагностували помірний ступінь активності (18 випадків, 33,96 %), та досить рідко визначали низький (8 випадків, 15,10 %).

Проведений також аналіз профілів мультирезистентності штамів МБТ серед хворих групи дослідження. З метою розподілу профілів резистентності Російськими дослідниками була запропонована клінічна класифікація з розподілом хворих на 2 основні групи [10]: 1 група – медикаментозна стійкість МБТ тільки до основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) (першого ряду); 2 група – медикаментозна стійкість МБТ до поєднання основних і резервних протитуберкульозних хіміопрепаратів. Згідно з таким розподілом ми й аналізували спектри резистентності в залежності від патологоанатомічної форми-фази туберкульозного запального процесу. Результати дослідження наведені на рисунках 1 та 2.

При визначенні профілю резистентності з'ясовано, що резистентність тільки до препаратів I ряду спостерігалася лише у 26 пацієнтів (34,21 %). Аналіз конкретних профілів показав, що основний контингент цієї групи складають хворі з HRS-резистентністю (16 осіб, 61,54 %). HRSE-резистентність спостерігалася лише у 5 пацієнтів (19,23 %). Дещо менший відсоток склала група з HR- резистентністю (3 особи, 11,54 %) та по одному випадку спостерігалась резистентність до HRSZ та HRSEZ (3,85 % відповідно). Загалом, хворі з HRS та HRSE профілями резистентності значно переважали в 1-й групі дослідження (21 особа, 80,77 %).

Як видно з рисунка 2, поєднана хіміорезистентність до препаратів I-II-V рядів визначена у 50 хворих (65,79 %). При аналізі даної підгрупи пацієнтів з хіміорезистентністю також виявлено, що серед них основний контингент (23 особи, 46,0 %)

Таблиця 3. Ускладнення мультирезистентного туберкульозу легень

Характер ускладнень	Кількість хворих, абс.	%
Легенева кровотеча	5	8,93
Бронхіальна нориця	3	5,36
Бронхіально-стравохідна нориця	1	1,78
Плеврит специфічної етіології	5	8,93
Емпієма специфічної етіології	3	5,36
Спонтанний пневмоторакс	1	1,78
Туберкульоз трахеї	1	1,78
Туберкульоз бронхів	1	1,78
Туберкульоз аорти	1	1,78
Туберкульозний менінгоенцефаліт	1	1,78
Полісерозит	1	1,78
Усього	23	41,04

Таблиця 4. Визначення активності специфічного запального процесу залежно від патологоанатомічної форми туберкульозу легень (n=53), абс. (%)

Форми туберкульозу легень	Морфологічно визначені ступені активності специфічного запального процесу		
	високий	помірний	низький
Інфільтративний туберкульоз	–	1 (1,88)	–
Дисемінований туберкульоз	3 (5,66)	–	–
Фіброзно-кавернозний туберкульоз	24 (45,28)	15 (28,30)	4 (7,55)
Туберкульома-казеома	–	2 (3,77)	4 (7,55)
Усього	27 (50,94)	18 (33,96)	8 (15,10)

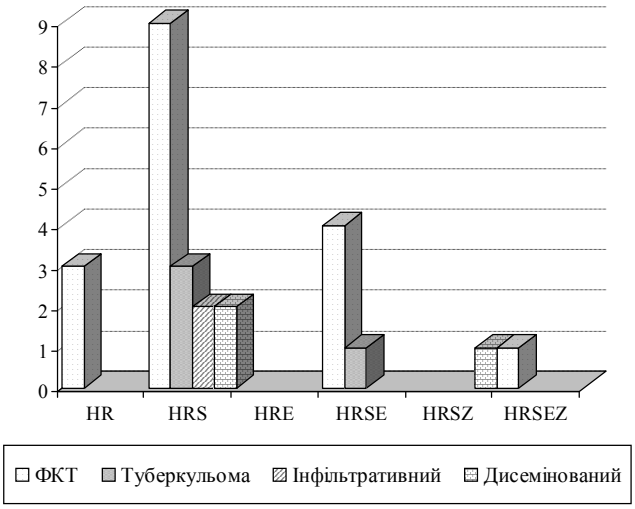


Рис. 1. Профілі хіміорезистентності тільки за препаратами першого ряду серед хворих на МР-ТБ з різними формами туберкульозу легень та зі збереженою чутливістю до препаратів II-V груп, абс.

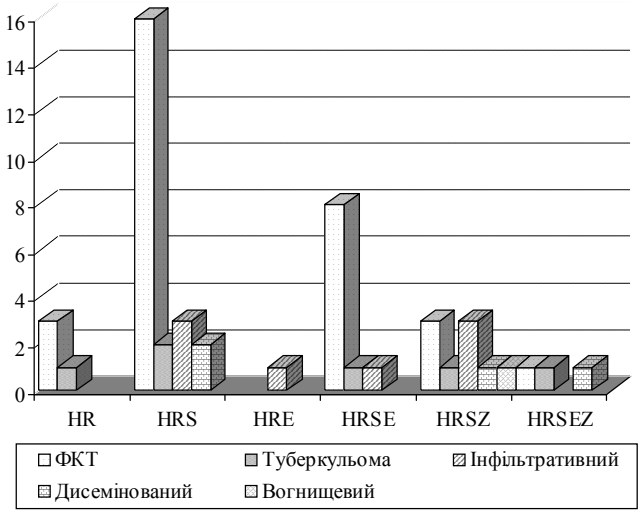


Рис. 2. Профілі хіміорезистентності за препаратами першого ряду у поєднанні з резистентністю до препаратів II-V груп серед хворих на МР-ТБ легень, абс.

складають хворі з HRS-резистентністю у поєднанні з резистентністю до інших препаратів II та резервного рядів. Причому з'ясовано, що у них має місце додаткова резистентність до 1–5 препаратів другого та резервного рядів. Дещо менший відсоток складає підгрупа хворих з резистентністю до HRSE та до резервних ПТП – 20,0 % (10 хворих) та підгрупа з резистентністю до HRSZ та резервних ПТП – 18,0 % (9 хворих). Загалом, хворі з HRS- та HRSE-профілями резистентності в обох групах за кількістю становлять більше половини усієї групи дослідження (54 хворих, 71,05 %).

Як стає зрозуміло з даних, відображених на рисунках 1 і 2, відповідно до форми-фази туберкульозного запального процесу, значний відсоток складають хворі на фіброзно-кавернозний туберкульоз (48 осіб, 63,16 %), які мають HRS-резистентність до основних та резервних ПТП, що пов'язано, на нашу думку, як з розповсюдженням на території України саме штаму МБТ з HRS-резистентністю, так і з тривалим хронічним перебігом специфічного запального процесу та тривалим неефективним консервативним лікуванням.

Висновки. 1. Серед патологоанатомічних форм туберкульозу у хворих на МР-ТБ легень з додатковим хірургічним лікуванням переважає фіброзно-кавернозний туберкульоз (50 випадків, 65,79 %).

2. У хворих з хірургічним лікуванням з приводу МР-ТБ легень на теперішній час найбільш розповсюдженим хірургічним втручанням є пульмонектомія (48,22 %).

3. Найбільш поширеними ускладненнями перебігу МР-ТБ легень є легенева кровотеча та розвиток плевриту специфічної етіології (по 8,93 % відповідно).

4. При морфологічному визначенні ступеня активності специфічного запального процесу в операційному матеріалі найчастіше діагностують високий ступінь його активності (50,94 %).

5. Аналіз профілів резистентності штамів МБТ серед хворих на МР-ТБ легень з додатковим хірургічним втручанням показав, що найбільш розповсюдженим штамом МБТ є штам з HRS- резистентністю у поєднанні з резистентністю до інших препаратів II та резервного рядів (39 осіб, 51,34 %).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження, на нашу думку, мають бути пов'язані з поглибленим вивченням морфологічних особливостей мультирезистентного туберкульозу легень при клінічно визначених різних фазах розвитку туберкульозного процесу – прогресування, стабілізації та загоєння, оскільки на теперішній час недостатньо даних про кореляцію клінічної фази та морфологічно визначеної активності специфічного запалення. Перспективним напрямком залишається вивчення впливу нових протитуберкульозних препаратів на морфологію та перебіг легеневого туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Текст] : виробниче видання / Ю.І. Фещенко [та ін.]. – К. : Здоров'я, 2010. – 448 с.

2. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні / В.М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 3. – С. 35–39.

3. Фещенко Ю. І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні : виробниче видання / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2007. – 664 с.

4. Наказ МОЗ України від 22.10.08 № 600. "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз". – Київ : [б. в.], 2008. – 108 с.

5. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз". – Київ : [б. в.], 2006. – 87 с.

6. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції.

7. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень в операційному матеріалі : інформаційний лист / І. В. Ліскіна [та ін.] ; Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології. – К. : ДУ НІФП, 2009. – 4 с.

8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – [2–е изд., испр. и доп.]. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

9. Анатомічні характеристики ураження легень хворих на мультирезистентний туберкульоз / І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба, Г. М. Вишневська // Мат-ли XI З'їзду ВУЛТ. – Харків, 2011. – С. 313.

10. Кононец А. С. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России / А.С. Кононец [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 67–72.

CHARACTERISTICS OF NUMBER OF CLINICAL-ANATOMICAL INDICATORS AT MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT SURGICAL TREATMENT

©I. V. Liskina, S. D. Kuzovkova, L. M. Zahaba, O. V. Kchmil, M. F. Yatsyna

State Organization "National Institute of Phthisiology and Pulmonology F. H. Yanovskyi of AMS of Ukraine", Kyiv

SUMMARY. In the article a number of clinical and anatomic parameters in patients with multidrug-resistant tuberculosis who were operated due to disease was examined. Namely, pathological forms of pulmonary tuberculosis that most often exposed to surgery, the types of surgery, possible postoperative complications were established. Morphologically degrees of activity of specific inflammation in the operating material at the time of surgery were defined. The profiles of drug-resistance among patients of research group were identified and analyzed.

KEY WORDS: multidrug-resistant tuberculosis, pathological forms, surgical treatment.

УДК 616.24-005.98:547.757

ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ

©А. Ю. Маркіна, Т. І.Тюпка, Ю. Б. Лар'яновська, М. М. Нессонова

Національний фармацевтичний університет, Харків

РЕЗЮМЕ. У роботі наведені результати морфологічного дослідження легеневої тканини при експериментальному гемодинамічному набряку легенів у щурів. Встановлено, що досліджувана субстанція індолінорен знижує інтенсивність альвеолярного набряку удвічі порівняно з контрольною групою.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: індолінорен, гемодинамічний набряк легенів.

Вступ. Набряк легенів в даний час залишається актуальною проблемою медицини, оскільки ця патологія є ускладненням багатьох серцево-судинних захворювань: мітральних і аортальних вад, гіпертонічної хвороби, стенокардії, інфаркту міокарда тощо. Набряк легенів, який розвивається у хворих з різноманітною патологією, вимагає проведення негайних лікувальних заходів, метою яких є боротьба з гострою дихальною недостатністю та елімінація факторів, що впливають на процес акумуляції води, електролітів і білків у екстравазальному просторі легенів [1, 2]. В огляді міжнародних клінічних досліджень доведено, що у значної частини хворих за умов своєчасного лікування цей стан є зворотним [2].

В терапії набряку легенів застосовують комплексне призначення лікарських препаратів, які впливають на різні патогенетичні ланки даного синдрому [3, 4, 5]. Основна мета комплексної терапії – знизити в легеневих капілярах гідростатичний тиск і тим самим зменшити кількість рідини, яка фільтрується в екстравазальний легеневий простір [6, 7]. З цією метою до схеми лікування набряку легенів додають діуретики [8], які викликають швидкий ефект через вплив на венозний кровообіг і зниження перфузії мікросудин легенів. Крім того, зі збільшенням діурезу знижується кінцевий діастолічний тиск у порожнині лівого шлуночка, що, в свою чергу, приводить до зниження гідростатичного тиску в легеневих капілярах [6].

Мета дослідження – вивчити вплив нової субстанції з діуретичними властивостями – індолінорену на морфофункціональний стан легеневої тканини при експериментальному гемодинамічному набряку легенів.

Матеріал і методи дослідження. В роботі використовували модель адреналінового набряку, який викликали шляхом внутрішньом'язового введення адреналіну гідротартрату ("Здоров'я", Україна) у дозі 5 мг/кг [9]. Експерименти проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами [10]. Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно з міжнародними принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986) і «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001). Піддослідні тварини були поділені на 4 групи: 1-ша група – інтактний контроль; 2-га група – щури з набряком легенів без лікування; 3-тя – щури з набряком легенів, яким вводили індолінорен; 4-та – щури з набряком легенів, яким вводили препарат порівняння - гіпотіазид. Індолінорен та гіпотіазид вводили за 2 години до моделювання набряку внутрішньошлунково в ефективних дозах 29,5 мг/кг та 25 мг/кг відповідно. Попередньо наркотизованих тварин інтактного контролю виводили з експерименту шляхом декапітації. Щури 2-ої, 3-ої та 4-ої груп гинули протягом 7-25 хвилин від гострої дихальної недостатності, зумовленої адреналіновим набряком легенів. Шматочки тканин легенів усіх груп тварин фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [11]. Для зручності порівняння стану легеневої паренхіми тварин різних експериментальних груп на мікропрепаратах визначали умовний ступень виразності альвеолярного набряку та збереження альвеолярного рисунка за 5-бальною системою. За основу брали напівкількісну візуальну оцінку потужності забарвлення мікроструктур при гістохімічних реакціях за методом Соколовського [12]. Виразність альвеолярного набряку оцінювали таким чином: 0 балів – ознаки набряку відсутні; 1 бал – набряк маловиражений (набрякова рідина виявлена у 1/3 частині альвеол препарату); 2 бали – набряк помірно виражений (набрякова рідина виявлена у 1/3 альвеол у полі зору мікроскопа); 3 бали – набряк виражений (набрякова рідина виявлена у 2/3 альвеол у полі зору); 4 бали – набряк дуже виразний (набрякова рідина виявлена майже у 100 % альвеол препарату). Ступінь збереження альвеоляр-

ного рисунка оцінювали за наступною шкалою: 0 балів – гістоархітектоніка респіраторного відділу тканини зруйнована повністю; 1 бал – типовий малюнок тканини збережений на 1/3 площі мікропрепарату; 2 бали – на 50 % площі мікропрепарату; 3 бали – на 2/3 площі мікропрепарату; 4 бали – типовий рисунок тканини простежується по всій площі мікропрепарату.

Мікроскопію і фотографування мікропрепаратів здійснено на мікроскопі Micros 400 (Austria), доукомплектованому цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотографування проведено в системі Aver Media, фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Nikon Viw 5.

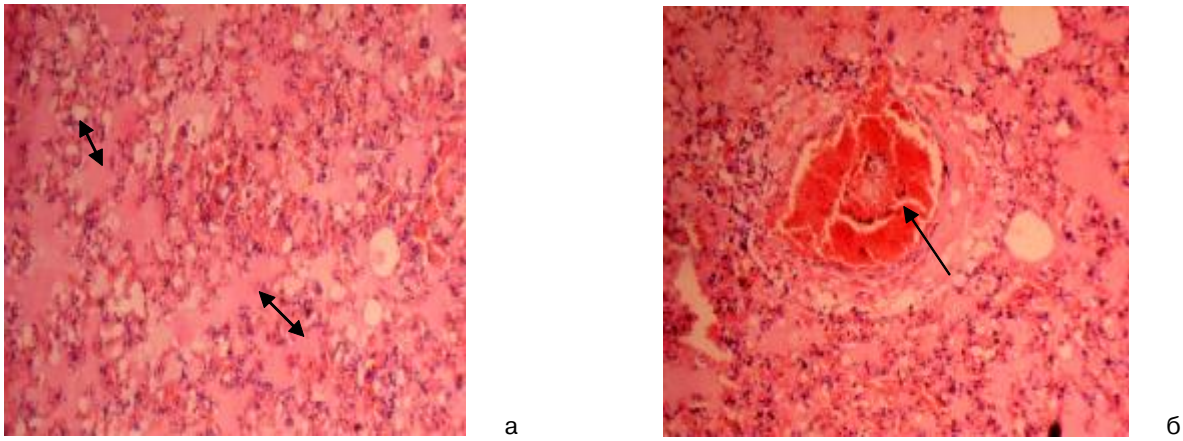
Результати дослідження обробляли статистично параметричними і непараметричними методами та непараметричними аналогами порівняння центральних тенденцій у декількох групах (аналог однофакторного аналізу – критерій Крускала-Уоліса, критерій Мана-Вітні з поправкою Бонферроні, двовибірковий критерій Колмогорова-Смірнова та критерій серій Вальда-Вольфовіца). Обробку даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 6.0 [13].

Результати й обговорення. У тварин інтактного контролю паренхіма респіраторного відділу легеневої тканини була з добре розвинутими альвеолярними ходами, альвеолярними мішечками та альвеолами, численими бронхіолами та дрібними бронхами. Альвеолярний рисунок не порушений, ознак альвеолярного набряку, проліферативних явищ в міжальвеолярних перегородках, розладів мікроциркуляції не відмічено. Лімфоцитарна реакція у стромі бронхіального дерева помірна. Стан епітелію бронхіол та дрібних бронхів відповідала нормі.

Внутрішньоочеревинне введення адреналіну викликає в легенях щурів контрольної групи альвеолярний набряк як у верхівкових, так і у прикореневих ділянках. Рідина, що містилася у порожнині альвеол, розтягувала та спотворювала їх контури, мала бліде еозинофільне забарвлення, великий домішок еритроцитів, а також невелику кількість ядерних клітин крові та злущених клітин альвеолярного епітелію. В альвеолах, по краях або всередині випоту, спостерігали пухирці з повітрям. Межа між альвеолами практично не визначалася внаслідок злиття між собою більшості альвеол. Міжальвеолярні перегородки мали вигляд безладного скупчення клітин. Місцями на фоні суцільного альвеолярного набряку спостерігали великі порожнини – це окремі альвеоли, які дуже розтягнуті внаслідок явищ гострої емфіземи, що настає одночасно з набряком легенів. Альвеолярний рисунок спотворений (рис. 1а). Набрякова рідина виявлялася навіть у просвіті деяких бронхіол. До неї примішані поодинокі злущені клітини епітелію. Легеневі судини різного калібру повнокровні. Навколо судин чітко визначалася світла зона набряку. Сполучнотканинні волокна розпушені, часті крововиливи. Відмічено плазматичне просякання судинної стінки (рис. 1б).

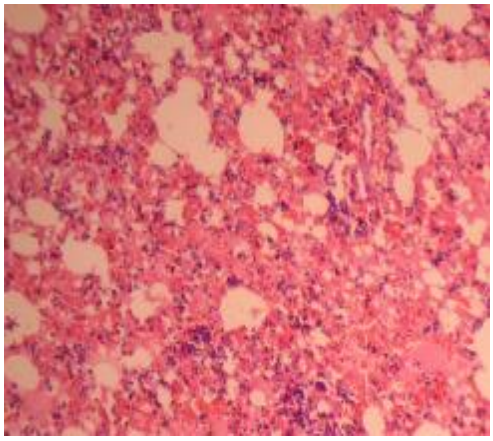
У щурів, які отримували індолінорен, на відміну від щурів контрольної патології, виразність альвеолярного набряку виразно зменшена. Набряк мав осередковий характер переважно у верхівках легенів. В цих зонах набрякова рідина не заповнювала цілком всю порожнину, а розміщувалася тільки пристінково. Альвеоли менш розтягнуті ніж у контролі.

В деяких альвеолах спостерігали не серозну, а геморагічну набрякову рідину. Міжальвеолярні перегородки потовщені, містять розширені повнокровні капіляри. Дихальна поверхня верхівок легень збільшена, ознаки гострої емфіземи менш виразні (рис. 2а). Прикореневі ділянки та вільні від набряку верхівкові зони зберігали типовий

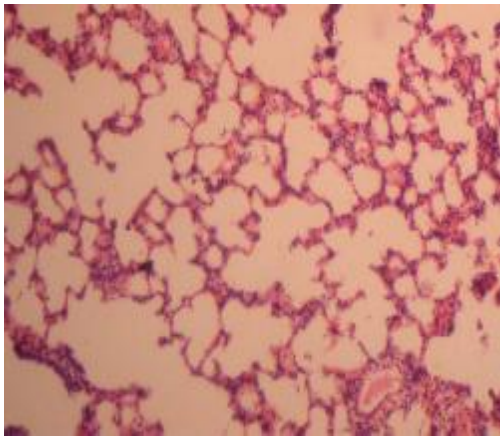


а б

Рис. 1. Респіраторний відділ легеневої тканини щура 2-ої групи: а – набрякова рідина у порожнині альвеол, міжальвеолярні перегородки зруйновані, легеневий рисунок спотворений; б – зона набряку навколо кровоносної судини. Гематоксилін-еозин. Х200.



а



б

Рис. 2. Респіраторний відділ легеневої паренхіми щура 3-ої групи: а – осередковий альвеолярний набряк у верхівковій зоні легенів. Гематоксилін-еозин. х250; б – відсутність альвеолярного набряку, збереження типової гістоархітектоніки у прикореневій ділянці легенів. Гематоксилін-еозин. х200.

альвеолярний рисунок (рис. 2б). Просвіт дрібних бронхів та бронхіол вільний, епітелій, що вистеляє їх стінку, не змінений. Стінки кровоносних судин у прикореневих ділянках не змінені, перивазально зон набряку не відмічено. У верхівкових ділянках навколо частини судин спостерігаються зони набряку, судинна стінка розпушена.

У щурів 4-ї групи, яким вводили препарат порівняння гіпотіазид, альвеолярний набряк також мав осередковий характер переважно у верхівкових ділянках легень. Набрякова рідина у альвеолах була з домішкою еритроцитів. У зруйнованих міжальвеолярних перегородках спостерігали крововиливи, що створювало вигляд суцільного "заливання" кров'ю цих ділянок (рис. 3). Виражена повнокровність капілярів у міжальвеолярних перегородках та дрібні крововиливи у порожнину деяких альвеол спостерігали у прикореневих зонах легень. Навколо кровоносних судин різного калібру зберігався виразний набряк перивазального простору з діапедезом еритроцитів. Судинна стінка іноді розпушена.

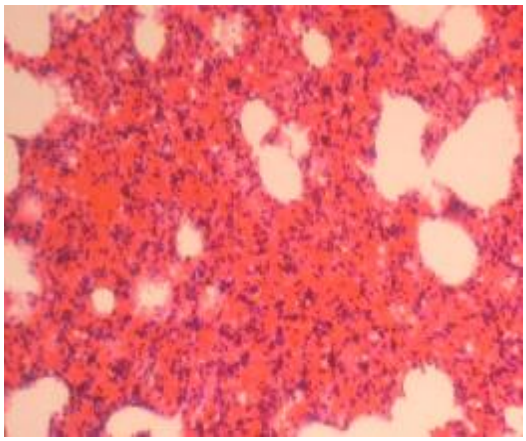


Рис. 3. Респіраторний відділ паренхіми верхівкової ділянки легенів щура 4-ої групи. Порожнини багатьох альвеол заповнені еритроцитами, міжальвеолярні перегородки зруйновані. Гематоксилін-еозин. Х200.

Для порівняння виразності протинабрякової дії була проведена напівкількісна оцінка стану легеневої тканини щурів різних груп експерименту (табл. 1). Аналіз результатів дослідження свідчить про ефективність індолінорену при експериментальному набряку легенів. Статистично вірогідної різниці між ефективністю індолінорену та препарату порівняння гіпотіазиду не відмічалося.

Висновок. Індолінорен знижує інтенсивність альвеолярного набряку легенів у 2 рази, зберігає нормальний альвеолярний рисунок респіраторного відділу легеневої паренхіми на території мікропрепарату, яка у 2 рази перевищує контрольну.

Таблиця 1. Напівкількісна оцінка стану легеневої тканини щурів, бали

Група експерименту	Ознаки	
	виразність альвеолярного набряку (Me[LQ; UQ])	виразність альвеолярного рисунка (Me[LQ; UQ])
Інтактний контроль	0,0 (0,0; 0,0)	4,0 (4,0; 4,0)
Контрольна патологія	4,0 (3,0; 4,0)*	0,0 (0,0; 1,0)*
Індолінорен	2,0 (1,0; 2,0)*/**	2,0 (2,0; 3,0)*/**
Гіпотіазид	1,0 (1,0; 2,0)*/**	2,0 (1,0; 2,0)*/**

Примітки: * – вірогідно щодо інтактного контролю; ** – вірогідно щодо контрольної патології; *** – вірогідно щодо препарату порівняння.

Перспективи подальших досліджень. Проведені експериментальні дослідження відносно ефективності індолінорену при експериментальному набряку легенів є теоретичним підґрунтям для подальшого фармакологічного вивчення і розробки нового способу лікування набряку легенів.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Сумин С. А. Неотложные состояния / Сергей Александрович Сумин. – Омск : МИА, 2006. – 800 с.

2. Шанин В. Ю. Патофизиология критиченских состояний / В. Ю. Шанин. – СПб. : Элби, 2003. – 435 с.

3. Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury / J. G. Laffey, R. P. Jankov, D. Engelberts et al. // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 2003. – Vol.168. – P. 1383–1390.

4. Laghi F. Disorders of the respiratory muscles/ F. Laghi, M.J. Tobin // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 10–48.

5. Matthay M. A. Novel molecular strategy to prevent pulmonary edema / M. A. Matthay, Y. Berthiaume // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 1671–1673.

6. Гриппи М.А. Патофизиология легких / Майкл А. Гриппи; – М. : Бином, Х. : МТК-книга, 2005. – 304 с.

7. Aminophylline treatment in meconium-induced acute lung injury in a rabbit model/ D. Mokra, J. Mokriy, Z. Tatarkova [et.al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 58, № 5 (1). – P. 399–407.

8. Невідкладна медична допомога: навч. посібник / під ред. Ф. С. Глумчера і В. Ф. Москаленка. – К. : Медицина, 2006. – 632 с.

9. Сернов Л. Н. // Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура– М. : Медицина, 2000. – С. 192.

10. Доклінічне дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – Київ : Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.

11. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Меркулов Г. А. – М. : Медицина, 1969. – 424 с.

12. Соколовский В. В. Гистохимические исследования в токсикологии / В. В. Соколовський. – Л. : Медицина, 1971. – 176 с.

13. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.

INDOLINOREN'S EFFECT ON MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF LUNG TISSUE AT EXPERIMENTAL HAEMODYNAMIC PULMONARY EDEMA

©A.Yu. Markina, T. I. Tiupka, Yu. B. Laryanovska, M. M. Nessonova

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. There are given the results of morphological study of lung tissue in experimental haemodynamic pulmonary edema on rats. It was established that the investigated substance indolinoren reduces the intensity of alveolar edema in 2 times in comparison with a control group.

KEY WORDS: indolinoren, haemodynamic pulmonary edema.

УДК 613.84-055.52:616.1-055.64]-091

ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ БАТЬКІВ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НАЩАДКІВ

©В. Д. Марковський, Г. І. Губіна-Вакулік, В. В. Гаргін, О. М. Плітень, М. С. Мирошниченко

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Робота присвячена вивченню впливу тютюнопаління матері, батька, обох батьків на стан серцево-судинної системи нащадків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тютюнопаління, серцево-судинна система, морфологія.

Вступ. Тютюнопаління залишається найпоширенішою шкідливою звичкою, що негативно впливає на організм людини [1]. За даними ВООЗ, Україна в абсолютних цифрах знаходиться на 17-му місці серед усіх країн по споживанню сигарет, що складає 1,5 % всіх сигарет у світі [2]. В Україні протягом останнього десятиріччя на тлі складних соціально-економічних реформ відбувається процес поширення тютюнопаління серед жінок і чоловіків, насамперед фертильного віку. Сьогодні в нашій країні курить кожен другий чоловік і кожна п'ята жінка. Аналіз літератури свідчить про негативний вплив тютюнопаління батьків на стан плода [1, 3]. Поряд з цим досі не з'ясовано вплив тютюнопаління батька, матері, обох батьків на стан серцево-судинної системи нащадків.

Мета дослідження – експериментальне виявлення особливостей морфофункціонального стану серця та механізмів ураження серця нащадків під впливом тютюнопаління батьків.

Матеріали і методи дослідження. Поставлений експеримент, в ході якого змонтована камера об'ємом 27 літрів. Щури лінії Вістар знаходилися в камері, яка протягом 5 хвилин заповнювалась тютюновим димом. Наступні 10 хвилин тварини також сиділи в камері та дихали тютюновим димом. Сформовано 4 батьківські групи: група «К» – контрольна (10 щурів); група «М» – щурими «курили» кожень день протягом місяця до зачаття, під час вагітності й годування нащадків (12 щурів); група «Б» – щури-батьки «курили» на протязі місяця до зачаття (10 щурів); група «МБ» – обидва батьки «курили» за вказаною вище схемою (14 щурів). У віці 2 місяців нащадки виведені з експерименту. Забій тварин-нащадків проводили відповідно до вимог евтаназії, вказаних в методичних рекомендаціях МОЗ України [4]. При виведенні тварин з експерименту вимірювали масу серця та тіла тварин. Морфологічну структуру серця тварин вивчали за допомогою таких методів, як забарвлення гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон. Ставилася імунопероксидазна реакція з МКА до каспази-3, індуцибельної (iNOS) та ендотеліальної (eNOS) фракцій синтази окису азоту (NO). Мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41» з наступною обробкою програмою «Olympus DP-soft version 3.1», за допомогою якої проводилося морфометричне дослідження. Отримані дані оброблялися статистичними методами з використанням варіаційного та альтернативного аналізів.

Результати й обговорення. При вимірюванні маси серця та тіла щурів, розрахунку відносної маси серця (ВМС) відмічено значне зменшення ВМС у групі «Б» (0,48±0,03%) і незначне зменшення даного показника в групі «МБ» (0,52±0,02%) і «М» (0,54±0,01%) у порівнянні з групою «К» (0,55±0,03%). Дані літератури свідчать про зменшення маси та розмірів плодів тварин та людини під впливом нікотину і тютюнопаління, що пояснюється більшістю авторів симпатоміметичним ефектом нікотину, зниженням матково-плацентарного кровообігу, транспорту кисню в крові матері та плода, недостатнім надходженням до плода поживних речовин, патологією розвитку плаценти [3]. Крім того, факт зменшення ВМС у нащадків, батьки яких курять, встановлений нами вперше.

При мікроскопічному дослідженні в серці у тварин основних груп виявляються морфологічні зміни, що варіюють за поширеністю та ступенем виразності. При забарвленні препаратів гематоксиліном і еозином виявляється гіпертрофія м'язових волокон, що неоднаково виражена в різних групах. Так, гіпертрофія кардіоміоцитів найбільш представлена в групі «МБ» і «М» і в меншому ступені в групі «Б». Отримані дані підтверджуються морфометричним методом дослідження при вимірюванні товщини кардіоміоцита (ТК), питомого об'єму кардіоміоцитів (ПОК). Так, ТК в групі «МБ» дорівнює $(12,4\pm0,59)\cdot10^{-6}$м, в групі «М» – $(12,00\pm0,7)\cdot10^{-6}$м, в групі «Б» – $(11,7\pm0,64)\cdot10^{-6}$м, що значно більше у порівнянні з групою «К» ($(10,21\pm0,51)\cdot10^{-6}$м). Відмічається збільшення показників ПОК в серцях у нащадків, батьки яких курять, у порівнянні з групою «К» (в групі «К» – (78,4±0,1) %, в групі «М» – (84,75±0,14) %, «Б» –

(84,6±0,45) %, «МБ» – (88±0,12) %). У всіх тварин основних груп в серці виявляється осередкова хвилеподібна деформація м'язових волокон, що розцінюється як ознака гіпоксичного ушкодження. Поширеність хвилеподібної деформації різна – від одиничних м'язових волокон (в групі «Б») і окремих їх груп (в групі «М») до залучення в процес великих ділянок міокарда (в групі «МБ»).

Як відомо, екстремальні умови, і зокрема тютюнопаління, викликають адаптаційні реакції, що характеризуються особливим гормональним тлом і структурно-функціональними змінами основних тканинних систем і органів [5]. З нашої точки зору, тютюнопаління батьків є стресогенним фактором для всього організму плода, і зокрема для серцево-судинної системи, що веде до розвитку контрактурних змін кардіоміоцитів у досліджуваних нами групах. Так, відмічаються контрактурні зміни кардіоміоцитів I ступеня тяжкості, найкраще виражені в групі «МБ» і «М» (переважно у щурів жіночої статі) у порівнянні з групою «Б» (переважно у щурів чоловічої статі).

Тютюнопаління вважається одним із факторів, здатних індукувати запальний процес як в паренхімі, так і в стромі органа. Доведено, що куріння викликає зростання маркерів запалення: прозапальних цитокінів, фібриногену, С-реактивного білка [2]. Літературні дані допомагають пояснити наявність в досліджуваних зразках лімфогістіоцитарної інфільтрації, що складається з поодиноких клітин, як у периваскулярному просторі, так і місцево між м'язовими волокнами. Наявність запальної інфільтрації відмічена в усіх групах, але у більшому ступені в групі «МБ».

При дослідженні судин відмічається гіпертрофія гладком'язових елементів, що веде до стовщення їхньої стінки, що, з одного боку, можна розглядати як внутрішньоутробно сформовану схильність до судинного спазму внаслідок батьківського тютюнопаління, з іншого боку, як ознаки ремоделювання. Судини мікроциркуляторного русла в міокарді тварин перебувають як у стані парезу, так і у стані спазму в результаті безпосереднього впливу нікотину на стінку судин. Підтвердження того, що нікотин викликає судинозвужувальний ефект, наведено в ряді досліджень. Так, за допомогою інтракоронарного ультразвукового дослідження виявлено зв'язок між тютюнопалінням і порушеною ендотелійзалежною вазодилатацією [6]. В нашому ж дослідженні схильність до спазму артеріол виявлена у нащадків, батьких яких курять, тобто у осіб, які самі не курять. Відмічається нерівномірне повнокрів'я судин з наявністю незначних дрібних діапедезних крововиливів. В артеріолах переважно в групі «МБ» відзначається набрякання ендотелію, збільшення числа клітинних елементів у стінці судин. Подібні проліферативні зміни в стінках судин серця описані при хронічному алкоголізмі та розцінювалися авторами як «алкогольний васкуліт» [2].

Оскільки у фізіологічних умовах ендотелій судин забезпечує підтримку балансу між вазодилататорними та вазоконстрикторними факторами [7], токсичний вплив нікотину викликає порушення рівноваги цих механізмів у бік посилення других. При постановці пероксидазної реакції з МКА до eNOS і iNOS, відзначається пригнічення eNOS на тлі активації iNOS. Дана закономірність виявляється у всіх групах, але найбільш виражена в групах «МБ» і «М». Відомо, що активація iNOS характерна для ушкодженого міокарда, де її експресія сприяє індукції апоптозу [7].

При вивченні інтенсивності вираженості апоптозу в міокарді досліджуваних тварин відзначається різна кількість клітин з позитивною реакцією на каспазу-3: найбільша кількість таких клітин у групі «МБ», а найменша – у групі «Б» у порівнянні з групою «К».

Відмічено посилення сполучнотканинного компонента в міокарді щурів основних груп, що добре виявляється при забарвленні мікропрепаратів пікрофуксином за Ван-Гізон. Якщо в групі «Б» відзначаються ніжні, тонкі волокна сполучної тканини як у периваскулярному просторі, так і між м'язовими волокнами, то в групі «М» і «МБ» крім цих змін визначаються як тяжі сполучної тканини, що заміщають м'язове волокно, так і поодинокі локуси, де звиті й стоншені м'язові волокна заміщуються сполучною тканиною з елементами трансформації в рубцеву. Вищезазначені дані підтверджуються розрахунком питомого об'єму сполучної тканини (ПОСТ) в серці щурів. Так, в групі «К» ПОСТ становить (4,8±0,02) %, в групі «М» – (7,1±0,07) %, «Б» – (6,02±0,09) %, «МБ» – (7,38±0,14) %. На наш погляд, збільшення ПОСТ в серці нащадків, батьки яких курять, можна пояснити, по-перше, тим, що виникаюча гіпоксія в міокарді у щурів основних груп активує фібробласти, в результаті чого активізується колагеногенез; по-друге, виявлене нами порушення обміну NO крім змін у регуляції судинного тонусу, сприяє індукуванню проліферативних процесів сполучної тканини як у кардіоміоцитах, так і в стінці судин.

Таким чином, у дітей при батьківському тютюнопалінні в різних сімейних ситуаціях виникають умови для формування комплексу морфофункціональних змін у серці. На сучасному етапі існують деякі теорії, що пояснюють кардіотоксичний ефект нікотину. Ряд учених вказують на те, що нікотин викликає оксидативний стрес, порушення метаболізму іонів кальцію, пошкодження мітохондрій, активацію симпатоадреналової системи, порушен-

ня структури ДНК, експресію кардіальних генів, апоптоз кардіоміоцитів. Інші вчені схиляються до того, що нікотин чинить пряму токсичну дію на серце на субклітинному рівні, інгібує на різних етапах процеси окиснення в клітинах, утворення енергії, зменшуючи дихальну функцію мітохондрій, створюючи несприятливу енергетичну ситуацію в міокарді, що приводить до морфологічних змін [2].

Виявлені морфофункціональні зміни у серці нащадків під впливом тютюнопаління матері, батька, обох батьків обумовлені багатьма шляхами дії нікотину. При тютюнопалінні матері під час вагітності дія нікотину та інших компонентів диму на плід пояснюється їх проникненням через фетоплацентарну систему, а під час годування – переходом до новонародженого з молоком матері. За даними літератури відомо, що вже під час першої затяжки нікотин, окис вуглецю, бензпірен потрапляють до організму вагітної та миттєво проникають через плаценту до плоду [3]. При цьому концентрація цих речовин в організмі дитини набагато вища, ніж у крові матері. Через 5 секунд після вдихання тютюнового диму матір'ю, порушуються матково-плацентарний кровообіг, скоротлива функція матки, виникає спазм судин плаценти, обмежується надходження поживних речовин та кисню до плода. Уже через 5 хвилин нікотин виявляється у тканинах та органах плода. Проникаючи через плаценту, він чинить прямий токсичний вплив на плід. Нікотин сприяє підвищенню проникності плацентарного бар'єру, тим самим посилюючи негативний вплив на плід біологічно активних токсичних речовин, що утворюються в організмі матері під час куріння [6].

У великій кількості публікацій показано, що організм найбільш чутливий до різних впливів на протязі раннього розвитку [8]. Ці впливи приводять до тривалих змін в структурі і функції органів і систем організму. Доведено, що основним молекулярним механізмом онтогенетичного програмування є епігенетичні модифікації, що включають зміни в генетичній експресії, які не супроводжуються змінами структури ДНК. Здійснюють епігенетичний вплив на генну експресію процеси, що впливають на ступінь конденсації хроматину. Відомо, що навіть дієта вагітної, прийом нею різних лікарських препаратів може привести до епігенетичних змін нащадків [9]. В деяких зарубіжних дослідженнях до епігенетичних факторів відносять тютюнопаління [9]. Доведено, що нікотину характерні генорегуляторні властивості. Нікотин, поглинаючись легенями, поступає в кров і перетворюється у важливий фактор епігенетичної регуляції. Вплив такого епігенетичного фактора відіграє значну роль в розвитку захворювань, схильність до яких може передаватися з покоління в покоління [8]. З нашої точки зору, за допомогою вищевказаного механізму можна пояснити виявлені нами морфофункціональні зміни в серці нащадків при тютюнопалінні одного батька, вплив тютюнопаління батька на стан серцево-судинної системи нащадків при палінні обох батьків.

Висновки. 1. При тютюнопалінні матері, батька, обох батьків у серцевому м'язі нащадків відзначаються морфофункціональні зміни, ступінь вираженості яких залежить від того, хто з членів сім'ї курить – мати, батько, обидва батьки. Встановлено, що найбільші зміни відмічаються в групі «МБ» і «М» і менш виражені в групі «Б».

2. У дітей, батьки яких курять, є морфофункціональні передумови для розвитку синдрому серцево-судинної дизадаптації при народженні, та виникнення різної патології з боку серцево-судинної системи в майбутньому.

Перспективою подальших досліджень є вивчення особливостей функціонування серцево-судинної системи при тютюнопалінні батьків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Красовський К. С. Глобальна тютюнова епідемія і протистояння їй в Україні / К. С. Красовський, Т. І. Андреєва // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2008. – № 4. – С. 66–70.

2. Фадеенко Г. Д. Курение как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов / Г. Д. Фадеенко, С. В. Виноградова // Серце і судини. – 2006. – № 2. – С. 99–104.

3. Мирович Д. Ю. Курение и беременность / Д. Ю. Мирович, Е. Д. Мирович // Вопросы охраны материнства и детства. – 1982. – № 7. – С. 72–74.

4. Матвієнко А. В. Морфологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів: методичні рекомендації / А. В. Матвієнко, Л. В. Степанова. – К., 2001. – 19 с.

5. Непомнящих Л. М. Структурная реорганизация миокарда при экстремальных экологических воздействиях / Л. М. Непомнящих // Морфология и экологические факторы. – 1997. – № 6. – С. 18–24.

6. Шульцев Г. П. Системные эффекты курения / Г. П. Шульцев, А. Н. Висин // Клиническая медицина. – 1991. – № 11. – С. 19–23.

7. Охотин В. Е. Значение нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтаз в гистофизиологии сердечной мышцы / В. Е. Охотин, А. В. Шуклин // Морфология. – 2006. – № 1. – С. 7–17.

8. Вайсерман А. М. Эпигенетические болезни адаптации / А. М. Вайсерман // Епігенетичні хвороби: міжнар. наук.-практ. конф., 2–3 черв. 2011 р. : матеріали конф. – Х., 2011. – С. 195.

9. Жадан И. А. Подходы к изучению эпигенетического воздействия внутриутробных инфекций / И. А. Жадан // Епігенетичні хвороби: міжнар. наук.-практ. конф., 2–3 черв. 2011 р. : матеріали конф. – Х., 2011. – С. 146–149.

INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING OF PARENTS ON THE STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM OF DESCENDANTS

©V. D. Markovskyi, H. I. Hubina-Vakulik, V. V. Harhin, O. M. Pliten, M. S. Myroshnychenko

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. This paper is dedicated to the study of influence of tobacco smoking of mother, father, both parents on the state of cardiovascular system of descendants.

KEY WORDS: tobacco smoking, cardiovascular system, morphology.

УДК 547.854.6:616.379-008.64-039:547.42]-092.9

ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ 40 % СПИРТОВОЇ НАСТОЙКИ ШОВКОВИЦІ В УМОВАХ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

©І. І. Медвідь, Л. С. Фіра

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Проведено дослідження гіпоглікемічної дії 40 % спиртової настойки з листя шовковиці чорної на моделі алоксанового цукрового діабету. Як препарат порівняння використали "Арфазетин" – рослинний лікарський засіб з цукрознижувальною активністю. Доведена здатність настойки шовковиці стримувати пошкодження панкреатичних β-клітин, покращувати засвоюваність глюкози клітинами та тканинами щурів, тобто знижувати толерантність до глюкози.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: настойка шовковиці, цукровий діабет, алоксан, гіпоглікемічна дія.

Вступ. Цукровий діабет є надзвичайно поширеним захворюванням у світі та однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я в багатьох країнах. Встановлено, що під впливом фітопрепаратів відновлюються β-клітини острівців Лангерганса, вони нормалізують вторинні порушення обміну речовин в цілому, а також гормонів, зокрема, забезпечується профілактика ускладнень з боку сітківки очей, печінки, серцево-судинної системи, нервової, опорно-рухової та інших систем організму хворого [1, 2].

В раніше проведених дослідженнях нами встановлено, що потенційним цукрознижувальним засобом при одноразовому та тривалому введенні може бути 40 % спиртова настойка шовковиці (СНШ), яка має перевагу над єдиним рослинним лікарським засобом з доведеною цуркознижувальною активністю при цукровому діабеті II типу, зареєстрованим та дозволеним до застосування в Україні – збором "Арфазетин", в середньому в 2,5 раза. Зважаючи на це, доцільним було дослідити вплив 40 % СНШ та референс-препарату збору "Арфазетин" на перебіг алоксанового діабету у щурів, який є інсулінзалежною формою цукрового діабету у лабораторних тварин і за патогенезом близький до ЦД 1-го типу у людини. Токсичний ефект алоксану проявляється протягом перших хвилин після введення, виразна інсулінова недостатність – через кілька днів [3].

Мета дослідження – дослідити вплив 40 % СНШ та референсного збору «Арфазетин» на перебіг алоксанового цукрового діабету (АЦД) у щурів при превентивно-лікувальному введенні: протягом 14 діб до та протягом 14 діб після маніфестації АЦД.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальних тварин рандомізували по групах та зважували: 1 – інтактний контроль (ІК) (питна вода в еквівалентній кількості) – 8 тварин; 2 – контрольна патологія (КП) (питна вода в еквівалентній кількості) – 16 тварин; 3 – дослідна група (40 % спиртової настойки шовковиці) – 10 тварин; 4 – дослідна група (настій збору "Арфазетин") – 10 тварин. Зазначеним групам тварин щодня протягом 14 діб вводили внутрішньошлунково еквівалентну кількість питної води (групи ІК та КП), 40 % СНШ (3-тя дослідна) в дозі 0,2 мл/кг, настій збору „Арфазетин" (4-а дослідна) в дозі 24 мл/кг.

Значення дози 40 % СНШ обрано та розраховано з тих міркувань, що такі настойки звичайно призначаються пацієнтам по 40-60 крапель тричі на день, отже максимальна добова доза складає 180 крапель або 3 мл (50-60 крапель спиртової настойки=1 мл) на людину середньою вагою 70 кг. Отже, добова терапевтична доза для людини складає 0,04 мл/кг. Використовуючи коефіцієнти видової чутливості Риболовлєва Ю. Р. та його метод перерахунку дози для людини на дозу для щура [4]: 0,04мл/кг /0,45=Хмл/кг/1,89, визначили, що умовнотерапевтична доза для щура становить 0,2 мл/кг.

Значення дози настою збору «Арфазетин» (виробник – ЗАТ „Ліктрави", м. Житомир) для щурів 24 мл/кг визначено як наведено для настойок (див. вище) та спираючись на інструкцію до застосування, коефіцієнти видової чутливості та метод перерахунку терапевтичної дози для людини на дозу для щура за Риболовлєвим Ю. Р. (терапевтична доза настою для людини середньою вагою 70 кг складає на день 300-400 мл/70кг = 5,7мл/кг, далі: 5,7/0,45=Х/1,89=24 мл/кг) [4, 5].

На 15-ту добу після 18-годинного голодування з метою маніфестації цукрового діабету тваринам 2-ї та 4-ї груп вводили одноразово підшкірно алоксан в дозі 150 мг/кг. Дослідним щурам 3-ї та 4-ї груп продовжували вводити досліджувані препарати протягом 14 діб. З моменту маніфестації АЦД у тварин всіх 4-х груп визначали виживання у (%), динаміку маси тіла та вмісту глюкози у крові на 3-тю, 7-му, 11-ту та 14-ту доби. На 14-ту добу після маніфестації АЦД перед останнім введенням препаратів після 18-годинного голодування у тварин з хвостової вени забирали порцію крові для визначення вихідного базального рівня глюкози. Через 1 годину після введення препаратів прово-

дили внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВОТТГ) [3, 6]: всім щурам вводили внутрішньоочеревинно розчин глюкози в дозі 3 г/кг. У всіх тварин з хвостової вени забирали порції крові для визначення рівня глюкози через 15 хв, 30, 60 та 120 хвилин після її введення. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозоксидазним методом [7]. Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми Statistica 6.0 [8, 9]. Можливу цуркознижувальну дію визначали за здатністю препаратів, що вивчаються, достовірно, порівняно з контрольною групою, знижувати рівень глюкози в крові, та виражали у %.

Результати й обговорення. Аналіз отриманих результатів показав, що одноразове введення алоксану щурам призводить до розвитку симптомів цукрового діабету: в'ялості, спраги, поліурії, сухості шерсті, втрати ваги та вираженої гіперглікемії. Так, в групі тварин КП виживаність становила на 3-тю добу – 62,5 %, на 7-му – 56,25 % на 11-ту та 14-ту доби – 50 % (табл. 1), що відповідає методичним рекомендаціям та даним літератури [7, 8]. Втрата ваги тваринами групи КП була достовірною в порівнянні з групою ІК і складала на 3-тю добу – 16 %, на 7-му – 18 %, на 11-ту – 21 % і на 14-ту – 29 % (табл. 1).

Виражена гіперглікемія у щурів групи КП зберігалася протягом всього експерименту, про що свідчить рівень глюкози в їх крові, який був вірогідно вищий за такий групи ІК: на 3-тю добу – в 4,9 раза, на 7-му – в 4 рази, на 11-ту – в 3 рази і на 14-ту – в 2 рази (табл. 2).

Превентивно-лікувальне введення 40 % СНШ та референсного збору «Арфазетин» запобігало та уповільнювало розвиток АЦД та сприяло покращенню функціонального стану дослідних тварин. Про це свідчить зменшення, порівняно з групою КП, вираженості клінічних симптомів АЦД (в'ялості, спраги, поліурії, сухості шерсті), в тому числі гіперглікемії, підвищення виживання тварин і зменшення ними втрати ваги (табл. 1). Останнє також вказує на покращення трофічних та обмінних процесів у тварин з АЦД. Так, на відміну від групи КП, загибель тварин, яким вводили 40 % СНШ починалася на 11-ту добу, збір «Арфазетин» – на 3-тю (табл. 1). На 14-ту добу виживання щурів, яким уводили 40 % СНШ, склала 80 %, а щурів, яким уводили збір «Арфазетин» – 70 % (КП – 50 %) (табл. 1). Аналіз динаміки маси тіла тварин показав, що превентивно-лікувальне введення 40 % СНШ та референсного збору «Арфазетин» припиняло втрату ваги щурами, порівняно з тваринами груп ІК та КП: маса тіла тварин, яким вводили 40 % СНШ, була на рівні такої групи ІК протягом всього досліду і на 11-ту та 14-ту добу вірогідно вища за масу тіла щурів групи КП на 13% та 21% відповідно, у той час як маса тіла щурів, яким вводили збір «Арфазетин», була на рівні групи ІК протягом 11-ти діб, а на 14-ту добу – вірогідно знизилась на 17 %, що, разом з

Таблиця 1. Вплив настойки шовковиці 40 % та препарату порівняння збору «Арфазетин» на функціональний стан щурів в умовах АЦД

Показники	Умови досліду			
	інтактний контроль (ІК)	контрольна патологія (КП)	40 % СНШ, 0,2 мл/кг	збір "Арфазетин", 24 мл/кг
Вихідні дані				
К-сть тварин	8	16	10	10
Маса тіла, г	218,75±5,65	204,06±4,50	207,00±6,96	216,00±5,62
3 доба				
К-сть тварин	8	10	10	9
Виживання,%	100	62,5	100	90
Маса тіла, г	226,25±6,03	190,50±6,73*	204,00±8,23	207,22±7,12
7 доба				
К-сть тварин	8	9	10	9
Виживання,%	100	56,25	100	90
Маса тіла, г	225,00±4,72	185,00±9,68*	201,00±7,77	212,22±5,84**
11 доба				
К-сть тварин	8	8	9	8
Виживання,%	100	50	90	80
Маса тіла, г	226,87±5,82	179,37±6,91*	203,89±10,33**	211,25±8,17**
14 доба				
Кіл-ть тварин	8	8	8	7
Виживаність,%	100	50	80	70
Маса тіла, г	231,25±6,03	170,00±6,61*	205,00±13,63**	189,29±10,20*

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірне щодо групи ІК, $p \leq 0,05$; 2. ** – відхилення показника достовірне щодо групи КП, $p \leq 0,05$.

показниками виживання, вказує на переваги 40 % СНШ над препаратом порівняння «Арфазетином» (табл. 1). Аналіз динаміки базального рівня глюкози в крові дослідних щурів з АЦД свідчить про те, що 40 % СНШ та референсний збір «Арфазетин» при превентивно-лікувальному введенні однаково достовірно відносно групи КП сприяють зниженню гіперглікемії в середньому на 26 %, але значення залишаються достовірно вищими за такі групи ІК у 1,5-3 рази (табл. 2).

В умовах ВОТТГ (табл. 3), який проводили на 14-ту добу після маніфестації АЦД, вуглеводне навантаження призводило до розвитку вираженої гіперглікемії у тварин всіх дослідних груп на 15-й хвилині тесту, при цьому рівень глюкози в їх крові перевищував вихідний в середньому в 2 рази і був достовірно вищий, порівняно з групою ІК у тварин з АЦД, у 1,5-2 рази. Далі у щурів групи ІК рівень глюкози знижувався до вихідного, починаючи з 60-ї хвилини тесту. У тварин з АЦД теж відбувалося зниження рівня глюкози, але гіперглікемія, характерна для АЦД, зберігалася. Так, рівень глюкози був достовірно вищий відносно групи ІК на 30-ту, 60-ту та 120-ту хвилину тесту в групі тварин КП – у 2,4 ; 2,6 та 2,7 раза відповідно, в групі 40% СНШ – у 1,8; 1,9 та 2 рази відповідно, в групі збору «Арфазетин» – у 2; 2 та 2,1 раза відповідно.

Вираженість гіпоглікемічної дії в умовах ВОТТГ 40 % СНШ та референсного збору «Арфазетин» була однаковою на рівні 25,5 % та 22 % відповідно, що дозволяє оцінити її як помірну. Останнє свідчить про те, що під впливом 40 % СНШ та референсного збору «Арфазетин» відбувається помірне зниження толерантності до глюкози у тварин з АЦД, тобто препарати, що вивчаються, покращують засвоюваність глюкози клітинами та тканинами щурів з АЦД, що і сприяє зниженню її рівня в крові.

Висновки. Таким чином, аналіз отриманих результатів дослідження впливу превентивно-ліку-

Таблиця 2. Вплив настойки шовковиці 40 % та препарату порівняння збору «Арфазетин» на динаміку базального рівня глюкози в крові щурів в умовах алоксанового діабету

Показники	Умови досліду			
	інтактний контроль (ІК)	контрольна патологія (КП)	40 % СНШ, 0,2 мл/кг	збір "Арфазетин", 24 мл/кг
3 доба				
Вміст глюкози, ммоль/л	0,97±0,04	4,74±0,51*	3,28±0,39*/**	3,63±0,46*/**
Гіпоглікемічна дія, %	–	–	30,80	23,42
7 доба				
Вміст глюкози, ммоль/л	1,01±0,08	4,02±0,06*	3,05±0,14*/**	3,05±0,12*/**
Гіпоглікемічна дія, %	–	–	24,13	24,13
11 доба				
Вміст глюкози, ммоль/л	1,02±0,07	3,01±0,13*	2,25±0,16*/**	2,16±0,19*/**
Гіпоглікемічна дія, %	–	–	25,25	28,24
14 доба				
Вміст глюкози, ммоль/л	0,97±0,05	2,01±0,06*	1,43±0,09*/**	1,54±0,11*/**
Гіпоглікемічна дія, %	–	–	28,86	23,38

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірне щодо групи ІК, p≤0,05; 2. ** – відхилення показника достовірне щодо групи КП, p≤0,05.

Таблиця 3. Вплив 40 % настойки шовковиці та препарату порівняння збору «Арфазетин» на динаміку рівня глюкози в крові щурів в умовах ВТТГ на тлі алоксанового діабету

Групи тварин	Динаміка вмісту глюкози (С, ммоль/л) та гіпоглікемічної дії (%)									
	вихідні дані		15 хв		30 хв		60 хв		120 хв	
	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%	С, ммоль/л	%
Інтактний контроль (ІК)	0,97±0,05	–	1,95±0,09	–	1,25±0,06	–	1,03±0,04	–	0,98±0,04	–
Контрольна патологія (КП)	2,01±0,06*	–	4,05±0,13*	–	3,02±0,09*	–	2,70±0,09*	–	2,61±0,09*	–
40 % СНШ, 0,2 мл/кг	1,43±0,09*/**	28,86	2,89±0,16*/**	28,64	2,23±0,16*/**	26,16	1,93±0,12*/**	28,52	1,95±0,13*/**	25,29
Збір "Арфазетин", 24 мл/кг	1,54±0,11*/**	23,38	3,07±0,21*/**	28,77	2,52±0,15*/**	13,58	2,09±0,17*/**	23,70	2,02±0,16*/**	22,22

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірне щодо групи ІК, p≤0,05; 2. ** – відхилення показника достовірне щодо групи КП, p≤0,05.

вального введення 40 % спиртової настойки шовковиці та референсного збору «Арфазетин» на перебіг алоксанового інсулінзалежного цукрового діабету у щурів, подібного до цукрового діабету I типу у людини, свідчить про їх здатність стримувати пошкодження панкреатичних β-клітин, покращувати засвоюваність глюкози клітинами та тканинами щурів, тобто знижувати толерантність до глюкози, та таким чином проявляти помірну гіпоглікемічну дію. Перевага 40 % спиртової настойки шовковиці над єдиним рослинним лікарським засобом з доведеною цуркознижувальною активністю, зареєстрованим та дозволеним до застосування в Україні, збором „Арфазетин", полягає в більш вираженому впливові на загальнотрофічні процеси в організмі щурів з АЦД, що проявляється в збільшенні на 10 % виживання та зниженні на 9 % втрати маси тіла (табл.1). Отже, вищевикладене дає можливість рекомендувати застосування 40 % спиртової настойки шовковиці у комплексному лікуванні ЦД I типу для покращення засвоюваності глюкози, зниження толерантності до неї та для запобігання розвитку гіперглікемії.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження дають змогу запропонувати використання 40 % спиртової настойки шовковиці в клінічній практиці для лікування цукрового діабету 1-го типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Евдокимова О. В. Средства растительного происхождения в терапии сахарного диабета / О. В. Евдокимова // Новая аптека. Журнал для руководителя и специалиста первого стола. – 2005. – № 6. – С. 44–45.

2. Новіков В. П. Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету (огляд літератури) / В. П. Новіков, Р. Г. Конечна, Н. Є. Стадницька // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 3. – С. 9–14.

3. Полторак В. В. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / В. В. Полторак, Н. І. Горбенко // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – Київ, 2001. – С. 396–408.

4. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

5. КОМПЕНДИУМ 2010 – лекарственные препараты / Под редакцией В. Н. Коваленко, А. П. Викторова // http://www.compendium.com.ua/info/8157/zao-lektravy-/arfazetin.

6. Побеленський О. М. Експериментальне обґрунтування ефективності ксенотрансплантації кріоконсервованих культур мікрофрагментів острівцевої тканини підшлункової залози при цукровому діабеті // Вісн. Харк. нац. ун-ту. – 2004. – № 614. Серія «Медицина» (Вип. 7). – С. 7–11.

7. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова / Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. [и др.] – М. : Медицина, 1987. – С. 122; 179–180.

8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – 2001. – 320 с.

9. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн. : Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000.– С. 349–354.

INVESTIGATION OF THE HYPOGLYCEMIC ACTION OF 40% MULBERRY ALCOHOL TINCTURE IN THE CONDITIONS OF ALLOXAN DIABETES IN RATS

©I. I. Medvid, L. S. Fira

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Investigation of the hypoglycemic action of 40% alcohol tincture of the black mulberry leaves on the model of alloxan diabetes is conducted. As a preparation for comparison "Arfazetine" was chosen – a herbal remedy with hypoglycemic activity. Ability of the mulberry tincture to constrain damage of the pancreatic β-cells, improve digestibility of glucose by cells and tissues of rats and, because of this, reduce glucose toleramce is proved.

KEY WORDS: mulberry tincture, diabetes mellitus, alloxan, hypoglycemic action.

УДК 616.24-002-092.9-085.274-078.75

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ У ПЕРИФЕРІЙНІЙ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРІАЗОЛІНОМ

©С. І. Нестерук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. В роботі вивчалося значення неспецифічних факторів захисту організму, які супроводжуються зростанням вмісту фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) та тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тесту) в крові при експериментальній пневмонії в умовах стресу та коригуючу дію на ці показники тіотріазоліну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальна пневмонія, іммобілізаційний стрес, тест відновлення нітросинього тетразолію, фагоцитарна активність лейкоцитів, тіотріазолін.

Вступ. Однією з найважливіших і водночас найскладніших проблем сучасної медичної науки є дослідження патогенетичних механізмів розвитку, діагностики та лікування пневмонії. Як відомо, захворювання посідає 4 місце серед причин смертності. Щороку зростає резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, незважаючи на впровадження в практику найновіших препаратів. Питання патогенетичної терапії пневмонії залишаються не до кінця з'ясованими. З цим захворюванням зустрічаються як фтизіатри, терапевти, педіатри, сімейні лікарі, так і хірурги, реаніматологи та невропатологи, оскільки воно може бути тяжким ускладненням багатьох хвороб, травм і оперативних втручань [1, 2, 3].

Усе це свідчить про необхідність проведення глибоких наукових досліджень при вивченні патогенезу хвороби, зокрема ролі окремих неспецифічних факторів захисту організму при пневмонії, особливо в умовах іммобілізаційного стресу та впливу антиоксиданта тіотріазоліну з метою розробки нових ефективних засобів лікування.

Мета роботи – вивчення фагоцитарної активності лейкоцитів, НСТ-тесту у крові мурчаків у динаміці розвитку експериментальної пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу та корекція їх порушень тіотріазоліном.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 120 мурчаків (самців), масою 300-350 г, поділених на 8 дослідних груп, по 15 тварин у кожній.

1 група – інтактні тварини (контроль); 2, 3, 4 групи – експериментальна пневмонія (3 – година; 1; 6 доби) до лікування тіотріазоліном.

5, 6, 7 групи – експериментальна пневмонія в умовах іммобілізаційного стресу (3 – година; 1; 6 доби) до лікування тіотріазоліном.

8 група – експериментальна пневмонія в умовах іммобілізаційного стресу (6-а доба від моменту зараження) після лікування тіотріазоліном, який вводився внутрішньом'язово в задню лапку тварин в дозі 100 мг/кг один раз на добу протягом 10 днів.

Експериментальну пневмонію (ЕП) відтворювали шляхом інтраназального зараження тварин культурою Staphylococus aureus за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова, С. А. Степанова [4], іммобілізаційний стрес моделювали за методом Сельє [5]. Потім тварин декапітували і визначали у крові НСТ-тест за методом М. Е. Віксмана, А. Н. Маянського [6], фагоцитарну активність лейкоцитів (ФАЛ) за В. М. Надрагою [7]. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985). Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати й обговорення. Під час досліджень проводилась оцінка окремих показників неспецифічної реактивності організму в динаміці розвитку пневмонії, яка відіграє важливу роль в протиінфекційному захисті, зокрема, з'ясували зміни фагоцитарної активності лейкоцитів, НСТ-тесту у периферійній крові при пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу до та після застосування препарату тіотріазоліну.

Спочатку, на 3 годину експериментальної пневмонії, спостерігається підвищення фагоцитарного індексу (ФІ) і фагоцитарного числа (ФЧ) в крові відповідно на 13,8 % і 27,7 % і з паралельним збільшенням показників НСТ-тесту після стимуляції на 33,1 % в порівнянні з контролем, що свідчить про активацію процесів метаболізму нейтрофільних гранулоцитів та включення неспецифічних механізмів захисту організму (табл. 1).

Дослідження ФАЛ через добу показало і надалі зростання показників рівня ФІ на 19,6 %; ФЧ на 46,4 %, тоді як НСТ-тест зріс на 41,6 % відносно інтактних тварин. Потрібно зазначити, що показники ФАЛ були вищими, ніж сам НСТ-тест при ЕП. Одержані результати говорять про те, що в ранній період розвитку захворювання (3-тя година і 1-ша доба) на клітинному рівні організму включаються неспецифічні механізми імунологічного захисту.

Пізніше, на 6-ту добу ЕП, ці показники продовжують змінюватися відносно інтактних тварин у цьому ж напрямку: в крові вміст ФІ перевищував контрольні величини здорових мурчаків на 37,1 %, ФЧ на 78,5 %, НСТ-тест на 69,0 %, що дає змогу стверджувати як про активацію метаболічних процесів в клітинах, так і про їх ушкодження внаслідок антигенного перевантаження (табл. 1).

За умови поєднання двох патологічних процесів – експериментальної пневмонії та іммобілізаційного стресу – вже через 3 год встановлено зростання показників ФАЛ (ФІ зріс на 20,2 %, ФЧ на 62,1 %), НСТ-тест на 39,0 %, порівняно з контролем. Це дає змогу висловити думку про те, що дані показники є досить чутливими індикаторами запального процесу в легенях.

Через 1 добу при пневмонії та наявності іммобілізаційного стресу виявлено подальше збільшення величин ФІ на 24,7 %, ФЧ на 75,9 %, НСТ-тесту на 45,2 %, порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про значну активацію процесів неспецифічної реактивності організму при даній експериментальній моделі хвороби.

На 6 добу ЕП в умовах іммобілізаційного стресу встановлено, що вміст ФІ підвищився на 41,5 %, ФЧ на 101,5 %, НСТ-тест на 76,0 % щодо рівня показників інтактних мурчаків. Таким чином, вивчення фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу та НСТ-тесту в периферичній крові при ЕП показало зростання їх рівня, що дозволяє зробити висновок про активізацію фагоцитарної активності лейкоцитів, а в умовах іммобілізаційного стресу ці показники набули ще вищих величин.

Особливої уваги заслуговують дослідження, які присвячені вивченню впливу тіотріазоліну на рівень даних показників. У проведених експериментах встановлено, що застосування цього антиоксиданту при ЕП в умовах іммобілізаційного стресу протягом десяти днів, який вводився в дозі 100 мг/кг, дало помітне зменшення ФІ на 23,6 %, ФЧ на 101,5 %, НСТ-тесту на 33,3 %, порівняно з групою тварин, яким не давали цього фармакологічного засобу (рис. 1). Таким чином, одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що тіотріазолін має коригуючий вплив на зазначені показники.

Таблиця 1. Вміст ФАЛ, НСТ-тесту в периферійній крові при експериментальній пневмонії в умовах стресу до лікування (M±m, n=120)

Експериментальна модель	Експериментальна пневмонія			Пневмонія в умовах іммобілізаційного стресу		
Показники активності ФАЛ, НСТ-тесту	ФАЛ ФІ	ФАЛ ФЧ	НСТ-тест	ФАЛ ФІ	ФАЛ ФЧ	НСТ-тест
Інтактні тварини, контроль	70,4±4,2	6,1±0,9	51,3±5,9	70,4±4,2	6,1±0,9	51,3±5,9
3 год.	80,1±0,6 P<0,05	7,8±0,3 P<0,05	68,3±0,5 P<0,05	84,6±0,5 P<0,05	9,9±0,3 P<0,05	71,3±0,4 P<0,05
1 доба	84,2±0,7 P<0,05	8,9±0,2 P<0,05	72,7±0,5 P<0,05	87,8±0,5 P<0,05	10,7±0,3 P<0,05	74,5±0,5 P<0,05
6-та доба	96,5±0,8 P<0,05	10,9±0,4 P<0,05	86,7±0,7 P<0,05	99,6±0,3 P<0,05	12,3±0,3 P<0,05	90,3±0,6 P<0,05

Примітка: P - вірогідність різниці порівняно з контролем.

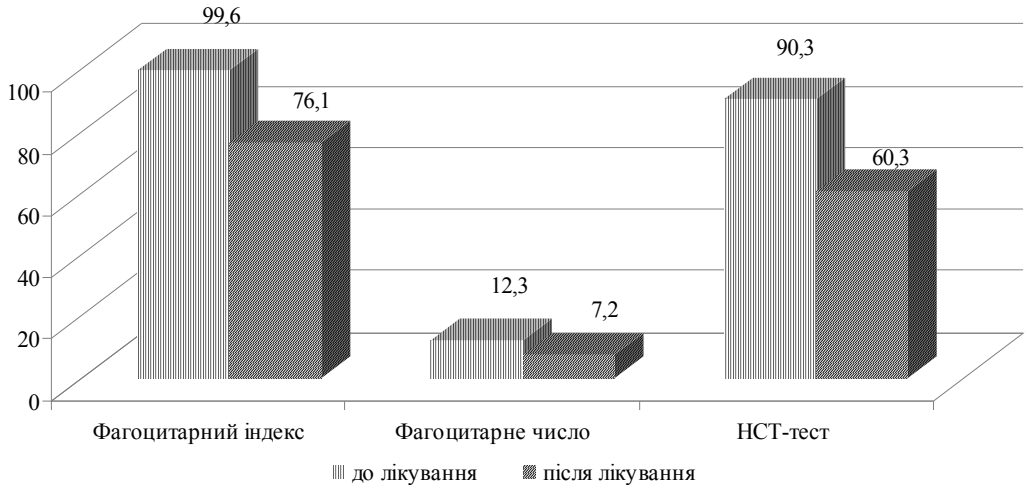


Рис. 1. Вплив тіотріазоліну на активність ФАЛ і НСТ-тесту в крові при експериментальній пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу на 16 добу експерименту.

Висновки. Проведені дослідження були присвячені вивченню вмісту ФАЛ, НСТ-тесту, які мають високу діагностичну цінність при пневмонії, за якими можна охарактеризувати ступінь активності запального процесу, період одужання та дослідити активність окремих ланок механізмів захисту організму. Одержані результати дають можливість вказати на те, що дані показники були найвищими у тварин із ЕП в умовах іммобілізаційного стресу, особливо з пізнішими термінами захворювання, а використання тіотріазоліну привело до зменшення даних величин.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно проводити подальші експериментальні дослідження показників ФАЛ у тварин при пневмонії в умовах експерименту та іммобілізаційного стресу і впливу препарату тіотріазоліну. Коригуюча дія цього препарату на показники ФАЛ, НСТ-тесту має велике значення для проведення подальших експериментальних досліджень з метою встановлення його позитивного ефекту та можливого застосування в клініці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Регеда М. С. Пульмонологія : навч. посібник. Вид. 2-е / М. С. Регеда, І. Г. Гайдучок. – Львів : Сполом, 2000. – 436 с.

2. Регеда М. С. Пневмонія. Вид. 3-є / М. С. Регеда. – Львів : Сполом, 2005. – 138 с.

3. Казанцев В. А. Пневмония / В. А. Казанцев, Б. Б. Удальцов. – СПб. : СпецЛит, 2002. – 118 с.

4. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патогенными бактериями и их ассоциацией: метод. указания / сост. : Шляпников В. Н., Солодова Т. Л., Степанов С.А. [и др.]. – Саратов, 1988. – 30 с.

5. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова. – М. : Медицина, 1983. – 338 с.

6. Гембицкий Е. В. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях советской армии и военно-морского флота / Е.В. Гембицкий. – Центральное военно-медицинское управление МО СССР, 1986.

7. Меньшикова В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 310–311.

THE PECULIARITIES OF CHANGES IN PHAGOCYTIC ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD AT EXPERIMENTAL PNEUMONIA UNDER CONDITIONS OF STRESS AND THEIR CORRECTION BY THIOTRIAZOLYN

©S. I. Nesteruk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

SUMMARY. In this paper the importance of nonspecific factors of body protection accompanied by phagocytic activity of leukocytes content becoming higher and NBT-test in the blood at experimental pneumonia under conditions of stress and correction of these figures by thiotriazolin use were studied.

KEY WORDS: exsperimental pneumonia, immobilization stress, test nitroblue tetrazoliya, phagocytar activity of leucocytes, thiotriazolin.

УДК 616–001.4–092–06: 616.126–092.9]:(615.28+615.274)

АКТИВНІСТЬ КАТАБОЛІЧНИХ ТА АНАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ДЕРМИ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНОЮ АДРЕНАЛІНОВОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

©Р. З. Огоновський, М. Р. Хара, М. С. Регеда, Ю. Б. Пастернак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В статті подано результати дослідження активності трансаміназ та кількості нуклеїнових кислот в тканинах дерми експериментальних тварин (білих щурів-самців), які перенесли гостру адреналінову міокардіодистрофію у терміни 3, 5, 7, 10, 14 та 21 діб. Встановлено, що до 7-ї доби активність АсАТ та АлАТ перевищує, а вміст РНК та ДНК є меншим за показник інтактних тварин. Встановлення фізіологічного балансу зазначених показників відбувається на 21-у добу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра адреналінова міокардіодистрофія, трансамінази, нуклеїнові кислоти.

Вступ. Гостре адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) викликає розлади серцевої діяльності, які проявляються у зниженні його насосної функції, що призводить до зменшення хвилинного об'єму серця. Наслідком цього є сповільнення кровотоку (особливо в системі мікроциркуляції) та недостатнє кровопостачання тканин та виникає гемодинамічна гіпоксія [4, 7, 10]. Гіпоксія – поширений патологічний стан, який супроводжується функціонально-метаболічними порушеннями у внутрішніх органах внаслідок зменшення постачання тканин киснем. Різноманітні форми гіпоксії спричиняють порушення діяльності дихальної, серцево-судинної систем, ушкодження головного мозку, викликають порушення метаболічної активності у всіх органах та тканинах ушкодженого організму [6, 8, 9].

Мета дослідження – визначення впливу порушень місцевої гемодинаміки, зумовленої моделюваним адреналіновим пошкодженням міокарда на інтенсивність цитолітичних та синтетичних процесів в м'яких тканинах експериментальних тварин.

Матеріали і методи дослідження. Оскільки у подальших дослідженнях планується дослідити вплив гострого адреналінового пошкодження на перебіг загоєння експериментальної інфікованої дерматомної рани, що є тривалим процесом, ми обрали для своїх досліджень терміни, що відповідають ключовим її етапам загоєння – 3, 5, 7, 10, 14, 21 доби, коли послідовно змінюється фаза гострих запальних явищ з вираженою гідратацією, фазами деградації та некролізу, початком розвитку грануляцій, повним виповненням поверхні рани грануляційною тканиною, початком краєвої епітелізації та завершенням рубцювання [1].

Як експериментальну модель міокардіодистрофії нами було використано методику одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 1 мг/кг ваги тіла тварин [2].

Усі тварини (білі щурі-самці масою 200-220 г) були поділені на 7-м груп по 10 осіб у кожній. Після декапітації за умов передозованого внутрішньоочеревного кетамінового наркозу проводили у попередньо вказані терміни епіляцію в міжлопатковій ділянці та витинали шматочок шкіри розміром 1,5х1,5 см. У замороженому в рідкому азоті стані біотичний матеріал передавали в біохімічну лабораторію.

Визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) здійснювали спектрофотометричним методом за F.Wroblewski, G.C.La Due та за A. Karmen відповідно за допомогою наборів фірми "SIMCO Ltd" [3]. Рівень РНК та ДНК визначали в гомогенаті тканин рани щурів спектрофотометричним методом за методом В. Г. Колб, В. С. Камышникова [5].

Усі отримані дані піддавалися статистичній обробці з використанням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Маркерами цитолітичних процесів було використано класичні тести, які визначають рівень амінотрансфераз у тканинах міжлопаткової ділянки білих щурів-самців. Отримані результати викладені у таблиці 1.

У перші дні після перенесеного гострого пошкодження міокарда (3-я доба), у тканинах тварин було виявлено нерівномірну зміну кількості обох ферментів. Так, у випадку АсАТ спостерігалося зростання до 115,97 % контрольного рівня. У той же час, збільшення вмісту АлАТ спостерігалося до 109,87 %. Усі зазначені результати були статистично достовірними із $p \leq 0,001$.

Вказані зміни в активності трансаміназ, очевидно, пов'язані зі значним зростанням їх вмісту у кров'яному руслі внаслідок некротичних процесів, які відбувалися у серцевому м'язі та посиленням цитолізу у шкірних покривах дослідних тварин на тлі гіпоксії, зумовленої порушенням місцевої гемодинаміки, та активацією утворення вільних ради-

кальних сполук, які сприяють підвищеній ліпооксигенації. Викликане пошкодження клітин вимагає для перебудови внутрішньоклітинних мембран активації амінотрансфераз, функція яких полягає у переносі аміногруп з амінокислот на кетокислоти.

З нормалізацією гемодинаміки та зниженням ознак гіпоксії та ацидозу спостерігалося поступове зменшення вмісту амінотрансфераз до рівня інтактних тварин.

На 5-у добу було виявлено зменшення вмісту АсАТ у біоптаті на 7,22 % до 108,75 % показника інтактних тварин. На цей час вміст АлАТ зменшився у тканинах лише на 4,05 % до 105,82 % рівня здорових тварин. Усі зазначені дані були у межах статистично достовірних результатів при $p \leq 0,05$. Вже на 7-у добу вміст АлАТ у досліджуваних тканинах досягнув рівня 102,78 % інтактних тварин, що при $p=0,111$ вказувало на недостовірну різницю у порівнянні з контролем. На цей час вміст АсАТ, який становив 103,66 %, та при $p=0,004$, навпаки, знаходився у межах статистично достовірної різниці результату. Проте, вже на 10-ту добу, вміст АсАТ зменшувався до такого рівня (100,59 %), що при статистичній його обробці ($p=0,562$) можна було констатувати як недостовірність у порівнянні з показником контролю. У завершальні терміни (14-а та 21-а доби) відмічалася подальша тенденція досягнення показників вмісту трансаміназ, які характерні для неушкоджених АПМ тварин.

Характер анаболічних процесів визначали за інтенсивністю синтезу нуклеїнових кислот (РНК та ДНК) як показника, який відображає репаративний потенціал в тканинах шкірних покривів. Кількості РНК розглядалися як критерій біосинтетичної активності клітин, а показник ДНК – як критерій кількості клітин. Отримані дані вказані у таблиці 2.

На 3-ю добу після перенесеного АПМ падіння вмісту досліджуваних нуклеїнових кислот було нерівномірним. Так, зменшення вмісту РНК як показника біосинтетичної активності клітин, було більш вираженим та складало 26,49 % від початкового рівня інтактних тварин при $p \leq 0,001$. На цей час падіння вмісту ДНК як показника кількості клітин в досліджуваному матеріалі було меншим та статистично недостовірним ($p=0,077$) і становило 13,98 %. Отримані показники свідчили про пригнічення синтетичних процесів, яке викликалося гемодинамічними порушеннями та гіпоксією в тканинах. Надалі спостерігалась тенденція наближення досліджуваних показників до рівня інтактних тварин. Проте швидкість нормалізації у різні терміни спостереження була різною. На 5-у та 7-у доби було встановлено статистично достовірну різницю вмісту РНК порівняно з показниками інтактних тварин: 76,11 % та 80,59 % при $p<0,05$. У цей час визначені показники вмісту ДНК у шкірних біоптатах дорівнювали 87,41 % та 90,55 % при $p>0,05$. На 10-у добу відмічено інтенсивне зростання вмісту РНК в тканинах шкіри у тварин з перенесеним АПМ, що свідчило про значне зростання метаболічно-синтетичних процесів. Її вміст становив 92,53 % контрольного рівня з $p=0,177$, при вмісті ДНК – 94,75 %. На 14-у добу отримано наступні результати: вміст РНК – 94,40 %, ДНК – 95,80 %. Завершальний термін дослідження (21-а доба) характеризувався нормалізацією вмісту ДНК. У той же час вміст РНК ще не досягнув рівня інтактних тварин і складав 98,88 % з $p=0,835$.

Таблиця 1. Вміст амінотрансфераз в м'якій тканині щурів з АПМ

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
АсАТ, мкмоль/г						
0,845±0,004	0,980±0,011 p≤0,001	0,919±0,009 p≤0,001	0,876±0,008 p=0,004	0,850±0,007 p=0,562	0,845±0,007 p=1	0,845±0,006 p=1
АлАТ, мкмоль/г						
0,395±0,003	0,434±0,009 p≤0,001	0,418±0,007 p=0,011	0,406±0,005 p=0,111	0,399±0,006 p=0,553	0,396±0,004 p=0,861	0,395±0,004 p=1

Таблиця 2. Вміст нуклеїнових кислот в м'якій тканині щурів з АПМ

Терміни спостереження						
Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба	21 доба
РНК, мг/мг білка						
2,68±0,11	1,97±0,09 p≤0,001	2,04±0,14 p=0,002	2,16±0,16 p=0,015	2,48±0,09 p=0,177	2,53±0,08 p=0,294	2,65±0,08 p=0,835
ДНК, мг/мг білка						
2,86±0,16	2,46±0,14 p=0,077	2,50±0,14 p=0,111	2,59±0,11 p=0,193	2,71±0,15 p=0,497	2,74±0,10 p=0,538	2,86±0,11 p=1

Висновки. 1. Дані дослідження показали, що у перші доби після перенесеного АПМ у тканинах шкірних покривів активувалися цитолітичні процеси, які зумовлювали активацію трансаміназ в середньому до рівня 105,70 % від стану неушкоджених АПМ тварин. Після зменшення явищ гіпоксії та ацидозу в крові, яке відбувалося у проміжку між 7–10 добами, процеси цитолізу клітин та активність амінотрансфераз досягали рівня інтактних тварин.

2. Перенесене АПМ викликає значні зміни у метаболічних процесах шкірних покривів, про що свідчить статистично достовірне зменшення вмісту РНК, у той час як кількість клітин суттєво не змінюється. Після зменшення ознак гіпоксії та ацидозу спостерігалося зростання біосинтетичного потенціалу. Проте на завершальному терміні (21-а доба), досягнення інтактного рівня все ще не спостерігалося.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути використаними для оцінки ефективності корекції розвитку ранового процесу в м'яких тканинах в організмів, які зазнали одномоментного впливу великих доз катехоламінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кризина П. С. Вплив нового ранового ксенопротектора на перебіг ранового процесу в експериментальних ранах / П. С. Кризина, Д. Є. Лісовий, О. В. Письменна // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 2. – С. 117–179.

2. Лєбєдєва Т. А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном / Т. А. Лєбєдєва // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 74–77.

3. Лифшиц В. М. Биохимические анализы в клинике : Справочник, 2-е изд. / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 303 с.

4. Маммаєв С. М. Влияние инфекционных факторов на активацию провоспалительных цитокинов при хронической сердечной недостаточности / С. М. Маммаєв, С. С. Заглиева, С. Г. Заглиев // Иммунология. – 2009. – № 10. – С. 37–39.

5. Посібник до лабораторних та семінарських занять з біологічної хімії : Навчально-методичний посібник для вузів / Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, В. М. Кравченко, Т. С. Сахарова. – Харків : Основа, 1996. – 432 с.

6. A case of septicaemic anthrax in an intravenous drug user / A. G. Powell, J. E. Crozier, H. Hodgson, D. J. Galloway // BMC Infect. Dis. – 2011. – № 1. – P. 20–21.

7. Lu L. Oxidative stress in the infarcted heart : role of de novo angiotensin II production / L. Lu, M. T. Quinn, Y. Sun // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2009. – Vol. 325, № 3. – P. 943–951.

8. Pheochromocytoma-induced cardiomyopathy is modulated by the synergistic effects of cell-secreted factors / H. R. Mobine, A. B. Baker, L. Wang [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 121–128.

9. Postconditioning improves postischemic cardiac dysfunction independently of norepinephrine overflow after reperfusion in rat hearts : comparison with preconditioning / M. Tawa, T. Fukumoto, N. Yamashita [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 6–13.

10. The impact of acute moderate intensity exercise on arterial regional stiffness, lipid peroxidation, and antioxidant status in healthy males / C. M. McClean, M. Clegg, A. Shafat [et al.] // Res. Sports Med. – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 2–13.

CATASTATIC AND ANABOLIC ACTIVITY IN THE DERMA TISSUES IN ANIMALS WHICH WAS DESIGNED THE ADRENALIN DAMAGE OF MYOCARDIUM

©R. Z. Ohonovskyi, M. R. Khara, M. S .Reheda, Yu. B. Pasternak

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi
Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In the article there are given the research results of transaminase activity and amount of nucleic acids in derma tissues of experimental animals (white rats-males) which carried sharp adrenalin myocardial dystrophy in terms of 3, 5, 7, 10, 14 and 21 days. It was set that to the 7-th day the amount of AsAT and AlAT exceeds, and RNA and DNA goes down in comparing to the intact animals. Establishment of physiology balance of the noted indices takes place on the 21-st day.
KEY WORDS: sharp adrenalin myocardial dystrophy, transaminase, nucleic acids.

МІТОПРОТЕКТИВНА ДІЯ ТІОЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ IN VITRO

©С. В. Павлов

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Проведеними експериментальними дослідженнями in vitro встановлено, що ініціювання нітрозуючого стресу у суспензії мітохондрій призводило до розвитку мітохондріальної дисфункції (зміна мембранного заряду мітохондрій; відкриття мітохондріальної пори) та приросту вмісту нітротирозину з паралельним підвищенням кількості клітин, що дегенерують. Внесення в інкубаційне середовище тіольних антиоксидантів тіотріазоліну та емоксипіну у концентрації 10^{-6} приводило до зменшення явищ мітохондріальної дисфункції на тлі покращення стану антиоксидантної системи. Статистичний аналіз продемонстрував перевагу тіотріазоліну над емоксипіном.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: мітохондрії, нітрозуючий стрес in vitro, тіольні антиоксиданти.

Вступ. Дослідженнями останнього десятиріччя встановлена провідна роль інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення в ініціації апоптозу/некрозу нейрональних клітин при нейродеструктивних захворюваннях [1, 2]. На сьогодні є переконливі докази того, що центральну роль у продукції АФК та подальшому розвитку апоптозу та некрозу відіграють мітохондрії, а саме зміни проникності їх мембран, формування специфічного комплексу мітохондріальних пор та ініціювання мітоптозу [3]. При порушенні функціональної активності мітохондрій відбувається гіперпродукція активних форм кисню (АФК), яка призводить до значного підвищення концентрації NO· і її більш «агресивної» форми – пероксинітриту, внаслідок чого реалізується NO· – залежний механізм загибелі нейрональної клітини [3, 4].

Вищенаведене обумовлює розробку ефективних шляхів фармакокорекції нейродеструктивних захворювань, які направлені на усунення негативних наслідків мітохондріальної дисфункції. У цьому напрямку ведеться пошук нейропротекторів серед антиоксидантів, які здатні конкурувати з SH-групами цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій за пероксинітрит та утворювати з останнім стійкий комплекс, що дозволяє запобігти відкриттю мітохондріальної пори в умовах нітрозуючого стресу. Особливий інтерес представляють так звані тіольні антиоксиданти, а саме, тіотріазолін, емоксипін [5, 6].

Мета дослідження – встановлення мітопротективної дії тіотріазоліну та емоксипіну в умовах моделювання нітрозуючого стресу in vitro та оцінка їх нейропротективного ефекту.

Матеріали і методи дослідження. Для досліджень in vitro нейрони вилучали з кори головного мозку статевонезрілих щурів за методикою Я. Буреша, 1991 р. Вилучення мітохондрій з нейронів проводили за методикою Прохорової, 1982 р. Для моделювання нітрозуючого стресу в суспензію виділених мітохондрій вносили 160 мкМ нітропрусиду натрію. Реакцію запускали імерсією від джерела світла 300 Вт с λ 425 нм. Досліджувані препарати в інкубаційне середовище вносили в концентрації 10^{-6} [6, 7]. Оцінку явищ мітохондріальної дисфункції проводили за спектрофотометричною реєстрацією відкриття мітохондріальної пори та мембранного заряду.

Інтенсивність оксидативного стресу досліджували за рівнем нітротирозину у суспензії нейроцитів, який визначали за допомогою імуноферментного аналізу [7].

Оцінку нейропротективної дії досліджуваних препаратів проводили шляхом диференційного забарвлення суспензії нейронів аміачним сріблом, при цьому дегенеративно змінені нейрони забарвлюються у темно-коричневий колір [7].

Відмінності між групами оцінювали статистично з використанням параметричного t-критерію Стьюдента за допомогою програм “Biostat” і MS Excell. Достовірність відмінностей відносних величин оцінювалася із застосуванням критерію χ^2. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ($p<0,05$).

Результати й обговорення. Внесення до інкубаційного середовища нітропрусиду натрію (160 мкМ) призводило до утворення пероксонітриту, та як наслідок – до розвитку нітрозуючого та оксидативного стресу, про що свідчило суттєве збільшення цито- та геномотоксичного маркера пошкодження білків – нітротирозину, більш ніж на 89 % відносно інтактної серії (суспензія нейронів з додаванням фізіологічного розчину) (табл. 1). У подальшому, надлишок активних форм кисню (АФК) та цитотоксичних дериватів NO пригнічували активність ферментів, які відповідальні за репарацію ДНК. Це призводить до зміни активності різноманітних транскрипційних факторів, відповідальних за синтез Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) та інших проапоптичних білків, виникає падіння трансмембранного потенціалу на внутрішній мембрані та відкриття мітохондріальної проапоптичної пори з подальшим вивільненням з неї апоптозіндукувального фактора (AIF), ендонук-

ліази G [8, 9]. Подібні патологічні зміни призводили до розвитку мітохондріальної дисфункції та загибелі всієї нейрональної клітини.

Вищенаведені дані підтвердились нашими дослідженнями. Моделювання нітрозуючого стресу in vitro супроводжувалось відкриттям мітохондріальної циклоспорин – А-залежної пори на тлі падіння мембранного потенціалу заряду ($\Delta\Psi$) мітохондрій (більш ніж на 72 %) (табл. 1). Порушення функціональної активності мітохондрій призводило до збільшення кількості (більш ніж на 88 %) клітин, що дегенерують, стосовно інтактної серії (рис. 1).

Тіотріазолін та емоксипін при внесенні їх до інкубаційного середовища у концентрації 10^{-6} продемонстрували значний антиоксидантний ефект, який виражався у зменшенні концентрації нітротирозину, відповідно на 44 % та 31,3% у суспензії нейроцитів по відношенні до контрольної серії (табл. 1). Відомо, що тіотріазолін та емоксипін є високоефективними інгібіторами вільнорадикального окиснення у клітинах, так званими «пастками» АФК. В умовах нітрозуючого стресу вони здатні зменшувати накопичення у суспензії нейроцитів стабільних метаболітів NO, тим самим модулюючи вплив на активність NO-синтаз та зменшуючи окисне пошкодження функціонально активних макромолекул.

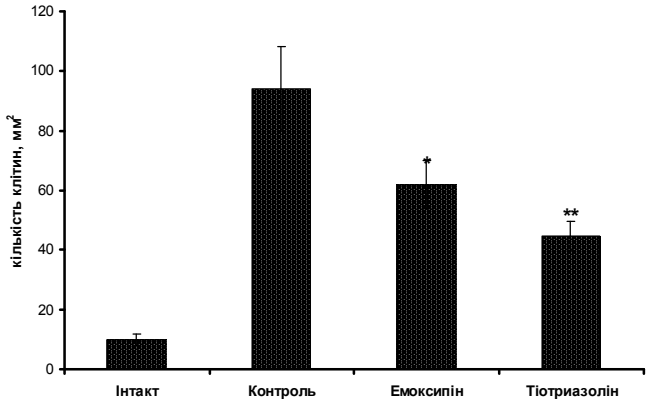


Рис. 1. Вплив тіольних антиоксидантів на кількість дегенерованих клітин в умовах нітрозуючого стресу in vitro. Примітки: *– p≤0,05 по відношенню до контрольної серії; ** – p≤0,05 по відношенню до емокипіну.

Крім того, за рахунок антиоксидантної дії, а також завдяки наявності у молекулярній структурі тіольних антиоксидантів SH-груп, здатних, як описано вище, протидіяти взаємодії пероксинітриту з внутрішньою мембраною мітохондрій, тіотріазолін та емоксипін позитивно впливали на функціональний стан мітохондрій. Як видно з таблиці 1, внесення до реакційного середовища дослідних препаратів приводило до збільшення мембранного заряду мітохондрій на тлі гальмування відкриття мітохондріальної пори. Механізм мітопротективної дії дослідних препаратів реалізується не тільки завдяки їх антиоксидантному ефекту, але й енергомоделюючій дії. Зокрема, вільні сульфгідрильні групи в структурі тіольних антиоксидантів мають велике значення у процесах каталізу, який забезпечує синхронізацію подій у метаболічних, енергетичних біологічних процесах. Редокс-перетворення SH-груп органічних компонентів клітин забезпечує збереження показників гомеостазу на оптимальному рівні. Завдяки наявності SH-груп, тіотріазолін та емоксипін здатні виступати у якості редокс-буфера клітини, що забезпечує встановлення SH-груп ферментів енергозабезпечення мітохондрій при їх окисненні [10]. У зв'язку з цим дефіцит тіолового редоксі-контролю активності ферментів в умовах оксидативного стресу цілком може бути компенсований завдяки стабілізуючому впливу тіольних антиоксидантів; що можна розглядати у якості допоміжного механізму їх мітопротективної дії.

Мітопротективна дія тіотріазоліну та емоксипіну проявлялась їх здатністю зменшувати кількості нейронів, що дегенерують, відповідно на 35 % та 51 % у суспензії клітин з моделюванням нітрозуючого стресу (рис. 1).

Важливо відзначити, що методами статистичного аналізу встановлено, що за всіма досліджуваними показниками тіотріазолін статистично вірогідно перевищував показники емоксипіну. На нашу думку, це пов'язано з тим, що тіотріазолін здатен більш виражено активувати антиоксидантну систему та забезпечувати редокс-контроль енергетичних та антиоксидантних ферментів клітин та мітохондрій.

Таблиця 1. Вплив тіольних антиоксидантів на показники мітохондріальної дисфункції та концентрацію нітротирозину у суспензії мітохондрій з моделюванням нітрозуючого стресу in vitro

Серії	Нітротирозин, у.о./мг/білка	Циклоспорин-А-чутливе поглинання (540 нм)	Мембранний потенціал заряду мітохондрій, (сафранін-О, $\Delta\Psi$)
Інтакт	1,9±0,11	120±3,7	58,7±2,4
Контроль, нітропрусид натрію, 160 мкМ	18,8±1,3	19,8±3,5	16,3±1,5
Тіотріазолін, 10^{-6}	10,5±0,74**	84,5±4,3**	48,7±2,1**
Емоксипін, 10^{-6}	12,9±0,63*	64,7±2,3*	31,7±1,3*

Примітки: * – p≤0,05 по відношенню до контрольної серії; ** – p≤0,05 по відношенню до емокипіну.

Висновки. Експериментальними дослідженнями in vitro встановлена значна мітопротективна активність тіольних антиоксидантів – емоксипіну та тіотріазоліну, з перевагою останнього за силою ефекту. У механізмі мітопротективної дії досліджуваних препаратів має значення по-перше, їх антиоксидантна дія, по-друге, здатність протидіяти зв'язку пероксинітриту з внутрішньої мембраною мітохондрій та по-третє, їх спроможність здійснювати редокс-контроль над енергетичними та антиоксидантними ферментами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cao W. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain / W. Cao, J. M. Carney // Neurosci. Lett. – 2000. – Vol. 88, № 4. – P. 233–238.

2. Yoshida S. Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain / S. Yoshida, K. Abe // Brain Res. – 2002. – Vol. 245, № 5. – P. 307–316.

3. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях / Губський Ю. І., Бєленічев І. Ф., Коваленко С. І. [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. – 2004. – № 2. – С. 8–16.

4. Giulivi C. Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red flood cell hemoglobin by protease / C. Giulivi, V. J. Davies // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol.12, № 11. – P. 8759–8762.

5. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте / Суслина З. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю.// Журн. неврол. и псих. – 2000. – Т. 100, № 10. – С. 34–38.

6. Вплив модуляторів системи оксиду азоту на морфологічний тип загибелі нейронів в умовах ініціювання нітрозуючого стресу in vitro / Бєленічев І. Ф., Павлов С. В., Абрамов А. В. // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2009. – № 4. – С. 9–13.

7. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев – К. : «ДФЦ МОЗ Украины», 2010. – 81 с.

8. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином / Беленичев И. Ф., Колесник Ю. М., Павлов С. В. [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 4 (20). – С. 23–29.

9. Роль редокс-зависимых сигнальних систем в регуляции апоптоза при окислительном стрессе / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Н. Ю. Часовских, Н. Ю. Кайгородова // Цитология – 2009. – Т. 51, № 4. – С. 329–333.

10. Цинксодержащий антигипоксант аминотиолового ряда Q 1104 и его влияние на функциональную активность митохондрий клеток головного мозга / Евсеев А. В., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А., Евсеева М. А. // Психофармакология и биол. наркология. – 2007. – Т. 7, вып. 1. – С. 1423–1430.

MITOPROTECTIVE ACTION OF THE ANTIOXIDANTS IN OXIDATIVE STRESS MODELS IN VITRO

©S. V. Pavlov

Zaporizhian State Medical University

SUMMARY. In experimental studies in vitro there was shown that initiation of the oxidative stress in suspension of the mitochondrias leads to the development of the mitochondrial dysfunction (change of the cellular polarity, opening of the mitochondrial pore) and increase of the nitrotirosine with increase of the degenerative cells quantity. Adding of the Thiotriasoline Emoxipine and tiol antioxidants to the incubative substance in concentration of 10^{-6} leads to the decrease of the mitochondrial dysfunction. Statistically effect of the Thiotriasolin was better than of the Emoxipine.

KEY WORDS: mitochondria, oxidative stress, antioxidants.

УДК 616.12-008.3-073.96:616-071-053.7

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ЮНАКІВ ПОДІЛЛЯ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

©В. В. Пилипонова

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У 133 практично здорових юнаків Подільського регіону встановлені взаємозв'язки між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами. Найбільша кількість достовірних зв'язків зафіксована в екто-мезоморфів, а найменша – у представників середнього проміжного соматотипу. У юнаків найбільша кількість недостовірних середньої сили зв'язків зафіксована у представників середнього проміжного соматотипу, а найменша – у екто-мезоморфів. У юнаків із середнім проміжним соматотипом однонаправленого напрямку зв'язків між показниками КІГ і конституціональними параметрами, що вказують на посилення різних відділів АНС, не встановлено.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, юнаки, особливості будови тіла.

Вступ. Аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) є широко застосованим методом оцінки стану механізмів автономної регуляції фізіологічних функцій в організмі людини, зокрема загальної активності регуляторних механізмів, нейрогуморальної регуляції функції серця, співвідношення між симпатичною і парасимпатичною частинами автономної нервової системи (АНС) [1, 2, 3, 4].

Останнім часом відмічається збільшення інтересу до практичного застосування ВСР в різних галузях прикладної фізіології і клінічної медицини. Разом з тим, складність практичного використання цього методу щодо здорових та хворих людей обумовлена значними індивідуальними відмінностями параметрів серцевого ритму, що утруднює клінічну і фізіологічну інтерпретацію значень ВСР [5, 6, 7, 8].

Метод кардіоінтервалографії (КІГ) на сьогоднішній день є, мабуть, єдиним легкодоступним, неінвазивним, достатньо простим і відносно дешевим методом оцінки стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи. Аналіз сучасної літератури свідчить, що найбільш важливою причиною, що перешкоджає становленню методу КІГ як інструменту клінічного дослідження, є відсутність стандартів норми для показників ВРС у здорових людей.

Мета нашого дослідження – встановити особливості взаємозв'язків між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у здорових міських юнаків Поділля різних соматотипів.

Матеріал і методи дослідження. У результаті попереднього анкетування та загального клінічного обстеження відібрано 133 практично здорових міських юнаків віком від 17 до 21 року, що в третьому поколінні були мешканцями Подільського регіону України. За допомогою кардіологічного діагностичного комплексу, згідно з рекомендаціями Європейської та Північноамериканської кардіологічної асоціації [1996], були визначені показники варіаційної пульсометрії (ВП), статистичні і спектральні показники ВСР. Серед статистичних показників ВСР визначали: стандартне відхилення довжини нормальних R-R інтервалів (SDNN, мс); квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів (RMSSD, мс); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів (PNN50, %). Серед показників варіаційної пульсометрії визначали: середнє значення R-R інтервалу (NNM, мс); моду (Mo, мс), амплітуду моди (AMo, %), мінімальний R-R інтервал (Min, мс) та максимальний R-R інтервал (Max, мс), варіаційний розмах (ВАР, мс). Антропометричне дослідження проведене за методикою В. В. Бунака [1941], соматотип визначений за методикою J. Carter і B. Heath [1990], компонентний склад маси тіла – за методикою J. Matiegka [1921]. Статистична обробка отриманих результатів проведена в статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНДТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA).

Результати й обговорення. При аналізі взаємозв'язків показників КІГ з антропометричними, соматотипологічними показниками у здорових міських юнаків Поділля при поділі на різні соматотипи встановлені наступні особливості: всього зафіксовано 250 достовірних зв'язків між показниками КІГ і конституціональними показниками (з них: сильних прямих – 8; сильних обернених – 13; середньої сили прямих – 127; середньої сили обернених – 71; слабких прямих – 21; слабких обернених – 10), проти 75 достовірних слабких прямих, 16 достовірних слабких обернених і 5 серед-

ньої сили прямих зв'язків, встановлених у юнаків взагалі.

Найбільше достовірних зв'язків за кількістю і силою виявлено у юнаків екто-мезоморфного соматотипу – 127, або 50,8 % від загальної кількості (з них: сильних прямих – 2; сильних обернених – 6; середньої сили прямих – 72; середньої сили обернених – 47). У юнаків інших соматотипів ці показники склали: ектоморфного соматотипу – 48 зв'язків або 19,2 % від загальної кількості (з них: сильних прямих – 1; сильних обернених – 3; середньої сили прямих – 33; середньої сили обернених – 11); мезоморфного соматотипу – 42 зв'язки або 16,8 % (з них: середньої сили прямих – 7; середньої сили обернених – 4; слабких прямих – 21; слабких обернених – 10); зі середнім проміжним соматотипом – 33 зв'язки або 13,2 % (з них: сильних прямих – 5; сильних обернених – 4; середньої сили прямих – 15; середньої сили обернених – 9).

Ще більше зросла кількість недостовірних середньої сили зв'язків між показниками КІГ і конституціональними показниками – всього зафіксовано 490 недостовірних середньої сили (прямих – 302; обернених – 188).

Найбільше недостовірних середньої сили зв'язків виявлено у юнаків зі середнім проміжним соматотипом – 186 зв'язків або 38,0 % від загальної кількості (прямих – 121; обернених – 65). У юнаків інших соматотипів ці показники склали: ектоморфного соматотипу – 171 або 34,9 % від загальної кількості (прямих – 115; обернених – 56); екто-мезоморфного соматотипу – 133 зв'язки або 27,1 % (прямих – 66; обернених – 67). У юнаків мезоморфного соматотипу усі середньої сили зв'язки між показниками КІГ і конституціональними показниками були достовірними.

У юнаків мезоморфного соматотипу при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ШДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок, ТШЖС верхньої половини тіла та кісткової й жирової маси тіла спостерігалося зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджувалися лише багаточисельними прямими зв'язками з мінімальним значенням R-R інтервалу). У юнаків ектоморфного соматотипу при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ШДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок спостерігалося зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджувалися багаточисельними прямими зв'язками з SDNN, модою, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот, а також багаточисельними оберненими зв'язками з амплітудою моди й усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Р. М. Баєвського). У юнаків екто-мезоморфного соматотипу при зростанні сили зв'язків з більшими показниками тотальних, поздовжніх, обхватних розмірів і м'язової маси тіла спостерігалося зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджувалися багаточисельними прямими зв'язками з SDNN, варіаційним розмахом, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот, а також багаточисельними оберненими зв'язками з амплітудою моди, індексом вегетативної рівноваги і індексом напруги регуляторних систем); однак при паралельному зростанні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС, ендоморфіного компоненту соматотипу й жирової маси тіла спостерігалося зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджувалися прямими зв'язками з амплітудою моди й усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Р.М. Баєвського, а також багаточисельними оберненими зв'язками з SDNN, модою, варіаційним розмахом, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот). У юнаків із середнім проміжним соматотипом однонаправленого напрямку зв'язків між показниками КІГ і конституціональними параметрами, що вказують на посилення різних відділів АНС, не встановлено. З одного боку, при зростанні сили зв'язків з більшими показниками поперечних розмірів тулуба спостерігалося зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджувалося прямими зв'язками з SDNN, модою, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот, а також оберненими зв'язками з усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Р. М Баєвського та показником відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот), з другого боку – подібні зв'язки поперечних розмірів тулуба спостеріглися на фоні зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджувалися прямими зв'язками з показником потужності запису в діапазоні дуже низьких частот, а також оберненими зв'язками з варіаційним розмахом); і навпаки, з одного боку, при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС на нижній кінцівці спостерігалося зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджувалося оберненими зв'язками з SDNN, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот, а також прямими зв'язками з усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Р. М. Баєвського та показником відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот), а, з другого боку, – подібні зв'язки ТШЖС на нижній кінцівці спостерігалися на фоні зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджувалися оберненими зв'язками з показником потужності запису в діапазоні дуже низьких частот, а також прямими зв'язками з варіаційним розмахом).

Висновки. 1. У юнаків найбільша кількість достовірних зв'язків зафіксована в екто-мезоморфів (50,8 % від загальної кількості), а найменша – у представників середнього проміжного соматотипу (13,2 %). У юнаків найбільша кількість недостовірних середньої сили зв'язків зафіксована у представників середнього проміжного соматотипу (38,0 % від загальної кількості), а найменша – у екто-мезоморфів (27,1 %).

2. У юнаків мезо- та екто-мезоморфів при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС і жирової маси тіла, а також у юнаків мезоморфів з більшими показниками ШДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок і кісткової маси тіла спостерігається зростання активності симпатичної частини АНС, однак, при паралельному зростанні сили зв'язків з більшими показниками тотальних, поздовжніх, обхватних розмірів і м'язової маси тіла у юнаків екто-мезоморфів спостерігається зростання активності парасимпатичної частини АНС. Також зростання активності парасимпатичної частини АНС спостерігається у юнаків ектоморфів при посиленні зв'язків з більшими показниками ШДЕ довгих трубчастих кісток кінцівок.

3. У юнаків із середнім проміжним соматотипом однонаправленого напрямку зв'язків між показниками КІГ і конституціональними параметрами, що вказують на посилення різних відділів АНС, не встановлено.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні взаємозв'язків показників КІГ з антропометричними й соматотипологічними показниками у здорових дівчат взагалі та різних соматотипів та побудові регресійної моделі індивідуальних значень показників КІГ у міських юнаків і дівчат різних соматотипів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике / О. В. Коркушко, А. В. Писарчук, В. Б. Шатило [и др.]. – К., 2002. – 192 с.

2. Бабунц И. В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / Бабунц И. В., Мириджанян Э. М., Машаех Ю. А. – Ставрополь : Принтмастер, 2002. – 112 с.

3. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 54–64.

4. Волянський О. М. Визначення індивідуальної норми варіабельності серцевого ритму / О. М. Волянський, Й. Р. Левіт // Лікарська справа. – 2005. – № 8. – С. 17–21.

5. Попов В. В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В. В. Попов, Л. Н. Фрицше // Український медичний часопис. – 2006. – № 2. – С. 24–31.

6. Смекалов А. С. Вариационная кардиоинтервалометрия – компонент нейрофизиологического мониторинга / А. С. Смекалов // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 4. – С. 8–11.

7. Akselrod S. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis / S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed // Amer. J. Physiol. – 1985. – Vol. 249. – P. 867–875.

8. Bootsma M. V. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance / M. V. Bootsma, C. A. Swenne, H. H. Vanbolhuis // Am. J. of Physiol. – 1994. – Vol. 266, № 4, Pt. 2. – P. 1565–1571.

9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and North

10. American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043–1065.

INTERCONNECTIONS BETWEEN INDICES OF CARDIOINTERVALGRAPHY AND ANTHROPO-SOMATOLOGICAL PARAMETERS OF HEALTHY URBAN BOYS OF PODILLIA

©V. V. Pylyponova

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. In 133 almost healthy urban young boys of Podolskiy region there were set the interconnections between cardiointervalography (CIG) and antropo-somatotypological parameters. The most reliable connections were observed in ectomesomorphes and the smallest – in the middle intermediate somatotypes. In boys the largest number of false the average power relations reflected in the middle intermediate somatotype and the smallest – in the ectomesomorphes. In boys with an average intermediate somatotype of unidirectional direction connections between indicators CIG and constitutional parameters which indicate the increase of various departments of ANS was not determined.
KEY WORDS: heart rate variability, peculiarities of body structure.

УДК 612.223.067 : (577.125+577.25) : 575.826

ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ЕКСПРЕСІЇ РЕГУЛЯТОРНИХ БІЛКІВ В УМОВАХ СЕРЕДНЬОГІР'Я

©Г. В. Портніченко, В. І. Портніченко, Ф. Х. Бічекуєва, О. М. Бакуновський, М. І. Василенко, А. Г. Портниченко

Міжнародний центр астрономічних та медико-екологічних досліджень НАН України, Київ; Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

РЕЗЮМЕ. У добровольців середнього віку – постійних мешканців середньогір'я (2100 м) виявлено зниження вмісту холестерину та його фракцій в плазмі крові, гіперкетонемію, зменшення концентрації лептину та інсуліноподібного фактора росту-1 в плазмі. Виявлені зміни відображають адаптаційну перебудову енергетичного метаболізму та мають гендерні відмінності. Зниження експресії ІФР-1 може бути ланкою механізмів запобігання патологічному ремоделюванню міокарда в умовах гіпоксії, а також подовження тривалості життя горців.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: високогірна гіпоксія, ліпіди крові, лептин, інсуліноподібний фактор росту-1.

Вступ. Гіпобарична гіпоксія є одним з визначальних факторів, які впливають на організм при перебуванні на висоті. Наслідком цього є адаптаційні зміни функціонування органів і систем, зокрема серцево-судинної [1]. Підвищене навантаження на організм, яке виникає в умовах середньогір'я, зумовлює також метаболічні перетворення, зокрема зміни ліпідного обміну, покликані забезпечити збільшення енергетичних потреб організму. Одним з основних регуляторних білків, що впливають на стан енергетичного метаболізму, є лептин [2–4]. Цей гормон продукується переважно адипоцитами і його концентрація в крові корелює з кількістю жирової тканини в організмі. Регуляторна роль лептину виявляється в його впливі на апетитрегулювальні фактори, зокрема нейропептид Y, анандамід тощо [2]. Встановлена також здатність лептину індукувати фактори клітинного росту [4]. Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) є одним з основних факторів цієї групи, що стимулює проліферативну активність майже всіх типів клітин, впливає на тривалість життя організму, а також може бути одним з ключових чинників ремоделювання серцево-судинної системи у відповідь на фізіологічні або патологічні стимули [5-8]. Водночас ІФР-1 має здатність зв'язуватись з інсуліновими рецепторами, опосередковуючи процеси метаболізму глюкози [5]. Це може вказувати на важливу роль лептин- та ІФР-1-опосередкованих механізмів в адаптації організму до гіпоксичних умов.

Частота захворюваності населення гірських районів світу на хвороби, пов'язані з порушенням ліпідного обміну, та патологію серцево-судинної системи є суттєво нижчою за середньостатистичну [9, 10]. Водночас тривалість життя горців є більшою, що дає змогу припустити відстроченість розвитку у них метаболічних порушень, характерних для людей середнього і похилого віку. Однак особливості ліпідного обміну у горців недостатньо досліджені, а відомості про вплив гіпоксії на експресію регуляторних білків суперечливі [10-13]. З огляду на це, важливо встановити роль регуляторних білків, зокрема лептину і ІФР-1, у механізмах адаптації до умов середньогір'я.

Мета дослідження – визначити особливості вмісту ліпідних фракцій, кетонів, білків лептину і ІФР-1 в крові у горців середнього віку, порівняно з аналогічними показниками населення рівнинних регіонів.

Матеріал і методи дослідження. Досліджено групу добровольців – постійних мешканців середньогір'я (с.Терскол, Приельбрусся, 2100 м н.р.м.), а саме 10 чоловіків віком (50,67±1,45) років і 10 жінок віком (47,0±1,69) років, які не мали загострень хронічних захворювань на момент дослідження. Вміст ліпідних фракцій та кетонів у венозній крові визначали за допомогою біохімічного аналізатора CardioChek Professional (США). Експресію білків лептину та ІФР-1 визначали в плазмі крові методом дот-блотингу за допомогою апаратури та протоколів BioRad Lab (США), реактивів та специфічних антитіл виробництва Sigma та BD Biosciences (США).

Результати й обговорення. У людей, які постійно мешкають в середньогір'ї, спостерігали зміни ліпідограми крові, які свідчили про адаптивну перебудову метаболізму. Зменшувалися рівні загального холестерину (Хз) та його фракцій: холестерину ліпопротеїдів високої щільності (Х-ЛПВЩ) і низької щільності (Х-ЛПНЩ) (рис. 1). Водночас рівні тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (Х-ЛПДНЩ) не відрізнялися від таких на рівнині. Внаслідок цього показники ліпідограми у горців цієї вікової групи були переважно у межах рекомендованих величин для здорових людей. Виняток становили лише показники Х-ЛПВЩ, які знаходилися в межах вікової групи ризику. Через це у чоловіків показники коефіцієнта атерогенності Климова (КА)

зростали понад нормативні, незважаючи на нормальний вміст загального холестерину в крові (рис.1).

Спостерігали також інші гендерні відмінності ліпідограми, а саме тенденцію до меншого рівня Хз, Х-ЛПНЩ та вірогідно вищі показники Х-ЛПВЩ у жінок, ніж у чоловіків-горців (рис. 1). Показники КА у жінок були в межах норми. Ці дані свідчать про збереження захисної функції статевих гормонів у жінок цього віку в умовах середньогір'я.

У горців виявлено також помірне зростання кетонемії (рис. 1), що свідчить про активацію у них процесів β-окиснення ліпідів, які в умовах гіпоксії більшою мірою використовуються в якості енергетичних субстратів.

Експресія білків, які регулюють процеси ремоделювання тканин та їх енергозабезпечення, також змінювалася у середньогір'ї. Зменшення рівнів ІФР-1 і лептину у плазмі крові (рис. 2) може вказувати на сталу перебудову енергетичного метаболізму в бік економного використання вуглеводних субстратів за умов нестачі кисню та необхідності підтримання термогенезу [3, 5, 10]. Зменшення концентрації лептину викликає підвищення апетиту й, відповідно, енергоспоживання, при цьому відносно низькі показники вмісту ліпідів і підвищення концентрації кетонів в плазмі крові свідчать про зменшення процесів ліпогенезу і активізацію ліполізу. Обмеження експресії факторів росту при тривалій адаптації до гіпоксії також підтверджується меншою масою тіла людини і тварин у середньогір'ї, що, в свою чергу, може призводити до зниження продукції лептину.

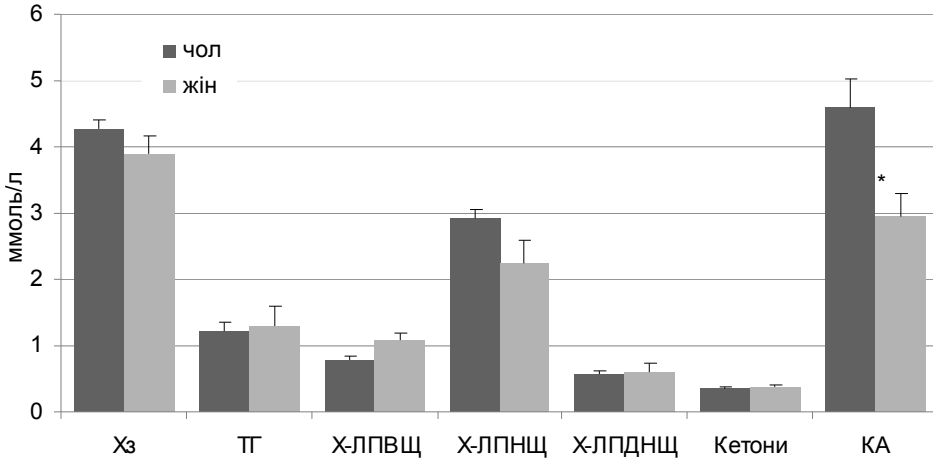


Рис. 1. Вміст ліпідних фракцій та кетонів в крові мешканців середньогір'я.
* – P<0,05 порівняно з показниками у чоловіків.

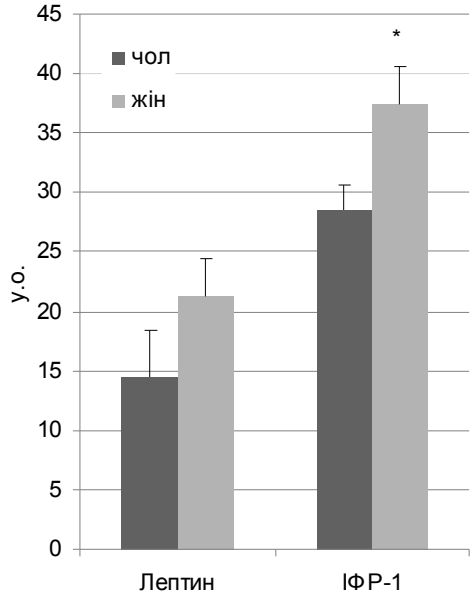


Рис. 2. Експресія лептину та ІФР-1 в плазмі крові мешканців середньогір'я.
*P<0,05 порівняно з показниками у чоловіків.

У чоловіків рівень ІФР-1 був вірогідно меншим, ніж у жінок, спостерігалася тенденція і до аналогічних відмінностей вмісту лептину в плазмі (рис. 2).

З огляду на патогенетичне значення ІФР-1 у розвитку атеросклерозу судин, ремоделювання серця та серцевої недостатності [8, 14], одержані дані свідчать, що обмеження експресії цього білка може бути складовою кардіопротекторних механізмів впливу гірського клімату на людину. Крім того, відомо, що нестача ІФР-1 у експериментальних тварин значно подовжує тривалість життя [6]. Тому зниження експресії цього білка у горців ми також розглядаємо як один з механізмів підтримання довголіття у цій популяції.

Висновки. 1. Показники ліпідограми крові людини середнього віку за умов середньогір'я відмінні від аналогічних показників постійних мешканців рівнини, а саме характеризується зменшенням вмісту холестерину і його фракцій, що запобігає патогенетичним зрушенням ліпідного обміну. Однак у чоловіків коефіцієнт атерогенності залишається дещо підвищеним через нестачу Х-ЛПВП.

2. Зміни ліпідного профілю супроводжуються зниженням концентрації в крові лептину й ІФР-1, що відображають адаптаційну перебудову енергетичного метаболізму та мають гендерні відмінності. При цьому зниження експресії ІФР-1 може бути ланкою механізмів запобігання патологічному ремоделюванню міокарда в умовах гіпоксії, а також подовження тривалості життя горців.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні молекулярних механізмів регуляції метаболізму у горців, а також можливостей терапевтичного застосування високогірної гіпоксії.

Виконання цієї роботи підтримано грантом цільової комплексної міждисциплінарної програми наукових досліджень Президії НАН України «Фундаментальні основи молекулярних та клітинних біотехнологій» №1к-10 від 2010 р.

ЛІТЕРАТУРА

1. Montgomery Variation in human performance in the hypoxic mountain environment / D. S. Martin, D. Z. Levett, M. P. Grocott, H. E. // Experimental Physiology. – 2010. – Vol. 95. – P. 463–470.

2. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake / V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 410(6830). – P. 822–825.

3. Functional evolution of leptin of Ochotona curzoniae in adaptive thermogenesis driven by cold environmental stress / J. Yang, T. G. Bromage, Q. Zhao, [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6(6). – P. 19833.

4. Leptin upregulates VEGF in breast cancer via canonic and non-canonical signalling pathways and NFkappaB/HIF-1alpha activation / R. R. Gonzalez-Perez, Y. Xu, S. Guo, [et al.] // Cell. Signal. – 2010. – Vol. 22(9). – P. 1350–1362.

5. Actions of insulin-like growth factors / E. R. Froesh, C. Schmid, J. Schwander, J. Zapf // Annu. Rev. Physiol. – 1985. – Vol. 47. – P. 443–467.

6. Papaconstantinou J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway cross-talk in aging and longevity determination / J. Papaconstantinou // Mol. Cell. Endocrinol. – 2009. – Vol. 299(1). – P. 89–100.

7. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) pathway / J. R. McMullen, T. Shioi, W. Y. Huang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 4782–4793.

8. IGF1 as predictor of all cause mortality and cardiovascular disease in an elderly population / M. Andreassen, I. Raymond, C. Kistorp [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160(1). – P. 25–31.

9. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update A Report From the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 46–215.

10. Netzer N. C. Metabolic changes through hypoxia in humans and in yeast as a comparable cell model / N. C. Netzer, M. Breitenbach // Sleep Breath. – 2010. – 14(3). – P. 221–225.

11. Hypoxia reduces the response of human adipocytes towards TNFб resulting in reduced NF-кB signaling and MCP-1 secretion / S. Famulla, A. Horrighs, A. Cramer [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2011.

12. Effects of 10 days of modest intermittent hypoxia on circulating measures of inflammation in healthy humans / J. S. Querido, A. W. Sheel, R. Cheema [et al.] // Sleep Breath. – 2011.

13. Modulation of adipokine production, glucose uptake and lactate release in human adipocytes by small changes in oxygen tension / I. S. Wood, T. Stezhka, P. Trayhurn // Pflugers Arch. – 2011. – 462(3). – P. 469–477.

14. / Y. Higashi, S. Sukhanov, A. Anwar IGF-1, oxidative stress and atheroprotection // Trends Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 21(4). – P. 245–254.

CHANGES IN LIPID METABOLISM AND REGULATORY PROTEIN EXPRESSION IN MIDDLE ALTITUDE CONDITIONS

©H. V. Portnichenko, V. I. Portnichenko, F. Kh. Bichekuieva, O. M. Bakunovskyi, M. I. Vasylenko, A. H. Portnychenko

International Centre for Astronomical, Medical and Ecological Research of NAS of Ukraine, Kyiv; Institute of Physiology by O. O. Bogomolets of NAS of Ukraine, Kyiv

SUMMARY. In middle-aged volunteers who live in middle altitude (2100 m), low levels of plasma cholesterol and its fractions, hyperketonemia, and decrease of plasma leptin and insulin-like growth factor were found. These changes reflect adaptive rebuilding of energy metabolism, and have gender differences. Decrease of IGF-1 expression may be a part of mechanisms preventing pathological myocardial remodeling under hypoxic conditions, as well as for longevity support in highlanders.
KEY WORDS: high altitude hypoxia, blood lipids, leptin, insulin like growth factor-1.

УДК 616.37-002-02:615.224-06:612.015.11]-085:613.292

ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ГОСТРОГО L-АРГІНІНОВОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ БАД "АЛЬФА+ОМЕГА"

©І. Б. Привроцька[1], О. С. Покотило[2], В. М. Привроцький[3]

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського[1],
Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя[2]
Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги[3]

РЕЗЮМЕ. Встановлено зростання вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеролів, холестеролу, вільних жирних кислот у плазмі крові та печінці статевозрілих самців білих щурів в динаміці розвитку гострого L-аргінінового панкреатиту (ГАП) з 1-ї по 7-му добу. Показано, що найбільш ефективно корекція порушень ліпідного профілю у плазмі крові та печінці щурів спостерігається після введення БАД "Альфа+омега" впродовж 7 діб від моделювання ГАП.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпіди, плазма крові, печінка, щури, L–аргінін, панкреатит.

Вступ. Ліпідний обмін в організмі є складною функціональною системою з багатьма прямими та зворотними зв'язками регуляції. Тому зміна одного з компонентів цієї системи часто спричиняє каскадні якісні і кількісні зміни в спектрі ліпідів клітин і тканин. Високу інформативність та наочність стосовно процесів, які перебігають в організмі, має ліпідний компонент крові, тому динаміка молекулярних змін у складі ліпідів плазми крові може служити інформативним критерієм глибини патологічного процесу в організмі [2].

Гострий панкреатит досить часто супроводжується вторинним ураженням інших органів – печінки, легень, серця, нирок, кишечника [3, 4, 10, 11]. При цьому гепатоцити, порівняно із клітинами інших вказаних органів, з одного боку, є більш захищеними через добре розвинену систему детоксикації і антиоксидантного захисту, проте, з іншого – частіше уражаються, оскільки при панкреатогенній токсемії велика кількість активованих панкреатичних і лізосомальних ферментів, токсичних продуктів розпаду паренхіми підшлункової залози потрапляють у печінку через портальну і лімфатичну системи, викликаючи метаболічні зміни, порушення мікроструктури та функції органа в цілому [14, 11]. Оскільки печінка є одним із основних і найактивніших органів щодо метаболічних перетворень ліпідів [12, 18], то очевидними за вказаних вище обставин будуть і порушення ліпідного та жирнокислотного профілю у гепатоцитах.

Проведені за останні роки дослідження показують, що парентеральна терапія гострих панкреатитів з використанням омега-3 жирних кислот приводила до покращення гістопатологічних та біохімічних показників шляхом інгібування синтезу простагландинів (E_2 і $F_1\alpha$) і зниження процесів перекисного окиснення ліпідів [16]. На сьогодні терапевтичне обґрунтування застосування омега-3 ПНЖК пов'язують із механізмом їхнього впливу на стан системи ейкозаноїдів [14, 15, 17]. Слід зазначити, що омега-3 ПНЖК є попередниками переважно ейкозаноїдів та інших біологічно активних речовин, які мають протизапальну дію [14]. Тому актуальним залишається питання прискорення регресу патологічних змін печінки і покращення біохімічних показників шляхом задавання гепатопротекторних препаратів, які містять есенціальні жирні кислоти.

Мета дослідження – дати експериментальну оцінку показників ліпідного профілю у крові та печінці білих щурів у динаміці перебігу гострого L-аргінінового панкреатиту і встановити можливість його корекції БАД "Альфа+омега", яка є джерелом поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) родини ω-3, вітамінів А, Е, цинку та селену.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили у Центральній науково-дослідній лабораторії ТДМУ імені І. Я. Горбачевського на статевозрілих самцях безпородних білих щурів, які були поділені на 7 груп по 10 тварин у кожній: I – контрольна; II, IV, VI – тварини з гострим L-аргініновим панкреатитом (ГАП), яких виводили з експерименту відповідно через 1, 3 і 7 діб після моделювання патології; III, V, VII – тварини з ГАП, яким вводили БАД "б+щ" впродовж 1, 3 і 7 діб після моделювання патології та відповідно виводили з експерименту. Тваринам I-ї групи одноразово інтраперитонеально вводили по 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, тваринам II-VII-ї груп – одноразово інтраперитонеально вводили L-аргінін в дозі 4 г/кг у 2 мл фізрозчину [1], тваринам III, V, VII-ї – вводили внутрішлунково БАД "$\alpha+\omega$" в дозі 0,5 мл/кг [9] через годину після моделювання патології. Тварин виводили з експерименту в умовах тіопентал-натрієвого наркозу.

Наприкінці досліду щурів декапітували під тіопенталовим наркозом і брали для досліджень кров і печінку. Із плазми крові та гомогенату печінки екстрагували ліпіди сумішшю хлороформ-метано-

лу у співвідношенні 2:1 за методом Фолча [13] та визначали вміст загальних ліпідів за реакцією з ваніліновим реактивом, триацилгліцеролів – за реакцією із хлоридним фенілгідразином, загального холестеролу – за реакцією з хлоридним залізом, рівень вільних жирних кислот – за допомогою утворення їх купромових солей та наступної реакції з диетилдитіокарбонатом [5].

Усі досліди на щурах проводили згідно з Правилами використання лабораторних експериментальних тварин [7]. Одержані експериментальні дані опрацьовували статистично із застосуванням коефіцієнта Стьюдента за стандартною методикою [6].

Результати й обговорення. У результаті проведених нами досліджень були встановлені істотні зміни вмісту загальних ліпідів і окремих їх класів у плазмі крові та печінці білих щурів після моделювання ГАП. Так, з наведених у таблиці 1 даних видно, що вміст загальних ліпідів, у плазмі крові білих щурів через 1, 3 та 7 діб після моделювання ГАП був більшим відповідно у 1,2 (P<0,5); 1,5 (P<0,05) та 1,4 (P<0,05) раза, вміст триацилгліцеролів – відповідно у 1,5 (P<0,05); 2,3 (P<0,05) та 2,1 (P<0,05) раза; холестерину – відповідно у 1,3 (P<0,05); 1,4 (P<0,05) і 1,4 (P<0,05) раза та вміст вільних жирних кислот – відповідно у 1,4 (P<0,05); 1,7 (P<0,05) та 1,7 (P<0,05) раза, порівняно із тваринами першої контрольної групи. Ці дані свідчать про токсичний вплив L-аргініну на показники ліпідного обміну в плазмі крові самців білих щурів, який спостерігався вже через добу після введення та був найбільше виражений через 3 доби. Особливо необхідно відзначити динаміку вільних жирних кислот в плазмі крові при експериментальному гострому панкреатиті, враховуючи їх значущість як детергентного фактора і роль у прогресуванні патологічного процесу [2, 9, 12]. Цей показник достовірно перевищував норму на всіх етапах експерименту.

Введення БАД "Альфа+омега" білим щурам впродовж одного, трьох та семи днів на тлі ГАП приводило до зменшення порушень ліпідного профілю у крові. Так, згідно з наведеними у таблиці 1 даними, вміст загальних ліпідів у плазмі крові білих щурів III, V і VII груп був більшим відповідно у 1,1 (P<0,5); 1,3 (P<0,05) та 1,2 (P<0,5) раза; вміст триацилгліцеролів – відповідно у 1,3 (P<0,05); 1,7 (P<0,05) та 1,6 (P<0,05) раза, холестерину – відповідно у 1,2 (P<0,5); 1,1 (P<0,05) і 1,1 (P<0,05) раза та вміст вільних жирних кислот – відповідно у 1,3 (P<0,05); 1,5 (P<0,05) та 1,3 (P<0,05) раза, порівняно із тваринами першої контрольної групи. Отримані результати свідчать про можливість корекції ліпідного профілю шляхом введення БАД "Альфа+омега". При цьому коригувальний вплив на вміст основних показників ліпідного профілю крові зростає в динаміці експерименту і найбільш ефективний прояв БАД "Альфа+омега" спостерігається через 7 діб після щоденного задавання від моделювання ГАП.

Одноразове інтраперитонеальне введення L-аргініну у дозі 4 г/кг у 2 мл фізрозчину білим щурам призводило до істотних змін вмісту окремих класів ліпідів і у їх печінці. Як видно із наведених у таблиці 2 даних, вміст загальних ліпідів у печінці білих щурів через 1, 3 та 7 діб після моделювання ГАП був більшим відповідно у 1,4 (P<0,05); 1,5 (P<0,05) та 1,5 (P<0,05) раза, вміст триацилгліцеролів – відповідно у 1,5 (P<0,05); 2,2 (P<0,05) та 2,4 (P<0,05) раза; холестерину – відповідно у 1,2 (P<0,5); 1,3 (P<0,05) і 1,3 (P<0,05) раза та вміст вільних жирних кислот – відповідно у 1,3 (P<0,05); 1,4 (P<0,05) та 1,4 (P<0,05) раза, порівняно із тваринами першої контрольної групи. Ці дані свідчать про токсичний вплив L-аргініну на показники ліпідного обміну в печінці білих щурів, який був відмічений вже через добу після введення та більшою мірою виражений через 3 доби.

Введення БАД "Альфа+омега", як джерела ПНЖК родини омега 3, білим щурам впродовж одного, трьох та семи днів на тлі ГАП призводило до зменшення порушень ліпідного обміну у печінці.

Таблиця 1. Вміст окремих класів ліпідів у плазмі крові білих щурів на тлі гострого L-аргінінового панкреатиту та при введенні БАД "Альфа+омега" (M±m, n=10)

Показник	Група тварин						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
	контроль	через 1 добу		через 3 доби		через 7 діб	
		ГАП	ГАП+ корекція	ГАП	ГАП+ корекція	ГАП	ГАП+ корекція
Загальні ліпіди, г/л	1,62±0,14	1,97±0,13*	1,85±0,14	2,38±0,17*	2,09±0,17*	2,29±0,15*	1,89±0,19
Триацилгліцероли, ммоль/л	0,72±0,05	1,08±0,11*	0,94±0,08*	1,65±0,14*	1,24±0,09*	1,54±0,13*	1,18±0,07*
Холестерин ммоль/л	2,13±0,16	2,71±0,18*	2,63±0,15*	2,97±0,21*	2,35±0,18*	2,91±0,23*	2,34±0,14
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,53±0,09	2,18±0,12*	2,06±0,17*	2,59±0,16*	2,31±0,10*	2,65±0,18*	2,06±0,17*

Примітка: у цій і наступній таблиці * – вірогідні відмінності у досліджуваних показниках порівняно тваринами контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 2. Вміст окремих класів ліпідів у печінці білих щурів на тлі гострого L-аргінінового панкреатиту та при введенні БАД "Альфа+омега" (M±m, n=10)

Показник	Група тварин						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
	контроль	через 1 добу		через 3 доби		через 7 діб	
		ГАП	ГАП+ корекція	ГАП	ГАП+ корекція	ГАП	ГАП+ корекція
Загальні ліпіди, г/л	3,21±0,27	4,55±0,37*	4,31±0,32*	4,87±0,30*	4,20±0,35*	4,75±0,36*	3,87±0,34
Триацилгліцероли, ммоль/л	0,97±0,08	1,47±0,11*	1,35±0,12*	2,19±0,18*	1,24±0,13	2,24±0,16*	1,15±0,11
Холестерин, ммоль/л	3,29±0,24	4,12±0,32*	3,92±0,24*	4,33±0,28*	3,84±0,27	4,16±0,21*	3,61±0,28
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	3,16±0,21	4,17±0,26**	3,88±0,20*	4,45±0,31**	3,72±0,31	4,53±0,37**	3,75±0,35

Так, згідно з наведеними у таблиці 2 даними, вміст загальних ліпідів у печінці білих щурів III, V і VII груп був більшим відповідно у 1,3 (P<0,05); 1,3 (P<0,05) та 1,2 (P<0,5) раза; вміст триацилгліцеролів – відповідно у 1,3 (P<0,05); 1,4 (P<0,05) та 1,2 (P<0,5) раза, холестерину – відповідно у 1,2 (P<0,05); 1,2 (P<0,05) і 1,1 (P<0,5) раза та вміст вільних жирних кислот – відповідно у 1,2 (P<0,05); 1,1 (P<0,05) та 1,1 (P<0,05) раза, порівняно із тваринами першої контрольної групи.

Аналіз отриманих результатів показує однакову тенденцію у зміні ліпідного профілю незалежно від органа при гострому модельованому панкреатиті. При цьому токсичний вплив L-аргініну на показники ліпідного обміну в плазмі крові та печінці білих щурів зафіксовано вже через добу після введення токсиканту, а найбільші відхилення у показниках ліпідного профілю від норми виявлено через 3 доби.

Досягнутий в результаті досліджень позитивний вплив БАД "Альфа+омега" на показники ліпідного профілю у крові та печінці білих щурів з ГАП можна пояснити дією її складових [8]. Наявні у БАД "Альфа+омега" ПНЖК родини ω-3, з одного боку, відновлюють їх дефіцит у мембранах клітин уражених органів та тканин, а з другого, – є попередниками переважно ейкозаноїдів та інших біологічно активних речовин, які мають протизапальну дію [15, 18]. Таким чином, зменшуються запальні процеси і печінка здатна відновлювати свою регуляторну функцію щодо ліпідного обміну. Не менш важливу корегуючу роль забезпечують також наявні у складі БАД "Альфа+омега" токоферолу та ретинолу ацетат, мікроелементи цинк і селен. Їх дія направлена на різні ланки прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, яка тісно пов'язана із ліпідним обміном [12].

Висновки. 1. Встановлено, що після інтраперитонеального введення білим щурам L-аргініну в дозі 4 г/кг вміст загальних ліпідів, триацилгліцеролів, холестеролу, вільних жирних кислот у плазмі їх крові та печінці достовірно зростає через 1 добу (P<0,05), досягає максимальних величин через 3 доби (P<0,05) і неістотно зменшується через 7 діб (P<0,5). 2. Внутрішньошлункове введення БАД "Альфа+омега" в дозі 0,5 мл/кг білим щурам впродовж семи днів на тлі ГАП приводить до достовірного зменшення порушень ліпідного обміну у плазмі крові та печінці.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідити особливості процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи у крові, печінці та підшлунковій залозі білих щурів з гострим L-аргініновим панкреатитом та обґрунтувати взаємозв'язок між змінами ліпідного і жирнокислотного профілю із станом про- та антиоксидантної рівноваги з метою розробки структурно-логічної схеми причинно-наслідкових механізмів між оксидативним стресом та обміном ліпідів у підшлунковій залозі, печінці, крові при гострому панкреатиті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Береговенко І. М. Мікроциркуляторні й патоморфологічні зміни у розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів / І. Н. Береговенко, Д. Ю. Зіненко // Дніпровський медичний часопис. – 2008. – Т. 1, № 1. –- С. 16–24.

2. Власов А. П. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии // [А.П. Власов, В.Г. Крылов, Т.В. Тарасова и др.]. – М. : Наука, 2008. – 374 с.

3. Горшенина Е. И. Мембранопротекторы в коррекции функционального состояния и липидного метаболизма клеток крови при экспериментальном панкреатите: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.00.16 / Е. И. Горшенина. – 1998. – 17 с.

4. Зіненко Д. Ю. Стан печінкової мікроциркуляції та її роль у розвитку патологічних змін печінки при моде-

люванні гострого панкреатиту у щурів / Зіненко Д. Ю., Береговенко І. М. // Морфологія. – 2008. – Т. II, № 3. – С. 39–46.

5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 920 с.

6. Кожем'якін Ю. М. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

7. Ланкин Т. Ф. Биометрия / Т. Ф. Ланкин – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

8. Пат. України № 14794. Біологічно активна харчова добавка "Альфа+Омега" / Покотило О. С. – № 200611181; заявл. 23.10.2006; опубл. 10.06.2007, Офіційний бюлетень "Промислова власність" № 8.

9. Филимонов М. И. Острый панкреатит / М. И.Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бруневич : пособие для врачей; под ред. проф. В. С. Савельева. – М. : НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2000. – 60 с.

10. Шимунов Г. Я. Особенности изменения метаболических процессов в крови, печени и миокарде на разных стадиях острого экспериментального панкреатита и их коррекция : автореф. дис. канд. мед. наук : 03.00.04 "Биохимия" / Шимунов Г. Я. – Ростов-на-Дону. – 2006. – 27 с.

11. Шумейко А. Г. Функциональная недостаточность печени при остром панкреатите / А. Г. Шумейко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 6, № 1-2. – С. 157–158.

12. Czako L., Takacs T. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43. – № 8. – P. 1770–1777.

13. Folch J. A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G. Sloane-Stanley // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226. – P. 497–509.

14. Kilian M., Gregor J.I., Heukamp I. et al. Early inhibition of prostaglandin synthesis by n-3 fatty acids determinates histologic severity of necrotizing pancreatitis // Pancreas. – 2009. – 38, (4). – P. 436–441.

15. Kilian M., Heukamp I., Gregor J.I., Bretthauer C. et al. n-3, n-6, and n-9 polyunsaturated fatty acids—which composition in parenteral nutrition decreases severity of acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats? // Int. J. Colorectal. Dis. 2006 Jan; 21(1): 57–63.

16. Lacour S. Cytokines as potential biomarkers of liver toxicity / S. Lacour, J. C. Gautier, M. Pallardy [et al.] // Cancer Biomark. – 2005. – V. 1, № 1. – P. 29–39.

17. Lasztity N, Hamvas J, Biro L. et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis — a prospective randomized clinical trial // Clin. Nutr. – 2005. – 24(2). – P. 198–205;

18. Sang Lee Omega-3 fatty acids and liver disease / Sang Lee, K. M. Gura, M. Puder // Hepatology. – 2007. – V. 45. – P. 841–845.

CHANGES OF LIPID METABOLISM IN ACUTE ARGININE PANCRETITIS IN RATS AND UNDER INTRODUCTION OF DIETARY SUPPLEMENTS "ALPHA+OMEGA"

©I. B. Pryvrotska[1], O. S. Pokotylo[2] , V. M. Pryvrotskyy[3]

Ternopyl State Medical University by I. Ya. Horbachevsky[1]
Ternopil State Technical University by I. Puliy[2]
Ternopil City Ambulance Hospital[3]

SUMMARY. Increasing of total lipids, triacylglycerols, cholesterol, free fatty acids content in blood plasma and liver of mature male white rats in the dynamics of acute L-arginin pancreatitis (AP) development during 1-7th day was defined. It is experimentally proved that the introduction of dietary supplements "Alpha+Omega" for 7 days to rats with acute L-arginine pancreatitis led to normalization of the lipid profile in plasma and liver.

KEY WORDS: lipids, blood plasma, the liver, rats, L-arginine, pancreatitis

УДК 616.314.17-008.1-08:616.37-002

ЗАСТОСУВАННЯ СЕПТОФІТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

©Т. І. П'ятковський, Н. В. Чорній, О. В. Покришко

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В статті наведено мікробіологічне дослідження вмісту ясенних щілин та пародонтальних кишень при гінгівіті та пародонтиті I ст. на фоні хронічного панкреатиту. Показана ефективність застосування антисептика "Септофіт" при корекції мікробіоценозу даної ділянки ротової порожнини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: захворювання пародонта, мікрофлора, антисептики.

Вступ. Серед найважливіших проблем стоматології запальні захворювання пародонта посідають одне з провідних місць [6]. Пародонтит нерідко призводить у подальшому до втрати зубів, а також до патології інших органів та систем [1, 2, 7, 9]. На сьогодні встановлено, що пусковими механізмами запального процесу в навколозубних тканинах є мікроорганізми зубної бляшки, зубного нальоту, твердих зубних відкладень [4, 8]. У зв'язку з цим вивчення мікрофлори ясенних щілин та пародонтальних кишень в динаміці, паралельно з оглядом та інструментальним обстеженням, має важливе значення для оцінки ефективності лікування.

Мета дослідження – порівняти мікрофлору ясенних щілин та пародонтальних кишень у хворих з гінгівітом та пародонтитом I ст. на тлі хронічного панкреатиту при лікуванні із застосуванням антисептика "Септофіт".

Матеріал і методи дослідження. Було обстежено 30 осіб віком від 17 до 55 років з хронічним панкреатитом та захворюваннями пародонта (гінгівіт та пародонтит I-II ступенів тяжкості). Клінічне дослідження проводили згідно з загальноприйнятною схемою з використанням суб'єктивних (збір скарг та анамнезу) і об'єктивних (огляд, інструментальне обстеження, обчислення гігієнічних та пародонтальних індексів) методів. Одночасно із санацією ротової порожнини використовували антисептик "Септофіт" у вигляді таблеток для розсмоктування 4–6 разів на добу.

Мікробіологічні дослідження проводили двічі: до лікування та на 14 добу після нього. Вміст пародонтальних кишень засівали на живильні середовища (кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, Ендо, Сабуро, MRS) та інкубували при оптимальній температурі 37 °С. Через 24-96 годин інкубації підраховували кількість колоній. Враховуючи, що число мікробів на одиницю площі може сягати десятків тисяч, використовували десятковий логарифм цього показника – lg КУО/мл. Мікроорганізми ідентифікували згідно з Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (1997) [5], використовуючи додатково посібник Мари П. Р., Шей И. Р. "Клиническая микробиология" [3].

Результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерних програмних пакетів Microsoft Excel. Для характеристики показників щільності обсіювання біотопу мікроорганізмами використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення та його похибки (M±m). Оцінку вірогідності різниці між порівнюваними показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента для залежних вибірок. Різницю між показниками, що порівнювалися, вважали статистично значимою при $p<0,05$.

Результати й обговорення. Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що дана ділянка ротової порожнини заселена різними мікроорганізмами. Всього до лікування було виділено 171 штам мікроорганізмів, після – 135, тобто на 21,1 % менше. Ступінь загального обсіювання досліджуваних топодемів коливався в межах (7,29±0,09) lg КУО/мл до лікування та (7,11±0,11) lg КУО/мл після лікування. У таблиці 1 наведені дані динаміки обсіювання пародонтальних кишень окремими групами мікроорганізмів.

Відмічено зниження щільності обсіювання практично всіма популяціями мікроорганізмів у обох групах обстежуваних. Концентрація клінічно значимих мікроорганізмів зменшилась приблизно на порядок. Так, середня концентрація патогенних коків знизилась на 0,60 lg КУО/мл для коагулазопозитивних стафілококів та на 0,77 lg КУО/мл для β-гемолітичних стрептококів. Щільність обсіювання популяціями α-гемолітичних стрептококів, кишкових паличок та клебсієл знизилась на 0,80 lg КУО/мл, 0,13 lg КУО/мл та 0,11 lg КУО/мл відповідно. Щільність обсіювання коагулазонегативними стафілококами, коринебактеріями та грибами кандида зменшилась незначно.

Всього до лікування було виділено 171 штам мікроорганізмів, після – 135, тобто на 21,1 % менше.

Для визначення ефективності лікування одночасно із зміною щільності обсіювання та показників зустрічання потрібно враховувати й зміну частоти виявлення мікроорганізмів (табл. 2). До та після лікування у даному біотопі домінували α-гемолітичні стрептококи.

Таблиця 1. Динаміка обсіювання ясенних борозен та пародонтальних кишень окремими групами мікроорганізмів на фоні лікування

Популяція мікроорганізмів	Обсіювання, lg КУО/мл, M±m	
	до лікування	після лікування
коагулазопозитивні стафілококи	4,54±0,10	3,93±0,11*
коагулазонегативні стафілококи	4,78±0,10	4,14±0,13*
α-гемолітичні стрептококи	6,94±0,12	6,14±0,15*
β-гемолітичні стрептококи	5,66±0,19	4,89±0,11*
нейсерії	6,91±0,17	6,78±0,21
лактобактерії	3,69±0,10	3,54±0,08
клебсієли	1,94±0,17	1,83±0,17
кишкові палички	2,11±0,11	1,99±0,21
гриби кандида	3,43±0,09	3,27±0,10
коринебактерії	3,73±0,10	3,62±0,11

Примітка. * - $p<0,05$

Таблиця 2. Частота виявлення мікроорганізмів у ясенних борознах та пародонтальних кишенях обстежуваних на фоні лікування

Популяція мікроорганізмів	Частота виявлення			
	до лікування		після лікування	
	абс.	%	абс.	%
коагулазопозитивні стафілококи	24	80,0 %	13	43,3 %
коагулазонегативні стафілококи	23	76,7 %	12	40,0%
α-гемолітичні стрептококи	30	100,0 %	30	100,0 %
β-гемолітичні стрептококи	13	43,3 %	7	23,3 %
нейсерії	16	53,3 %	16	53,3 %
лактобактерії	22	73,3 %	21	70,0 %
клебсієли	5	16,7 %	4	13,3 %
кишкові палички	12	40,0 %	7	23,3 %
гриби кандида	17	56,7 %	16	53,3 %
коринебактерії	9	30,0 %	9	30,0 %

Стафілококи, β-гемолітичні стрептококи та кишкові палички після лікування висівались вдвічі рідше, ніж при первинному дослідженні. Так, до лікування коагулазопозитивні стафілококи виявлялись у 24 осіб та коагулазонегативні у 23, а після лікування у 13 та 12 відповідно, що менше на 45,8 % та 47,8 % відповідно. Частота виявлення клебсієл після лікування знизилась на третину. Дещо зменшилась частота виявлення лактобактерій та грибів кандида. Частота виявлення нейсерій та коринебактерій не змінилась.

Таким чином, дані бактеріологічного дослідження підтверджують клінічну ефективність даного препарату проти патогенної грампозитивної флори.

Висновки. 1. Пародонтальні кишені при захворюваннях пародонта колонізували асоціації мікроорганізмів із щільністю обсіювання (7,29±0,09) lg КУО/мл. Серед них домінували α-гемолітичні стрептококи, стафілококи та лактобактерії. Гриби кандида та нейсерії зустрічаюлись у 50–60 % випадків, β-гемолітичні стрептококи та ешерихії – у 40–45 % випадків.

2. Застосування антисептика Септофіт 4–6 разів на добу протягом двох тижнів змінює контамінацію пародонтальних кишень клінічно значущими мікроорганізмами (знижується щільність обсіювання та частота виявлення), що забезпечує повернення до нормоценозу та ліквідацію запалення тканин пародонта.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчити ефективність лікування захворювань пародонта у хворих з гінгівітом та пародонтитом I ст. на тлі хронічного панкреатиту антисептиком "Септофіт" у комбінації з гепатопротектором з імуномодулювальною активністю "Антраль". Дослідження будуть спрямовані на вивчення мікробіологічних та імунологічних змін при застосуванні цих препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Епишев В. А. Состояние полости рта при хронических гастритах / В. А. Епишев // Медицина. – 1972. – С. 162.

2. Захаров А. А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями / А. А. Захаров, Н. А. Ильина // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 77–81.

3. Мари П. Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство / П. Р. Мари, И. Р. Шей; [пер. с англ. И. В. Смирнова]. – М. : Мир, 2006. – 425 с.

4. Мащенко І. С. Мікробіологічні аспекти генералізованого і симптоматичного пародонтиту / І. С. Мащенко, А. В. Самойленко // Медичні перспективи. – 2000. – Т. V, № 2. – С. 77–81.

5. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейнли, С. Уильямса [пер. с англ. ; под ред. акад. РАН Г. А. Заварзина]. – М. : Мир, 1997. – 800 с.

6. Телекова Д. К. Микрофлора полости рта в развитии заболеваний пародонта / Д. К. Телекова // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 28–32.

7. Тец В. В. Микробы ротовой полости и соматическая патология / В. В. Тец // Клинико–лабораторный консилиум. – 2007. – № 14. – С. 6–11.

8. Хазанова В. В. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Хазанова В. В., Рабинович И. М., Земская Е. А. [и др.] // Стоматология.– 1996.– Т. 75, № 2. – С. 26–38.

9. Periodontal infections and cardiovascular diseases: The heart of the matter / R. T. Demmer, M. Desvarieux // Journal of American Dentist Association. – 2006. – № 137. – P. 14–20.

SEPTOFIT USAGE FOR PARODOTIUM DISEASES TREATMENT IN PATIENTS WITH OHRONIC PANCEREATITIS

©T. I. Pyatkovskyi, N. V. Chorniy, O. V. Pokryshko

Ternopyl State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The article shows the microbiological examination of the gingival crevices and parodontal pockets contents in patients with gingivitis and parodontitis and chronic pancreatitis. The efficiency of antiseptic Septofit usage for the correction of the microbiocenosis of the oral cavity of this given area was shown.

KEY WORDS: parodontal diseases, microflora, antiseptics.

УДК 616.24-002-008.6-056.3

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТА ТІОТРІАЗОЛІНУ НА ВМІСТ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ПІГМЕНТНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНІВ У КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

©М. С. Регеда, Я. О. Погорецька, О. А. Ковалишин

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. У дослідженнях на морських свинках встановлено, що при експериментальній бронхіальній астмі на 18, 25 і 32-у доби захворювання спостерігається поступове підвищення вмісту загального білірубіну, загального холестерину, зниження рівня сечовини в крові і коригуючий вплив на ці показники антиоксиданта тіотріазоліну.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, загальний білірубін, загальний холестерин, глюкоза, сечовина, тіотріазолін.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) відома ще з часів Гіппократа, за заключенням експертів ВООЗ вона належить до числа найбільш поширених захворювань [4, 5, 6]. Проблема БА актуальна і завжди привертає увагу широтою розповсюдження даного захворювання і недостатньою ефективністю лікування, тому досить часто спостерігаються ускладнення у вигляді астматичного статусу, емфіземи легень, дихальної недостатності, пневмосклерозу, серцевої недостатності та інших захворювань, які призводять до тимчасової втрати працездатності та навіть до інвалідності [6, 7]. Розмаїття форм та варіантів перебігу БА утруднює лікування, вимагає старанного вивчення етіології та патогенезу цієї тяжкої недуги [10].

В останні 20–30 років кількість хворих на БА в усьому світі збільшується і, що не менш важливо, перебіг цієї патології обтяжується [5, 6]. Вважають, що на земній кулі на БА хворіють не менше 2 % всього населення, в результаті цього захворювання щорічно вмирають близько 2 млн людей [7, 8, 9].

Отже, БА – проблема світового масштабу, адже останнім часом поширеність цього захворювання суттєво зросла в багатьох регіонах світу [4]. На сьогодні до кінця невивченими залишаються питання, які стосуються змін показників пігментного, вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів у крові в динаміці формування бронхіальної астми та вплив на них антиоксиданта тіотріазоліну.

Мета дослідження – вивчення впливу антиоксиданту тіотріазоліну на вміст окремих компонентів пігментного, вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів у крові в процесі розвитку БА.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження проводили на 60 морських свинках масою тіла 180–220 г. Тварин поділили на п'ять груп. Перша – здорові тварини – інтактні (12), друга – морські свинки з БА (12) на 18 добу до лікування, третя – тварини з БА (12) на 25 добу до лікування, четверта – тварини з БА (12) на 32 добу до лікування і п'ята – морські свинки з БА (12) після лікування тіотріазоліном, який вводили внутрішньом'язово у дозі 50 мг/кг маси впродовж 10 днів.

Експериментальну бронхіальну астму відтворювали за методикою В. І. Бабича [1]. Попередньо тварин одноразово сенсибілізували нормальною кінською сироваткою (0,1 мл внутрішньочеревинно). Наступні три дні підряд вводили підшкірно 0,1 мл нормальної кінської сироватки (НКС) з вбитою в автоклаві БЦЖ (на 1 мг БЦЖ 1,0 мл НКС). Наступні 14 днів щоденно морські свинки протягом 30 хвилин в щільно закритій камері за допомогою розпилювача піддавалися інгаляції НКС по 1,0 мл сироватки на кожну морську свинку. Після закінчення цього терміну кожні 7 днів морським свинкам проводили інгаляції НКС. Потім тварин декапітували і визначали у крові вміст окремих показників пігментного, вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів на 18, 25, 32 доби розвитку експериментальної бронхіальної астми.

Вміст загального білірубіну визначали за методом Young D. S., Pestaner L. C., Gibberman V. [12], загального холестерину за методом Rifai N., Bachorik P. S., Albers J. J. [11], глюкозу за методом В. Г. Колб, В. С. Камышников [3], сечовину за А. М. Горячковским [2].

Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати й обговорення. Експериментальними дослідженнями встановлено: зміну рівня загального білірубіну в крові за умов розвитку моделі БА. На 18-у добу цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту загального білірубіну на 85,7 % у порівнянні з інтактними тваринами. Пізніше, на 25-у добу БА, виявлено подальше підвищення цього показника на 114,2 % проти величин контролю. У найпізніший період експерименту, на 32-у добу, показано ще більше його підвищення, на 176,1 % порівняно з групою здорових тварин (рис. 1).

Отже, дослідження вмісту загального білірубіну в крові морських свинок за умов формування БА показало на розвиток гіпербілірубінемії.

Аналогічних змін зазнавав наступний досліджуваний нами показник – загальний холестерин, концентрація якого в крові поступово зростала,

спочатку на 18-у добу розвитку БА на 35,0 % проти контролю, далі, на 25-у добу експерименту, вміст загального холестерину в крові зростав на 55,0 % відносно фізіологічної норми і на 32-у добу цієї експериментальної моделі хвороби підвищувався на 70,0 % проти групи здорових тварин (рис. 1).

Таким чином, визначення концентрації загального холестерину у крові морських свинок в динаміці формування БА свідчить про розвиток гіперхолестеринемії.

Наступним показником, який ми брали до уваги, була глюкоза. Досліджуваний нами вміст глюкози в крові у модельному процесі БА не зазнавав достовірних змін, він перебував на рівні величин інтактних тварин.

Дослідження одного з кінцевих продуктів білкового обміну – сечовини, показало зворотну тенденцію змін у крові. Зокрема, на 18-у добу БА вміст сечовини знижувався на 12,3 % проти фізіологічної норми. Далі, на 25 і 32-у доби експериментальної моделі БА, встановлено подальше її зниження в крові відповідно на 34,5 % і 42,3 % відносно контролю (рис. 1).

Застосування антиоксиданта тіотріазоліну внутрішньом'язово впродовж 10 днів показало зниження загального білірубіну на 51,8 %, вміст загального холестерину зменшився на 32,4 % порівняно із морськими свинками з БА, які не піддавалися дії цього лікарського засобу. Водночас тіотріазолін позитивно вплинув на рівень сечовини в крові тварин з модельним процесом БА, що підвищився на 51,9 % відносно морських свинок з БА, яким не вводився цей препарат (рис. 1).

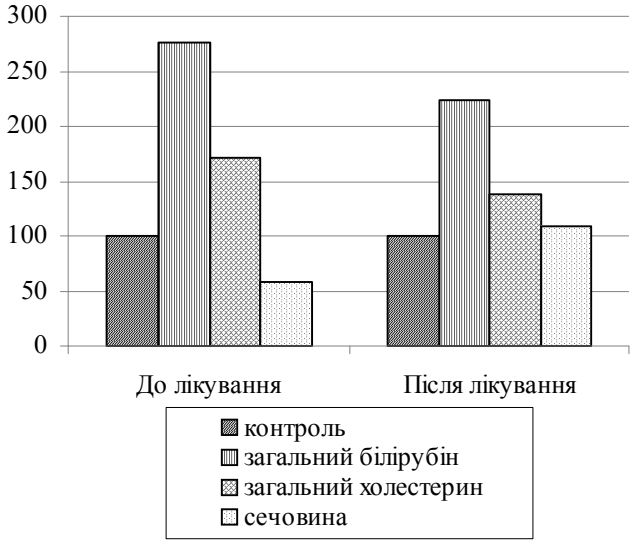


Рис. 1. Рівні загального білірубіну, загального холестерину та сечовини у крові морських свинок при експериментальній бронхіальній астмі до та після лікування тіотріазоліном.

Висновок. Дослідження вмісту загального білірубіну, сечовини, загального холестерину в крові у динаміці розвитку бронхіальної астми вказує на зміни їх концентрації, а це свідчить про порушення окремих компонентів пігментного, білкового та ліпідного обмінів. Можна стверджувати, що вибраний нами препарат – тіотріазолін – має коригуючий вплив на ці показники.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно проводити подальші експериментальні дослідження показників, які характеризують функціональний стан печінки при БА та вплив тіотріазоліну на них, а у разі виявлення його позитивної дії продовжувати вивчати ці показники у хворих на БА в клінічних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабич В. И. Модификация метода экспериментальной модели бронхиальной астмы у морских свинок / В. И. Бабич // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1979. – Т. 3. – С. 159.

2. Горячковский А. М. Определение мочевины в сыворотке крови и моче по цветной реакции с диацетилмонооксимом / А. М. Горячковский // Клиническая биохимия. – Одесса : Астропринт. – 1998. – С. 192–194.

3. Колб В. Г. Метод определения глюкозы в сыворотке крови : Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – С. 167-170.

4. Мостовий Ю. М. Двокомпонентне базисне лікування бронхіальної астми в дорослих / Ю. М. Мостовий, А. В. Демчук, Т. В. Константинович // Здоров'я України. – 2006. — № 18 (151). – С. 20.

5. Овчарук М. В. Порівняльний аналіз викликів швидкої допомоги з приводу важких загострень бронхіальної астми / М. В. Овчарук // Український пульмонологічний журнал – 2007. – № 4 (58) – С. 60–62.

6. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підручник для студентів вищих навчальних закладів / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. – Вінниця : Нова Книга, 2009. – С. 47–65.

7. Регеда М. С. Бронхіальна астма : монографія / М. С. Регеда. – Вид. 3-є. – Львів : Сполом, 2005. – 136 с.

8. Регеда М. С. Клінічна алергологія / М. С. Регеда, В. Й. Кресюн, Я. М. Федорів. Вид. 4-е, доп. і перероб. – Львів : Сполом, 2004. – С. 58.

9. Регеда М. С. Сучасні етіопатогенетичні механізми розвитку бронхіальної астми / М. С. Регеда, Я. О. Тимків, І. Р. Яріш // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – Львів, 2008. – № 4. – С. 6.

10. Скороход Н. І. Порівняльне дослідження метаболізму при бронхіальній астмі середньої тяжкості та тяжкого перебігу // Український бальнеологічний жур-

нал. – 1998. – Т.1, № 4. – С. 62.

11. Rifai N. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis, CA., Ashwood, ER., editors.Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. / N. Rifai, P. S. Bachorik, J. J. Albers Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. – P. 809–861.

12. Total bilirubin count in blood serum / D. S. Young, L. C. Pestaner, V. Gibberman // Clin. Chem. – 1975. – Vol. 21. – P. 54.

INFLUENCE OF THIOTRIAZOLIN ANTIOXIDANT ON THE CONTENT OF SOME INDICATORS OF PIGMENT, HYDROCARBON, LIPID AND PROTEIN METABOLISM IN THE BLOOD IN DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA

©M. S. Reheda, Ya. O. Pohoretska, O. A. Kovalyshyn

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

SUMMARY. Increase in total bilirubin and cholesterol, decrease in urea in the blood in experimental bronchial asthma on the 32nd day of the disease and corrective influence of antioxidant thiotriazolin on these indicators have been established in the research.

KEY WORDS: bronchial asthma, total bilirubin, total cholesterol, glucose, urea, thiotriazolin.

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення*
УДК 616–003.96–371.21:616.45–001.1/.3

ОСОБЛИВОСТІ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ УЧНІВ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ В УМОВАХ СУЧАСНОЇ ШКОЛИ ТА ЗАЗНАЮТЬ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ЯВИЩ НАВЧАЛЬНО-ЗНАЧУЩОГО ЗМІСТУ

©І. В. Сергета, О. Ю. Браткова, О. П. Мостова

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. В ході проведених досліджень встановлені особливості соціально-психологічної адаптації учнів старшого шкільного віку, які перебувають в умовах сучасної школи та зазнають впливу стресових явищ навчально-значущого змісту, визначені віково- і статево-зумовлені закономірності формування її провідних характеристик.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: учні, шкільний стрес, соціально-психологічна адаптація

Вступ. Надзвичайно важливим компонентом оцінки різноманітних адаптаційно-значущих психофізіологічних та психічних характеристик організму учнів, які перебувають в умовах сучасної школи і, отже, підлягають впливу різноманітних стресових явищ, незаперечно, слід вважати визначення провідних показників стану соціально-психологічної адаптації, що надають можливість отримати уявлення про найґрунтовніші передумови створення сприятливих умов для забезпечення максимальної ефективності повсякденної і, насамперед, навчальної, діяльності при такому ступені функціональної мобілізації, котрий не викликає жодних проявів ані перенапруження, ані перевтоми [1, 2, 3].

Слід відзначити, що соціально-психологічна адаптація являє собою процес активного пристосування індивідуума до умов середовища, які постійно змінюються, за допомогою найрізноманітніших соціальних засобів, є невід'ємним компонентом адекватного ставлення індивідуума до навколишнього світу, провідна функція якого полягає у забезпеченні стабільного рівня життєдіяльності в умовах цілеспрямованого впливу численних стресогенних чинників, та становить важливу складову процесу розв'язання типових соціально-значущих завдань з використанням ситуативно можливих способів поведінки. Саме завдяки процесу соціально-психологічної адаптації особистість установлює і регулює різноманітні зв'язки з навколишнім світом та реалізує програму соціалізації, визначає соціальний статус особистості та формує індивідуальну програму подолання стресу [1, 4].

У цьому контексті суттєву увагу привертає до себе шкільний стрес, головними причинами і, фактично, повідними чинниками ризику, якого є: стресогенна педагогічна тактика, виражена інтенсифікація навчального процесу, відсутність відповідності методик і технологій навчання віковим та функціональним можливостям школярів, нераціональна організація навчальної діяльності, функціональна неграмотність педагогів, відсутність адекватної системи діяльності щодо формування здоров'я та здорового способу життя, гіпокінезія тощо [5, 6, 7, 8].

Стресові реакції школярів, які виникають в таких умовах, створюють передумови до термінового підвищення функціональної активності життєво важливих систем організму, мобілізації енергетичних і пластичних ресурсів організму з метою ефективного пристосування до умов перебування та життєдіяльності. Отже, залежно від характеру наслідків впливу стресу на організм людини, виділяють позитивний за своїм змістом стрес (еустрес) та негативний за своїм змістом стрес (дистрес). Найбільш часто прояви останнього спостерігаються під час екзаменаційних випробувань і тестувань, в ході письмових контрольних робіт та відповідей перед великим загалом своїх ровесників і викладачів, призводячи до розвитку соматичних проявів депресії і тривожності, численних порушень з боку вегетативних функцій, розладів системи травлення, зниження неспецифічної резистентності організму тощо [3, 4, 6].

Мета дослідження – визначення особливостей перебігу процесів соціально-психологічної адаптації учнів старшого шкільного віку, які перебувають в умовах сучасної школи та підлягають впливу стресових явищ навчально-значущого змісту.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводились на базі ряду шкіл м. Вінниці серед учнів віком 14–17 років, що навчались в старших класах.

З метою визначення рівня соціально-психологічної адаптації дівчат і юнаків та рис особистості, які з нею пов'язані, використовувався особистісний опитувальник Роджерса і Даймонда. Відповідно до його основних положень, стимульний матеріал був представлений 101 твердженням, які з метою уникнення впливу "прямого ототожнення" та нейтралізації установки досліджуваних на соціально-бажані відповіді, сформульовані у третій особі однини, без використання будь-яких займенників [9, 10].

Під час тестування визначався цілий ряд прямо протилежних за своїм змістом характеристик соціально-психологічної адаптації: адаптивність – дезадаптивність, прийняття себе – неприйняття себе, прийняття інших – неприйняття інших, емоційний комфорт – емоційний дискомфорт, внутрішній контроль – зовнішній контроль, домінування – підлеглість, відсутність ескапізму – наявність ескапізму, а також ряд інтегральних показників, що розраховувались за спеціальними математичними формулами: рівень адаптації, самоприйняття, прийняття інших, емоційної комфортності, інтернальності та прагнення до домінування.

Статистичний аналіз отриманих результатів, що передбачав здійснення описової статистики, проводився на підставі застосування стандартного пакета прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу "Statistica 6.0 for Windows" (належить Центру нових інформаційних технологій Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ліцензійний №AXX910A374605FA). Як критерій достовірності відмінностей одержаних даних використовувався t-критерій Стьюдента.

Результати й обговорення. В ході проведених досліджень під час оцінки показників адаптивності, які визначались, було виявлено, що у дівчат їх величини мали чітко виражену тенденцію до зростання, складаючи (131,23±4,30) балів у віці 15 років, (141,41±2,56) балів (7,7 %; $p<0,05$) у віці 16 років та (140,90±2,69) балів (7,3 %; $p>0,05$) у віці 17 років. Натомість серед юнаків показники, що визначались, спочатку зростали з (127,37±3,40) балів серед 15-річних учнів до (134,88±4,76) балів (5,8 %; $p>0,05$) серед 16-річних школярів, згодом зменшуючись до (128,58±4,76) балів (0,9 %; $p>0,05$) серед 17-річних учнів, тобто фактично до рівня вихідних величин. Виражені гендерні розбіжності спостерігались лише серед підлітків у віці 17 років ($p<0,05$).

Показники адаптивного рівня щодо прийняття себе та прийняття інших під час виконання звичної повсякденної діяльності у дівчат коливалися в межах від (24,15±0,55) балів серед 15-річних учениць до (25,43±0,66) балів серед 16-річних школярок, у юнаків – в межах від (21,94±1,04) балів серед 17-річних учнів до (23,98±0,91) балів серед 16-річних школярів в першому випадку та в межах від (22,61±1,09) балів серед 15-річних учениць до (25,01±0,74) балів серед 16-річних школярок і в межах від (23,35±0,87) балів серед 15-річних учнів до (24,48±0,91) балів серед 16-річних школярів – в другому.

Значно більш суттєві перетворення відбувались з боку показників ступеня внутрішнього комфорту досліджуваних осіб, причому стосувалось це, насамперед, дівчат, серед яких у віці 15 років їх величина становила (46,40±1,69) балів, у віці 16 років – збільшувалась до (51,33±1,14) балів (10,6 %; $p<0,05$), у віці 17 років – до (54,28±1,27) балів (16,9%; $p>0,05$). Водночас серед юнаків значення досліджуваних показників спочатку зростали з (46,43±1,31) балів у віці 15 років до (49,16±1,78) балів (5,8 %; $p>0,05$) у віці 16 років, згодом зменшуючись до (48,60±1,82) балів (4,6 %; $p>0,05$) у віці 17 років. Гендерні відмінності були властиві лише для 17-річних підлітків ($p>0,05$).

Дещо менші за ступенем вираження зрушення реєструвались в ході визначення показників, які характеризували схильність учнів до домінування під час виконання повсякденної діяльності. Загалом їх значення становили (9,38±0,55) балів і (9,23±0,59) балів серед 15-річних дівчат і юнаків, (10,20±0,49) балів (8,7 %; $p>0,05$) і (10,88±0,53) (17,8 %; $p<0,05$) балів серед 16-річних дівчат і юнаків, (10,94±0,55) балів (16,6 %; $p<0,05$) і (10,54±0,61) (14,1 %; $p>0,05$) балів серед 17-річних дівчат і юнаків. Суттєвих статево зумовлених розбіжностей не спостерігалось ($p>0,05$).

Достатньо стабільні результати були властиві для характеристик ескапізму, тобто намагання школярів "відійти" від розгляду та аналізу своїх власних проблем. У віці 15 років їх значення становили (15,30±0,68) балів і (14,92±0,78) балів серед 15-річних дівчат і юнаків, (14,28±0,66) балів (6,7 %; $p>0,05$) і (14,32±0,67) балів (4,1 %; $p>0,05$) серед 16-річних дівчат і юнаків, (14,92±0,70) балів (2,5 %; $p>0,05$) і (13,70±0,74) балів (8,2 %; $p>0,05$) серед 17-річних дівчат і юнаків. Виражених гендерних відмінностей в ході досліджень не реєструвалось ($p>0,05$).

Суттєве значення для адекватного тлумачення отриманих під час тестування результатів має інтерпретація інтегративних за своїм змістом показників, що вираховуються на підставі математичних перетворень одержаних первинних даних. Одним з найбільш важливих у цьому відношенні показників слід вважати інтегральний показник соціально-психологічної адаптації, що визначається шляхом оцінювання провідних характеристик адаптивності та до зростання, складаючи (45,59±1,53) балів у віці 15 років, (47,66±1,15) балів (7,7 %; $p<0,05$) у віці 16 років та (49,43±0,99) балів (7,3 %; $p>0,05$) у віці 17 років. У юнаків рівень досліджуваних показників також спочатку зростав з (43,84±1,35) балів серед 15-річних учнів до (46,10±1,60) балів (5,8 %; $p>0,05$) у 16-річних школярів та зменшувався в подальшому до найнижчого в динаміці спостережень рівня – (42,80±1,87) балів (5,8 %; $p>0,05$) у 17-річних учнів. Суттєві статево зумовлені відмінності реєструвались тільки серед підлітків у віці 17 років ($p<0,05$).

Надзвичайно стабільними були в динаміці вікового періоду, який розглядався, показники щодо

прийняття інших та ступеня емоційного комфорту, властивого для організму під час здійснення навчальної та позанавчальної діяльності.

Практично аналогічні результати спостерігались і під час аналізу інтегральних показників самоприйняття та прийняття інших, а також емоційної комфортності і інтернальності, які, по-перше, підтверджували отримані в ході визначення прямих показників дані, по-друге, засвідчували стабільний та незначний за розмахом характер зрушень, котрі мали місце, по-третє, визначали найвищий рівень соціально-психологічної адаптації незалежно від статевої належності, переважно серед підлітків у віці 16 років.

Лише у разі оцінки інтегральних показників, що відображали прагнення школярів до домінування в учнівському середовищі, реєструвались тенденції дещо іншого роду. У дівчат впродовж періоду спостережень значення досліджуваних показників становили (52,75±2,44) балів серед 15-річних учениць, дещо знижувались до (51,13±1,79) балів (3,1 %; $p>0,05$), підвищуючись в подальшому до (52,96±2,23) балів (0,3 %; $p>0,05$). Натомість серед юнаків у віці 15 років їх величини складали (51,15±2,25) балів, у віці 16 років – суттєво зростали до (58,18±2,25) балів (15,0 %; $p<0,01$), у віці 17 років – становили (53,18±2,25) балів (3,9%; $p<0,05$). Гендерні особливості спостерігались лише серед 16-річних підлітків ($p>0,05$).

Висновки. 1. Одержані під час проведення тестування результати засвідчували переважно середньонормативний за ступенем вираження рівень соціально-психологічної адаптації учнів старшого шкільного віку, які перебувають в умовах сучасної школи та зазнають впливу стресових явищ навчально-значущого змісту.

2. У віковому діапазоні, що досліджувався, найгірші за своїм змістом результати реєструвались серед 17-річних дівчат і 17-річних юнаків, натомість, найвищим рівень соціально-психологічної адаптації був у 16-річних школярів.

3. Виявлені виражені статеві відмінності провідних характеристик соціально-психологічної адаптації серед 17-річних учнів, що спостерігались під час вивчення показників адаптивності, прийняття себе і прийняття інших та внутрішнього комфорту, засвідчуючи суттєво нижчий рівень досліджуваних показників серед юнаків.

Перспективи подальших досліджень. Визначення провідних тенденцій процесів змін показників соціально-психологічної адаптації дозволить в подальшому суттєво підвищити ефективність розроблення сучасних технологій збереження здоров'я, провідним компонентом яких є заходи психогігієнічної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Оценка и классификация уровней здоровья с точки зрения теории адаптации // Вестник АМН СССР. — 1989. — №8. — С. 73—78.

2. Безруких М. М. Возрастная физиология (физиология развития ребенка) / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М. : Академія, 2009. – 416 с.

3. Коробчанский В. А. Гигиенические аспекты системогенеза профессиональной деятельности и профессиональной адаптации подростков / В. А. Коробчанский, М. П. Воронцов, В. Г. Бардов. — Харьков : Контраст, 2004. — 280 с.

4. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. — Новосибирск : Наука, 1980. — 190 с.

5. Березин Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. — Л. : Наука, 1988. — 269 с.

6. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. — М., 1988. — 253 с.

7. Сергета І. В. Організація вільного часу та здоров'я школярів / І. В. Сергета, В. Г. Бардов. — Вінниця : РВВ ВАТ "Віноблдрукарня", 1997. — 292 с.

8. Сухарев А. Г. Технология социально-гигиенического мониторинга детского и подросткового возраста // Гигиена и санитария. — 2002. — № 4. — С. 64—67.

9. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Под ред. Д. Я. Райгородского. — Самара : Издательскийдом "Бахрах-М", 2004. — 672 с.

10. Приложение к методическим материалам экспертной системы индивидуального сопровождения "Лонгитюд": описание дополнений расширенной версии "Лонгитюд+" / С. А. Мирошников, О. Ю. Кравец, М. Г. Филиппова, Р. В. Чернов. — СПб., 2006. — 120 с.

PECULIARITIES OF SOCIO-PSYCHOLOGICAL ADAPTATION OF PUPILS OF SENIOR SCHOOL AGE WHO ARE IN CONDITIONS OF MODERN SCHOOL IN STRESSFUL TRAINING OF IMPORTANT PHENOMENA CONTENTS

©I. V. Serheta, O. Yu. Bratkova, O. P. Mostova

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. In the studies there were detemined peculiarities of the socio-psychological adaptation of pupils of senior school age who are in conditions of modern school in stressful training contents, established age- and sex-conditioned patterns of its leading characteristics.

KEY WORDS: pupils, schoolstress, socio-psychological adaptation

УДК 616-08:616.366-003.7

СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА – СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ

©В. А. Слободянюк

ДУ Інститут урології АМН України, Київ

РЕЗЮМЕ: На лікуванні в клініці Інституту урології АМН України в період з 2008 по 2010 р. перебувало 765 хворих на сечокам'яну хворобу. 750 з них була проведена екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія. Остання є методом вибору в лікуванні хворих на цю патологію. У 480 (62,7 %) хворих дезінтеграція каменів спостерігалася вже після першого сеансу. В цілому, повна або часткова фрагментація каменів мала місце у 98,7% хворих, що є свідченням ефективності даного методу лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сечокам'яна хвороба, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія.

Вступ. Нефролітіаз зустрічається приблизно у 5 % населення планети, а ризик утворення каменів в нирках протягом життя складає 8–10 %. Сечокам'яна хвороба (СКХ) є одним з найбільш поширених урологічних захворювань (питома частка хворих складає до 30 % контингенту стаціонарів). Нефролітіаз посідає друге місце в структурі захворювань нирок і сечових шляхів, третє – у структурі причин смерті хворих, четверте – серед причин інвалідності внаслідок урологічних хвороб [1]. Серед загальної кількості хворих на СКХ у 40–50 % мають місце камені сечоводу [2]. Значному поширенню СКХ сприяють умови сучасного життя: гіподинамія внаслідок технічного прогресу, що призводить до порушення фосфорно-кальцієвого обміну, надлишок пуринів в їжі, екологічні порушення, спадкові фактори тощо [3, 4, 5, 6]. В різних регіонах світу хімічний склад сечових каменів та метаболічні характеристики СКХ значно різняться, що пов'язано з традиціями харчування, складом питної води, кліматичними особливостями.

Велика поширеність СКХ, можливість виникнення серйозних ускладнень внаслідок її розвитку потребують своєчасного і ефективного лікування. Проблема лікування СКХ не втратила своєї актуальності і є предметом подальшого вивчення і розвитку.

Мета дослідження – пошук методів ефективного лікування СКХ, яке за останні роки зазнало значних змін завдяки упровадженню в урологічну практику новітніх технологій, а саме: екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ), черезшкірної ендоскопічної нефролітотрипсії, які є альтернативою відкритому оперативному лікуванню нефролітіазу [7, 8, 9, 10].

Матеріал і методи досліджень. Проаналізовані результати лікування 765 хворих на сечокам'яну хворобу, що знаходились в клініці ДУ Інституту урології АМН України в період з 2008 по 2010 р. Обстеження всіх хворих проводили за допомогою загальноприйнятих лабораторних та інструментальних методів. Наявність каменів підтверджували клінічними, рентгенологічними, радіологічними та ультразвуковими методами. При необхідності використовували методики комп'ютерної візуалізації (спіральна комп'ютерна томографія з денситометрією), що надавало можливості виявити характер і рівень обструкції верхніх сечових шляхів при рентгенонегативних каменях (таких хворих у нас було 120), а також сприяло визначенню характеристики каменів, поліпшенню діагностики різних клінічних форм СКХ. Камені у хворих локалізувалися: у 215 (28,1 %) хворих – у нирках, у 316 (41,3 %) – у верхній третині сечоводу, у 71,3 (3,3 %) – в середній третині, у 163 (21,3 %) – в нижній третині сечоводу. Рецидивний нефролітіаз відмічався у 382 хворих (49,9 %). Хімічний склад каменів був різним: найчастіше зустрічався оксалатний літіаз – у 642 хворих (84 %), сечокислий літіаз – у 120 хворих (15,7 %) і фосфатний – у 3 (0,3 %). Хронічний пієлонефрит мав місце у 638 (83,3 %) пацієнтів. Всім хворим проведено посів сечі на флору і визначення чутливості її до антибіотиків. Найбільший відсоток висіяної мікрофлори був чутливим до антибіотиків цефалоспоринового ряду та гентаміцину. Напади ниркової коліки на момент надходження спостерігалися у 421 хворого. Функції обох нирок у 210 хворих були збережені, у 370 – знижені, порушення відмічались у 185. Вік хворих – від 30 до 70 років. 750 хворим (98 %) була виконана екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, 15 (2 %) – контактна лазерна літотрипсія. Для ЕУХЛ використовували літотриптор «SIEMENS MODULARIS Variostar» з рентгенологічним та ультразвуковим наведенням. Контактна лазерна літотрипсія проводилась апаратом «Sphinx – 30 litho» (Німеччина). ЕУХЛ застосовували при відсутності або після ліквідації гострих запальних процесів сечостатевої системи. З метою знеболювання використовували розчин димедролу (1 % – 1 мл) та фентанілу (0,005 % – 4 мл) внутрішньовенно. Для руйнування кожного каменя проводили від одного до чотирьох сеансів. Факторами, що впливали на тривалість елімінації, були: локалізація каменя, його склад, щільність, динамічний спазм сечових шляхів.

Результати й обговорення. Однією з найважливіших в урологічній практиці залишається проблема вибору методу ліквідації обструкції верхніх сечовидільних шляхів і відновлення адекватного пасажу сечі. Цей момент особливо актуальний при виконанні ЕУХЛ, коли виведення сечі є єдиним засобом припинення гострого калькульозного пієлонефриту або загострення хронічного процесу, а також уникнення відкритої операції на верхніх сечовидільних шляхах за допомогою дренування останніх і застосування внутрішніх стентів. За даними наших досліджень, розмір каменя не мав істотного значення при виникненні проблеми стентування або виконання перкутанної нефростомії. У 195 (25,5 %) хворих мало місце загострення пієлонефриту, що було протипоказанням для проведення ЕУХЛ. З метою підготовки до ЕУХЛ 65 (33,3 %) з них було проведено стентування, 115 (58,9 %) – перкутанну нефростомію. За допомогою цих заходів вдалося відновити відтік сечі з нирки. Конкременти у цих хворих після ЕУХЛ у 122 відходили протягом 1–7 діб, у 55 – протягом 8–15 діб і у 3 – протягом 15-30 діб. Враховуючи вищезазначене, ми вважаємо, що ЕУХЛ в комбінації з перкутанною нефростомією або стентуванням у хворих на СКХ, ускладнену загостренням пієлонефриту, є ефективним методом лікування. 15 хворим (7,7 %) при локалізації каменів в середній та нижній третинах сечоводу була виконана контактна лазерна літотрипсія. Після дроблення каменів всім хворим встановлювали «Stent» у нирку. Що стосується решти пацієнтів, то дезінтеграція конкрементів вже після першого сеансу спостерігалися у 480 (62,7 %) – тривалість перебування каменя у сечоводі складала від однієї до 10 діб. У 751 (98,2 %) хворого переважна більшість конкрементів після ЕУХЛ відходила протягом перших трьох тижнів. На ефективність дезінтеграції каменів, безумовно, впливала і їх щільність. Камені низької щільності, неоднорідної будови, з нечіткими контурами руйнувались майже в 100 % випадків вже після першого сеансу. Камені середньої щільності однорідної або неоднорідної будови, з чіткими контурами руйнувалися протягом двох-трьох сеансів. Фрагментація конкрементів високої щільності, однорідної будови, з чіткими контурами відбувалась, як правило, протягом 4 сеансів. Таким чином, визначення за допомогою комп'ютерного томографа з денситометрією структурної щільності каменів є одним із прогностичних критеріїв клінічної ефективності ЕУХЛ.

Згідно з результатами наших досліджень, проведення ЕУХЛ при нирковій коліці було доцільним, адже не тільки позбавляло хворих від нападу, а і приводило до руйнування конкрементів, що було профілактикою оклюзійних ускладнень СКХ. Після проведення сеансів ЕУХЛ ми не спостерігали у наших хворих будь-яких ускладнень з боку різних систем: серцево-судинної, дихальної, травної, ендокринної, центральної нервової. Треба зазначити, що майже у всіх пацієнтів після ЕУХЛ мала місце незначна гематурія, яка не впливала на показники крові хворих і не вимагала будь-якої спеціальної терапії. Видалення каменя створює умови для покращення уродинаміки, корегує запальний процес в сечових шляхах, але його ліквідація не може, безумовно, впливати на метаболічні процеси, що відбуваються в організмі хворого. Саме цей факт і визначає необхідність подальшого, після виписки із стаціонару, довготривалого спостереження за хворим з метою запобігання рецидиву СКХ. Після проведеного в стаціонарі лікування хворим на СКХ потрібні раціональне харчування для забезпечення обмінних процесів, правильний питний режим для досягнення відповідного діурезу, санаторно-курортне лікування. Тільки така комплексна реабілітація хворих на СКХ після лікування сучасними методами дає позитивні результати, максимально зменшує рецидивне утворення каменів.

Висновки. Упровадження в клінічну практику сучасних методів комп'ютерної візуалізації сприяє покращенню діагностики різних форм СКХ і дозволяє обрати найбільш ефективний спосіб її лікування.

1. На сьогоднішній день екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія є методом вибору при лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу. Він є високоефективним, безпечним, неінвазивним, супроводжується мінімальною кількістю ускладнень.

2. Попереднє стентування, проведення перкутанної нефростомії дозволяє провести комплексну протизапальну терапію хронічного пієлонефриту, підготувати хворого до проведення екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії і тим самим знизити ризик обструкції сечовидільних шляхів фрагментами конкрементів.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення ендоскопічної апаратури, створення нових літотрипторів, проведення комплексної терапії та відповідної реабілітації хворих на СКХ дозволить наблизитись до вирішення цієї серйозної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов О. Ф. Стан та шляхи впорядкування урологічної допомоги населенню України / Возіанов О. Ф., Пасечніков С. П., Павлова Л. П. // Урологія. – 1997. – № 2. – С. 3–6.

2. Возіанов С. О. Перкутанна нефролітотрипсія в лікуванні коралоподібного нефролітіазу: монографія / Возіанов С. О., Шеремета Р. З., Шуляк О. В. – Львів : «Кварт». – 2006. – 188 с.

3.Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь // Тиктинский О. Л., Александров В. П. – СПб. : Питер, 2000. – 384 с.

4. Зузук Ф. В. Мінералогія уролітів. Поширення сечокам'яної хвороби серед населення світу / Ф. В. Зузук. – Луцьк. Редакційно-видавничий відділ «Вежа» – 2002. – Т. 1.

5. Оценка роли метаболических нарушений в генезе мочекаменной болезни / Гресь А. А., Ниткин Д. М., Вощула В. И., Рыбина И. Л. Актуальные вопросы урологии: тезисы докл. 6-го белорус.-польского симп. – Минск. – 2003. – С. 23–25.

6. Аляев Ю. Г. Метафилактика мочекаменной болезни / Аляев Ю. Г., Амосов А. В., Саенко В. С. – М. : ЭКСМО, 2007.

7. Возіанов О. Ф. Екстракорпоральна літотрипсія в комбінованому лікуванні сечокам'яної хвороби / Возіанов О. Ф., Дзюрак В. С., Черненко В. В. // Праці VII Пленуму наукового товариства урологів України. – Київ, 1993. – С. 42–44.

8. Maheshwari P. N. Nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy: large –bore or pigtail catheter // P. N. Maheshwari, M. G. Andarkar, M. J. Bansal Endourol. – 2000. – Vol. 14(9). – P. 735–736.

9. Wong M.Y. An update on percutaneous nephrolithotomy in the management of urinary calculi / M. Y. Wong Curr. Opin. Urol. – 2001. – Vol. 11(4). – P. 367–372.

10. Computerized tomography guided acces for percutaneous nephrostolithotomy // B. R. Matlaga, O. D. Shah, R. J. Zadoria [et al.] J. Urol. – 2003. – Vol. 170 (1). – P. 45–47.

UROLITHIASIS – MODERN TREATMENT

©V. A. Slobodyanyuk

SE Institute of Urology of AMS of Ukraine, Kyiv

SUMMARY. In treatment in the clinic of Institute of Urology of AMS of Ukraine in the period from 2008 to 2010 year were 765 patients with urolitiasis. 750 patients underwent extracorporal impact-wave lithotripsy. The last is the method of choice in treatment of the patients with this pathology. In 480 patients (62,7 %) disintegration of stones was observed already after the first session. On the whole complete or partial fragmentation of ureter's stone was marked in 98,7 % patients with urolitiasis, that is the evidence of efficiency of this method of treatment.

KEY WORDS: urolitiasis, extracorporal impact-wave lithotripsy.

УДК 616.36–053.1–091.8:618.3–06

ОСОБЛИВОСТІ МІСЦЕВИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

©І. В. Сорокіна, О. С. Проценко

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Уперше досліджені імуногістохімічні особливості печінки плодів і новонароджених, народжених від матерів з прееклампсією легкого, середнього і тяжкого ступенів. Реєструється дефіцит макрофагальної, проліферація В-лімфоцитарної популяцій, збільшення кількості плазмобластів-продуцентів IgM і IgG, клітин-продуцентів ІЛ-1β і рівня апоптозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунні клітини, новонароджений, плід, прееклампсія

Вступ. Причини розвитку прееклампсії (ПЕ) до теперішнього часу повністю не з'ясовані. Аналіз сучасних даних вітчизняної і зарубіжної наукової літератури дозволяє припустити наявність імунологічних порушень у розвитку цього ускладнення [3]. Імунна система – найважливіша система життєдіяльності організму, яка забезпечує в тому числі і нормальний перебіг вагітності. Порушення імунного гомеостазу вагітної жінки може сприяти розвитку ПЕ [5]. Також є відомості, що розвиток прееклампсії розглядається як імунологічний конфлікт між матір'ю і антигенно стороннім плодом. У зв'язку з цим імунопатологічні реакції можуть формуватися не тільки в організмі матері, але й в організмі плода. В теперішній час відома роль печінки в підтриманні імунного гомеостазу організму людини [4]. Водночас особливості імунної відповіді печінки плодів і новонароджених від матерів з ПЕ до кінця не вивчені.

Метою даного дослідження стало виявлення характеру місцевих імунних реакцій печінки плодів і новонароджених від матерів з ПЕ.

Матеріал і методи дослідження. Робота виконана у рамках НДР кафедри патоморфології Харківського національного медичного університету «Вплив патології матері на патологічний стан окремих систем плода і новонародженого» і відповідно до національної програми України «Поліпшення стану жінок, охорона материнства і дитинства» (номер держреєстрації №0195 ИО 2062).

Дослідження засноване на вивченні печінки плодів і новонароджених дітей, народжених від матерів, вагітність яких була ускладнена ПЕ. Залежно від ступеня тяжкості материнської прееклампсії увесь досліджуваний матеріал був розділений на наступні досліджувані групи: G1 – новонароджені від матерів з ПЕ легкого ступеня тяжкості (17 випадків спостереження), G2 – новонароджені від матерів з ПЕ середнього ступеня тяжкості (21 випадок спостереження), G3 – новонароджені від матерів з ПЕ тяжкого ступеня (24 випадки спостереження). Групу контролю (К) склали новонароджені, виношені в умовах вагітності, що перебігала фізіологічно, та померлі в результаті гострого порушення матково-плацентарного і пуповинного кровообігу (22 випадки).

Имуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах, завтовшки 5-6 мкм непрямим методом Кунса за методикою Brosman. Для визначення ступеня зрілості і належності лімфоцитів до тієї або іншої субпопуляції проводили дослідження з МКА до CD 22, CD 3, CD 4, CD 8, CD 68, поверхневі рецептори до яких вони експресують; апоптоз вивчали за допомогою МКА до CD 95 (Novocastra Laboratories Ltd, UK). В якості люмінесцентної мітки використовували F (ab) – 2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Препарати вивчали в "Axioskop 40", програмного забезпечення Biostat. З допомогою окулярних сіток визначали кількість імунних клітин у полі зору ×400, після цього підраховували відносні об'єми імунних клітин. Отримані цифрові дані обробляли статистично за допомогою пакета стандартних програм Statgraphics.

Результати і обговорення. В ході проведеного імуногістохімічного дослідження виявлено вплив ПЕ на характер місцевих імунних реакцій в печінці плодів і новонароджених. Показники відносних об'ємів клонів імунних клітин в печінці плодів і новонароджених від матерів з ПЕ представлені в таблиці 1.

Аналізуючи показники відносних об'ємів імунних клітин в печінці плодів і новонароджених від матерів з ПЕ (таблиця) можна відмітити той факт, що серед клітинної імунної популяції виявляється дефіцит CD8 (Т-супресорів), на тлі відносного збільшення популяції CD4 і як наслідок збільшення хелперно-супресорного відношення. Вищезгадані зміни з'являються вже при легкому ступені материнської ПЕ і максимально виражені в печінці плодів і новонароджених від матерів з тяжкою ПЕ. Давно відомо, що при фізіологічній вагітності в

Таблиця 1. Показники відносних об'ємів клонів імунних клітин в печінці плодів і новонароджених від матерів з ПЕ (%), M±m

Показник	Контроль (%)	Група G1	Група G2	Група G3
CD3	64,0±3,98	63,5±4,11	65,0±3,10	66,7±5,0
CD4	12,2±0,65	14,5±0,9*	15,9±0,8*	16,3±0,9*
CD8	29,2±1,0	26,5±1,1*	25,0±1,8*	23,0±1,7*^"
Хелперно-супресорне відношення	0,418±0,03	0,547±0,02*	0,636 ±0,04*^	0,709±0,05*^"
CD22	15,0±0,65	15,5±0,45	16,8±0,9	17,2±0,81*^"
CD68	21,0±0,43	19,9±0,22*	17,0±0,54*^	16,8±0,66*^"
Співвідношення CD3	4,2:1,4:1,0	4,1:1,3:1,0	3,9:1,01:1,0	3,9:0,97:1,0
Клітини-продуценти ІЛ-1β	0,9±0,05	0,96±0,02*	1,14 ±0,03*^	1,91±0,08*^"
Клітини-продуценти IgM	1,1±0,007	1,8±0,01*	2,3±0,02*^	2,5±0,07*^"
Клітини-продуценти IgG	0,4±0,002	0,6±0,02*	0,9±0,03*^	1,2±0,08*^"
Клітини-продуценти С3-фракції комплементу	не виявлялися	сліди	0,2±0,001*^	0,4±0,003*^"
CD 95	4,0±0,95	5,0±0,98	6,0±0,12*	6,6±0,23*^"

Примітка. * – P<0,05 в порівнянні з аналогічними показниками групи контролю К; ^ – P<0,05 в порівнянні з аналогічним показником групи G1; " – P<0,05 в порівнянні з аналогічним показником групи G2.

крові жінок збільшується зміст CD8 (Т-супресорів), що пов'язано з необхідністю пригнічення імунної відповіді материнським організмом аллоантигенів плода [7]. Крім того, відомо, що при ПЕ навіть легкого ступеня тяжкості, порівняно з фізіологічною вагітністю, виявляється дефіцит CD8 як в крові жінки, так і в плаценті [6]. Нині доведено, що недостатність Т-супресорної активності приводить, зокрема, до розвитку автоімунних процесів. Останнє знаходить підтвердження у відомій на сьогодні автоімунній теорії прееклампсії [1]. Макрофаги печінки і NK-клітини, що експресують рецептори до CD68, в нормі виявляються в печінці доношеного плода. За нашими даними, при ПЕ вже легкого ступеня відзначається дефіцит цих клітин, що наростає при ПЕ середнього та тяжкого ступенів. Макрофаги модулюють характер імунних реакцій в печінці при різних антигенних діях. З літератури відомо, що при прееклампсії виявляється дефіцит також і децидуальних NK – клітин [1]. Можливо, це пов'язано зі збільшенням змісту ІЛ-1β цитокіну, виявленого нами при прееклампсії серед клітинних елементів печінки. Як відомо, серед продуцентів ІЛ-1β виявляються не лише макрофаги і NK-клітини, дефіцит яких ми виявили, а і Т-лімфоцити, зокрема CD4, популяція яких зросла.

Наростає популяція клітин, що належать до гуморальної ланки імунної системи. З одного боку, відзначається тенденція до збільшення CD22 (В-лімфоцити) вже при легкій та середній ПЕ та достовірно збільшена кількість В-лімфоцитів при ПЕ тяжкого ступеня. Певно, по мірі наростання антигенної стимуляції внаслідок метаболічних розладів активується гуморальна ланка місцевих імунних реакцій у печінці плода. Останнє підтверджується достовірним збільшенням кількості клітин-продуцентів IgM, IgG, а при тяжкій та середній ПЕ – CD3 фракції комплементу. Сказане вище свідчить про активацію процесів бластної трансформації вже при легкій ПЕ.

Як відомо, ІЛ-1β продукується макрофагами. Саме інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) є одним із основних протизапальних цитокінів, який продукується макрофагами, фагоцитами та лімфоцитами. Надмірне його утворення, на місцевому рівні, призводить до деструкції тканин [3].

В нашому дослідженні кількість клітин-продуцентів ІЛ-1β починає наростати в печінці плодів вже при легкій ПЕ, максимальним цей показник виявляється в групі тяжкої ПЕ.

В той же час популяція макрофагів (CD68), як відомо, продуцентів ІЛ-11β, знижується від першої групи до третьої.

Певно в даному випадку серед клітин, що екскретують рецептори до ІЛ-1β, основне місце займають не макрофаги CD68, а інші клітини. Можливо, це моноцити крові.

Відомо, що здатності до експресії цього рецептора набувають багато клітин: імунні, ендотеліоцити, сполучнотканинні та гепатоцити. У зв'язку з цим ми оцінювали ступінь вираженості апоптозних змін в препаратах печінки, а не в окремих популяціях клітин.

Вивчивши ступінь вираженості апоптозу з допомогою МКА CD95, ми виявили тенденцію до збільшення клітин, що експресують рецептори до CD95 вже при легкій ПЕ та достовірне збільшення цих клітин при тяжкій ПЕ.

Висновки: 1. У печінці плодів і новонароджених виявляється дефіцит CD8 (Т-супресорів), на тлі відносного збільшення популяції CD4 і збільшення хелперно-супресорного відношення, починаючи з легкого ступеня материнської ПЕ, ці зміни максимально виражені при тяжкій материнській ПЕ.

2. При материнській ПЕ легкого ступеня відзначається дефіцит макрофагів (CD68), що наростає при ПЕ середнього та тяжкого ступенів.

3. Серед імунних клітин, розташованих в інтерстиції печінки плодів і новонароджених від матерів з ПЕ, збільшується кількість клітин-продуцентів ІЛ-1β.

4. Посилюється апоптоз клітинних елементів печінки вже при легкому ступені материнської ПЕ, а максимальна кількість апоптозних клітин реєструється при средньотяжкій материнській прееклампсії.

Перспективи подальших досліджень. Виходячи з вищесказаного, на наш погляд є перспективним вивчення імуногістохімічних особливостей печінки плодів і новонароджених від матерів з цукровим діабетом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia – a prospective observational study / L. Rieger, S. Segerer, T. Bernar [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2009 – Vol. 23, № 7. – P. 132.

2. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / [Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г. и др.]. – СПб., 2000. – С. 6–9.

3. Газиева И. А. Состояние факторов неспецифической резистентности при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести / Газиева И. А., Чистякова Г. Н. // Иммунопатология и клиническая иммунология. – № 6. – 2004. – С. 367–370.

4. Годованець Ю. Д. Плацентарна недостатність: досвід лікування, особливості адаптації новонароджених дітей / Годованець Ю. Д., Косілова С. Є. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 21–24.

5. Голота В. Я. Оцінка функції фетоплацентарного комплексу в діагностиці пізнього гестозу / Голота В. Я., Бенюк В. О. // ПАГ. – 2003. – №5. – С. 62–64.

6. Состояние антиоксидантной системы крови у рожениц с нормально протекающей беременностью и беременностью, осложненной гестозами, при естественных родах и кесаревом сечении / Ермошенко Б. Г., Сторожук А. П. [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 5. – С. 9–12.

7. Сохин А. А. Прикладная иммунология / А. А. Сохин, А. А. Сохин, Е. Ф. Чернушенко – К. : Здоровье. – 1984. – 318 с.

FEATURES OF LOCAL IMMUNAL REACTIONS OF THE LIVER OF FETUS AND NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA

©I. V. Sorokina, O. S. Protsenko

Kharkiv National University by V. N. Karazin
Kharkiv National Medical University

SUMMARY. For the first time features of local immunal reactions of a liver of fetus and newborns born from mothers with preeclampsia of middle, average and heavy severity levels were studied. Deficiency macrophage, proliferation B-cells populations, increase in quantity of plasmablast-producers IgM and IgG, cells-producers IL-1β and level of the apoptosis were registered.

KEY WORDS: immune cells, newborn, fetus, preeclampsia.

УДК 616.131–008.331.1–06:616.127–008

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КАМЕР СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПУЛЬМОНЕКТОМІЇ

©Л. В. Татарчук

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. Морфологічними методами вивчені особливості ремоделювання камер серця дослідних тварин після правосторонньої пульмонектомії. Встановлено, що остання призводить до гіперфункції серцевого м'яза, нерівномірної, диспропорційної гіпертрофії та дилатації камер серця із домінуванням маси та розширення правого шлуночка і правого передсердя. Масометричні та просторові параметри камер серця у найбільшому ступені змінені при його декомпенсації, у розвитку якої важлива роль належить резервним об'ємам шлуночків серця.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: камери серця, ремоделювання, пострезекційна легенева артеріальна гіпертензія.

Вступ. Відомо, що легенева гіпертензія, яка нерідко зустрічається в клініці, призводить переважно до гіперфункції та гіпертрофії правого шлуночка, тобто розвитку легеневого серця [1]. Сьогодні дослідники вказують, що хронічне легеневе серце характеризується гіпертрофією, дилатацією і дисфункцією м'яза правого шлуночка, що викликано ураженням легеневої паренхіми і/або легеневого судинного русла між місцем відходження стовбура легеневої артерії і місцем впадання легеневих вен у ліве передсердя. Проблема легеневого серця набуває все більшого значення у зв'язку із значним ростом хронічних обструктивних захворювань легень, хронічних форм туберкульозу, професійних ушкоджень легень, при яких основною причиною втрати працездатності та летальності є легеневе серце. Патогенез останнього складний і досить багатогранний, що у значній мірі ускладнює адекватну своєчасну діагностику легеневої гіпертензії та легеневого серця. Варто вказати, що до сьогоднішнього дня дискусійними залишаються питання про поширеність гіпертрофії правого шлуночка при хронічних обструктивних захворюваннях легень, а також про роль легеневої гіпертензії в патогенезі легеневого серця [4, 5].

В останні роки морфологи все ширше використовують морфометричні методи дослідження, які дозволяють кількісно та найбільш об'єктивно оцінити різні фізіологічні та патологічні процеси і логічно пояснити їх [6, 7].

Мета дослідження – морфометричне вивчення особливостей ремоделювання камер серця при пострезекційній легеневій артеріальній гіпертензії.

Матеріал і методи дослідження. Морфологічними методами досліджені частини міокарда 60 білих щурів-самців, які були поділені на 3 групи: 1 група включала 15 інтактних здорових дослідних тварин (контрольна), що знаходилася у звичайних умовах віварію, 2 – 33 щури з артеріальною гіпертензією у малому колі кровообігу і компенсованим легеневим серцем, 3 – 12 експериментальних тварин з легеневою артеріальною гіпертензією і декомпенсованим легеневим серцем. Останнє підтверджувалося задишкою, синюшністю слизових оболонок, гідротораксом, гідроперикардом, застійними явищами в органах великого кола кровообігу. Пострезекційну легеневу артеріальну гіпертензію і легеневе серце моделювали шляхом виконання у щурів правосторонньої пульмонектомії [1]. Оперативні втручання виконували в умовах тіопенталового наркозу з дотриманням правил асептики та антисептики. Серце розрізали за методикою Г. Г. Автанділова [6] в модифікації І. К. Єсипової [8]. Проводили окреме зважування камер серця, їх планіметрію та об'ємні виміри. Морфометрично визначали чисту масу серця (ЧМС) – м'язову масу міокарда без клапанів, великих судин, абсолютну масу лівого (МЛШ) та правого (МПШ) шлуночків (масу шлуночка з пропорційною його масі частиною міжшлуночкової перегородки), масу лівого, правого (МЛП, МПП) передсердь, масу міжпередсердної перегородки (МППр), шлуночковий індекс – ШІ (МПШ/МЛШ), індекс передсердь – ІПр (МЛП/МПП), індекс Фултона – ІФ (відношення маси лівого шлуночка з міжшлуночковою перегородкою до маси правого), площу ендокардіальної поверхні лівого (ПСЛШ) і правого (ПСПШ) шлуночків, планіметричний індекс – ПІ (ПСЛШ/ПСПШ), площу ендокардіальної поверхні лівого (ПСЛП) та правого (ПСПП) передсердь, планіметричний індекс передсердь – ПІПр (ПСЛП/ПСПП, об'єми приносні, виносні, резервні лівого (ОПЛШ, ОВЛШ, ОРЛШ) та правого (ОППШ, ОВПШ, ОРПШ) шлуночків [6]. З частин серцевого м'яза вирізали шматочки, які фіксували в 10 % розчині формаліну, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали у парафін. Мікротомні зрізи після депарафінізації забарвлювали гематоксиліном та еозином за ван-Гізон, Маллорі, Гейденгайном, Вейгертом [9]. Отримані кількісні величини обробляли методом варіацій-

ної статистики, різниця між порівнюваними показниками визначалися за критерієм Стьюдента [10].

Результати й обговорення. Дані, отримані в результаті проведеного експериментального дослідження, показані в таблиці 1. Аналізом представлених показників встановлено, що після правосторонньої пульмонектомії вони суттєво змінювалися. Так, через 3 місяці від початку досліду у тварин з компенсованим легеневим серцем чиста маса серця збільшилася на 19,8 %, а при його декомпенсації – на 36,16 %. Абсолютна маса лівого шлуночка відповідно зросла на 5,6 і 12,8 %. Маса правого шлуночка у дослідних щурів в умовах досліджуваної патології збільшувалася у більшому ступені. Так, абсолютна маса правого шлуночка через 3 місяці після правосторонньої пульмонектомії у тварин з компенсованим легеневим серцем зросла на 52,7 %, а при його декомпенсації – на 93 %. Майже аналогічно змінювалися маса лівого та правого передсердь. При цьому маса лівого передсердя у щурів 2-ї групи спостережень статистично достовірно ($p<0,01$) зросла на 8,6 %, у 3-й групі – на 19,4 %, а маса правого передсердя відповідно збільшилася на 30,5 та 43,9 %. Виявлено також у змодельованих патологічних умовах суттєве ($p<0,05$) зростання маси міжпередсердної перегородки.

Наведені вище дані свідчать, що легенева пострезекційна артеріальна гіпертензія призводила до нерівномірного, диспропорційного зростання мас частин серця з домінуванням гіпертрофії правого шлуночка та правого передсердя. Виявлене явище підтверджувалося статистично достовірним ($p<0,001$) збільшенням шлуночкового індексу, істотним зменшенням ($p<0,001$) індексу Фултона та індексу передсердь. Встановлено, що вказані відносні морфометричні параметри у найбільшому ступені були змінені при декомпенсації легеневого серця.

Правостороння пульмонектомія через 3 місяці призводила також до розширення камер серця, що підтверджувалося планіметрією їх ендокардіальних поверхонь, а також об'ємними вимірами порожнин шлуночків. Так, площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка у щурів з компенсованим легеневим серцем зросла на 4,2 %, а при його декомпенсації – на 13,4 %. Досліджуваний морфометричний параметр правого шлуночка при цьому змінювався більшою мірою і зріс відповідно на 20,9 та 71,0 %. Наведені просторові зміни лівого та правого шлуночків підтверджувалися динамікою планіметричного індексу, який у 2 групі спостережень з високим ступенем достовірності ($p<0,001$) зменшився на 13,2, а у 3-й – на 33,6 %.

У змодельованих патологічних умовах розширювалися також камери лівого та правого передсердь. Так, площа ендокардіальної поверхні лівого передсердя у тварин з компенсованим легеневим серцем зросла на 18,2 %, а при його декомпенсації – на 20,0 %. Площа ендокардіальної поверхні правого передсердя при цьому відповідно збільшилася – на 39,4 та 49,5 %. Домінування дилатації правого передсердя підтверджувалося змінами планіметричного індексу передсердь, який у 2 групі тварин виявився статистично достовірно ($p<0,001$) зменшеним на 15,0 %, а у 3 – на 19,7 %.

Варто також зазначити, що в умовах змодельованої патології змінювалися і об'ємні параметри шлуночків серця. Так, приносний об'єм лівого шлуночка у тварин з компенсованим легеневим серцем зріс на 31,7 %, виносний – на 69,2 %, а резервний зменшився на 6,36 %. У 3 групі спостережень (щури з декомпенсованим легеневим серцем) наведені вище морфометричні параметри лівого шлуночка відповідно змінилися на 42,4; 91,7 та 7,56 %.

Досліджувані об'ємні характеристики правого шлуночка в змодельованих патологічних умовах змінювалися більш виражено. Так, виносний об'єм правого шлуночка у 2-й групі спостережень з високим ступенем достовірності ($p<0,001$) зріс на 36,6 %, виносний – у 2,5 раза, а резервний об'єм зменшився на 22 %. При декомпенсації легеневого серця об'ємні характеристики правого шлуночка змінювалися більшою мірою. Так, у даних умовах експерименту приносний об'єм правого шлуночка статистично достовірно ($P<0,001$) збільшився на 98 %, виносний – у 4,77 раза, а резервний зменшився на 44,6 % і досягав (9,30 ± 0,12) мм^3. Наведені та проаналізовані морфометричні параметри свідчать, що тривала пострезекційна легенева гіпертензія призводить до гіперфункції серцевого м'яза, яка супроводжується нерівномірною, диспропорційною гіпертрофією та дилатацією камер серця із домінуванням зростання маси та розширення правого шлуночка та правого передсердя. Відомо, що при легеневій артеріальній гіпертензії основне гемодинамічне навантаження несе правий шлуночок, дещо менше – праве передсердя, що обумовлено збільшенням опору та об'єму крові, що поступає при цьому у вказані порожнини серця [11]. Аналогічне ремоделювання, але у меншому ступені, виникало при змодельованій патології у лівому шлуночку та лівому передсерді, що переважна більшість дослідників пояснюють анатомічною та функціональною єдністю камер серця [12].

Деякі автори вважають, що важливою ланкою в оцінці просторової перебудови порожнин ушкодженого серця є визначення їх об'ємів [6, 8]. При цьому варто зазначити, що цінним, інформативним діагностичним та прогностичним критерієм при визначенні об'ємних параметрів є резервні об'єми шлуночків. Деякі автори вважають, що останній є

характеристикою залишкового об'єму камери, за рахунок якого лівий та правий шлуночки серця в момент функціонального навантаження можуть викинути додаткову підвищену кількість крові, не чекаючи наступної діастоли. Наведене вказує, що резервним об'ємам шлуночків належить важлива роль у забезпеченні нормального кровообігу і вони є важливими показниками резерву гемодинаміки [6, 7]. Відомо також, що при регулярних помірних фізичних навантаженнях резервні об'єми шлуночків збільшуються, а при патологічних ушкодженнях серця – зменшуються. У першому випадку ремоделювання камер серця направлено на підвищення компенсаторних можливостей центральної гемодинаміки. Це один з багатьох адаптаційних компонентів, що дозволяє тренованому серцю виконувати більшу роботу, яка недоступна за об'ємом та потужністю нетренованому або ушкодженому серцевому м'язу. Наведені вище судження та отримані результати свідчать, що серед просторових характеристик камер серця резервні об'єми шлуночків є важливими діагностичними та прогностичними критеріями компенсації та декомпенсації легеневого серця [6, 14].

При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів у частинах серця при змодельованій патології виявлені виражені судинні розлади, дистрофічні, некробіотичні, інфільтративні та склеротичні процеси. Патогістологічні зміни домінували в правому шлуночку та при декомпенсації легеневого серця. Варто зазначити, що вони корелювали із ступенями змін шлуночкового, планіметричного індексів, індекса Фултона та резервним об'ємом правого шлуночка. Знайдене підтверджує наведені вище судження.

Висновки. Тривала пострезекційна легенева артеріальна гіпертензія призводить до гіперфункції серцевого м'яза, нерівномірної, диспропорційної гіпертрофії та дилатації камер серця із домінуванням збільшення маси та розширення правого шлуночка і правого передсердя. Встановлено, що масометричні та просторові параметри камер серця у найбільшому ступені змінені при його декомпенсації, у розвитку якої важлива роль належить резервним об'ємам шлуночків.

Перспективи подальших досліджень. Особливості ремоделювання камер серця при пострезекційній легеневій гіпертензії потребують подальшого дослідження та їх врахування при діагностиці, корекції та профілактиці досліджуваної патології.

Таблиця 1. Масометричні та просторові параметри камер серця дослідних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження		
	1-а	2-а	3-я
ЧМС, мг	1040,2 ± 9,6	1246,7 ± 10,2***	1416,4 ± 10,5***
МЛШ, мг	656,9 ± 7,5	693,7 ± 7,2*	740,9 ± 7,5***
МПШ, мг	280,2 ± 4,2	427,9 ± 5,4***	540,8 ± 5,7***
МЛП, мг	43,8 ± 0,9	50,2 ± 1,2**	52,30 ± 1,2**
МПП, мг	46,2 ± 1,2	60,3 ± 1,5***	66,5 ± 1,5***
МППр, мг	13,10 ± 0,24	14,60 ± 0,24*	15,90 ± 0,21**
ШІ	0,426 ± 0,006	0,617 ± 0,006***	0,730 ± 0,008***
ІФ	2,900 ± 0,033	2,10 ± 0,03***	1,78 ± 0,02***
ІПр	0,948 ± 0,009	0,832 ± 0,006***	0,786 ± 0,004***
ПСЛШ, мм^2	144,2 ± 2,1	150,3 ± 2,7	163,6 ± 2,4***
ПСПШ, мм^2	173,6 ± 3,0	208,7 ± 3,6**	296,9 ± 4,2***
ПІ	0,830 ± 0,006	0,720 ± 0,008***	0,551 ± 0,007***
ПСЛП, мм^2	44,4 ± 0,7	52,5 ± 0,6***	53,3 ± 0,7***
ПСПП, мм^2	50,3 ± 0,9	70,1 ± 1,2***	75,20 ± 1,08***
ППР	0,882 ± 0,012	0,750 ± 0,009***	0,708 ± 0,009***
ОПЛШ, мм^3	16,78 ± 0,18	22,10 ± 0,30***	23,90 ± 0,34***
ОВЛШ, мм^3	8,45 ± 0,15	14,30 ± 0,21***	16,20 ± 0,24***
ОРЛШ, мм^3	8,33 ± 0,15	7,80 ± 0,12*	7,70 ± 0,09*
ОППШ, мм^3	25,40 ± 0,36	34,70 ± 0,48***	50,30 ± 0,72***
ОВПШ, мм^3	8,60 ± 0,12	21,60 ± 0,30***	41,0 ± 0,6**
ОРПШ, мм^3	16,80 ± 0,21	13,10 ± 0,15***	9,30 ± 0,12***

Примітка. Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від аналогічних 1-ї групи (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Герасим'юк І. Є. Структурно-просторова перебудова коронарних артерій після двобічної обширної резекції легень / І. Є. Герасим'юк, С. А. Заячківський // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравохранения. – 2002. – Т. 138, часть 3. – С. 28–31.

2. Simonnean G. Clinical classification of pulmonary hypertension / J. Simonnean, N. Galie, L. Rubin // Y. Am. Cell. Cardiol. – 2004. – № 12. – P. 55–125.

3. Норейко С. Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 130–135.

4. Амосова К. М. Клінічний перебіг та стан міокарда з хронічним легеневим серцем унаслідок хронічної обструктивної патології легень залежно від наявності легеневої гіпертензії / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, І. Д. Мазур // Серце і судини. – 2009. – № 2. – С. 48–52.

5. Barnes P. Y. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanisms / P. Y. Barnes, D. Shapiro, R. A. Pamwels // Eur. Respirat. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–678.

6. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 268 с.

7. Гнатюк М. С. Адаптаційні зміни просторових параметрів камер серця при токсичному ураженні / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2. – С. 123–126.

8. Есипова И. К. Патологическая анатомия легких / И. К. Есипова. – М. : Медицина, 2000. – 268 с.

9. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

10. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.

11. Трускавецький Б. Л. Зіставлення ехокардіографічних та рентгенологічного методів у діагностиці патологічних змін правого шлуночка / Б. Л. Трускавецький // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2011. – випуск 40. – С. 148–151.

12. Непомнящих Л. М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в серце / Л. М. Непомнящих. – Новосибирск : Наука, 2001. – 352 с.

13. Садовников В. А. Моделирование состояния дезинтеграции сердца предельными нагрузками / В. А. Садовников, А. Н. Баранов // Морфология. –1998. – Т. 113, № 3. – С.104–106.

14. Cowie M. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study / M.Covie, D.Wood, A. Coats // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 505–510.

MORPHOMETRICAL ANALYSIS OF PECULIARITIES OF REMODELING OF THE HEART CHAMBERS AFTER PULMONECTOMY

©L. V. Tatarchuk

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The peculiarities of remodeling of the heart chambers were studied by morphological methods. It was established that the pathology model leads to hyperfunction, hypertrophy and widen chambers of the heart with increasing of their mass and volume characteristic of the right ventricle and atrium. Massometric, planimetric and volume parameters of chambers of the pulmonary heart during its decompensation are changed mostly. Reserve volume of ventricles plays an important role for manifestation of the decompensation.

KEY WORDS: heart chambers, remodeling, postresection pulmonary arterial hypertension.

УДК 616.24–091:582.232]–092.9

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ-ПОРОДІЛЬ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРЯТ ПІД ВПЛИВОМ ЦІАНОБАКТЕРІЙ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©І. А. Тиха[1], Г. І. Губіна-Вакулік[2], О. М. Плітень[2]

Харківська медична академія післядипломної освіти[1]
Харківський національний медичний університет[2]

РЕЗЮМЕ. В статті наведені результати вивчення в експерименті впливу питної води з природних водозаборів, яка містить патогенні штами ціанобактерій, на структурні зміни легень щурів-породіль та їх потомства.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: вода, ціанобактерії, легені, морфологічне дослідження.

Вступ. В даний час екологічні проблеми тісно переплітаються з питаннями здоров'я людей, тому їх успішне вирішення можливе лише за участі широкого кола фахівців, які працюють в різних галузях біології та медицини. Останніми роками у біологів, екологів, лікарів посилився інтерес до вивчення ціанобактерій (синьо-зелених водоростей) у зв'язку з їх здатністю виробляти різноманітні біологічно активні субстанції, що мають токсичну, алергізуючу, ембріотоксичну, дерматотоксичну і канцерогенну дії.

Ціанобактерії – обширна група найдавніших фотосинтезуючих мікроорганізмів синьо-зеленого кольору, що збереглися до нашого часу не зазнавши істотних змін [12].

Водорості є домінуючими представниками рослинного світу в річках і водосховищах, озерах і ставках, меліоративних каналах і болотах різної трофності всіх регіонів земної кулі, різних кліматичних поясів. Ціанобактерії широко представлені і на території України.

Деякі різновиди синьо-зелених водоростей належать до корисних з імуномоделюючою, антивірусною, антимікробною, антибластомною, радіопротекторною, антиоксидантною діями [2, 3, 5, 6, 7, 16].

Останніми роками дані про синьо-зелені водорості доповнилися добре документованими відомостями про дію на здоров'я людей і тварин токсинів, які продукуються токсичними ціанобактеріями, що заселяють різні резервуари і річки з виникненням їх «цвітіння» [1, 4, 13, 14].

Фундаментальних досліджень про вплив ціанобактерій наших водоймищ на функціональну систему «мати-плацента-плід» в доступній літературі немає. Однак у літературі зустрічаються дані про роль ціанобактерій в етіології респіраторних захворювань [13, 15].

Однією з поширених форм алергопатології людини є альвеоліти: «легеня фермера», «легеня птахівника», «легеня сировара», «вентиляційна легеня». Дані про пряму причетність ціанобактерій до виникнення альвеолітів в доступній літературі відсутні. Проте враховуючи відомості про наявність у складі алергенних аерозолів водоростей і незаперечну наявність алергенних властивостей у синьо-зелених водоростей [8, 9, 14], можна очікувати присутності в переліку причин альвеолітів також ціанобактерій.

Тим паче, дуже цікаво і актуально виявити та оцінити зміни в гістологічній будові легень матерів та нащадків, якщо матері протягом довгого часу вживали питну із вмістом ціанобактерій.

Мета дослідження – вивчити в експерименті на лабораторних тваринах (щурах) вплив вживання питної води, взятої з природних водозаборів, яка містить патогенні штами ціанобактерій, на структурні зміни легенів щурів-породіль та їх потомства.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті, що моделює споживання ціанобактерій per os вагітними щурами популяції Вістар з отриманням потомства (один місяць до зачаття + період виношування потомства), було сформовано 5 груп тварин-самок по 10 особин в кожній, які отримували щодня per os через зонд 1 мл води: 1 група – інтактні тварини (група К) – дистильованої води; 2 група – некип'яченої водної суспензії ціанобактерій у концентрації 50 г/м^3, що вважається екологічною нешкідливою концентрацією (група МнК); 3 група – кип'яченої водної суспензії ціанобактерій в концентрації 50 г/м^3 (група МК); 4 група – некип'яченої водної суспензії ціанобактерій в концентрації 250 г/м^3, що вважається токсичною концентрацією (група БнК); 5 група – кип'яченої водної суспензії ціанобактерій в концентрації 250 г/м^3 (група БК). Після завершення вагітності щурів-самок і їх потомство виводили з експерименту. Середня кількість щурят в посліді зменшена, особливо в групах з використанням некип'яченої суспензії ціанобактерій: К – 10,4 особини, МК – 9 особин, БК – 8,6 особин, МнК – 6,8 особин, БнК – 7,5 особин. Співвідношення за статтю – на користь чоловічої статі у всіх групах. Для морфологічного дослідження з легенів щурів-породіль і новонароджених щурят вирізали шматочки, з яких після стандартної проводки і заливки в парафін виготовляли зрізи завтовшки 4-5$\times$10^{-6}м. Зрізи за-

барвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон, а також проводили PAS-реакцію. Вивчення мікропрепаратів здійснювали на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія).

Результати й обговорення. При зовнішньому огляді легень макроскопічних відмінностей між контрольною і дослідними групами не виявлено.

При мікроскопічному дослідженні легень щурів-породіль в групі К просвіти альвеол вільні, альвеолярні перегородки тонкі, містять нечисленні лімфоцити і макрофаги. Перибронхіально виявляються скупчення лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою бронхів, в деяких з них відзначається формування лімфоїдних фолікулів. Судини помірно повнокровні, їх ендотеліальне вистилання збережене. Субендотеліальні базальні мембрани тонкі, рівномірно PAS-позитивні. Периваскулярно де-не-де виявляються дрібні лімфогістіоцитарні інфільтрати.

У групі МК виявляється нерівномірне потовщення альвеолярних стінок і стінок бронхіол за рахунок інфільтрації лімфоцитами, макрофагами, нечисленними еозинофілами і нейтрофілами. Має місце помірно виражена гіперплазія лімфоїдної тканини, в окремих спостереженнях з формуванням лімфоїдних фолікулів з реактивними центрами. Судини помірно повнокровні, ендотеліальне вистилання переважно збережене, лише на окремих ділянках частково десквамоване. Периваскулярно виявляються різної величини, частіше дрібні, лімфогістіоцитарні інфільтрати. У групах БК, МнК, БнК привертають увагу разом з інтерстиціальною локалізацією макрофагів їх внутрішньоальвеолярні скупчення. Цитоплазма макрофагів інтенсивно PAS-позитивна, що свідчить про їх високу функціональну активність. Особливістю ураження легенів в даних групах є, по-перше, формування перибронхіальних, перибронхіолярних «муфтоподібних» лімфогістіоцитарних інфільтратів, а по-друге, дифузне ураження артеріол, яке полягає в потовщенні і гомогенізації стінок судин, особливо артеріол, потовщення і «розмитість» базальних мембран. Ендотелій дегенеративно змінений, частково десквамований. Судини повнокровні з розвитком стазів, периваскулярного набряку і крововиливів. На користь прижиттєвості і певної давності крововиливів свідчить наявність брилок гемосидерину, що вільно розміщуються в інтерстиції і містяться в цитоплазмі альвеолярних макрофагів. Периваскулярно також виявляються «муфтоподібні» лімфогістіоцитарні інфільтрати. У групах МнК і БнК окрім альвеолярних макрофагів, в альвеолах виявляються «клітинні симпласти», що є, вочевидь, групами проліферуючих пневмоцитів. Також в альвеолах іноді зустрічаються скупчення білкової еозинофільної рідини.

Мікроскопічне дослідження легенів новонароджених щурят показало, що в групі К просвіти альвеол вільні, альвеолярні перегородки тонкі, судини помірно повнокровні, ендотеліальне вистилання переважно збережене. Субендотеліальні базальні мембрани тонкі, рівномірно PAS-позитивні. При забарвленні за Ван-Гізон легеневий інтерстицій ніжно фуксинофільний.

У групах МК і БК альвеоли переважно вільні, в окремих ділянках містять набрякову рідину, нечисленні еритроцити і альвеолярні макрофаги. Альвеолярні перегородки переважно тонкі, в них визначаються скупчення макрофагів з домішкою одиничних еозинофілів і лімфоцитів. Судини помірно повнокровні, ендотеліальне вистилання переважно збережене, лише на окремих ділянках частково десквамоване. Субендотеліальні базальні мембрани набряклі, нерівномірно PAS-позитивні. У групах МнК і БнК разом з інтерстиціальною локалізацією макрофагів мають місце їх скупчення усередині альвеол. Крім того, в альвеолах виявляються десквамовані пневмоцити. Судини повнокровні з розвитком стазів і периваскулярного набряку і крововиливів, які в групі БнК мають виражений характер. Стінки артеріол набряклі, ендотелій дегенеративно змінений, частково десквамований. Субендотеліальні базальні мембрани набряклі, нерівномірно PAS-позитивні. При забарвленні за Ван Гізоном виявляється помірно виражена периваскулярна і перибронхіальна фуксинофілія. Легеневий інтерстицій – ніжно фуксинофільний.

Отримані дані свідчать, що ураження легенів має переважно дифузний інтерстиціальний характер, якому властива дозозалежна прогресія. Патогенетично істотними представляються зміни судинного компонента легенів у поєднанні з гіперпластичними змінами лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою бронхів, а також характер дифузного запального інфільтрату, що свідчить про виразність «алергічного» компонента запалення. Характерною ознакою ураження легенів є розлади кровообігу у вигляді повнокров'я, стазів і крововиливів. Відзначимо, що у новонароджених щурят в легенях над запальною інфільтрацією превалюють зміни гемодинаміки.

Таким чином, вивчення мікроскопічних особливостей легенів щурів-породіль, що споживали протягом приблизно двох місяців питну воду з ціанобактеріями, показало, що у тварин всіх груп є прояви, характерні для дії токсичного чинника, що збільшується за силою пошкодження в ряді: Мк > МнК > БК> БнК, а саме: відзначений розвиток інтерстиціального альвеоліту в легенях у зв'язку з наявністю панваскуліту.

Плацентарний бар'єр, напевно, прохідний для метаболітів ціанобактерій, оскільки у новонароджених щурят при мікроскопічному вивченні легенів відзначаються аналогічні, але менш виражені,

патологічні і компенсаторні зміни: у тому ж ряді груп відбувається пошкодження стінок судин, особливо мікроциркуляторного русла, з набряком міжальвеолярних перегородок і поступово зростаючим ступенем макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації.

Висновки. Експериментальне дослідження дало можливість стверджувати, що внутрішньошлункове введення ціанобактерій дорослій самиці щура обумовлює формування в легенях дозозалежних морфологічних змін токсичного характеру як в організмі безпосередньо щура-матері, так і її новонародженого нащадка. При цьому кип'ятіння води істотно знижує інтенсивність пошкоджень.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути присвячені розробці профілактичних заходів з метою теоретичного обґрунтування зниження негативного впливу на ембріофетогенез у людей, які вживають питну воду із відкритих водоймищ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреюк Е. И. Цианобактерии / Е. И. Андреюк, Ж. Л. Коптева, В. В. Занина. – К. : Наук. думка, 1990. – 159 с.
2. Клініко-експериментальне дослідження ефективності спіруліни при хронічних дифузних захворюваннях печінки / Е. М. Горбань., М. А. Оринчак, Н. Г. Вірстюк [та ін.] // Лікар. справа. – 2000. – № 6. – С. 89–93.
3. Горобец О. Б. Биологическая активность спирулины / О. Б. Горобец, Л. П. Блинкова, А. П. Батуро // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2001. – № 2. – С. 114–118.
4. Кармайкл В. В. Токсины сине-зеленых водорослей (цианобактерий) / В. В. Кармайкл, В. М. Чернаенко // Успехи соврем. биол. – 1992. – № 2. – С. 216–224.
5. Носов А. М. Возможности использования биологически активных веществ из культивируемых клеток растений для регуляции восстановительных и иммунных процессов в организме теплокровных животных / А. М. Носов, А. Л. Чайко // Фітотерапія в Україні. – 2001. – № 4.– С. 29–30.
6. Сиренко Л. А. Влияние метаболитов некоторых водорослей на культуры клеток человека и животных / Л. А. Сиренко, Ю. А. Кирпенко, Н. И. Кирпенко // Альгология. – 1995. – Т. 5, №1. – С. 102–105.
7. Застосування препарату природного походження (Spirulina platensis) у променевому лікуванні онкологічних хворих / В. В. Степула, Т. П. Іванцева, О. Н. Жалинський [и др.] // Укр. радіол. журн. – 2001. – вып. 2, № 9. – С. 199.
8. Bergman B. Algae as allergens / B. Bergman, B. Wictorin, I. Willen // Lakartidsingen. – 1983. – Vol. 7, № 43. – P. 4792–4795.
9. Bernstane I. L. Viable algae in house dust / I. L. Bernstane, R. S. Safferman // Nature. – 1970. – Vol. 227. – № 260. – P. 851–852.
10. Hepatic and renal toxicity of the blue-green alga (Cyanobacterium) Cylidrospermopsis raciborskii in male aldino mice / I. R. Falconer, S. J. Hardy, A. R. Humpage [et al.] // Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.) – 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 143–150.
11. Fitzgerald D. J. Development of health alerts for cyanobacteria and related toxins in drinking water in South Australia / D. J. Fitzgerald, M. D. Burch, D. A. Cunliffe // Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.) – 1999. – V. 14, № 1. – P. 203–209.
12. Fogg G. E. The blue-green algae / G. E. Fogg, W. D. P. Stewart, P. Fay, A.E. Walsby. – London; New York: Acad. Press, 1973. – 459 p.
13. Hosen H. Lake algae as an specific allergen in respiratory allergy / H. Hosen // Rev. Allergy. – 1968. – Vol. 22, № 5. – P. 47–92.
14. Maynard N. Significance of air-born algae / N. Maynard // Ztschz. Microbiol. – 1968. – Vol. 8, № 3. – P. 225–226.
15. Mittal A. Respiratory allergy to algae: clinical aspects / A. Mittal, V. K. Agarnal. // Ann. Allergy. – 1979. – Vol. 42, № 4. – P. 250–256.
16. Effect of phycocyanin extract on tumor necrosis factor-б and nitrite levels in serium of mice treated with endotoxin / C. Romay, R. Delgado, D. Remirez [et al.] // Arzneim. Forsch. – 2001. – Vol. 51, № 9. – C. 733–736.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF LUNGS OF THE RATS – PUERPERAS AND NEWBORN RATS UNDER THE INFLUENCE OF CYANOBACTERIAE IN EXPERIMENT

©I. A. Tykha[1], H. I. Hubina-Vakulik[2], O. M. Pliten[2]

[1]Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education
[2]Kharkiv National Medical University

SUMMARY. In the article there are presented the results of the experimentally study of the influence of drinking water taken from natural drawoffs, that containing pathogenic strains of cyanobacteria, on the structural changes of the lungs of the rats-puerperas and their descendants.

KEY WORDS: water, cyanobacteriae, lungs, morphological research.

УДК 615.451.1.015: 616-002.44

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЗІ «БІОФЛОРИН» НА МОДЕЛІ ХІМІЧНОЇ РАНИ У ЩУРІВ

©О. В. Ткачова[1], Л. В. Яковлєва[1], О. М. Горбань[2]

Національний фармацевтичний університет[1]
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика[2]

РЕЗЮМЕ. На моделі хімічної рани у щурів досліджено ефективність нової комбінованої мазі «Біофлорин» порівняно з маззю «Альгофін». За отриманими результатами планіметричних показників мазь «Біофлорин» сприяла скороченню термінів загоєння шкірних виразок на 4 дні раніше у порівнянні з групою позитивного контролю та на 1 день – у порівнянні з маззю «Альгофін». За результатами динаміки біохімічних показників ефективність мазі «Біофлорин» не поступалася ефективності мазі «Альгофін», а за впливом на відновлення реологічних властивостей крові перевищила активність препарату порівняння.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: комбінована мазь, експериментальне дослідження, хімічна рана.

Вступ. У зв'язку зі значною щорічною кількістю побутових, виробничих і дорожньо-транспортних травм, післяопераційних ускладнень, проблема загоєння ран залишається одним із актуальних питань медицини [10, 13].

Арсенал ранозагоювальних препаратів у вигляді м'яких лікарських форм (МЛФ) на фармацевтичному ринку досить численний – близько 80 торгових найменувань у вигляді 5 лікарських форм, серед яких більшість препаратів представлено мазями [8]. Для відповідності основним медико-біологічних вимогам, ранозагоювальні мазі повинні проявляти багатоспрямовану дію на різних ланках ранового процесу, забезпечувати не тільки місцевий лікувальний ефект, а й резорбтивний за рахунок правильного підбору компонентів мазевої основи [7]. Вузько спрямована фармакологічна дія та недосконала мазева основа препаратів не сприяють вирішенню питання про місцеве лікування ран. Крім того, на фармацевтичному ринку обмежена кількість препаратів у вигляді МЛФ, що містять діючі речовини рослинного походження (лише 6 мазей, з них 3 мазі мають жирову основу) [8].

Беручи до уваги недостатню кількість вітчизняних мазей, що мають комплексний вплив на інфекцію, запалення, ушкодження тканин і містять фітокомпоненти, очевидною є доцільність створення препаратів, придатних до використання у певній фазі ранового процесу. У зв'язку з цим, співробітниками НФаУ, спільно з науковцями ТОВ "Лабораторія "Ірис", було розроблено комбіновану мазь «Біофлорин», що містить густий екстракт кори дуба (ГЕКД) та ефірну олію (ЕО) коріандру [14], які забезпечили їй протизапальну, антимікробну, репаративну та мембраностабілізувальну активності [15, 17].

Мета дослідження – вивчення лікувального впливу нової комбінованої мазі «Біофлорин» на моделі хімічної рани з виразними альтеративними процесами шкіри та підшкірної клітковини у щурів. Як препарат порівняння використовували мазь «Альгофін» (ВАТ "Лісохімік", м. Харків), що містить хлорофіло-каротинову пасту та використовується для місцевого лікування ран різного генезу.

Матеріал і методи дослідження. Для дослідження лікувальної дії мазі „Біофлорин" на моделі хімічної рани використовували щурів-самців. Асептичні оцтово-кислі виразки шкіри відтворювали на щурах-самцях масою 180–200 г за методикою [3]. В дослідженні вивчали вплив мазі «Біофлорин» на планіметричні, гематологічні і біохімічні показники в динаміці в порівнянні з показниками позитивного контролю (ПК) та мазі «Альгофін». Планіметричними показниками служили: площа виразок (S) і відсоток щурів з загоєними виразками. Площу асептичних виразок вимірювали у $см^2$ за методом Л. Н. Попової, прикладаючи до рани прозорий трафарет і обмальовуючи краї.

Про стан кровотворних органів та інтенсивність запального процесу судили за показниками периферійної крові у щурів, які оцінювали в динаміці 2 рази. Також досліджували біохімічні показники сироватки крові: АсАТ, загальний білок і сечовину, використовуючи набори реактивів фірми "Lachema" (Чехія), та ТБК-реактанти. Дослідження ферменту цитолізу АсАТ проводили з огляду на те, що цей фермент швидко потрапляє до кровоносного русла при некротичних процесах та травмах скелетних м'язів [5, 6]. За рівнем загального білка і сечовини робили висновок про інтенсивність білкового обміну, а за рівнем – ТБК-реактантів оцінювали інтенсивність процесів ПОЛ у тварин [12]. Дослідження біохімічних показників проводили в динаміці 3 рази, використовуючи по 6 тварин на кожний термін: на 2-й, 10-й і на 15-й дні після прориву виразок. Експериментальні тварини були поділені на 4 групи: 1-а – інтактний контроль (ІК), 2-а – ПК, тварин 3-ї групи лікували маз-

зю «Біофлорин», а 4-ї – препаратом порівняння маззю "Альгофін". Мазі наносили стерильним шпателем на поверхню виразки тварин 2 рази на день (вранці та ввечері) в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см^2, яку було визначено шляхом скринінгових досліджень. Лікування продовжували до повного рубцювання шкірних виразок.

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та IV-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2010). Отримані результати обробляли за програмою Statistica 4.3 на основі дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Крускала-Уоліса та Мана-Уітні при рівні вірогідності $p<0,05$.

Результати й обговорення. В результаті підшкірного введення оцтової кислоти у всіх тварин на місці введення флогогенного чинника утворились підшкірні виразки, які розкрились на 6-й день досліду та мали площу 2,32–2,37 см^2 (табл. 1). З цього дня було розпочато лікування тварин.

Розвиток ранового процесу у тварин групи ПК на 2-й день після прориву виразок супроводжувався системним запаленням, про що свідчило вірогідне, щодо ІК, підвищення кількості лейкоцитів і рівня ШОЕ, зниження рівня гемоглобіну та часу згортання крові (табл. 2). В лейкоцитарній формулі тварин групи ПК спостерігали вірогідну, щодо ІК, лімфопенію, моноцитоз та нейтрофільний лейкоцитоз, що пов'язано з реакцією гострої фази запалення при ушкодженні тканин оцтовою кислотою [2].

За даними біохімічних показників у тварин групи ПК на 2-й день встановлено вірогідне, щодо ІК, підвищення рівня АсАТ (табл. 3), що свідчить про вихід амінотрансфераз із ушкоджених тканин в кровуяне русло. На розпад некротичних тканин в організмі тварин вказує тенденція до вірогідного, стосовно групи ІК, збільшення рівня сечовини, вірогідне зниження рівня загального білка та підвищення вмісту ТБК-реактантів, що підтверджує активацію процесів ПОЛ при перебігу катаболічних процесів.

На 10-й день у тварин групи ПК відбулись позитивні зміни: до рівня ІК підвищився час згортання крові, відносно 2-го дня вірогідно зменшився рівень ШОЕ та лейкоцитів. Про зменшення запального процесу в лейкоцитарній формулі тварин групи ПК свідчило вірогідне щодо ПК на 2-й день зростання кількості лімфоцитів, зниження до рівня ІК кількості СН і паличкоядерних нейтрофілів (ПН) та зменшення до рівня ІК моноцитів. Проте, повного вгасання запалення у тварин групи ПК на цей термін не відбулося, про що свідчать вірогідно високі показники рівня лейкоцитів та ШОЕ і вірогідно низькі показники гемоглобіну та еритроцитів порівняно з групою ІК. В динаміці біохімічних показників групи ПК на 10-й день відбулось відновлення рівня ТБК-реактантів, але показники АсАТ, сечовини та загального білка залишились на попередньому рівні.

Подальша динаміка біохімічних показників групи ПК засвідчила, що на 15-й день у тварин спостерігали вірогідне до показників ПК на 2-й день зменшення АсАТ, рівень якого все ж вірогідно перевищував рівень ІК. Рівні показників сечовини і загального білка не змінились, порівняно з

Таблиця 1. Вплив мазей "Біофлорин" і "Альгофін" в дозах 20 мг/см^2 на планіметричні показники у щурів, ($\overline{X} \pm \overline{S}_X$), n=12

Дні лікування	Показники	Позитивний контроль	Мазь "Біофлорин"	Мазь "Альгофін"
1-й	S, см^2	2,32±0,15	2,34±0,12	2,37±0,13
5-й	S, см^2	3,58±0,24	2,15±0,25*	2,62±0,24*
7-й	S, см^2	3,22±0,31	1,47±0,25*	1,62±0,21*
11-й	S, см^2	1,33±0,18	0,54±0,09*	0,49±0,08*
13-й	S, см^2	0,92±0,14	0,26±0,06*	0,23±0,04*
	% загоєних виразок	-	16,7	-
16-й	S, см^2	0,24±0,06	0,03±0,01*	0,04±0,01*
	% загоєних виразок	16,7	58,33	50
17-й	S, см^2	0,14±0,04	0,0±0,00	0,02±0,01
	% загоєних виразок	33,3	100	75
18-й	S, см^2	0,07±0,03	0,0±0,00	0,0±0,00
	% загоєних виразок	33,3	100	100
21-й	S, см^2	0,0±0,00	0,0±0,00	0,0±0,00
	% загоєних виразок	100	100	100

Примітки: 1. S – площа асептичних шкірних виразок (см^2); 2.* – відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю, $p<0,05$.

Таблиця 2. Вплив мазей „Біофлорин" і "Альгофін" в дозах 20 мг/см² на гематологічні показники у щурів, ($\overline{X} \pm \overline{S}_X$), n=6

Групи тварин	ШОЕ, мм/год	Час згортання крові	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10^{12}/л	Лейкоцити, 10^9/л
Інтактний контроль	2,67±0,49	172,17±6,59	127,23±4,27	6,11±0,16	7,63±0,22
2-й день після прориву виразок					
Позитивний контроль	8,00±0,58*	149,17±5,46*	107,16±4,0 *	5,73±0,10	14,25±1,09*
10-й день після прориву виразок					
Позитивний контроль	4,33±0,42*/**	163,33±13,17	101,50±6,78*	5,26±0,12*	11,83±0,79*/**
Мазь „Біофлорин"	3,17±0,31**/***T	214,67±7,86*/**/***	109,40±6,17 *T	5,72±0,17	7,63±0,24**/***
Мазь „Альгофін"	2,33±0,33**/***	193,33±13,17**	112,50±5,61 *T	5,70±0,17 *T	7,88±0,28**/***
Показники лейкоцитарної формули, %					
Групи тварин	ПН	СН	Лімфоцити	Моноцити	Еозинофіли
Інтактний контроль	7,83±0,48	14,33±0,67	74,50±1,54	1,50±0,34	1,83±0,48
2-й день після прориву виразок					
Позитивний контроль	9,67±0,80	18,50±0,99*	67,17±1,54*	2,83±0,31*	1,83±0,40
10-й день після прориву виразок					
Позитивний контроль	7,00±0,52**	14,83±0,54**	73,00±0,73**	2,17±0,17	3,00±0,37
Мазь „Біофлорин"	7,83±0,31**T	15,67±0,99**T	72,17±1,45**	2,17±0,31	2,17±0,48
Мазь „Альгофін"	7,00±0,37**	15,50±0,62**	72,50±1,09**	2,33±0,21*T	2,67±0,49

Примітки: 1. * – відмінності вірогідні щодо групи інтактного контролю; 2. ** – відмінності вірогідні щодо групи позитивного контролю на 2-й день після прориву виразок; 3. *** – відмінності вірогідні щодо групи позитивного контролю у відповідний термін; 4. Т – тенденція щодо статистично значущих відмінностей, 0,05<p<0,10.

Таблиця 3. Вплив мазей „Біофлорин" і "Альгофін" в дозах 20 мг/см² на біохімічні показники у щурів, ($\overline{X} \pm \overline{S}_X$), n=6

Групи тварин	Біохімічні показники сироватки крові			
	АсАТ, ммоль/ч·л	ТБК-реактанти, мкмоль/г	Сечовина, ммоль/л	Загальний білок, г/л
ІК	0,37±0,07	0,60±0,08	5,82±0,77	75,18±1,85
2-й день після прориву виразок				
ПК	0,71±0,01*	0,87±0,05*	8,26±0,51*T	61,55±1,47*
10-й день після прориву виразок				
ПК	0,68±0,05*	0,64±0,08	8,93±1,07	63,65±1,74*
Мазь „Біофлорин"	0,40±0,02**/***	0,39±0,09**/***	7,34±0,41	71,84±1,34**/***
Мазь "Альгофін"	0,47±0,02**/***	0,54±0,09**	7,21±0,59	66,73±1,88*
15-й день після прориву виразок				
ПК	0,56±0,06*/**	0,74±0,11	8,23±0,37*	62,00±1,40*
Мазь „Біофлорин"	0,47±0,03**	0,44±0,01**	7,16±0,30	70,53±1,70**/***
Мазь "Альгофін"	0,52±0,02**	0,49±0,05**	7,28±0,45	63,17±2,15*

Примітки: 1. * – відмінності статистично значущі щодо значень групи інтактного контролю; 2. ** – відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю на 2-й день; 3. *** – відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю у відповідний термін дослідження; 4. Т – тенденція щодо статистично значущих відмінностей в групі, 0,05<p<0,10.

попереднім терміном, та достовірно відрізнялись від показників ІК. Отже, повної нормалізації біохімічних показників у тварин групи ПК на 15-й день не відбулося. Але вірогідне щодо ІК збільшення рівнів сечовини і загального білка може опосередковано свідчити про підвищене виведення продуктів розпаду некротичних тканин та підвищення білок-синтезувальних процесів. Вірогідне зниження рівня АсАТ і ТБК-реактантів вказує на зниження некротичних та перебіг репаративних процесів.

Після 10-ти днів лікування асептичних шкірних виразок мазями відбулося відновлення майже всіх гематологічних показників до рівня ІК. Виявлена позитивна динаміка вказує на припинення гострого запалення і підтверджує перехід І гнійно-некротичної фази ранового процесу у ІІ фазу грануляції і проліферації. Мазь «Біофлорин» проявила більш активний вплив на біохімічні процеси, про що свідчать вірогідні відмінності у показниках АсАТ, ТБК-реактантів і загального білка як до 2-го, так і до 10-го днів в групі ПК. На цей термін були вияв-

лені хоча невірогідні, але помітні відмінності у впливі мазей на реологічні властивості крові. Під дією мазі «Біофлорин» час згортання крові був вірогідно вищим за показники ПК на 2-й та 10-й дні і за показник ІК, що може свідчити про виразний вплив діючих компонентів препарату – ЕО коріандру та ГЕКД на реологічні властивості крові. Отримані дані узгоджуються з даними літератури про здатність ЕО зменшувати лізис еритроцитів, поліпшувати мікроциркуляцію та розріджувати кров [11, 16]. Крім того, обидва компоненти мазі «Біофлорин» мають антиоксидантні властивості, які, за даними дослідників, сприяють загоєнню ран, поліпшенню мікроциркуляції та реологічних властивостей крові [1, 4, 9].

Активні репаративні процеси, що відбувалися під впливом препаратів, сприяли більш швидкому загоєнню хімічних ран, починаючи з 13-го дня лікування – під впливом мазі «Біофлорин» і з 15-го дня – під впливом мазі «Альгофін». У тварин групи ПК загоєння ран почалося на 16-й день (табл. 1). Швидше процес повного загоєння відбувся під впливом мазі «Біофлорин» –на 17-й день, під впливом препарату порівняння – на 18-й день, а в групі ПК, тварини якої не отримували лікування – на 21-й день.

При оцінці впливу препаратів на біохімічні показники встановлено, що на 15-й день лікування вони не мали вірогідних відмінностей від інтактного контролю (окрім вірогідно меншого рівня загального білка в групі тварин, яких лікували маззю «Альгофін»), що характеризує їх протизапальні, мембраностабілізувальні та репаративні властивості. Відновлення біохімічних показників під впливом мазі «Біофлорин» цілком вірогідно відбувається за рахунок високої біодоступності діючих речовин – ГЕКД та ефірної олії коріандру, а під впливом мазі «Альгофін» – діючих речовин з хлорофіло-каротинового комплексу препарату.

Отже, за результатами динаміки біохімічних показників на тлі експериментальної хімічної рани ефективність мазі «Біофлорин» не поступається ефективності мазі «Альгофін», а за динамікою гематологічних показників перевищує – за впливом на відновлення реологічних властивостей крові. Мазь „Біофлорин" сприяє скороченню термінів загоєння ран на 4 дні, а мазь „Альгофін" – на 3 дні, порівняно з термінами загоєння в групі позитивного контролю.

Висновок. За результатами вивчення лікувальної дії мазі "Біофлорин" на моделі хімічної рани у щурів встановлено виражену протизапальну, мембраностабілізувальну і ранозагоювальну дію препарату, про що свідчила динаміка гематологічних, біохімічних і планіметричних показників. Ефективність мазі „Біофлорин" за впливом на планіметричні і гематологічні показники перевищила ефективність препарату порівняння – мазі „Альгофін".

Перспективи подальших досліджень. Необхідно поглибити вивчення механізму лікувальної дії мазі «Біофлорин» на різних моделях ранового процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азизова О. А. Влияние свободнорадикальных процессов на гемокоагуляцию и фибринолиз / О. А. Азизова, И. И. Дементьева // Гематология и трансфузиология. – 1997. – Т. 42, № 6. – С. 3–6.

2. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Уколова [и др.]. – Екатеринбург : РИА "Филантроп", 2002. – 196 с.

3. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт [та ін.]. У кн. : Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – Київ, 2001. – С. 296–298.

4. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободнорадикальных процессов / Е. В. Ройтман, И. И. Дементьева, О. А. Азизова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 4. – С. 31–33.

5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

6. Комаров Ф. И. Бихимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – М. : Элиста «Джангар», 2001. – 216 с.

7. Крутиков М. Г. Местное лечение ран и ожогов / М. Г. Крутиков, А. Э. Бобровников // Российские аптеки. – 2006. – № 5 – С. 29-31.

8. Лікарські препарати для місцевого лікування ран: сучасний стан та перспективи розвитку / Л. В. Яковлєва, О. В. Ткачова, В. В. Ковальов, А. І. Солейман // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1. – С. 18-27.

9. Мищенко В. П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз / В. П. Мищенко, О. И. Цебржинский. – Полтава : АСМИ, 2005. – 159 с.

10. Нагайчук В. І. Раннє оперативне лікування опечених при техногенних катастрофах / В. І. Нагайчук // Медичний транспорт України. – 2009. – №1. – С. 38–41.

11. Николаевский В. В. Биологическая активность эфирных масел / В. В. Николаевский, А. Е. Еременко, И. К. Иванов. – М. : Медицина, 1987. – 144 с.

12. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. В кн.: Современные методы в биохимии; под ред. В.Н.Ореховича. – М. : Медицина. – 1977. – С. 66–68.

13. Статистика смертности и травматизма в Украине в 2007–2008 годах. Електронний ресурс. Режим доступу: http://insurance-life.com.ua/rynok/191

14. Фармацевтична композиція у формі мазі / О. В. Ткачова, І. В. Трутаєв, Н. В. Хохленкова, Л. В. Яковлєва // Патент на корисну модель №62920 від 26.09.2011 р., бюл. №18.

15. Antioxidative compounds from Quercus salicina Blume / Stem Jung-il Kim, Hohyun Kim, Simgun Kim, Kyoung-tae Lee, In-hye Ham and Wan-Kyunn Whang // Archives Pharmacal Research. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 274–278.

16. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods / S. Burt // Intern. J. of Food Microbiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 223–253.

17. Shahapurkar A. Coriander seeds forwound healing activity in albino rats / A. Shahapurkar // Int. J. Ph. Sci. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 1196–1199.

STUDY OF THE EFFICIENCY OF THE OINTMENT "BIOFLORIN" ON THE CHEMICAL WOUND MODEL IN RATS

©O. V. Tkachova, L. V. Iakovlieva, O. M. Horban

National University of Pharmacy[1]
National Medical Academy of Post-Graduate Education[2] by P. L. Shupyk

SUMMARY. On the model of chemical wound of rats, efficiency of the new combined ointment "Bioflorin" in comparison with the ointment „Algofin", was studied According to the results of plane geometry ointment "Bioflorin" instrumental in reduction of terms of cicatrization of skin ulcers on 4 days earlier as compared to a control group and on the 1-st day – as compared to ointment „Algofin". According to the results the dynamics of biochemical indices efficiency of ointment "Bioflorin" did not yield to efficiency of ointment „Algofin", and on influence on renewal of reological properties of blood exceeded activity of preparation of comparison.

KEY WORDS: combined ointment, experimental research, chemical wound.

УДК 577.122.8:618.3-06:612.143

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКА ТА АКТИВНОСТІ КАТАЛАЗИ В ПЛАЗМІ КРОВІ У SHR САМИЦЬ ЩУРІВ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ

©Е. Л. Торянік

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РЕЗЮМЕ. У роботі наведені результати вивчення особливостей динаміки показників окисної модифікації білка та активності каталази в плазмі крові у SHR-самиць щурів в період вагітності. Встановлено, що у вагітних SHR самиць щурів зі збільшенням терміну вагітності в плазмі крові спостерігається зниження активності каталази та накопичення продуктів окисної модифікації білків плазми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: каталаза, окиснювальна модифікація білка, вагітність, SHR самиці щурів.

Вступ. У літературі накопичені численні дані, що стосуються вивчення механізмів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та його ролі в нормальному та патологічному функціонуванні клітин. Однак активні форми кисню (АФК) викликають і окиснювальну деструкцію білків [1, 2]. Деякі автори вважають, що в стані окиснювального стресу атаці АФК піддаються, в першу чергу, не ліпіди, а білки плазматичних мембран [3]. Підтвердженням цього може служити так званий феномен «молекулярної пам'яті ліпідів» [4]. Суть його полягає в тому, що багато короткострокових подій, які перебігають в клітинній мембрані білкової молекули, впливають на довготривалі параметри функціонування мембранного бішару. Під дією відповідного агента на мембранний білок рецептор конформації останнього змінюється, що індукує зміну як білок-ліпідних контактів, так і стан ліпідів, що оточують білок. Ця зміна в стані ліпідів зберігається і після відщеплення ліганда від рецептора, тобто служить способом закріплення рецептора в збудженій конформації. Таким чином, «пам'ять» ліпідів забезпечує посилення сигналу, що передається з зовнішнього середовища на клітинну мембрану. Підтвердженням первинної окисної модифікації білка (ОМБ) є дослідження Koji Uchida, Massamichi Kanematsu [5], на думку яких, найбільш виражені зміни при окисному стресі спостерігаються в області анулярних ліпідів, що свідчить про провідну роль модифікації білків в окисній деструкції клітинної мембрани.

Вважається, що негативний ефект окиснювально-модифікованих білків у клітині пов'язаний з тим, що окисні білки здатні виступати як джерела вільних радикалів, зменшувати запаси клітинних антиоксидантів, а саме, аскорбінової кислоти та глутатіону [6]. In vitro показано, що продукти вільнорадикального окиснення білків (ПОБ) спонукають окисні пошкодження ДНК [7]. Також ПОБ призводить до зниження функції білків в ланцюзі переносників електронів, активності АТФ-ази, вибірковості дії транспортних пор. Зміна Red/Ox-потенціалу мітохондріальної мембрани може відображатися на дисфункції каскаду дихального ланцюга [8]. Таким чином, окиснювальні протеїни є не лише «свідками», а й активними учасниками вільнорадикального пошкодження клітини.

При цьому не можна не сказати про роль ОМБ в патогенезі артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому та інших захворювань. Згідно з сучасними уявленнями про багатоступеневу систему регуляції судинного тонусу, в якому активно задіяні ліпоксини, цитокіни, вазоактивні пептиди, нейромедіатори і гормони, як найважливіші регулятори локального та системного кровообігу визнані АФК [9]. Останні є одними із важливих посередників лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії. Доведено, що крім лейкоцитів крові, АФК продукуються клітинами судинної стінки (ендотелій, адвентицій, гладком'язові клітини) і, через внутрішньоклітинних посередників (фосфоліпази А2 і С, протеїнкінази та ін.), вони здатні змінювати тонус гладких м'язів судин, продукцію ендотелієм адгезивних молекул, ліпоксинів, хемоксинів, цитокінів [10].

Даних про вивчення особливостей динаміки показників ПОЛ при артеріальній гіпертензії вагітних в експерименті в доступній літературі ми не зустріли. Тим цікавішим є вивчення особливостей динаміки показників окисної модифікації білка та активності каталази в плазмі крові у SHR-самиць щурів, оскільки таке ускладнення вагітності, як артеріальна гіпертензія, є центральною проблемою сучасного акушерства.

Мета дослідження. Вивчити у SHR-самиць щурів особливості динаміки показників окисної модифікації білків і активність каталази в плазмі крові в умовах вагітності.

Матеріали та методи. Експерименти проведені на 40 SHR-самицях щурів, поділених на 2 групи: 1 – група інтактних SHR-самиць щурів (контроль), 2 – SHR-самиці щурів у стані вагітності. SHR-самиць щурів отримували з розплідника лабораторних тварин «Біомодельсервіс», м. Київ.

В обох групах експериментальних тварин для оцінки інтенсивності вільнорадикального окиснення в плазмі крові визначали ступінь окислювальної модифікації білків плазми (ОМБ): рівень альдегідфенілгідразонів (АФГ) – відносяться до ранніх маркерів окиснення білків і кетонфенілгідразонів (КФГ) – пізні маркери деструкції білкової молекули. Дослідження проводили за методом Halliwell [11]. За показниками АФГ та КФГ при спонтанній ОМБ судили про загальну спрямованість вільнорадикальних процесів окиснення в організмі, тоді як за стимульованої ОМБ – про характер його резервно-адаптаційних можливостей. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази, величину якої в плазмі крові визначали за допомогою методу спектрофотометрії [12].

Експериментальна робота проведена з дотриманням положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986) та Постанови Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Результати експериментів оброблені за допомогою таблиць EXEL [13] з використанням t-критерію Стьюдента [14].

Результати та їх обговорення. Аналіз показників спонтанного перекисного окиснення білків та активності каталази в плазмі у SHR-самиць щурів у стані вагітності показав, що в перший тиждень вагітності (на 6-ий день) відбувалося незначне підвищення активності каталази на 34,8 % ($p < 0,05$), а зі збільшенням термінів вагітності – її зниження на 26 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Встановлено, що концентрація АФГ при спонтанній ОМБ збільшувалася на 25 % в перший тиждень вагітності і на 50 % до дев'ятнадцятого дня. При стимульованій ОМБ вміст АФГ в обох групах протягом експерименту збільшувався в середньому на 20 % (табл.1). Концентрація КФГ при спонтанній ОМБ зростала в перші шість днів вагітності, в середньому, на 30 % ($p < 0,05$), а при стимульованій – тільки до 19 дня вагітності на 25 % ($p < 0,05$) (табл.1).

Відомо, що ОМБ – це процес, який може привести як до агрегації, так і до фрагментації білків. При цьому кетонпохідні (КФГ) розглядаються як маркери процесів агрегації, а альдегідпохідні (АФГ) – фрагментації. Встановлене нами збільшення АФГ і КФГ у SHR самиць щурів зі збільшенням термінів вагітності свідчить про переважання процесів фрагментації та агрегації білків.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що в крові щурів з артеріальною гіпертензією по мірі збільшення термінів вагітності відбувається зміна окисного метаболізму з накопиченням продуктів ОМБ. При цьому збільшення агрегації білків плазми призводить до зміни реологічних та динамічних властивостей крові, що може бути однією з можливих складових патогенезу розвитку і прогресування артеріальної гіпертензії на тлі вагітності. У свою чергу, одним із ефектів артеріальної гіпертензії може бути тканинна гіпоксія, що також може призводити до збільшення інтенсивності ОМБ. Всі ці процеси сумарно вноситимуть свій вклад в «патологічне коло артеріальної гіпертензії» та приводити до подальшого росту артеріального тиску, ураження магістральних і периферійних судин.

Висновки. 1. У SHR-самиць щурів у стані вагітності спостерігається зниження активності каталази в плазмі крові.

2. Зі збільшення термінів вагітності у SHR-самиць щурів відбувається зміна окисного метаболізму з накопиченням продуктів окисної модифікації білків плазми.

3. У SHR вагітних самиць щурів необхідно проводити дослідження реологічних і гемодинамічних показників крові, щоб уникнути ускладнень з боку системи згортання.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення прооксидантно-антиоксидантного балансу сироватки крові, гомогенату печінки, плаценти та тканин матки у вагітних самиць щурів при плацентарній дисфункції.

Таблиця 1. Показники окисної модифікації білка та активності каталази в плазмі крові у SHR-самиць щурів на тлі вагітності (M±m)

Групи тварин	Терміни дослідження	Каталаза, мкат/мг/хв	Показники ступеня ОМБ			
			спонтанна, умов. од./мг білка		стимульована, умов. од./мг білка	
			АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
Інтактні SHR-самиці щурів (контроль)	6 день	92,5±4,0	52,0±4	57,0±5	147,0±4	72,0±3
	19 день	91,4±5,0	52,0±5	56,0±4	145,0±7	73,0±4
Вагітні SHR-самиці щурів	6 день	123,9±3,9*	65,0±6*	74,0±5*	175,0±4*	75,0±4
	19 день	69,4±3,7*	78,0±4*	73,0±6*	174,0±7*	91,0±5*

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю, n=20 в кожній групі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ланкин В. З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / В. З. Ланкин. – М. : Наука, 1981. – С. 75–79.

2. Мажуль В. М. Фосфоресцентный анализ продуктов перекисного окисления липидов в составе изолированных мембран эритроцитов человека / В. М. Мажуль, Д. Г. Щербин // Биофизика. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 283–287.

3. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract / D. Bagchi, C. K. Sen, S. D. Rey, D. K. Das // Mutat. Res. – 2003. – Vol. 523–524. – P. 1261–1268.

4. Moreno-Loshuertos R. Differences in reactive oxygen species production explain the phenotypes associated with common mouse mitochondrial DNA variants / R. Moreno-Loshuertos // Nature genetics. – 2006. – Vol. 38, № 11. – P. 1261–1268.

5. Immunohistochemical Detection of 13 (R)-hydroxy-octadecadienoic Acid in Atherosclerotic Plaques of Human Carotid Arteries Using a Novel Specific Antibody / Koji Uchida, Hiroyuki Itabe, Tatsuo Sawada [et al.] // Acta Histochem. Cytochem. – 2009. – Vol. 42, № 6. – P. 197–203.

6. Piroddi M. Oxidatively-modified and glycated proteins as candidate pro-inflammatory toxins in uremie and dialysis patients / M. Piroddi, I. Depunzio, V. Calabrese // Amino Acids. – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 573–592.

7. Joshua M. B. Buffering mitochondrial DNA variation / M. B. Joshua // Nature genetics. – 2006. – Vol. 38.

8. Subburaj Kannan. Free radical theory of autoimmunity / Subburaj Kannan // Theor. Biol. Med.Model. – 2006. – Vol. 3, № 22. – P. 22–23.

9. Алексеева Л. А. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при многолетнем наблюдении / Л. А. Алексеева, А. Н. Вахлатов, Е. В. Сергеев // Кардиология. – 2002. – Т. 4. – С. 23–28.

10. Zhang T. Nitric oxide and calcium signaling regulate myocardial tumor necrosis factor-alpha expression and cardiac function in sepsis / T. Zhang, Q. Feng // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 92–104.

11. Halliwell B. Free Radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M. C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320 p.

12. Королюк М. А. Определение активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова // Лаб. Дело. – 1998. – № 1. – С. 16–19.

13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К. : «МОРИОН», 2000. – 320 с.

14. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Сернов Л.Н., Гацура В.В. – М. : Медицина, 2000. – С. 117–320.

FEATURES OF THE DYNAMICS OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEIN AND CATALASE ACTIVITY IN BLOOD PLASMA IN SHR FEMALE RATS DURING PREGNANCY

©E. L. Torianik

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. The results of studying the features of the dynamics of oxidative modification indicators of protein and catalase activity in blood plasma of SHR female rats during pregnancy are pvesented. There was found that in SHR pregnant female rats with increasing gestational observed in blood plasma decrease in catalase activity and accumulation of products of oxidative modification of plasma proteins.

KEY WORDS: catalasae, oxidative protein modification, pregnancy, SHR female rats.

УДК 616.127–091–02:616.379–008.64]–092.9–055

ЗМІНИ МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

©М. Р. Хара, О. О. Бандрівська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В експериментах на статевозрілих самцях і самках лабораторних білих щурів моделювали цукровий діабет 1 типу шляхом одномоментного введення стрептозотоцину (60 мг/кг) в черевну порожнину. У тварин через 1 місяць від початку експерименту на світлооптичному рівні досліджували особливості структурної організації міокарда, забарвленого гематоксиліном та еозином та за Гейденгайном. Встановили, що через 30 днів від початку відтворення цукрового діабету в міокарді щурів обох статей розвивалися виражені патологічні зміни усіх структурних компонентів, які мали поліморфний характер за своїми морфологічними ознаками, виникали значні розлади мікроциркуляції, деструкція судинних стінок, що підтверджувало розвиток діабетичної кардіоміопатії. Перебудова контрактильного апарату кардіоміоцитів полягала в його альтеративних змінах різного ступеня вираженості. Усі зазначені зміни були суттєвішими у самців щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, стать, серце, структура.

Вступ. Цукровий діабет є найпоширенішою ендокринологічною патологією населення України та світу. Показник захворюваності на дану недугу за даними ВООЗ зростає у 4 рази кожні десять років. Це доводить важливість вивчення проблеми, яка характеризується клінічним поліморфізмом і тяжкістю ускладнень [2, 3, 8, 9]. Останні є наслідком суттєвих змін функціонування органів-мішеней, органічного їх ураження [13, 15].

Нервова система, зокрема вегетативний її відділ, суттєво визначає сутність та наслідки ускладнень, пов'язаних із діяльністю серцево-судинної системи [1, 6]. Основні ускладнення діабету, такі як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, діабетична кардіоміопатія, значною мірою є результатом полінейропатії та порушення вегетативної регуляції серця [4, 6].

На сьогоднішній день встановлена статева залежність захворюваності на серцево-судинну патологію, особливість її розвитку залежно від рівня статевих гормонів та функціонального стану систем адаптації [10]. Така ж залежність прослідковується і за показником захворюваності на цукровий діабет [4, 12, 14, 16]. Разом з тим, з віком кількість жінок, які страждають від цукрового діабету I типу, переважає кількість чоловіків з аналогічним діагнозом. Незважаючи на це, на сьогоднішній день немає досліджень, які відображали б статеві аспекти патологічних змін в міокарді в умовах цукрового діабету.

Мета дослідження. Встановити статеві відмінності морфологічних змін у міокарді щурів при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті.

Матеріал і методи дослідження. Досліди провели на 24 статевозрілих білих нелінійних самцях (♂) та самках (♀) щурів, у яких моделювали цукровий діабет одномоментним уведенням стрептозотоцину (Sigma, США) в черевну порожнину (60 мг/кг) [7, 11]. У тварин через 1 місяць від початку експерименту проводили морфологічне дослідження міокарда, забарвленого гематоксиліном еозином та за Гейденгайном, вивчали особливості структурної організації міокарда шлуночків на світлооптичному рівні. Усі втручання проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) із дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [5].

Результати й обговорення. Для підтвердження факту розвитку цукрового діабету у кожної тварини визначали рівень глюкози в крові. Тварин, у яких була відсутня гіперглікемія, в подальших дослідженнях не використовували.

На гістологічних зрізах шлуночків були виявлені помітні гемодинамічні зрушення. Патологічні зміни мали місце у всіх ланках мікрогемоциркуляторного русла. Спостерігалися дистонія і парез судин. Переважало осередкове венозне повнокрів'я, яке у багатьох випадках набувало поширеного характеру. Звертали на себе увагу зміни реологічних властивостей крові – стаз, сладж еритроцитів, формування клітинних агрегатів біля судинних стінок та в їхніх просвітах (рис. 1). В окремих судинах було видно відсепаровування плазми. На повздовжніх зрізах еритроцити в просвітах капілярів розміщувалися у вигляді "монетних стовпчиків". Такі дистонічні прояви та переповнення судинної сітки кров'ю призводили до активної транссудації рідкої частини крові в перивазальні простори. Підвищенню судинної проникності сприяли гіпоксичні зміни у стінках судин, зумовлені стазом крові.

"Оголення" субендотеліального шару супроводжувалося розрихленням та плазматичним просіканням судинних стінок. Часто поряд із дистрофічно-десквамативними змінами спостерігали

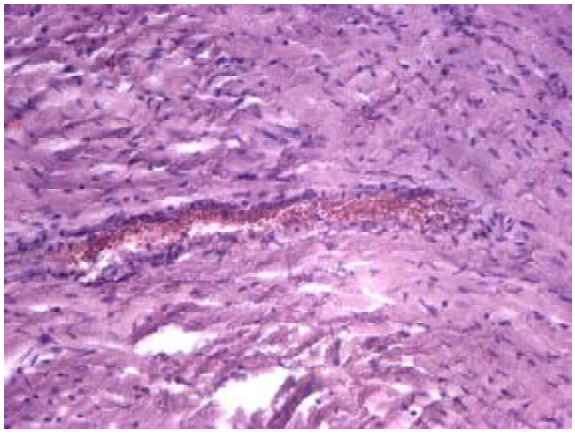


Рис. 1. Фрагмент міокарда самця щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Сладж еритроцитів в просвіті вени та формування агрегатів біля стінки судини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×160.

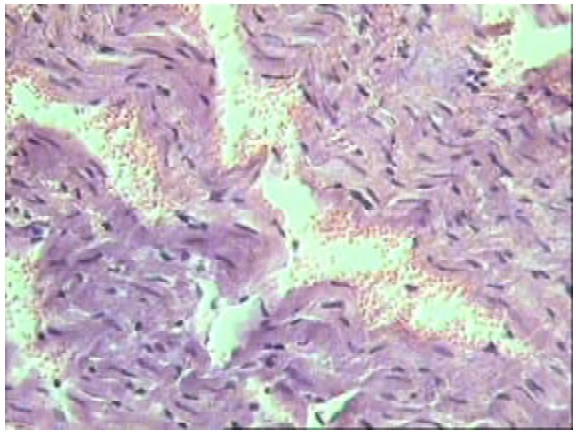


Рис. 3. Фрагмент міокарда самця щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Дифузні розшаровуючі крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×160.

проліферацію ендотеліоцитів, формування в стінках дрібних судин поліморфноклітинних чи лімфоцитарних інфільтратів.

Стан інтерстиціальної тканини відображав вказані зміни судинного русла. Перивазальна строма була різко розрихлена набряком, який іноді поширювався на міжклітинні прошарки, дезінтегруючи м'язовий пласт. Клітинні інфільтрати локалізувалися в основному навколо судин і в них переважали лімфоцити (рис. 2).

Крім того, подекуди виявлялися дифузні крововиливи, які розшаровували міокард (рис. 3).

Слід сказати, що описані структурні зрушення гемомікроциркуляторної ланки кровоносного русла і строми міокарда були властиві для щурів обох статей. Проте зміни самих судинних стінок артеріального типу у самців в частині випадків мали значно важчі прояви. Маніфестували глибокі дистрофічні зміни з переходом у деструктивні. Стінки судин мали неоднакову товщину, з'являлися сегменти різкого стоншення та втрати характерної структури (рис. 4).

Гістологічне дослідження скоротливого міокарда піддослідних тварин показало комплекс змін, властивих як для загальнотоксичних впливів при діабеті, так і зумовлених порушенням судинної трофіки, що в кінцевому результаті визначає наростаюче зниження контрактильної спроможності серця. У препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, кардіоміоцити мали "розмиті" контури. Ділянки компактного розміщення клітин чергувалися з осередками їхнього розрихлення. Клітини відрізнялися за об'ємом – можна було бачити групи стоншених клітин, які чергувалися з гіпертрофованими. На поздовжніх зрізах виявлялися широкі поля невпорядкованого розміщення, звивистого ходу та фрагментації міоцитів (рис. 5).

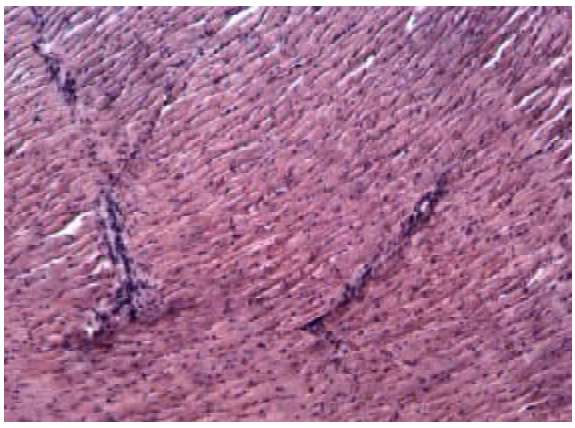


Рис. 2. Фрагмент міокарда самки щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Внутрішньостінкові та перивазальні круглоклітинні інфільтрати у поєднанні з проліферацією ендотеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×100.

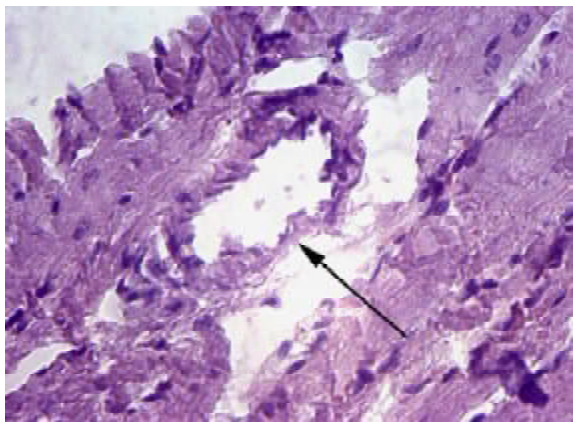


Рис. 4. Фрагмент міокарда самця щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Сегментарне стоншення стінки судини та "оголення" субендотеліального шару внаслідок десквамації ендотелію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×200.

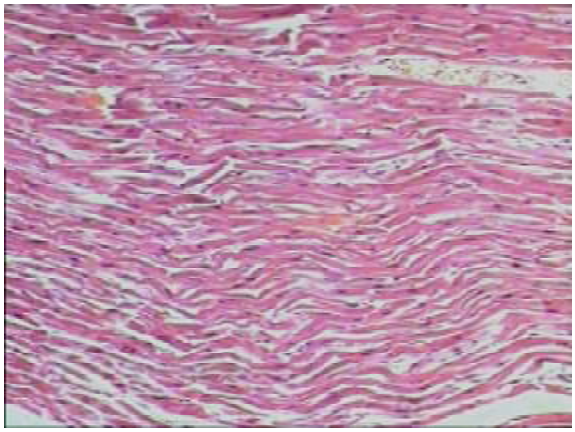


Рис. 5. Фрагмент міокарда самки щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Хвилеподібне розташування та фрагментація кардіоміоцитів. Набряк інтерстицію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×100.

Поперечна посмугованість була нечіткою, нерівномірно вираженою, а часто не розрізнялася. Цитоплазма ставала гетерогенною: нерівномірно забарвлена, зерниста. Місцями зерна зливалися у грудочки більших розмірів і саркоплазма розпадалася на грудочки. Поряд з такими змінами виявлялися клітини з оптично порожньою цитоплазмою – осередковим внутрішньоклітинним міоцитолізисом. Подекуди між кардіоміоцитами виявлялися дрібні клітинні інфільтрати.

Ядра відрізнялися поліморфізмом. Поширеним був перинуклеарний набряк. Спостерігалися клітинні пласти різних розмірів і різної протяжності, на яких ядра мали пікнотичний вигляд або були відсутніми. У таких місцях міокард набував гомогенного рожевого забарвлення. В міокарді щурів-самців такі зміни набували поширеного характеру (рис. 6).

Забарвлення за Гейденгайном дозволило більш чітко визначити ступінь пошкодження міокарда у тварин залежно від статі. Якщо у самок чорне забарвлення спостерігалося лише в окремих клітинах чи їхніх групах (рис. 7) і вони рідко набували характеру крупноосередкових некрозів, то в міокарді самців ділянки некротично змінених кардіоміоцитів часто займали більшу частину поля зору або й усе чи кілька полів зору (рис. 8).

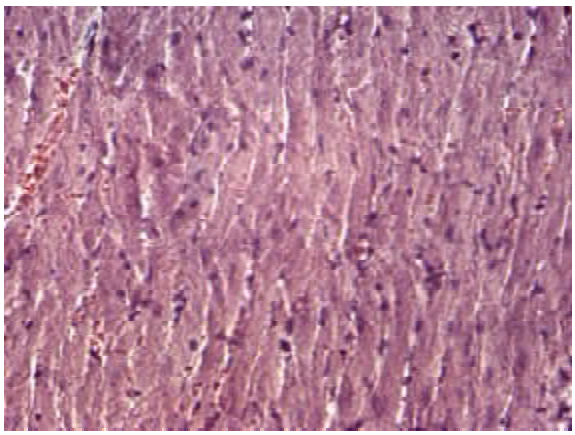


Рис. 6. Фрагмент міокарда самки щура з стрептозотоциніндукованим діабетом. Виражені дистрофічні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів. В просвітах вен дрібного калібру і капілярів стаз крові та сладж еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×160.

Рис. 7. Фрагмент міокарда самки щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Некротично змінені окремі кардіоміоцити та їх групи, забарвлені в чорний колір. Забарвлення за Гейденгайном. ×100.

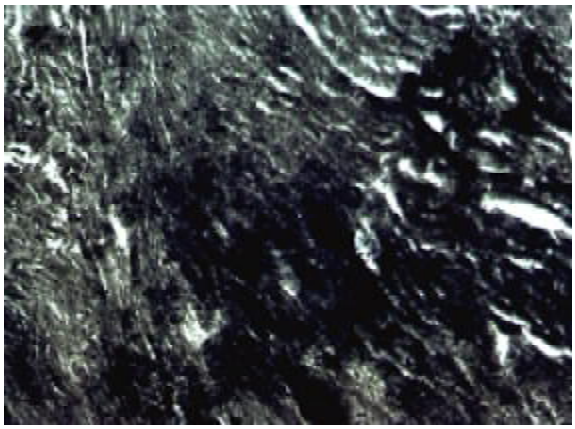


Рис. 8. Фрагмент міокарда самця щура зі стрептозотоциніндукованим діабетом. Поширені некрози кардіоміоцитів. Забарвлення за Гейденгайном. ×100.

Висновок. Через 30 днів після введення стрептозотоцину в міокарді шлуночків щурів обох статей розвиваються виражені патологічні зміни усіх структурних компонентів, які є поліморфними за своїми морфологічними ознаками, ознаки грубих порушень мікроциркуляції, деструкції судинних стінок, що підтверджує розвиток діабетичної кардіоміопатії. Перебудова контрактильного апарату кардіоміоцитів полягає в його альтеративних змінах різного ступеня вираженості. Усі зазначені зміни є суттєвішими у самців щурів.

Перспективи подальших досліджень. Для з'ясування сутності встановлених змін доцільним є дослідження описаних процесів у більш віддалені терміни розвитку цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анищенко Т. Г. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе / Т. Г. Анищенко, И. Б. Игошева // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 1. – С. 26-28.

2. Багданова Т. І. Ультраструктурні зміни в лівому шлуночку міокарда щурів в умовах експериментального цукрового діабету 1 типу / [Т. І. Багданова, Л. Г. Воскобойник] // Ендокринологія. – 1997. – № 1. – С. 27–36.

3. Гончар І. В. Порушення адренергічної регуляції енергетичного метаболізму міокарда при експерементальному цукровому діабеті / [І. В. Гончар, О. П. Нещерет, А. І. Хомазюк] // Ендокринологія. – 1996. – № 1. – С. 30–39.

4. Зубкова С. Т. Роль порушень вегетативної регуляції ритму серця та коронарного кровообігу у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет / [С. Т. Зубкова, С. Я. Варгатий] // Ендокринологія. – 2001. – № 1. – С. 31–37.

5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

6. Особливості реакції серцево-судинної системи на інсулінову гіпоглікемію при цукровому діабеті / [О. П. Нещерет, І. В. Гончар, Н. В. Охріменко, А. І. Хомазюк] // Ендокринологія. – 1999. – № 1. – С. 262–263.

7. Орловский М. А. Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете / М. А. Орловский // Патология. – 2004. – № 1. – С. 52–56.

8. Сергієнко О. О. Діабетична автономна нейропатія серця / О. О. Сергієнко, А. М. Урбанович. – Львів : Атлас, 1999. – 94 с.

9. Урбанович А. М. Метаболічні порушення при автономній нейропатії серця у хворих на цукровий діабет першого і другого типу та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / А. М. Урбанович. – К., 2002. – 20 с.

10. Хара М. Р. Стать визначає особливість холінергічних реакцій серця при некротичному його ураженні / М. Р. Хара // Наук. вісник ВДУ. – 1998. – № 4. – С. 106–109.

11. High sensitivity to streptozotocin in herbivorous voles, Microtus arvalis, compared to mice / T. Arai, H. Kaneko, H. Takagi [et al.] // Vet. Res. Commun. – 1996. – 20, № 3. – P. 215–224.

12. Bassirat M. Short- and long-term modulation of microvascular responses in streptozotocin-induced diabetic rats by glycosylated products / M. Bassirat, Z. Khalil // J. Diabetes Complications. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 371–376.

13. Burachinsky B. Myofibrillar degeneration in older patients with diabetes mellitus / [B. Burachinsky, J. Kiyak] // 16th Osterreichischer Geriatriekongres. Zalzburg (Austria). – 1997. – P. 7.

14. Impaired wound healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse / R. Kumari, L. B. Willing, J. K. Krady [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metabol. – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 710–718.

15. Scognamiglio R. Miocardial dysfunction and adrenergetic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / R. Scognamiglio, A. Avogaro, D. Casara // J. Am. Call. Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 404–412.

16. Phillips G. B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction / G. B. Phillips, T. Jing, S. B. Heymsfield // Metabolism. – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 784–790.

CHANGES OF MORPHOLOGICAL STATE OF MYOCARDIUM OF THE RATS AT STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS DEPENDING ON SEX

©M. R. Khara, O. O. Bandrivska

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In the experiments on sexually matured males and females of laboratory white rats, diabetes mellitus of the 1st type was simulated by one-input of Streptozotocin (60 mg/kg) into the abdominal cavity. In animals in one month of the experiment, at the light-optic level, structural peculiarities of myocardial structure, colored with haematoxylin-eosin and by Heidenhain were investigated. There was determined that, after 30 days after starting of diabetes formation, in the myocardium of rats of both sexes there were developed expressed pathological changes in all structural components, which were polymorphic of nature by their morphological features, there were appeared significant disturbances of microcirculation, destruction of vascular walls, what confirmed development of diabetic cardiomyopathy. Restructuring of contractile apparatus of cardiomyocytes consisted of its alternative changes of different degrees of intensity. All stated changes were substantial in male rats.

KEY WORDS: diabetes mellitus, sex, heart, structure.

УДК 616.12-008.311+616.441-008.61]-036

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТАХІКАРДІЇ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗІ

©М. Р. Хара, Л. М. Сас, С. В. Дзига, О. В. Бакалець, А. С. Сатурська, П. А. Сас

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. У статті узагальнено літературні і власні дані про значення холінергічно-адренергічних зрушень у формуванні тиреогенної тахікардії. Представлено дані про механізми ослаблення вагусної імпульсації при тиреотоксикозі.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: тиреотоксикоз, серце, тахікардія.

Вступ. Механізми розвитку серцевих аритмій при тиреотоксикозі давно стали предметом детального вивчення. На даний час склалися дві концепції, які базуються на результатах клінічних спостережень і експериментальних досліджень: а) метаболічна концепція, згідно з якою синусна аритмія виникає як наслідок прямого втручання надмірної кількості тиреоїдних гормонів у метаболізм кардіоміоцитів синоатріального вузла, тобто має обмінне походження; в) концепція вегетативного дисбалансу, за якою тахікардія розвивається внаслідок переважання тонусу симпатичної нервової системи, тобто має нервове походження. Обидві концепції співіснують як взаємо доповнюючі, і розділяти їх можна лише з точки зору провідного механізму, на який опирається кожна з них.

Мета роботи – проаналізувати на підставі даних літератури і результатів власних досліджень значення зміщень симпатично-парасимпатичного балансу в патогенезі синусної тахікардії при тиреотоксикозі.

Основна частина. Деякі дослідники [17] зауважують, що клінічні прояви тиреотоксикозу нагадують гіперадренергічний стан. Це уявлення про синергізм гормонів щитоподібної залози і катехоламінів найчастіше залучають для пояснення механізмів розвитку тиреогенної синусної тахікардії. Суть його зводиться до того, що в умовах гіперфункції щитоподібної залози активується симпатична нервова система, причому сумарний біологічний ефект пов'язаний не тільки з абсолютним збільшенням кількості гормонів, але й із взаємним підсиленням їх дії.

Новий поштовх для оцінки вегетативного балансу при тиреотоксикозі дало впровадження спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих. Результати обстежень підтвердили зроблені раніше висновки про наявність симпатикотонії при тиретоксикозі. Ці дані знайшли вихід у клінічну практику у вигляді застосування β-адреноблокаторів для підготовки хворих до тиреоїдектомії і для лікування серцевої недостатності, яка у 6 % випадків розвивається при гіперфункції щитоподібної залози [16]. Цитовані автори вважають, що серцева недостатність опосередкована виключно через тахікардію, яка призводить до нагромадження кальцію в кардіоміоцитах під час діастоли з порушенням функції лівого шлуночка і нерідко з трикуспідальною регургітацією, а легенева гіпертензія стає причиною правобічної недостатності. β-Адреноблокатори виявилися ефективними і при маніфестному [18], і при субклінічному гіпертиреозі [11].

Водночас результати дослідження варіабельності серцевого ритму підвищили інтерес до парасимпатичної іннервації, роль якої в патогенезі кардіальних симптомів тиреотоксикозу тривалий час оцінювалася неоднозначно.

Зокрема, I. L. Chen et al. [17] виявили у пацієнтів з хворобою Грейвса зниження потужності ультранизькочастотного і низькочастотного діапазонів, збільшення відношення LF/HF при одночасному збільшенні потужності високочастотного діапазону, що свідчить про поєднання симпатикотонії із зниженням активності парасимпатичного відділу. Медикаментозна корекція усунула вегетативний дисбаланс. Автори виявили пряму залежність між концентрацією тиреоїдних гормонів у крові і спектральними параметрами варіабельності серцевого ритму. Вони вважають цей метод настільки адекватним, що за його показниками можна оцінювати тяжкість тиреотоксикозу.

Дані J. Burggraaf et al. [19] також погоджуються з концепцією одночасного порушення адренергічних і холінергічних впливів на синоатріальний вузол. Скорочення спектральної потужності в ділянці високих частот, яке свідчило про обмеження вагусних впливів на серце, супроводжувалося збільшенням співвідношення LF/HF. Наявність симпатикотонії була підтверджена визначенням екскреції катехоламінів у 24-годинній пробі сечі, яка виявилася вищою, ніж у контрольній групі. Лікування хворих пропранололом до досягнення еутиреоїдного стану нормалізувало ці показники.

Домінування симпатикотонії і зниження вагусного тонусу підтверджено і в інших роботах, де спостерігали зменшення варіабельності серцевого ритму [7, 20], причому S. Karthik et al. [20] надають вагусному гальмуванню настільки великого зна-

чення, що вважають за потрібне наголосити на необхідності корекції вегетативного дисбалансу у хворих з тиреотоксикозом не тільки за допомогою β-адреноблокаторів, але й шляхом підвищення тонусу блукаючого нерва.

Щоб виявити вегетативний дисбаланс, деякі дослідники [9, 14, 16] застосували функціональні тести (пробу з глибоким диханням, пробу Вальсальви, коефіцієнт 30:15 та інші). Усі вони спостерігали у хворих з тиреотоксикозом зменшення варіабельності серцевого ритму, яке свідчило про зниження вагусного тонусу і обернено пропорційно корелювало з рівнем тиреоїдних гормонів у крові.

Показано [6], що у хворих з ускладненим тиреотоксикозом домінуюча раніше симпатикотонія може змінюватися на ваготонію за рахунок, як вважають автори, «вислизання адренергічних адаптаційно-регуляторних процесів». Резекція щитоподібної залози справляла нормалізуючий ефект.

За даними M. Petretta et al. [12], ослаблення парасимпатичної регуляції частоти серцевого ритму характерна не тільки для маніфестного, але й для субклінічного гіпертиреозу.

F. Galetta et al. [13] шляхом 24-годинного моніторування електрокардіограми хворих з субклінічним гіпертиреозом встановили, що вегетативний дисбаланс у них також пов'язаний з симпатикотонією при одночасному зниженні ефективності вагусної іннервації. Щоб виявити модуляції вагусного контролю хронотропної функції серця у людей з субклінічним гіпертиреозом, R. B. Portella et al. [8] застосували функціональні проби. Аналіз серцевого ритму показав, що у них під час проби з глибоким диханням процент високочастотних коливань був майже у 5 разів менший, ніж у спокої. C. F. Eustatia-Rutten et al. [10] повідомили, що при субклінічному гіпертиреозі вони спостерігали зменшення варіабельності серцевого ритму, яке супроводжувалося збільшенням екскреції норадреналіну і ванілілмигдальної кислоти з сечею. Ці параметри прийшли до норми після досягнення еутиреозу.

Наші досліди на щурах з експериментальним тироксиновим токсикозом дозволили з'ясувати деякі механізми зниження ефективності вагусних впливів на синоатріальний вузол. Методом кардіоінтервалометрії було встановлено [3], що насичення організму щурів тироксином призводить до порушення вегетативної регуляції серця із зміщенням адренергічно-холінергічного балансу в бік симпатикотонії, причому це стається як за рахунок підсилення адренергічних впливів, так і за рахунок ослаблення холінергічних. Результати дослідів з подразненням блукаючого нерва засвідчили обмеження вагусної імпульсації на серце [4]. Причиною цього було зниження активності холінацетилтрансферази, сповільнення синтезу і зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь [1, 2]. Премедіатор холін, введений ззовні з метою підсилення вагусного тонусу, менш інтенсивно включався в синтез ацетилхоліну в серці гіпертиреоїдних щурів [5]. Кращий ефект давало поєднання холіну з аденозинтрифосфатом, що вказує на дефіцит енергії, необхідної для синтетичних процесів.

Висновки. 1. Поряд з прямою дією гормонів щитоподібної залози на метаболізм і енергетику кардіоміоцитів, у патогенезі тиреогенної синусної тахікардії важливу роль відіграє вегетативний дисбаланс у формі симпатикотонії і дефіциту вагусної імпульсації.

2. Причиною ослаблення вагусного тонусу є зменшення синтезу ацетилхоліну холінергічними нейронами міокарда внаслідок дефіциту енергії і недостатньої активності холінацетилтрансферази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сас Л. М. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів з експериментальним тироксиновим токсикозом / Л. М. Сас // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 47–49.

2. Сас Л. М. Синтез та гідроліз ацетилхоліну в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом / Л. М. Сас // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 44–47.

3. Сас Л. М. Холінергічно-адренергічна регуляція серцевого ритму в динаміці розвитку тироксинового токсикозу / Л. М. Сас // Вісн. наук. досл. – 2002. – № 2. – С. 119–121.

4. Сас Л. М. Негативно-хронотропні реакції серця на ендогенний та екзогенний ацетилхолін в умовах тироксинового токсикозу / Л. М. Сас // Наук. зап. Ужгородського ун-ту : Серія «Медицина». – 2003. – Вип. 21. – С.158–162.

5. Сас Л. М. Активація холінергічних процесів у серці гіпертиреоїдних щурів за допомогою холіну і аденозинтрифосфату / Л. М. Сас, В. В. Файфура // Бук. мед. вісн. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 201–204.

6. Шпак Л.В. Вариабельность сердечного ритма у больных тиреотоксикозом до и после резекции щитовидной железы / Л. В. Шпак, Ю. А. Волкова // Тер. арх. – 2009. – № 1. – С. 58–62.

7. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism / K. Wurtman, J. P. Kucera, A. Zanchi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 6. – P. 2104–2108.

8. Altered cardiovascular vagal responses in nonenderly female patients with subclinical hyperthyroidism and no apparent cardiovascular disease / R. B. Portella, R. C. Pedrosa, C. M. Coeli [et al.] // Clin. Endocrinol. 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 290–294.

9. A simple test of one minute heart rate variability during deep breating for evaluation of sympatovagal imbalance in

hyperthyroidism / M. Shuvy, J. E. Arbelle, A. Grosbard, A. Katz // Isr. Med. Assoc. J. – 2008. – Vol. 10, № 8–9. – P. 603–606.

10. Autonomic nervous system function in chronic exogenous subclinical thyrotoxicosis and the effect of restoring euthyroidism // C. F. Eustatia-Rutten, E. P. Corssmit, K. A. Heemstra [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2835–2841.

11. Burmeister L. A. Subclinical thyrotoxicosis and the rat / L. A. Burmeister, A. Flores // Thyroid. – 2002. – Vol. 12, № 6. – P. 495–499.

12. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism / M. Petretta, D. Bonaduce, L. Spinelli [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 145, № 6. – P. 691–696.

13. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism / F. Galetta, F. Franzoni, L. Tocchini [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2010. – Vol. 64, № 8. – P. 546–549.

14. Correlation of autonomic indices with thyroid status / S. Gautam, O. P. Tandon, R. Awashi [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 167–170.

15. P. Dahl, S. Danzi, I. Klein Thyrotoxic cardiac disease // Curr. Heart Fail Rep. – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 170–176.

16. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during and after treatment / F. Osman, J.A. Franklyn, J. Daykin [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94, № 4. – P. 465–469.

17. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability / I. L. Chen, H. W. Chin, G. J. Tseng, W. C. Chiu // Clin. Endocrinol. – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 611–616.

18. Ngo A.S. Thyrotoxic heart disease / A. S. Ngo, D. C. Lung Tan // Resuscitation. – 2006. – Vol. 70, № 2. – P. 287–290.

19. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism / J. Burggraaf, J. H. Tulen, S. Salezari [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 281, № 1. – P. 190–195.

20. Sympathovagal imbalance in thyroid dysfunctions in females: correlation with thyroid profile heart rate and blood presure / S. Karthik, G. K. Pal, N. Nanda [et al.] // Indian G. Physiol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 243–252.

THE ROLE OF VEGETATIVE DYSBALANCE IN PATHOGENESIS OF TACHYCARDIA AT THYREOTOXICOSIS

©M. R. Khara, L. M. Sas, S. V. Dzyha, O. V. Bakalets, A. S. Saturska, P. A. Sas

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The article summarized literature and own results about the importance of cholinergic-adrenergic changes at the formation thyreogenic tachycardia. The data about mechanisms of attenuation of vagal impulses in thyrotoxicosis are presented.
KEY WORDS: thyrotoxicosis, heart, tachycardia.

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *короткі повідомлення*

УДК 616.127-001:577.175.5-008.313-06:616.839]-092.9-055.8

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ НА РОЗВИТОК АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА В УМОВАХ БЛОКАДИ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ГЛІБЕНКЛАМІДОМ

©М. Р. Хара, Р. С. Усинський, С. О. Хара

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. В експерименті на статевозрілих самцях та самках щурів вивчено статеві відмінності вегетативної регуляції діяльності серця при некротичному його пошкодженні у тварин зі збереженими гонадами та у гонадектомованих за умов блокади АТФ-чутливих калієвих каналів. Вегетативну регуляцію серця вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму за Р. М. Баєвським. Блокування калієвих каналів здійснювали внутрішньочеревним уведенням глібенкламіду. Некротичний процес в міокарді моделювали внутрішньом'язовим уведенням адреналіну. Встановлено, що розвиток адреналінового пошкодження міокарда в умовах блокади АТФ-чутливих калієвих каналів глібенкламідом і на 1-шій, і на 24-тій год супроводжується збільшенням активності холінергічної та зменшенням адренергічної ланок автономної нервової системи, що у самок виявляється суттєвіше, ніж в самців. Гонадектомія у самок знижує, а у самців не впливає на активність холінергічних механізмів у пристосуванні серця до токсичної дії адреналіну в умовах попереднього застосування блокатора калієвих каналів глібенкламіду, у самок збільшує, а в самців зменшує роль адренергічних механізмів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: глібенкламід, вегетативна регуляція серця, стать, гонадектомія.

Вступ. Не зважаючи на значні успіхи у діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань, смертність при цій патології неухильно зростає. В розвинених європейських країнах вона становить менше 30 %, в Україні ж перевищує 60 %. Наша країна займає перше місце в Європі за рівнем захворюваності як серед чоловіків, так і серед жінок [3].

Привертає увагу факт, що захворюваність на серцеву патологію більша серед чоловіків, проте в менопаузі ця різниця нівелюється. За даними статистики, ризик ішемічної хвороби серця у жінок в постменопаузі зростає приблизно в 3 рази, порівняно з жінками того ж віку, у яких функція яєчників збережена [11]. Гормонозамісна терапія не завжди приводить до очікуваних результатів, часто супроводжується розвитком ускладнень, що свідчить про відсутність достатньої кількості даних про захисну роль статевих гормонів у розвитку патології серця [10].

Доведено, що зменшення рівня естрогенів у крові змінює активність як холінергічної, так і адренергічної регуляції діяльності серця. Помірне переважання активності холінергічної ланки автономної нервової системи у самок щурів має протекторний ефект при ушкодженні міокарда стресорними чинниками. Проведена гонадектомія знижує холінергічні впливи на серце та зменшує їх протекторний ефект в умовах гіперадреналемії [7, 8].

Реалізація ефектів регулюючих гормонів та медіаторів відбувається шляхом зміни активності іонних каналів [5], дослідження ролі яких у розвитку некротичного процесу в міокарді є актуальним для формування ефективної стратегії лікування та профілактики ускладнень.

Метою дослідження було вивчення особливостей впливу блокатора АТФ-чутливих калієвих каналів глібенкламіду (ГЛ) на вегетативну регуляцію діяльності серця при його некротичному пошкодженні у кастрованих щурів різної статі.

Матеріал і методи досліджень. Експерименти провели на 48 білих нелінійних щурах обох статей (175–210 г). У 24 тварин провели двобічну гонадектомію (ГЕ). Подальші дослідження проводили не раніше, ніж через місяць після оперативного втручання. Блокування калієвих каналів здійснювали внутрішньочеревним уведенням 1 мг/кг глібенкламіду [6] за 60 хв до ін'єкції кардіотоксичної дози адреналіну (внутрішньом'язово, 1 мг/кг) для відтворення адреналінового пошкодження міокарда (АПМ). Тварин досліджували на 1-шу та 24-ту години розвитку АПМ [7, 9]. Вегетативну регуляцію серця вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму за Р. М. Баєвським [1, 2]. Аналізували значення моди (Мо, с), амплітуди моди (АМо, %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ДХ, с), індексу напруження ((ІН=АМо/(2•ДХ•Мо), ум. од.)). Усі втручання проводилися під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) із дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [4]. Результати дослідження піддавали математичній обробці з визначенням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. При аналізі досліджуваних показників було встановлено, що на 1 год розвитку АПМ на тлі глібенкламіду в самок показник АМо був менший за показник тварин, яким глібенкламід не вводили, на 48 %, ІН – у 8,7 раза, а ДХ був більший у 4,3 раза (табл. 1). Значення Мо при цьому було аналогічним. Отримані дані свідчили про активнішу участь холінергічних механізмів у діяльності серця цих тварин та меншу роль адренергічних. На 24 год розвитку АПМ на тлі глібенкламіду в цих тварин показник Мо був на 17 %, а ДХ – на 60 % більший за відповідні порівнювані значення, ІН – в 2,1 раза менший (табл. 2). АМо достовірно не відрізнялася. Така відмінність свідчила, що розвиток АПМ на тлі блокади АТФ-чутливих калієвих каналів у самок на етапі максимального некрозоутворення (24 год) відбувається за умов більшої активності парасимпатичної ланки АНС та зменшення централізації управління серцевим ритмом за рахунок обмеження адренергічного контролю діяльності серця з боку АНС.

У самців на 1 год розвитку АПМ на тлі глібенкламіду значення Мо на 22 % переважало таке у тварин, яким ГЛ не вводили. Величина ДХ була 2,5 раза більшою за порівнюване значення, АМо була на 33 %, а ІН – в 4,5 раза меншими. Наведені результати показують, що розвиток АПМ на тлі ГЛ у самців на етапі гіперадреналінемії супроводжувався в умовах меншої участі адренергічної ланки АНС в діяльності серця та активнішої ролі холінергічної. На 24 год експерименту значення Мо переважало таке у тварин, яким ГЛ не вводили, на 16 %, ДХ – на 40 %, а ІН – на 42 %. АМо достовірно не відрізнялася. Дані показники свідчать не лише про активнішу участь холінергічної ланки АНС, але й про зменшення впливу адренергічної через гуморальні канали.

Слід зауважити, що механізми адаптації серця за участі АНС при розвитку АПМ на тлі ГЛ у самців і самок були подібними. Різниця полягала лише в більш суттєвій відмінності порівнюваних значень в групі самок, особливо за показником ДХ (відображає ступінь вагусного контролю діяльності серця), що свідчило про більшу чутливість до глібенкламіду.

Для визначення ролі статевих гормонів у ефективності впливу глібенкламіду на регуляцію серця з боку АНС аналогічні дослідження провели на гонадектомованих тваринах.

Встановили, що у ГЕ самок на 1 год розвитку АПМ на тлі глібенкламіду значення Мо було на 21 %

Таблиця 1. Показники кардіоінтервалограм щурів на 1-шу год розвитку АПМ (M±m, n=6)

Досліджуваний показник	Стать	АПМ (1 група)	ГЛ+АПМ (2 група)	АПМ кастровані тварини (3 група)	ГЛ+АПМ кастровані тварини (4 група)
Мо, с	♂	0,1130±0,0011	0,1380±0,0016*	0,1110±0,0018	0,1408±0,0027#
	♀	0,1220±0,0045	0,1260±0,0013	0.1638±0,0026	0,198±0,0053#
АМо, %	♂	59,4±2,0	40,4±1,4*	49,3±0,9	40,0±1,8#
	♀	45,9±2,4	23,9±1,6*	50,7±1,6	20,4±1,3#
ΔХ, с	♂	0,0023±0,0002	0,0058±0,0003*	0,0038±0,0002	0,0033±0,0002
	♀	0,0033±0,0002	0,0143±0,0005*	0,0058±0,0005	0,0113±0,0010#
ІН, ум. од.	♂	116846±10386	25461±1939*	58434±3492	43750±3780#
	♀	57950±1086	6633±471*	27409±2620	4733±599#

Примітка: * – достовірна відмінність між показниками тварин 1 та 2 груп; # – достовірна відмінність між показниками тварин 3 та 4 груп ($p<0,05$)

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалограм щурів на 24-ту год розвитку АПМ (M±m, n=6)

Досліджуваний показник	Стать	АПМ (1 група)	ГЛ+АПМ (2 група)	АПМ кастровані тварини (3 група)	ГЛ+АПМ кастровані тварини (4 група)
Мо, с	♂	0,1200±0,0016	0,1390±0,0016*	0,1157±0,0006	0,1577±0,0027#
	♀	0,1250±0,0027	0,1460±0,0034*	0,1477±0,0031	0,1627±0,0052#
АМо, %	♂	46,2±2,1	42,9±1,1	42,6±2,8	32,2±1,3#
	♀	41,3±1,7	36,8±1,5	22,0±1,4	28,6±2,3#
ΔХ, с	♂	0,0043±0,0002	0,0060±0,0003*	0,0045±0,0002	0,0048±0,0003
	♀	0,0042±0,0003	0,0067±0,0005*	0,0098±0,0008	0,0070±0,0005#
ІН, ум. од.	♂	44841±1400	26202±2115*	41381±2601	21827±2413#
	♀	41849±5586	19831±2703*	8182±1452	13547±2737

Примітка: * – достовірна відмінність між показниками тварин 1 та 2 груп; # – достовірна відмінність між показниками тварин 3 та 4 груп ($p<0,05$)

більшим, АМо – на 60 % меншим, ДХ – в 1,9 раза більшим, ІН – в 5,8 раза меншим за аналогічні у тих, яким препарат не вводили. Встановлена відмінність демонструвала інший характер участі АНС у регуляції серцевого ритму ГЕ самок в зазначених умовах, зокрема, можна говорити про дещо меншу участь в адаптації серця до пошкодження гуморального каналу адренергічної регуляції, який реалізує свій вплив через гормони надниркових залоз, та суттєво меншу участь холінергічної ланки. На 24 год експерименту у ГЕ самок, яким вводили глібенкламід, показник Мо був на 10 % більшим, АМо і ДХ – меншим відповідно на 30 і 29 % за порівнювані значення. Це відображало більшу роль адренергічної ланки АНС та дещо меншу – холінергічної, що при збереженні значення ІН свідчило про інший характер пристосування серця ГЕ самок в умовах пошкодження адреналіном.

У ГЕ самців на 1 год розвитку АПМ на тлі глібенкламіду значення Мо на 27 % переважало таке у тварин зі збереженими гонадами, АМо та ІН були меншими відповідно на 19 та 25 %, значення ДХ достовірно не відрізнялися. Через 24 год від початку експерименту в ГЕ самців, яким попередньо вводили глібенкламід, Мо була на 36 % більшою, АМо та ІН – меншими відповідно на 24 та 47 % за відсутності різниці за величиною ДХ. Отримані результати свідчать, що різке зниження рівня андрогенів у крові гонадектомованих самців сприяло тому, що адаптація серця за участі АНС при розвитку АПМ на тлі глібенкламіду передбачала лише меншу роль адренергічної ланки і відсутність будь якого впливу на активність холінергічних механізмів. Останнє є додатковим доказом суттєвішої у самок ролі холінергічних механізмів в адаптації серця до пошкодження адреналіном [7, 8].

Висновки. 1. Розвиток адреналінового пошкодження міокарда в умовах блокади АТФ-чутливих калієвих каналів глібенкламідом і на 1-й, і на 24-й год супроводжується збільшенням активності холінергічної та зменшенням адренергічної ланок автономної нервової системи, що у самок виявляється суттєвіше, ніж в самців.

2. Гонадектомія у самок знижує, а у самців не впливає на активність холінергічних механізмів у пристосуванні серця до токсичної дії адреналіну в умовах попереднього застосування блокатора калієвих каналів глібенкламіду, у самок збільшує, а в самців зменшує роль адренергічних механізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65–87

2. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.

3. Братусь В. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение / Братусь В. В., Шумаков В. А., Талаева Т. В. — К. : Четверта хвиля, 2004. — 576 с.

4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

5. Кобрин В. И. Механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / Кобрин В. И., Портман Е. Е. // Вестник аритмологии – 2000 – №. 19. – С. 72–83

6. Ткаченко Г. Роль трансаміназних реакцій у процесах енергозабезпечення печінки щурів за введення модуляторів K^+-АТФ-каналів і стресу / Г. Ткаченко, Н. Кургалюк // Вісник львівського університету – 2004. – Вип. 38. – С. 178–185

7. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.

8. Гонадектомія і адаптація серця до адреналінового пошкодження / М. Р. Хара, В. Є. Пелих, А. М. Дорохіна, Г. О. Хара // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – № 2(9). – С. 93–97.

9. Хара М. Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією / М. Р. Хара // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73–75.

10. Grodstein F. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy / F. Grodstein, T. Clarkson, J. Manson // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – № 7. – P. 645–650.

11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.

GENDER DIFFERENCES IN REACTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM OF RATS OF DIFFERENT SEXES AFTER GONADECTOMY ON ADRENALINE-INDUCED MYOCARDIAL INJURY IN ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BLOCKADE WITH GLIBENCLAMIDE

©M. R. Khara, R. S. Usynskyi, S. O. Khara

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

SUMMARY. In experiments on sexually mature male and female rats gender differences in autonomic regulation of heart activity in necrotic damage were studied in animals with intact monads and after gonadectomy in ATP-sensitive potassium channels blockade. Autonomic regulation of the heart was studied by mathematical analysis of heart rate by R. M. Bayevskyi. Blocking of potassium channels was carried out by intra-abdominal injection of glibenclamide. Necrotizing process in the myocardium was modeled by intramuscular injection of adrenaline. It was established that the development of adrenaline myocardial injury in a blockade of ATP-sensitive potassium channels with glibenclamide on the 1-st and 24-th hours were accompanied by increased activity of cholinergic part and reduced activity of adrenergic part of autonomic nervous system, more significant in females than in males. Gonadectomy in females decreases, and in males does not affect the activity of cholinergic mechanisms in the adaptation of the heart to the toxic effects of adrenaline in a previous use of potassium channels blocker glibenclamide, it increases the role of adrenergic mechanisms in females and reduces it in males.

KEY WORDS: glibenclamide, autonomic regulation of heart, sex, gonadectomy.

УДК: 618.19-006:612.66:616-056.7

ЗАЛЕЖНІСТЬ ПРОЯВІВ ПОСТХІМІОПРОМЕНЕВИХ ПОШКОДЖЕНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ВІД МУТАЦІЇ ГЕНА MTHFR У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

©І. Ф. Хурані

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. Дослідження присвячене вивченню ролі мутації гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) в розвитку постхіміопроменевих пошкоджень дихальної системи у хворих на рак грудної залози. Встановлено, що у хворих з мутаціями гена MTHFR за гетерозиготним (С677Т) та гомозиготним (Т677Т) типами після хіміопроменевого лікування розвиваються різного ступеня легеневі пошкодження, які призводять до затяжного запального процесу, значного зниження показників зовнішнього дихання. У цих хворих спостерігається падіння форсованої життєвої ємності легень на 27,2 % та 33,0 %, максимальної вентиляції легень – на 50,3 % та 50,6 %, пікової об'ємної швидкості видиху – на 48,1 % та 42,8 % відповідно. На СКТ фіброз легень виявляється у 100 % хворих з мутацією (Т677Т) типу і у 30 % хворих з мутацією С677Т, тоді як у хворих без мутації з генотипом (С677С) – лише в 9 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак грудної залози, хіміопроменева терапія, легеневі пошкодження, метилентетрагідрофолатредуктаза.

Вступ. На сьогоднішній день будову геному людини в загальних рисах вивчено, проте далеко не повністю розкриті механізми передачі спадкової інформації та роль окремих генів у розвитку патологічних процесів. Наявність великої кількості спадкових захворювань, а їх відомо більше 5 тисяч, особливо таких, що обумовлені ушкодженням одного конкретного гена (моногенних), не викликає сумніву. Однак не вивченим залишається патогенез цілого ряду захворювань, які розвиваються при одночасному впливі пошкоджувальних факторів зовнішнього середовища і порушень в генах, так званих мультифакторіальних захворювань. Нині мультифакторіальні захворювання становлять 92 % усіх випадків патології людини [1, 2, 3].

При лікуванні раку грудної залози пошкоджувальна дія хіміопроменевої терапії розповсюджується не лише на пухлину, але і на ряд органів. Особливо страждають легені, які потрапляють до зони опромінення, а ендотелій легеневих судин досить чутливий до дії цитостатиків. Саме тому легеневі пошкодження займають одне з провідних місць серед ускладнень хіміопроменевого лікування раку грудної залози. Пульмоніти, альвеоліти, склероз і фіброз легень, що виникають під впливом хіміопроменевого лікування, належать до мультифакторіальних захворювань і очевидно їх варіабельність і ступінь вираженості, при фактично однакових дозах опромінення і схемах хіміотерапії, зумовлені саме генетичними відмінностями.

Мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) – важливого ферменту, необхідного для метилювання ДНК, призводить до розвитку захворювань з широким спектром клінічних проявів, особливо судинних та нейродегенеративних. Однією з найчастіших є мутація С677Т, коли нуклеотид цитозин (С) у позиції 677 замінений тимідином (Т), або Т677Т. У осіб, гомозиготних за даною мутацією (генотип Т/Т), особливо часто розвиваються побічні ефекти при хіміотерапії злоякісних пухлин [4, 5].

Мета дослідження – вивчити вплив мутацій гена MTHFR на розвиток постхіміопроменевого пошкодження легень та порушення функції дихання у хворих на рак грудної залози.

Матеріал і методи дослідження. В дослідженні брали участь 41 хвора репродуктивного віку (47,9±8,5 років) з I-II стадіями раку грудної залози, які отримували комбіноване (хіміопроменеве) лікування у Вінницькому ОКОД протягом 2009-2010 рр. Всім хворим проводили поліхіміотерапію за схемою CMF (cyclophosphamide – 200 мг/м^2, methotrexate – 80 мг/м^2, fluorouracil – 1200 мг/м^2) та телегаматерапію за радикальною програмою (СОД – 45 Гр.).Через рік після лікування проводили СКТ на томографі HiSpeed Dual (Китай), визначали функцію зовнішнього дихання за допомогою цифрового спірографа Winspiro PRO (Італія), пульсоксиметрію – на пульсоксиметрі Ютасокси-201 (Україна). Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров». Поліморфну ділянку С677Т гена метилентетрагідрофолатредуктази ампліфікували методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів (ЛиТех, Россия). Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі "Терцик" ("ДНК-Технология", Россия). Продукти ампліфікації виявляли за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі при напрузі 10-15 V на 1 см гелю. Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Результати й обговорення. При проведенні генетичного аналізу у хворих на рак грудної залози було виявлено гомозиготний (С/С) поліморфізм гена MTHFR у 23 пацієнток. Мутація MTHFR за

гетерозиготним типом (С/Т) спостерігалась у 10 пацієнток. Мутація MTHFR за гомозиготним (Т/Т) типом визначалась у 8 пацієнток.

Вплив хіміопроменевого лікування на легені хворих з різним генотипом MTHFR суттєво відрізнявся. Основними клінічними проявами пошкоджень легень, які виявлялись у хворих на рак грудної залози через 12 місяців після закінчення хіміопроменевого лікування були: задишка, яка турбувала майже половину (48,8 %) хворих; кашель, що відмічали 58,5 % хворих; загальна слабість, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ.

Задишка і кашель були характерними для всіх пацієнток з С/Т і Т/Т мутаціями MTHFR і спостерігались лише у 4 (17,4%) пацієнток без мутації (з С/С генотипом). Так середній показник частоти дихань у хворих з з С/Т і Т/Т мутаціями відповідно становив (20,7±1,05) та (21,8±0,46) за хвилину, тоді як в групі хворих без мутації (18,4±089) за хвилину. Рівень лейкоцитів у периферійній крові у хворих з С/Т і Т/Т мутаціями складав відповідно (15,1±0,63) та (14,9±0,45)х10^9/л проти (7,9±0,75)х 10^9/л у пацієнток з С/С генотипом. Висока ШОЕ в цих підгрупах (32,3±1,56) та (33,9±1,12) мм/год свідчить про затяжний запальний процес, тоді, як у пацієнток без мутації середні показники ШОЕ складали (14,9±1,62) мм/год (табл.1).

Розвиток інтерстиціального пневмофіброзу призводить до гіпертензії в судинах малого кола кровообігу. Як наслідок, у пацієнток розвивались тахікардія, підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску. Пульс у хворих з мутацією С/Т складав в середньому (90,8±4,7) уд/хв, з мутацією Т/Т – (96,8±1,03) уд/хв, тоді як у хворих без мутації середні показники частоти серцевих скорочень складали (83,6±6,4) уд/хв. Показники систолічного тиску у хворих з мутацією С/Т складали в середньому (150,0±5,3) мм рт. ст., з мутацією Т/Т – (153,1±2,6) мм рт. ст., у хворих без мутації (138,9±7,9) мм рт. ст. Діастолічний тиск відповідно становив (96,5±3,4) та (98,1±2,6) мм рт. ст. у хворих з С/Т і Т/Т мутаціями та (86,3±13,5) мм рт. ст. у хворих без мутації.

При проведенні пульсоксиметрії сатурація кисню у хворих без мутації складала (94,9±3,13) % від норми, у хворих з гетерозиготним типом мутації С/Т (87,0±2,0) % , а при гомозиготному типі мутації Т/Т тільки (85,1±0,64) %.

На СКТ у всіх пацієнток з Т/Т мутацією і у 30 % – з С/Т мутацією гена MTHFR виявлено пневмофіброз (рис.1).

Рентгенологічна картина пневмофіброзу характеризувалась наявністю перибронхіальних і периваскулярних лінійних тяжів, направлених до кореня легені, деформацією і зміщенням кореня, зближенням елементів легеневого малюнка і зменшенням об'єму уражених ділянок легень. Спостерігалась зміна плеври у вигляді плевродіафрагмальних і плевроперикардіальних зрощень. У 70 % хворих з С/Т мутацією виявлені явища пневмосклерозу без зменшення об'єму легень.

Рис.1. Пневмофіброз у пацієнтки з Т/Т мутацією MTHFR через 12 місяців після хіміопроменевого лікування раку грудної залози.

Таблиця 1. Прояви дихальної недостатності у хворих на рак грудної залози з поліморфізмом гена MTHFR (через 12 місяців після хіміопроменевого лікування)

Показники зовнішнього дихання	Хворі без мутації (генотип С/С) (n=23)	Мутація С/Т (гетерозиготний генотип) (n=10)	Мутація Т/Т (гомозиготний генотип) (n=8)	Середній показник по групі (n=41)
Частота дихань/хв	18,4±089	20,7±1,05	21,8±0,46	19,6±1,65
АТ (систолічний)	138,9±7,9	150,0±5,3	153,1±2,6	144,4±8,8
АТ (діастолічний)	86,3±13,5	96,5±3,4	98,1±2,6	91,1±11,6
Пульс/хв	83,6±6,4	90,8±4,7	96,8±1,03	87,9±7,5
Кашель	4 (17,4%)	10 (100%)	8(100%)	24(58,5%)
Задишка	2 (8,7%)	10 (100%)	8(100%)	20(48,8%)
Сатурація O_2 (%)	94,9±3,13	87,0±2,0	85,1±0,64	91,1±5,1
Лейкоцити (тис/мл)	7,9±0,75	15,1±0,63	14,9±0,45	11,0±3,6
ШОЕ	14,9±1,62	32,3±1,56	33,9±1,12	22,4±9,6
СКТ пневмосклероз	–	7 (70%)	–	7 (17,0%)
СКТ пневмофіброз	2 (%)	3 (30%)	8 (100%)	13(31,7%)

Фіброзні та склеротичні зміни в легенях призводили до значного погіршання показників зовнішнього дихання, що особливо було помітно у хворих з гомозиготним типом мутації Т/Т і у хворих з мутацією С/Т (гетерозиготний генотип). Так, форсована життєва ємність легень (FVC) була в групі хворих з Т/Т мутацією вірогідно на 33,0 %, а в групі з С/Т мутацією на 27,2 % нижчою від норми, максимальна вентиляція легень (MVV) відповідно – на 50,3 % та 50,6 %, пікова об'ємна швидкість видиху (PEF) – на 48,1 % та 42,8 %, тоді як у хворих без мутації (генотип С/С) показники зовнішнього дихання значно менше відрізнялись від норми. Так FVC в цій групі була нижчою від норми лише на 9,2 %, MVV – на 15,3 % і PEF – на 14,4 % (табл. 2).

У хворих з мутаціями С/Т та Т/Т суттєво знизились показники середньої об'ємної швидкості (FEF2575) та миттєвої об'ємної швидкості (FEF 25, 50, 75 л/с), які були значно нижчими від показників хворих без мутації. Так, FEF2575 у хворих з мутацією С/Т була на 37,3 %, а у хворих з Т/Т мутацією на 38,9 % нижчою від норми. Показники FEF25 у цих хворих відповідно зменшились на 39,2 % та 42,0 %, FEF50 – на 42,8 % та 44,9 %, FEF75 – на 41,7 % та 44,6 %. У групі хворих без мутації ці зміни були в декілька разів менш вираженими. Так, об'ємна швидкість (FEF2575) у цих хворих була нижчою норми на 14,8 %, миттєва (FEF 25) – на 18,8 %, FEF 50 – на 21,3 % а FEF 75 – на 23,1 %.

Висновки. 1. Застосування у хворих на рак грудної залози хіміопроменевого лікування викликає розвиток пневмофіброзу у 36,4 % хворих, що супроводжується значним зниженням показників зовнішнього дихання (форсованої ємності на 17,2 %, максимальної вентиляції легень на 50,3 %, пікової обємної швидкості видиху на 43,7 %, сатурації кисню на 13 %.

2. Резистентність легеневої тканини хворих на рак грудної залози до хіміопроменевого впливу генетично детермінована і залежить від мутації гена MTHFR. Мутації С677Т (гетерозиготний генотип) та, особливо, Т677Т (гомозиготний генотип) відповідно у 30 % та у 100 % випадків призводять до розвитку фіброзу легень. У хворих без мутації з С677С генотипом пневмофіброз розвивається лише у 9 % випадків.

3. Дослідження мутації гена MTHFR дозволить виявити пацієнтів з потенційно високим ризиком розвитку постхіміопроменевих легеневих пошкоджень і запровадити систему превентивних заходів.

Таблиця 2. Залежність показників зовнішнього дихання у хворих на рак грудної залози від поліморфізму гена MTHFR (через 12 місяців після хіміопроменевого лікування)

Показники зовнішнього дихання	Хворі без мутації (генотип С/С)		Мутація С/Т (гетерозиготний генотип)		Мутація Т/Т (гомозиготний генотип)	
	фактичний показник	% від норми	фактичний показник	% від норми	фактичний показник	% від норми
FVC /л	2,72±0,28	90,8±6,5	2,30±0,19	72,8±8,03	2,21±0,1	67,0±1,3
MVV л/м	83,35±4,94	87,0±2,85	48,15±9,22	49,7±7,91	50,2±2,56	49,4±1,76
PEF л/с	5,05±0,48	85,6±4,25	3,47±0,25	57,2±1,54	3,08±0,35	51,9±0,83
FEF2575 л/с	2,53±0,35	86,2±3,35	1,91±0,16	62,7±1,25	1,95±0,07	61,1±0,83
FEF25 л/с	4,30±0,57	81,2±3,84	3,38±0,22	60,8±2,97	3,23±0,11	58,0±1,07
FEF50 л/с	2,79±0,19	78,7±2,54	2,05±0,17	57,2±2,85	2,6±0,64	55,1±0,83
FEF75 л/с	1,10±0,12	76,9±2,50	0,81±0,07	58,3±3,83	0,79±0,03	55,4±1,06

Перспективи подальших досліджень. Мутація гена MTHFR асоційована з гіпергомоцистеїнемією. При Т/Т мутації на тлі порушення метаболізму вітаміну B_{12} можливе 40-кратне підвищення рівня гомоцистеїну [6]. Гіпергомоцистеїнемія є причиною цілого ряду патологічних станів, зокрема відставання в розумовому та фізичному розвитку, судинні та нейродегенеративні захворювання, діабет, рак та інші. Відомо, що гіпергомоцистеїнемія негативно впливає на ендотелій судин, що є причиною кардіоваскулярних та тромбоемболічних захворювань. Можливо, саме гіпергомоцистеїнемія лежить в основі патогенезу пневмофіброзу у хворих з Т/Т мутацією MTHFR, що може стати предметом подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дидковский Н. А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 53–60.

2. Кулікова Н. А. Медична генетика / Н. А. Кулікова, Л. Є. Ковальчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 188 с.

3. Путинцева Г. Й. Медична генетика / Г. Й. Путинцева. – К. : Медицина, 2008. – 392 с.

4. Lack of Influence of the ADH1B Arg47His Genetic Polymorphism on Risk of Colorectal Adenoma in Middle-aged Japanese Men / G. Yin, N. Hamajima, M. Morita [et al.] //

Asian Pac. J. Cancer. Prev. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 297–302.

5. Methylene tetrahydrofolate reductase mutation and stroke in a monozygotic twin / J. Eikelboom, I. Saharay, R. Baker [et al.] // Aust. N. Z. J. Med. – 1998. – Vol. 28, № 6. – P. 849–850.

6. The 894G>T (Glu298Asp) variant in the endothelial NOS gene and MTHFR polymorphisms influence homocysteine levels in patients with cognitive decline / N. Ferlazzo, G. Gorgone, D. Caccamo [et al.] // Neuromolecular Med. – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 167–174.

DEPENDENCE OF RASPIRATORY SYSTEM POST CHEMIO-RADIATION DAMAGES MANIFESTATION FROM GENE MTHFR MUTATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

©I. F. Hurani

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. This research is dedicated to the study of the role of methylenetetrahydrofolate reductasa (MTHFR) gene mutation in the development of post damages of the respiratory system in patients with breast cancer. It was set that patients with MTHFR gene mutation on a heterozygous (C677T) and homozygous (T677T) type after chemio-radiation treatment, pulmonary damages of different degree are developed, that results in protracted inflammatory process, considerable decline of external breathing indices. These patients have a fall in lungs forced vital capacity on 27,2 % and 33,0 %, maximal ventilation of lungs – on 50,3 % and 50,6 %, peak volumetric exhalation rate – on 48,1 % and 42,8 % accordingly. On SCT fibrosis of lungs appears in 100% of patients with mutation (T677T) type and in 30% of patients with mutations for (C677T), when patients without mutation with a genotype (C677C) – only in 9 %.

KEY WORDS: breast cancer, chemio–radiation therapy, pulmonary damages, methylenetetrahydrofolate reductasa.

УДК 616.24+616.381-002

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ТА РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ

©І. К. Чурпій

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. В роботі представлені результати вивчення морфологічні змін в легенях, отримані під час автопсій. При локальному перитоніті у хворих превалювали явища перибронхіальної та інерстиціальної пневмонії. При розлитому перитоніті запальний процес охоплював і альвеолярний відділ респіраторного тракту. В обох досліджуваних групах мали місце значні гемодинамічні та гемореологічні зрушення, заключним етапом яких є розвиток "шокової" легені при розлитому перитоніті.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перитоніт, легені.

Вступ. Перитоніт, як і багато років тому залишається грізним ускладненням абдомінальної хірургії. Згідно із сучасними поглядами, важливу роль в етіопатогенезі перитоніту відіграє ендогенна інтоксикація, що призводить до високої летальності 20–45 %, а при термінальних станах до 50–95 % [1, 2]. Розвиток інтоксикації призводить до порушення роботи внутрішніх органів і як наслідок до виникнення поліорганної недостатності.

Мета дослідження. Вивчити морфологічні зміни легень – одного з ключових "органів-мішеней", що ушкоджуються при ендотоксикозі, який ускладнює перебіг перитоніту. Клініко-морфологічні ознаки їх ураження виявляють більш, ніж у 60 % пацієнтів [3].

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом для морфологічних досліджень стали фрагменти внутрішніх органів померлих, отримані під час автопсій. В роботі представлені зміни в легенях. Нами було виділено 2 досліджувані групи: першу склали померлі з ознаками локального перитоніту, другу – з проявами розлитого перитоніту. Перша група була представлена 11 спостереженнями, друга – 14 спостереженнями. У якості групи порівняння і контролю обрано 9 випадків насильницької смерті, при цьому на основі клінічних даних та результатів розтину констатувалася відсутність патології органів черевної порожнини.

Для здійснення гістологічного дослідження шматочки легень, отримані під час секції фіксували в 10 % розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше проведення гістологічних препаратів здійснювалося згідно із загальноприйнятими методиками [4]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводилося на санному мікротомі. Фарбування препаратів здійснювали гематоксиліном і еозином.

Огляд і опис гістологічних препаратів проводили під різними збільшеннями об'єктива та окуляра. Вибірково окремі мікропрепарати досліджували при поляризованому освітленні.

Результати й обговорення. Гістологічне дослідження легеневої тканини померлих із локальним перитонітом висвітлило таку морфологічну картину. Найбільш ранніми і демонстративними патологічними змінами у наших спостереженнях були розлади гемодинаміки. Їх роль у танатоґенезі складно переоцінити, адже відомо, що при перитоніті під впливом ендотоксинів різко підвищується проникність судинної стінки легеневих капілярів з подальшим виходом плазми і формених елементів в інтерстицій і наступним потовщенням альвеолярно-капілярної мембрани і формуванням гіалінових мембран.

Спостерігалося звуження просвіту артеріол за рахунок збільшення товщини їх м'язової оболонки, набряку і набухання базальної мембрани, яка набувала звивистого вигляду. Порушувалася цитоархітектоніка інтими артеріол – ендотелій мав зубчастий, "черепицеподібний" вигляд, ендотеліоцити при цьому зазнавали дистрофічних змін, місцями злущувалися. Тобто зміни, що мали місце в артеріолах, свідчили про спазм цих судин. У периваскулярному просторі розвивався набряк, виникали нечисленні діапедезні крововиливи. Водночас у деяких спостереженнях ми бачили ознаки парезу судин і застійне повнокрів'я, що, ймовірно, є наступною ланкою патоморфозу дисциркуляторної складової ураження легень.

В паренхімі легень формувалися вогнищеві дистелектази. Просвіт більшості альвеол був оптично порожнім, не містив запального ексудату та клітинних елементів. Однак на окремих ділянках у альвеолах виявляли десквамовані альвеолярні епітеліоцити із дистрофічними і альтеративними змінами та білкові маси у вигляді пухкої пластівцеподібної субстанції.

Міжальвеолярні перегородки були потовщеними за рахунок набряку сполучнотканинних структур і судинної реакції. Спостерігалася запальна інфільтрація перегородок, клітинний компонент інфільтрату представляли лімфоцити, моноцити, макрофаги, сегментоядерні лейкоцити, при цьому частка останніх була відносно невеликою (рис.1).

У перибронхіальній тканині також спостерігали набряк та лімфолейкоцитарні інфільтрати у не-

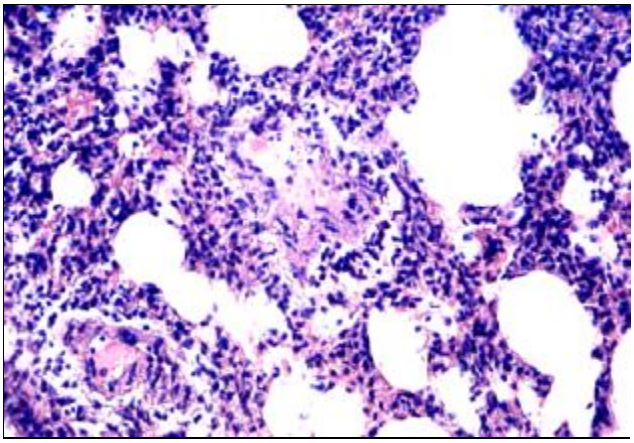


Рис. 1. Спазм і повнокрів'я артеріол. Потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок гіперемії капілярів та клітинного інфільтрату. Забарвлення гематоксиліном і еозином х140.

значній кількості. В багатьох полях зору в епітеліоцитах внутрішньолегеневих бронхів (особливо дрібного калібру) та бронхіол відмічалися прояви вакуольної дистрофії. Такі змінені клітини часто злущувалися і знаходилися у просвіті повітроносних шляхів.

Патогістологічне дослідження секційного матеріалу при розлитому перитоніті виявило зміни, котрі можна розцінювати як подальші етапи патоморфозу описаних вище структурних зрушень легеневої тканини при локальному перитоніті.

Розлади кровообігу поширювалися на всі структурні рівні судинного русла легенів. Спостерігали паретичне розширення просвіту судин великого, середнього і дрібного калібру та їх повнокрів'я.

У судинній стінці виявляли лімфогістіолейкоцитарні інфільтрати, які знаходили в інтимі, медії та адвентиції. В ендотелії відмічалися альтеративні, дистрофічні зміни, а також вогнища його десквамації. Спостерігався периваскулярний набряк, окрім того, навколосудинні простори були густо інфільтровані скупченнями лімфоцитів, гістіоцитів, макрофагів, лейкоцитів. Останні місцями формували запальні осередки за типом мікроабсцесів. Так само було виявлено множинні периваскулярні екстравазати.

Структура легеневої паренхіми зазнавала суттєвих змін, причиною яких було утворення множинних дистелектазів і ателектазів. В той же час відмічалися ділянки вікарної емфіземи. Площа просвіту альвеол візуально зменшувалася за рахунок інтерстиціального набряку та потовщення міжальвеолярних перегородок. Спостерігалося набубнявіння альвеолоцитів і їх альтеративно-дистрофічні зміни, що проявлялися фрагментацією ядра, зернистістю і вакуолізацією цитоплазми, місцями з переходом у гідропічну дистрофію з подальшим коліквацийним некрозом епітеліальних клітин. Такі трансформовані альвеолоцити відшаровувались і знаходилися у просвітах альвеол, де окрім них виявляли інші клітини гематогенного і тканинного походження (у великій кількості альвеолярні макрофаги, сегментоядерні лейкоцити, лімфоцити) та білкові маси. У більшості померлих – 8 із 14 у даній досліджуваній групі – у альвеолах візуалізувалася еозинофільна субстанція, котра за структурою і тинкторіальними властивостями нагадувала гіалін. Такі гіаліноподібні маси розміщувалися у порожнині альвеол, але часто локалізувалися і пристінково.

Поряд із зазначеними змінами в просвіті інших альвеол містилися еритроцити, відмічалися численні крововиливи, які відповідали проявам пневмонії (рис. 2).

Як згадувалося раніше, міжальвеолярні перегородки були значно потовщені. Причини цього наступні: по-перше, набряк, розволокнення та дезорганізація їх структурних компонентів, по-друге, запальна, а місцями і геморагічна інфільтрація, по-третє, паретичне розширення кровоносних судин і гіперемія. Серед клітин, задіяних у реалізації запальної реакції, були віддиференційовані лімфоцити, нейтрофільні лейкоцити (в тому числі і поодинокі представники молодих субпопуляцій), моноцити і макрофаги. В окремих полях зору спостерігались розриви міжальвеолярних перегородок з розвитком вогнищевої емфіземи.

Набряк і полінуклеарна інфільтрація перибронхіальних ділянок були вельми вираженими. Відмічався спазм бронхіол. Епітелій бронхіального дерева зазнавав дистрофічних змін з наступною десквамацією. У підслизовому шарі та м'язовій оболонці спостерігалися набряк і розволокнення. Там же знаходили і запальні інфільтрати.

Висновки. 1. При локальному перитоніті у хворих превалювали явища перибронхіальної та інерстиціальної пневмонії.

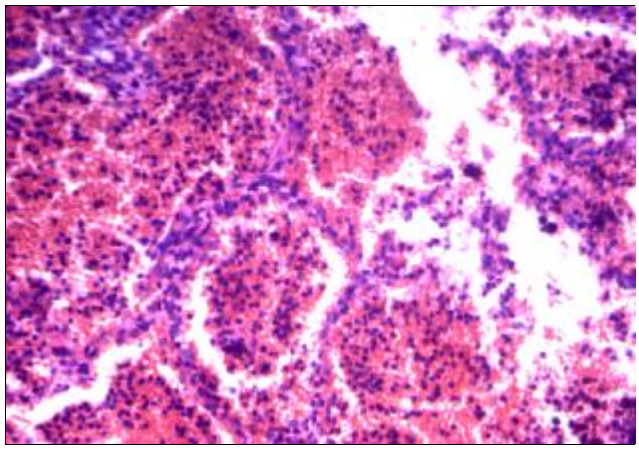


Рис. 2. Осередок геморагічної пневмонії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х140.

2. При розлитому перитоніті запальний процес охоплював і альвеолярний відділ респіраторного тракту.

3. В обох досліджуваних групах мали місце значні гемодинамічні та гемореологічні зрушення, заключним етапом яких є розвиток "шокової" легені при розлитому перитоніті.

Перспективи подальших досліджень. Плануються подальше дослідження та пошук нових методів лікування перитоніту з урахуванням морфологічних змін.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Сепсис и полиорганная недостаточность / [Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А и др.] – Кривой Рог : Минерал, 2005. – 466 с.

2. Полянський І. Ю. Лікувальна тактика при гострому перитоніті / І. Ю. Полянський // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 28–30.

3. Соколов Ю. А. Ретроспективный патологоанатомический анализ основных причин смерти у больных с генерализованной интраабдоминальной инфекцией / Ю. А. Соколов // Медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 88–91.

4. Сорочинников А. П. Гистологическая и микроскопическая техника : Руководство / А. П. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : "САУ" – 2000. – 476 с.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF LUNGS AT LOCAL AND DIFFUSE PERITONITIS

©I. K. Churpiy

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. The paper presents the morphological changes in the lungs obtained during autopsies. At local peritonitis in patients prevailed the perybronhial and inersticial pneumonia. At diffuse peritonitis inflammation process covers alveolar department of respiratory tract. In both studied groups there were significant hemodynamic and hemoreological changes, the final stage of which is the development of "shock" lung at diffuse peritonitis.

KEY WORDS: peritonitis, lungs.

УДК 613.22-02:612.392.64.-053.2.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЙОДОМ

©О. М. Юрчишин

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. У статі оцінено особливості харчування у дітей молодшого шкільного віку з різним рівнем забезпечення йодом і встановлено, що діти з йододефіцитом вживають менше багатих на йод продуктів харчування, йодованої солі, йодовмісних препаратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: харчування, йододефіцит, діти.

Вступ. Стан здоровя дітей безпосередньо пов'язаний із якістю харчування. Раціональне харчування має не тільки відповідати енергетичним потребам, бути збалансованим за основними нутрієнтами (білки, жири, вуглеводи), але й забезпечувати адекватне надходження в організм вітамінів та мікроелементів. Саме за таких умов можливий нормальний фізичний та психічний розвиток дитини, її опір до захворювань, стійкість до негативних впливів навколишнього середовища [1, 2, 3]. Особлива увага приділяється споживанню мікроелементу йоду. Добова його норма, що необхідна насамперед для синтезу достатньої кількості тиреоїдних гормонів, має надходити з продуктами харчування щодня, оскільки фізіологічних механізмів накопичення йоду в організмі людини не існує [4, 5]. Загальнонаціональне дослідження щодо вживання населенням харчових мікронутрієнтів, проведене у 2002 році Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, Інститутом медицини праці НАМН України та Дитячим Фондом ООН, показало актуальність проблеми дефіциту йоду для всієї України [1, 2, 6].

Мета дослідження – оцінити особливості харчування у дітей молодшого шкільного віку з різним рівнем забезпечення йодом.

Матеріал і методи дослідження. Робота проводилась на базі спеціалізованої загальноосвітньої школи 1 ступеня повного дня з вивченням основ економіки в межах державних програм м.Тернопіль. Обстежено 239 дітей віком 6-10 років, в яких визначали забезпеченість йодом шляхом встановлення величини йодурії методом Dunn I. et al., на початку, в середині та у кінці навчального року [7]. У подальшій роботі взяли участь першокласники: 62 учні – без йододефіциту, 27 – з йододефіцитом, другокласники: 34 школярі – без йододефіциту, 18 – з йододефіцитом, третьокласники: 33 дітей – без йододефіциту, 25 – з дефіцитом йоду, четверокласники: 17 учнів – без йододефіциту, 23 – з йододефіцитом. Родинам дітей було запропоновано відповісти на запитання анкети, які стосувалися вживання продуктів, загальновизнано багатих на йод.

Результати й обговорення. Результати опитування (табл.1) родин учнів 1-их класів впродовж навчального року продемонстрували, що сьомга, горбуша входили до щоденного раціону лише 0,52 % школярів без йододефіциту. Діти з дефіцитом йоду рідше вживали хурму – на 2,97 %, грецькі горіхи – на 1,7 %, йодоване молоко – на 4,4 % йодовану сіль – на 31,6 % порівняно з учнями, забезпеченими йодом. Краби, оселедці, креветки до щоденного раціону школярів не входили.

Один раз у тиждень (табл. 1) сьомга, горбуша потрапляє до столу школярів, які забезпечені йодом достатньо – на 12,9 % частіше, оселедець – на 6,1 %, краби – на 5,7 %, креветки – на 1,6 %, хурма – на 4,2 %, горіх грецький – на 8,2 %, молоко йодоване – на 20,2 %.

Раз на місяць (табл.1) сьомгу, горбушу вживали на 8,2 % менше школярів з дефіцитом йоду, порівняно з учнями, які забезпечені йодом, оселедець– на 11,3 %, краби – на 13,1 %, креветки – на 13,7 %, хурму на 0,1 %, горіх грецький – на 1,4 %, молоко йодоване – на 3,1 %.

Не вживали протягом навчального року (табл.1) сьомгу, горбушу на 16,3 % більше школярів з дефіцитом йоду порівняно з учнями, які забезпечені йодом, оселедець – на 16,3 %, краби – на 18,3 %, креветки – на 15,3 %, хурму – на 6,7 %, горіх грецький – на 12,5 %, молоко йодоване – на 30,3 %. Приймали йодовмісні препарати на 32,1 % менше дітей з йододефіцитом, порівняно з групою контролю.

Анкетування у 2-му класі показало (табл. 2), що у школярів з йододефіцитом в щоденному раціоні не було сьомги, горбуші, оселедця, крабів, креветок, хурми. Йодоване молоко серед них на 3,2 %, а горіх грецький споживали на 4,3 % менше, порівняно з контрольною групою. Йодовану сіль використовували на 30 % менше школярів з дефіцитом йоду, ніж учні, організм яких був забезпечений йодом. Раз у тиждень (табл. 2) сьомгу, горбушу споживали на 12,8 % менше школярів з дефіцитом йоду, порівняно з учнями, які забезпечені йодом, оселедець – на 2 %, краби – на 2,3 %, креветки – на 4,5 %, хурму – на 4,9 %, горіх грецький – на 2,2 %. Щодо вживання йодованого молока особливої різниці не виявлено.

Раз у місяць (табл.2) сьомгу, горбушу споживали на 17,9 % менше школярів з дефіцитом йоду, ніж учні, які забезпечені йодом, оселедець – на

Таблиця 1. Вживання продуктів, багатих на йод, учнями 1-их класів впродовж навчального року

Назва продукту	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД
	Кожен день		Раз на тиждень		Раз на місяць		Не вживаю	
Сьомга, горбуша	0,33(0,52)	0	19(30,1)	5(17,2)	21(33,3)	7,3(25,1)	22,6(35,9)	16,6(52,2)
Оселедець	0	0	26,3(41,7)	10,3(35,6)	23(36,5)	7.3(25.2)	14,3(22,7)	11,3(39)
Краби	0	0	8,6(13,6)	2,3(7,9)	22(34,9)	6,3(21,8)	32,6(51,8)	20,3(70,1)
Креветки	0	0	5,3(8,4)	2(6,8)	26(41,2)	8(27,5)	31,6(50,2)	19(65,5)
Хурма	3,3(5,23)	0,66(2,26)	12(19)	4,3(14,8)	14,3(22,6)	6,6(22.7)	33,3(52,9)	17,3(59,6)
Грецький горіх	17(26,9)	7,3(25,2)	28,3(44,9)	10,6(36,7)	15,3(24,3)	6,6(22,9))	7(2,3)	4,3(14,8)
Молоко йодоване	21(33)	8,3(28,6)	20,6(32,6)	3,6(12,4)	5,6(8,8)	1,6(5,7)	15,6(24,8)	16(55,1)

Примітка: ЙД – діти з йододефіцитом, у дужках показники у (%); котроль – n=63, ЙД – n=29.

23,1 %, краби – на 6,9 %, креветки – на 16,7 %, хурму – на 18,5 %, молоко йодоване – на 9,2 %.

Зовсім не їли (табл. 2) сьомги, горбуші на 23,9 % більше школярів з дефіцитом йоду, порівняно з школярами, які забезпечені йодом, оселедець – на 25,1 %, краби – на 11,2 %, креветки – на 21,3 %, хурму – на 9 %, горіх грецький – на 4,1 %, молоко йодоване – на 14,3 %.

Приймали йодовмісні препарати на 15,9 % менше дітей з йододефіцитом, ніж з групи контролю.

Опитування учнів 3-х класів (табл. 3) продемонструвало, що щодня сьомгу або горбушу вживали на 7,79 % менше школярів з йододефіцитом, порівняно з учнями, організм яких забезпечений йодом, хурму – на 10,8 %, горіх грецький– на 6,4 %, молоко йодоване – на 9,7 %. При цьому було виявлено, що ці діти, незалежно від забезпеченості їх організму йодом, оселедець, краби, креветки щодня не вживали. Йодовану сіль використовували на 12,2 % менше школярів з дефіцитом йоду, порівняно з учнями, які забезпечені йодом.

Раз у тиждень (табл. 3) сьомга або горбуша, потрапляє до столу школярів з дефіцитом йоду на 4,8 % менше, порівняно з учнями, які забезпечені йодом, оселедець – на 12,4 %, краби – на 6,1 %, креветки – на 5,5 %, хурма – на 7,2 %. Молоко йодоване пили на 4,8 % більше дітей з йододефіцитом, ніж з контрольної групи. Але цю відмінність ми розцінюємо як несуттєву у забезпечені організму школярів йодом.

Щодо вживання хоча б раз у місяць (табл. 3) сьомги, горбуші, оселедця і хурми школярами 3-х класів як з дефіцитом, так і нормальним забезпеченням їх організму цим мікроелементом, не виявлено відмінностей. Правда, при цьому встановлено, що краби їли на 9,3 % менше учнів з йододефіцитом, креветки – на 5,7 %, горіх грецький – на 5 %, а молоко йодоване пили – на 9,8 %.

Зовсім не вживали протягом навчального року (табл. 3) сьомгу, горбушу на 7,5 % більше школярів з дефіцитом йоду, ніж учні, які забезпечені йодом, оселедець – на 13,6 %, краби – на

Таблиця 2. Вживання продуктів, багатих на йод, дітьми 2-их класів впродовж навчального року

Назва продукту	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД
	Кожен день		Раз в тиждень		Раз в місяць		Не вживаю	
Сьомга, горбуша	0,3(0,88)	0	10,6(31,3)	3,3(18,5)	13(38,2)	3,6(20,3)	10(29,4)	9,6(53,3)
Оселедець	1,33(3,9)	0	10,6(31,3)	6(33,3)	16,6(49)	4,6(25,9)	5,3(15,6)	7,3(40,7)
Краби	0,66(1,94)	0	8,3(24,5)	4(22,2)	8,6(25,4)	3,3(18,5)	16,3(48)	10,6(59,2)
Креветки	0	0	4,6(13,7)	1,6(9,2)	12(35,2)	3,3(18,5)	17,3(50,9)	13(72,2)
Хурма	1(2,9)	0	7,3(21,5)	3(16,6)	6,6(37)	3,3(18,5)	19(55,8)	11,6(64,8)
Грецький горіх	4(11,7)	1,3(7,4)	13,3(39,2)	6,6(37)	12,6(37,2)	7,3(40,7)	3,6(10,7)	2,6(14,8)
Молоко йодоване	8,6(25,4)	4(22,2)	10,6(31,1)	6(33,3)	5(14,7)	1(5,5)	9,6(28,2)	7,6(42,5)

Примітки: ЙД – діти з йододефіцитом, у дужках показники у (%), котроль – n=34, ЙД – n=18.

Таблиця 3. Вживання продуктів, багатих на йод, учнями 3-х класів впродовж навчального року

Назва продукту	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД
	Кожен день		Раз в тиждень		Раз в місяць		Не вживаю	
Сьомга, горбуша	3(9,09)	0,3(1,3)	7,3(22,1)	4,3(17,3)	13(39,3)	9,6(38,6)	11,6(35,1)	10,6(42,6)
Оселедець	0	0	16(48,4)	9(36)	12,6(38,3)	9,3(37,3)	4,3(13)	6,6(26,6)
Краби	0	0	7,3(22,1)	4(16)	11(33,3)	6(24)	14,6(44,2)	15(60)
Креветки	0	0	5,3(16,1)	2,6(10,6)	10,6(32,3)	6,6(26,6)	17(51,5)	15,6(62,4)
Хурма	4(12,1)	0,3(1,3)	7,6(23,2)	4(16)	11,6(35,3)	9(36)	10,3(31,2)	11,6(46,6)
Грецький горіх	9,6(29)	5,6(22,6)	12,3(37,3)	10(40)	9,6(29)	6(24)	1,3(4,04)	3,3(13,3)
Молоко йодоване	9,6(29,2)	5,6(22,6)	9(27,2)	8(32)	6,3(19,1)	2,3(9,3)	8(24,2)	9(36)

Примітка: ЙД – діти з йододефіцитом, у дужках показники у (%),котроль – n=33, ЙД – n=25.

15,8 %, креветки – на 10,9 %, хурму – на 15,4 %, горіх грецький – на 9,26 %, молоко йодоване – на 11,8 %.

Йодовмісні препарати приймали на 14,4 % менше дітей з йододефіцитом, порівняно з групою контролю.

Опитування учнів 4-х класів (табл. 4) показало, що щодня сьомгу або горбушу вживали 1,96 % учнів, організм яких забезпечений йодом, оселедець вони їли на 4,45 %, хурму – на 6,94 %, горіх грецький – на 11,6 % більше. Щодо споживання крабів та креветок, то особливих відмінностей між обстежуваними школярами не виявлено. Проте молоко йодоване пили на 14,6 %, а йодовану сіль вживали на 24,9 % менше дітей з йододефіцитом, порівняно з контрольною групою.

Раз у тиждень (табл. 4) сьомга або горбуша потрапляла до столу школярів з дефіцитом йоду на 6,3 % менше, ніж учнів, організм яких забезпечений йодом достатньо, краби – на 13,4 %, креветки – на 20,2 %. Щодо вживання оселедця, хурми, молока йодованого, то нами не встановлено відмінностей.

Раз у місяць (табл. 4) сьомгу або горбушу їли на 5,4 % менше школярів з дефіцитом йоду, порівняно з учнями, організм яких забезпечений йодом, оселедець – на 12,6 %, краби – на 7,7 %, креветки – на 10,3 %, хурму – на 18,6 %, Молоко йодоване пили на 11,9 % менше дітей з йододефіцитом, ніж з контрольної групи.

Зовсім не вживали протягом навчального року (табл.4) сьомгу або горбушу на 13,6 % більше школярів з дефіцитом йоду, порівняно з учнями, організм яких нормально забезпечений йодом, оселедець – на 15,1 %, краби – на 21,6 %, креветки – на 16,7 %, хурму – на 26 %, горіх грецький– на 3,9 %, молоко йодоване не пили – на 25,8 %.

Йодовмісні препарати приймали на 25,4 % менше дітей з йододефіцитом, ніж з групи контролю.

Вивчені особливості харчування дітей молодшого шкільного віку з різним рівнем забезпечення організму йодом показали взаємозв'язок розвитку йододефіциту з рівнем вживання продуктів, багатих на йод.

Висновки. 1. Діти з йододефіцитом вживають менше багатих на йод продуктів харчування, йодованої солі, йодовмісних препаратів

2. Зважаючи на значну поширеність йододефіциту серед дітей молодшого шкільного віку слід активно проводити його профілактику.

Таблиця 4. Вживання продуктів, багатих на йод, учнями 4-х класів впродовж навчального року

Назва продукту	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД	Контроль	ЙД
	Кожен день		Раз в тиждень		Раз в місяць		Не вживаю	
Сьогма, горбуша	0,33(1,96)	0	5(29,4)	5,3(23,1)	6,3(37,2)	7,3(31,8)	5,3(31,3)	10,3(44,9)
Оселедець	1(5,88)	0,33(1,43)	6,3(37,2)	9(39,9)	6,3(37,2)	5,6(24,6)	3,3(19,6)	8(34,7)
Краби	0,33(1,96)	0,33(1,43)	4(23,5)	2,3(10,1)	5(29,4)	5(21,7)	7,6(45)	15,3(66,6)
Креветки	0	0	4,6(27,4)	1,6(7,2)	6,6(39,2)	6,6(28,9)	8(47)	14,6(63,7)
Хурма	1,66(9,8)	0,66(2,86)	2(11,7)	2,6(11,5)	5,6(32,9)	3,3(14,3)	7,6(45)	16,3(71)
Грецький горіх	5,6(33,3)	5(21,7)	7(41,1)	10(43,4)	4(23,5)	6,6(28,6)	0,3(1,9)	1,3(5,8)
Молоко йодоване	6,6(39,2)	5,6(24,6)	4,3(25,4)	6(26)	3(17,6)	1,3(5,7)	3(17,6)	10(43,4)

Примітка: ЙД – діти з йододефіцитом, у дужках показники у (%), котроль – n=17, ЙД – n=23.

ЛІТЕРАТУРА

1. Звіт "Про національне дослідження щодо вживання населенням харчових мікронутрієнтів". – К. : Премєр Медіа, 2004. – 64 с.

2. Етичні аспекти профілактики йодозалежних захворювань : круглий стіл RTЗ // Матеріали 3 Національного конгресу з біоетики. – К., 2007.

3. Situation and comparative analysis of food and nutrition policies in WHO European Member States.Copenhagen,WHO Regional Office for Europe, 2002(document EUR/02/ 5035226).

4. Assessment of the iodine Deficiency Disorders and monitoring of their elimination: a guide for programme managers. – 2nd ed. – Geneva: WHO/Euro/NUT, 2001. – P. 1–107.

5. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring of their elimination: a guide for programeme managers. – 3rd ed. – Geneva, 2007. – P. 1–98.

6. Паньків В.І.Йододефіцитні захворювання : Практичн. посібн. – К., 2003. – 72 с.

7.Dunn I.T. et al.Methods for measuring iodine in urine.The Netherlands, ICCIDD,1993.

SOME PECULIARITIES OF NUTRITION IN CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF IODINE SUPPLY

©O. M. Yurchyshyn

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. This article evaluated the dietary habits in primary school children with different levels of iodine supply and it was found out that children with iodine deficiency consume less iodine-rich foods iodized salt, iodine-containing drugs.
KEY WORDS: nutrition, iodine deficiency, children.

УДК 616.329+611.018.82+616.8

ЗМІНИ В НЕЙРОНО-ГЛІАЛЬНИХ СПІВВІДНОШЕННЯХ М'ЯЗОВО-КИШКОВОГО НЕРВОВОГО СПЛЕТЕННЯ СТРАВОХОДУ ПІСЛЯ ПРАВОБІЧНОГО ПЕРЕТИНУ ВАГОТОСИМПАТИЧНОГО СТОВБУРА

©З. М. Ящишин, Л. М. Заяць, В. Г. Рогужинська, В. М. Перцович, О. Д. Марчук

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. В експерименті на 43 дорослих котах з використанням імпрегнації азотнокислим сріблом за методикою Більшовського-Гросс та морфометрії досліджено нейроно-гліальний комплекс м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу в нормі та після правобічної ваготомії. Встановлено, що до 30 доби експерименту прогресують реактивно-дегенеративні процеси. В подальшому виявлено регенераторно-гіпертрофічні реакції, морфометричні показники яких не відповідають нормі. Зроблено висновок, що при будь-якій операції на органах грудної порожнини, черевному відділі стравоходу, шлунку важливим є збереження гілок блукаючого нерва, що іннервують стравохід.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: стравохід, м'язово-кишкове нервове сплетення, ваготомія, нейрон, нейроглія.

Вступ. Практикуючим лікарям часто доводиться зустрічатись з різноманітними захворюваннями стравоходу. Патологічні зміни цього органа при дослідженні секційного матеріалу, взятого у осіб, які померли від різних соматичних захворювань, виявлені у 37,5–93,0 %, а при ендоскопічному дослідженні травного каналу у пацієнтів, які лікувались з приводу різних захворювань чи ушкоджень стравоходу, діагностуються у 12,7–68,7 % [2, 3, 4]. До того ж, частота різноманітних захворювань стравоходу, як самостійних, так і тих, які супроводжують захворювання інших органів та пов'язані з порушенням іннервації цього органа, постійно зростає [1]. Тому морфологічні дослідження стравоходу при вказаних вище патологічних станах мають вагоме прикладне значення.

Відомо, що стравохід належить, до органів, які перебувають під значним впливом блукаючого нерва, його травматизація при оперативних втручаннях або втягнення в запальний процес спостерігаються при багатьох захворюваннях органів грудної порожнини і є причиною змін у стравоході [8].

При виявленні нервових елементів органів травної системи дослідники встановили, що більшість нейронів стравоходу концентрується в його м'язово-кишковому нервовому сплетенні [9]. Мінливість структури цих гангліїв спостерігається як у різних відділах органа (краніальному, середньому, каудальному), так і в кожного індивідуума [5].

У тісному взаємозв'язку з нейроцитами в нервовій системі перебуває нейроглія, яка забезпечує процеси метаболізму в нервових клітинах. Це стосується також інтрамуральних сплетень травного тракту [10]. Але вивченню цього важливого структурного утворення у складі нейроно-гліального комплексу стравоходу надається недостатньо уваги.

Мета дослідження – визначення характеру змін в нейроно-гліальних співвідношеннях м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу після порушення його парасимпатичної іннервації.

Матеріал і методи дослідження. Робота виконана на 43 дорослих котах (Felis domestica) приблизно одного віку і маси. 20 тварин складали контрольну групу, а 23 – досліджувану. Гангліїї м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу та їх нервові елементи виявляли імпрегнацією азотнокислим сріблом за методом Більшовського-Гросс, після чого проводили морфометричний, варіаційний та кореляційний аналізи.

Оскільки двобічний перетин блукаючих нервів в експерименті на котах призводить до зупинки серця, ми вибрали перетин тільки правого (однобічний) вагосимпатичного стовбура.

Усі операції проведені під ефірним наркозом з дотриманням правил асептики і антисептики. Тварин умертвляли передозуванням ефірного наркозу. Термін досліду 1, 3, 7, 15, 30, 60, 90 діб після операції.

Результати й обговорення. На кінець 1–3 доби експерименту в нейронах м'язово-кишкового нервового сплетення каудального відділу стравоходу відмічали гострий набряк, хроматоліз та каріоліз. В ці періоди в краніальному та середньому відділах стравоходу збільшувалася площа ганглія МКНС, яка припадає на один нейроцит, порівняно з нормою відповідно в 1,58 та 1,35 раза ($P<0,01$), що свідчить про зменшення кількості нейронів в межах площі ганглія. В каудальному відділі органа цей показник не змінювався.

Кількість гліальних клітин навколо кожного з нейроцитів в ці терміни досліду достовірно не змінювалася.

Через 7–15 діб після проведеної операції ми спостерігали в усіх відділах стравоходу зростання дегенеративно-дистрофічних змін, що підтверджувалися морфометричними дослідженнями. Так, площа ганглія МКНС, яка припадає на один ней-

роцит, збільшувалася, порівняно з нормою, в краніальному відділі стравоходу в 2,48 (P<0,001), середньому – 1,37 (P<0,05) і каудальному – в 1,75 раза (P<0,01).

У ці терміни досліду спостерігалася значна проліферація нейроглії. Кількість гліальних клітин, які припадають на один нейроцит, достовірно збільшувалася в усіх відділах стравоходу, а площа поверхні нейронів, яка припадає на один гліоцит, зменшувалася на всьому протязі органа.

На 30 добу експерименту дегенеративно-дистрофічні зміни структурних компонентів гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу були максимально виражені. Спостерігалися нейрони на різних стадіях дегенерації, однак більшість із них – на останній стадії. В цей період досліду площа ганглія, яка припадає на 1 нейроцит, збільшувалася, порівняно з нормою, в краніальному відділі стравоходу в 3,16 (P<0,001), середньому – 2,11 (P<0,01) і каудальному – в 1,71 раза (P<0,01).

Посилювалася проліферація нейроглії. Кількість гліальних клітин навколо кожного із нейроцитів статистично достовірно збільшувалася, порівняно з нормою, в усіх відділах органа.

На 60–90 добу після ваготомії дегенеративні процеси в гангліях м'язово-кишкового нервового сплетення затихали, натомість розвивалися регенераторно-гіпертрофічні (компенсаторні) реакції. В нейронах спостерігалася гіпертрофія відростків і колатералей, кількість яких збільшувалася. Нерідко спостерігалися великі нейрони з неправильною формою тіла, різко потовщеними початковими відділами дендритів і аксону.

Морфометричні дослідження показали, що в ці терміни досліду площа ганглія МКНС, що припадає на один нейроцит, дещо зменшується, порівняно з попереднім терміном (30 доба), однак цей показник не досягає норми і є статистично недостовірним. Стихає проліферативна реакція нейроглії. Показник площі нейрона, яка припадає на один гліоцит, мало відрізняється від норми.

Цей факт свідчить про те, що нейрони м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу, дегенерувавши в результаті ваготомії, не піддаються клітинній регенерації шляхом амітотичного чи мітотичного поділу і кількісно не відновлюються, а регенерують шляхом гіперплазії ультраструктур клітини. На це вказують класики вітчизняної нейроморфології [7] і узагальнив у 1977 році Д. С. Сорнісов [6], описуючи загальні принципи регенерації нервової тканини.

Висновки. 1. На кінець 1–3 доби після правобічної стовбурової ваготомії реактивні та дегенеративно-дистрофічні зміни спостерігаються в дистальному відділі стравоходу, а на 7–30 доби – в проксимальному та середньому відділах органа. Вони супроводжуються проліферацією гліальних клітин.

2. У пізні терміни досліду (60–90 доба) на фоні затихаючих дегенеративних явищ розгортається активний регенераторно-гіпертрофічний процес, який проявляється не збільшенням кількості нейронів в гангліях МКНС, а репарацією шляхом внутрішньонейрональної гіперплазії ультраструктур.

3. В хірургічній практиці при виконанні оперативних втручань на органах грудної клітки, абдомінальному відділі стравоходу та шлунку потрібно намагатися максимально зберегти гілки блукаючого нерва, які прямують до стравоходу.

Перспективи подальших досліджень. В шийній частині блукаючий нерв утворює анастомози і зливається з вузлами шийної частини симпатичного стовбура. Такий вагосимпатичний стовбур піддавали перетину. Враховуючи те, що ушкоджувались не тільки парасимпатичні, а і симпатичні нервові волокна, доцільно дослідити і зміни в симпатичній іннервації після однобічної ваготомії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волобуев Н. Н. Избранные главы клинической эзофагологии / Н. Н. Волобуєв – Симферополь, 1996. – 36 с.

2. Стан секреторної та моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки і вибір методу лікування / Кіт О. М., Боб А. О., Вардинець У. С., Ковальчук О. Л. // Шпитальна хірургія. – 1998. – № 1. – С. 42–46.

3. Ковальчук Л. Я. Структурна організація інтраорганного кровоносного русла стінок шлунка людини / Л. Я. Ковальчук, К. І. Сухінський, Р. К. Сухінський // Шпитальна хірургія. – 1998. – № 4. – С. 55–59.

4. Ковальчук Л. Я. Морфо-функціональні зміни печінки при обтураційній жовтяниці з клінічними ознаками холангіту / Л. Я. Ковальчук, В. І. Максим люк, І. І. Смачило // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 40–42.

5. Колесников Л. Л. Анатомо-топографические исследования сфинктера пищеводно-желудочного перехода у человека / Л. Л. Колесников // Арх. анат., гистол., эмбриол. – 1990. – Т. 98, № 3. – С. 76–84.

6. Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д. С. Саркисов – М. : Медицина, 1977. – 351 с.

7. Ярыгин Н. Е. Патологические и приспособительные изменения нейрона / Н. Е. Ярыгин, В. Н. Ярыгин. – М. : Медицина, 1973. – 191 с.

8. Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity / H. R. Berthoud, L. M. Patterson, A. E. Willing [et al.] // Brain Res. – 1997. – Vol. 746, № 1–2. – P. 195–206.

9. Christensen J. Colocalization of NADPH-diaphorase activity and certain neunopeptides in the esophagus of

opossum (Didelphis virginiana) / J. Christensen, S. Fang // Cell and Tissue Res. – 1994. – Vol. 278, №3. – P. 557–562.

10. Gerhson M. D. Enteric glia / M. D. Gerhson, T. P. Rothman // Glia. – 1991. – Vol. 4, № 2. – P. 195–204.

11. Reactions of the intramural nervous apparatus of the gastrointestinal tract of disconnection from the central nervous system / Eletsky Yu. K., Shashirina M. S., Zaihenlerg M. D. [et al.] // Folia morphol (CSSR). – 1981. – Vol. 29, №1. – P. 49–51.

CHANGES IN NEURO-GLIA'S CORRELATIONS OF MUSCULAR-INTESTINAL NERVOUS INTERLACEMENT OF GULLET AFTER THE RIGHT SIDE TRANSECTION OF TRUNKUS VAGOSYMPATICUS

©Z. M. Yashchyshyn, L. M. Zayats, V. M. Pertsovych, O. D. Marchuk, V. H. Rohuzhynska

Ivano-Frankivsk National University

SUMMARY. Experimental study was performed on 43 adult cats. Neurono-glial complex was studied using Bilshovsky-Gross silver impregnation method and morphometry in normal cases and in animals with unilateral vagotomy. Reactive-degenerative processes were shown before 30 days. Regeneration-hypertrophic processes was found out in later term. The morphometric value was not normal. There was made a conclusion that during thoracal, esophageal and gastric surgery is very important to preserve branches of nervous vagus which innervate esophagus.

KEY WORDS: esophagus, musculo-intestinal nervous interlacement, vagotomy, neuron, glia.

УДК 616-004.6+57.087.1

ЗАСТОСУВАННЯ ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ОЦІНКИ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК

©Ю. О. Атаман, В. Ю. Гарбузова, О. В. Атаман

Сумський державний університет

РЕЗЮМЕ. У роботі проаналізовано рентгенограми нижніх кінцівок та історії хвороб 248 пацієнтів похилого (60–74) і старечого (75 та більше років) віку на предмет виявлення кальцифікації артерій і факторів ризику її розвитку. Встановлено асоціацію звапнення артерій з такими ознаками, як остеопороз, кальцифікація навколосуглобових тканин та зв'язок, вік, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія. З використанням методу дискримінантного аналізу розроблено модель, що дозволяє прогнозувати ймовірність кальцифікації артерій нижніх кінцівок на основі встановлених факторів ризику.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кальцифікація артерій, нижні кінцівки, дискримінантний аналіз.

Вступ. Кальцифікація артерій нижніх кінцівок, що її вперше докладно описав німецький патолог Менкеберг ще в 1903 році [1, 2], привертає сьогодні до себе все більшу і більшу увагу клініцистів. Пояснюється це кількома обставинами. По-перше, було встановлено, що менкебергівський склероз є дуже поширеним патологічним процесом, частота якого цілком порівнянна з атеросклерозом [3–6]. По-друге, відкладання солей кальцію в судинну стінку не є безневинним явищем, як вважалося раніше: обвапнення артерій не тільки порушує їх функціональні властивості але й чинить істотний вплив як на місцевий кровообіг, так і на загальну гемодинаміку [7–9]. Цілком можливо, що остання обставина має важливе значення у розвитку ішемічних змін у тканинах нижніх кінцівок і комплексу трофічних порушень, відомих як синдром діабетичної стопи [10, 11]. І, нарешті, по-третє, у цілому ряді досліджень встановлено кореляцію між фактом кальцифікації артерій і несприятливим прогнозом стосовно розвитку гострих судинних розладів, зокрема інфаркту міокарда [12–14] та інсультів [15]. З урахуванням цього багато хто вважає, що звапнення артеріальної стінки є важливим предиктором тяжких судинних подій, а отже, своєчасне виявлення у пацієнтів кальцифікації артерій має сигналізувати про небезпеку і сприяти проведенню адекватного лікування.

Найдоступнішим методом діагностування менкебергівського артеріосклерозу в судинах нижніх кінцівок є рентгенівське дослідження. Його, як правило, проводять у разі підозри на ураження суглобів і кісток. При цьому мало хто звертає увагу на артерії, які часто бувають кальцифіковані. З другого боку, підозра на звапнення артерій поки що не є достатнім обґрунтуванням проведення подібних досліджень усім хворим. З урахуванням цього є нагальна потреба оцінювати кальцифікацію судин на підставі непрямих ознак, якими можуть бути фактори ризику у разі, якщо вони існують.

Мета дослідження – виявлення факторів ризику кальцифікації артерій нижніх кінцівок і отримання за допомогою методу дискримінантного аналізу моделі, яка б дозволяла передбачати ймовірність її розвитку на підставі доступних клінічних даних.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження було виконано на базі клініки Сумського шпиталю інвалідів і ветеранів вітчизняної війни. Нами вивчено історії хвороб пацієнтів похилого (60–74 роки) і старечого (75 і більше років) віку, а також рентгенограми нижніх кінцівок, зроблені з приводу скарг на болі в ногах, швидку їх втомлюваність, порушення рухових функцій і чутливості тощо. Усього таких хворих виявилося 248, з них жінок – 114 (46 %) і чоловіків – 134 (54 %).

Було проаналізовано такі рентгенологічні і клінічні ознаки, як наявність кальцифікації артерій (КА), проявів остеопорозу, остеоартрозу, позасудинної ектопічної кальцифікації (відкладання вапна в навколосуглобових тканинах, звапнення зв'язок); індекс маси тіла (ІМТ), наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії.

Для визначення ступеня спряженості кожної з перелічених ознак із розвитком КА (кальцифікації нема – код ознаки "0", кальцифікація є – код ознаки "1") використовували критерій χ^2 (хі-квадрат) Пірсона. Для кількісної оцінки факторів ризику КА визначали показник відношення шансів (Odds Ratio – OR) та проводили дискримінантний аналіз. Останній є методом статистичного дослідження, що дає змогу на підставі деяких ознак (незалежних змінних) здійснювати класифікацію обраних характеристик (залежних змінних). Іншими словами, за допомогою дискримінантного аналізу індивідуум може бути зарахований за тими чи іншими критеріями до однієї з двох заданих заздалегідь груп.

Основою дискримінантного аналізу є побудова так званої дискримінантної функції

$$d=b_1x_1+b_2x_2+...+b_nx_n+a,$$

де x_1, x_2 та x_n – значення змінних, що відповідають досліджуваним випадкам, b_1-b_n – коефіцієнти та a – константа, які й належить оцінити з допомогою дискримінантного аналізу [16]. Отже, метою зазначеного методу є визначення таких коефіцієнтів, для того щоб за значеннями дискримінантної функції можна було з максимальною чіткістю провести розподіл випадків за групами.

Усі розрахунки проводилися з використанням статистичного пакета SPSS-17.

Результати й обговорення. При вивченні рентгенограм звапнення артерій нижніх кінцівок виявлено у 80 пацієнтів, що склало 32,3 % від загальної кількості випадків.

На першому етапі було досліджено залежність КА (є/нема) від кожного показника окремо, тобто визначався відносний ризик (OR) розвитку КА.

Проаналізовані рентгенологічні і клінічні показники та їх умовне позначення подано наступним списком: (1) стать (SEX) (кодування: "1" – жінка; "2" – чоловіка); (2) вікова група (AGE) (кодування: "1" – вік 60–74 роки; "2" – 75 і більше років); (3) індекс маси тіла (BMI) (кодування: "1" – <25 кг/м^2; "2" – ≥25 кг/м^2); (4) ознаки остеопорозу (ОР); (5) ознаки остеоартрозу (ОА); (6) ознаки позасудинної ектопічної кальцифікації (ЕС); (7) цукровий діабет (DIAB); (8) артеріальна гіпертензія (АН). Ознаки 4–8 набувають значення "1", якщо фактор в наявності, і "0", якщо фактора немає.

У таблиці 1 подано ступінь спряженості (критерій χ^2 Пірсона) кожної вивченої ознаки з КА і його рівень статистичної значимості (p), а також оцінка відносного ризику, виражена через OR і його 95 % довірчий інтервал.

Як випливає з цієї таблиці, п'ять показників мають значення коефіцієнта OR більше одиниці і можуть розглядатися як фактори ризику. Так, ризик КА у пацієнтів з остеопорозом у 5,5 раза вищий, ніж у хворих, у яких немає його рентгенологічних ознак. Розвиток ПЕК збільшує в 6,5 раза ймовірність КА, наявність цукрового діабету – у 2,9 раза, артеріальної гіпертензії – в 1,8 раза, належність до групи старечого віку – в 1,9 раза. А ось для пацієнтів з остеоартрозом ризик КА достовірно нижчий, ніж в осіб без проявів ураження суглобів.

Одначе, усі ці оцінки, представлені в таблиці 1, демонструють значення кожного фактора ризику окремо. Для виявлення комплексного впливу досліджуваних ознак на розвиток КА було застосовано метод дискримінантного аналізу. Для пошуку найкращих предикторів запускалася процедура, яка дозволяє вносити змінні послідовно одну за одною, починаючи з найбільш значимої для прогнозу КА. На першому етапі було внесено ОР, на другому – ЕС, потім – DIAB, AGE і АН.

Як результат, отримано математичну модель, що дозволяє розраховувати ймовірність віднесення пацієнтів до однієї з двох груп (перша – "КА немає"; друга – "КА є") при різних значеннях п'яти ознак.

У таблиці 2 представлено параметри (коефіцієнти b і константу a), які дозволяють вирахувати значення дискримінантної функції на підставі вивчених факторів ризику.

З одержаними коефіцієнтами рівняння дискримінантної функції набуває такого вигляду:

$$d=1{,}627X_1+1{,}249X_2+0{,}543X_3+0{,}590X_4+0{,}476X_5-1{,}878$$

Використовуючи подане вище рівняння, ми розрахували ймовірність КА у пацієнтів нашої вибірки. Вважалося, що КА має місце, якщо розрахункова ймовірність КА>0,50 (0 – події немає, 1 – подія є).

Технологію розрахунку демонструє такий приклад. У пацієнта величини змінних (їхнє позначення подано в таблиці 2) складають: X_1=1; X_2=1; X_3=2; X_4=0; X_5=1.

Підставляючи їх у рівняння, одержуємо вираз:

$$d=1{,}627\cdot1+1{,}249\cdot1+0{,}543\cdot2+0{,}590\cdot0+0{,}476\cdot1-1{,}878=2{,}56$$

При такому значенні дискримінантної функції ймовірність віднесення даного пацієнта до групи "кальцифікація є" складає 0,923, а до групи "кальцифікації нема" – 0,073. Отже, у досліджуваного індивідуума з імовірністю 92,3 % можна прогно-

Таблиця 1. Значення критерію спряженості і відносний ризик кальцифікації артерій нижніх кінцівок під впливом кожного з вивчених факторів окремо

Фактор ризику		Критерій спряженості, χ^2 Пірсона	Відносний ризик, OR	95% довірчий інтервал		Рівень значимості, p
				нижня межа	верхня межа	
1.	SEX	0,234	1,141	0,668	1,950	0,629
2.	AGE	5,014*	1,920	1,080	3,413	0,025
3.	BMI	0,010	1,032	0,559	1,906	0,920
4.	ОР	34,519*	5,471	3,028	9,886	<0,001
5.	ОА	10,065*	0,414	0,238	0,718	0,002
6.	ЕС	12,327*	6,536	2,012	21,238	<0,001
7.	DIAB	11,644*	2,914	1,554	5,464	0,001
8.	АН	4,635*	1,800	1,051	3,082	0,031

Примітка. Зірочкою виділено значення χ^2 Пірсона, що мають достовірну значимість

Таблиця 2. Коефіцієнти рівняння дискримінантної функції за умов поєднаного впливу вивчених факторів на кальцифікацію артерій нижніх кінцівок

Фактор ризику		Коефіцієнти рівняння, b
X_1	ОР	1,627
X_2	ЕС	1,249
X_3	AGE	0,543
X_4	DIAB	0,590
X_5	АН	0,476
Константа a=-1,878		

Таблиця 3. Порівняння наявних і передбачуваних випадків кальцифікації артерій нижніх кінцівок на підставі оцінки факторів ризику її розвитку

Наявні випадки		Передбачувані випадки		
		кальцифікація артерій (КА)		процент коректних
		КА нема	КА є	
Кальцифікація артерій (КА)	КА нема	105	63	62,5
	КА є	21	59	73,8
Загальний процент				66,1

зувати наявність звапнення артерій нижніх кінцівок.

При проведенні перевірки даної моделі на всій вибірці пацієнтів було одержано правильний прогноз у 66,1 % осіб (табл. 3). Передбачуваність подій у пацієнтів без КА і у хворих з рентгенологічними її ознаками була такою: прогноз відсутності КА виявився коректним у 105 випадках зі 168 (62,5 %), позитивний прогноз КА відповідав дійсності в 59 випадках з 80 (73,8 %).

Такий, далекий від ідеального, прогноз дає підстави припускати, що крім вивчених, існують й інші фактори ризику КА. Серед них, імовірно, спадкова схильність, яку визначають алельні варіанти генів, що мають стосунок до процесів кальцифікації тканин [17, 18]; а також ще недостатньо вивчені зовнішні чинники. До останніх можна віднести інфікованість так званими кальцифікуючими нанобактеріями, які здатні відігравати важливу роль в звапненні судин [19, 20].

Висновки. 1. Предикторами кальцифікації артерій нижніх кінцівок (артеріосклерозу Менкеберга) можна вважати (а) остеопороз, (б) позасудинну ектопічну кальцифікацію, (в) належність до групи старечого віку, (г) цукровий діабет і (ґ) артеріальну гіпертензію.

2. За допомогою методу дискримінантного аналізу створено модель, що дозволяє розраховувати ймовірність звапнення артерій залежно від поєднання зазначених вище п'яти факторів ризику.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення спадкової схильності та інших факторів ризику КА може істотно поліпшити запропоновану модель і в перспективі буде сприяти її впровадженню в практичну медицину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атаман А. В. Артериосклероз Менкеберга. Исторический очерк / А. В. Атаман. – Сумы : Изд-во СумГУ, 2010. – 86 с.

2. Monckeberg J. G. Uber die reine Mediaverkalkung der Extremitatenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosclerose / J. G. Monckeberg // Virch. Arch. – 1903.– B. 171.– S. 141–167.

3. Кальциноз артерий (аорты и коронарных сосудов) / Вихерт А. М., Седов К. П., Соколова Р. И. – М. : Медицина, 1970.– 178 с.

4. Drueke T. B. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? / T. B. Drueke // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.– 2008.– V. 3.– P. 1583–1584.

5. Mohr W. Morphogenese der Mediakalzinose des Morbus Monckeberg / W. Mohr, E. Gorz // Z. Kardiol.– 2002.– B. 91.– S. 557–567.

6. Mohr W. The (nearly) forgotten calcifications / Mohr W., Goerz E. // Hum. Pathol.– 2001.– V. 32.– P. 241–242.

7. Ventricular-arterial coupling in a rat model of reduced arterial compliance provoked by hypervitaminosis D and nicotine / D. Jegger, R. de Silva, X. Jeanrenaud [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. H1942–H1951.

8. Determination of aortic modulus by pulse wave velocity and wall tracking in a rat model of aortic stiffness / V. Marque, H. van Essen, H. Struijker-Boudier [et al.] // J. Vasc. Res. – 2001. – Vol. 38. – P. 546–550.

9. Aortic stiffness and left ventricular mass in a rat model of isolated systolic hypertension / R. Tatchum-Talom, N. Niederhoffer, F. Amin [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 963–970.

10. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study / Y. Arad, D. Newstein, F. Cadet [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 2051–2058.

11. Chen N. X. Arterial calcification in diabetes / N. X. Chen, S. M. Moe // Curr. Diab. Rep. – 2003. – Vol. 3.– P. 28–32.

12. Diabetes and progression of coronary calcium under the influence of statin therapy / M. J. Budoff, D. Yu, K. Nasir // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149. – P. 695–700.

13. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular comlications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // S. Lehto, L. Niskanen, M. Suhonen [et al.] / Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1996. – Vol. 16. – P. 978–988.

14. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the muscatine study / L. T. Mahoney, T. L. Burns, W. Stanford // J. Am. Col. Card. – 1996. – Vol. 27.– P. 277–284.

15. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease / D. Bos, M. A. Ikram, S. E. Elias-Smale [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31. – P. 2331–2337.

16. Блюм А., Цефель П. SPSS 10: Искусство обработки информации.– М., С-Петербург, Киев: Diasoft, 2002.– 287с.

17. Brancaccio D. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients / D. Brancaccio, M. L. Biondi, M. Gallieni // Am. J. Nephrol. – 2005. – Vol. 25. – P. 548–552.

18. M. D. Crosier Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification / M. D. Crosier, S. L. Booth, I. Peter // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2009. – Vol. 55. – P. 59–65.

19. Kajander E. O. Nanobacteria do exist and actively participate in the calcification of arterial plaque / E. O. Kajander // Townsend Letter. – 2003. – Vol. 234. – P. 80–82.

20. T. E. Rasmussen Electron microscope and immunological evidence of nanobacteria in calcified carotid arteries, aortic aneurysms and cardiac valves / T. E. Rasmussen, B. L. Kirkland, J. Charlesworth // J. Am. Coll. Cardiol. Abstracts Book. – 2009. – Vol. 79. – P. 206A.

APPLICATION OF DISCRIMINANT ANALYSIS TO ESTIMATE THE CALCIFICATION OF THE ARTERIES OF THE LOWER LIMBS

©Yu. O. Ataman, V. Yu. Harbuzova, O. V. Ataman

Sumy State University

SUMMARY. In the study, radiographs of lower limbs and medical histories of 248 elderly (60-74 years) and senile (75 years or more) patients have been examined to identify calcification of arteries and risk factors for its development. The association of arterial calcification with such features as osteoporosis, calcification of periarticular tissues and ligaments, age, diabetes and hypertension has been established. The discriminant model we have proposed allows to predict the probability of arterial calcification in lower extremities on the basis of established risk factors.

KEY WORDS: arterial calcification, lower limbs, discriminant analysis.

УДК 547.914:582.711.714+582.998.16

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ ЗАМЕРЗАННЯ СОКІВ АРОНІЇ ТА АРТИШОКУ

©Л. В. Соколова, Л. М. Іванець, А. Є. Соколова, С. О. Хара

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В статті представлені результати дослідження по визначенню температур замерзання соків аронії, артишоку та їх розведень. Встановлена залежність температури замерзання від природи біологічно активних речовин, розведення та наявності вільної або зв'язаної води в рослинах. Доведена доцільність заморожування перед проведенням сублімаційного сушіння соку аронії в розведенні (1:2) та артишоку (1:1). Відпрацювання оптимальних режимів заморожування і сублімації буде сприяти зменшенню витрат на виробництво і цін на готову продукцію.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: температура замерзання, термограма, сік аронії, сік артишоку.

Вступ. Вагомими стадіями технологічного процесу отримання сублімаційних продуктів є відбір і попередня підготовка сировини, заморожування та тривалість кожної стадії [1, 7, 8].

При відборі сировини та визначенні умов її попередньої обробки звертають увагу на наступні фактори: органолептичні характеристики, якісний і кількісний вміст біологічно активних речовин, можливі зміни БАР в процесі заморожування та вміст вологи [3, 4].

Процес заморожування суттєво впливає на якість продуктів, причому швидке заморожування сприяє максимальному збереженню вихідних властивостей продукту після сублімації [7,8].

Всі продукти, залежно від їх складу, заморожують в спеціальних камерах при атмосферному тиску або безпосередньо в субліматорі за рахунок інтенсивного випаровування вологи в результаті безперервного наростаючого вакууму. Вакуум-заморожування неприпустиме при сублімаційному сушінні всіх фруктових соків, пюре, тому що при цьому суттєво змінюються фізико-хімічні і структурні властивості продуктів [1, 2, 6]. Тому для визначення тривалості заморожування та консистентних характеристик соків нами були проведені кріоскопічні дослідження деяких рослинних соків.

Мета дослідження – вивчення температур замерзання рослинних соків аронії, артишоку та їх розведень для визначення оптимальних характеристик заморожування вказаних об'єктів перед сублімаційним сушінням.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктами дослідження були соки аронії, артишоку та їх розведення, які готували по масі.

Для визначення температури замерзання збирали систему для кріометричних вимірювань (рис.1).

Склянку (1) заповнювали охолоджувальною сумішшю (2), приготованою з льоду, натрію хлориду і невеликої кількості води (33 г солі на 100 г льоду). У пробірку (7) наливали воду очищену і охолоджували до температури, близької до температури замерзання розчинника (контроль за технічним термометром). Після цього в неї опускали попередньо налаштований на 0^0 С термометр Бекмана (4), причому нижній резервуар термометра Бекмана повинний бути цілком занурений у воду.

Перед роботою термометр налаштовували таким чином, щоб при температурах досліду рівень ртуті в капілярі знаходився в межах шкали. Потім пробірку (7) з термометром (5) і мішалками (5 і 6) опускали у сорочку (5) і поміщали в охолоджувальну суміш. Перемішуючи досліджувану рідину, спостерігали за показаннями термометра. Визначення повторювали кілька разів (не менше трьох) до одержання відтворюваних результатів. Розбіжність між окремими вимірами не повинна перевищувати ±0,005°С [5, 9].

Результати й обговорення. За результатами вимірювань будували термограми залежності зміни температури від часу (рис. 2–7).

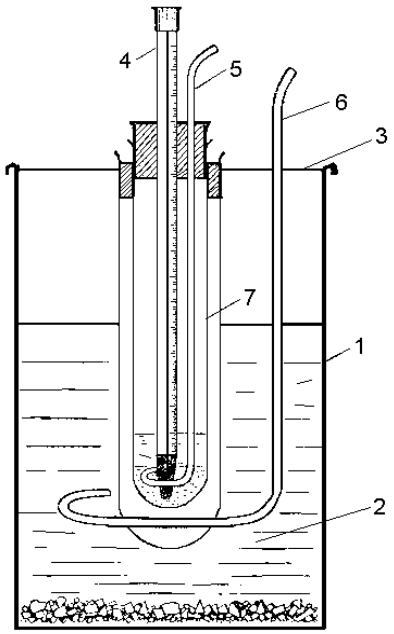
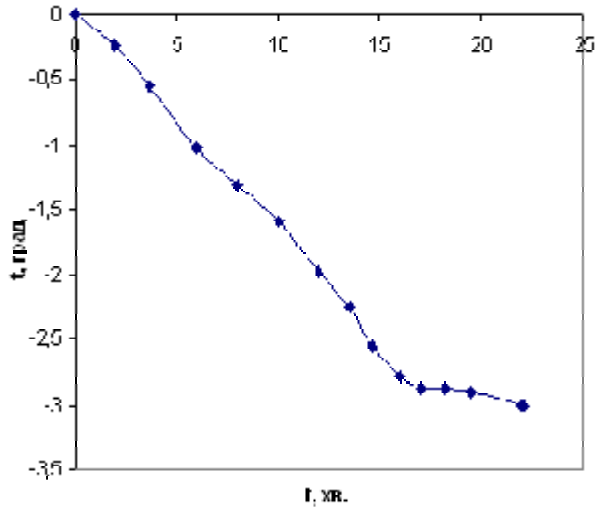
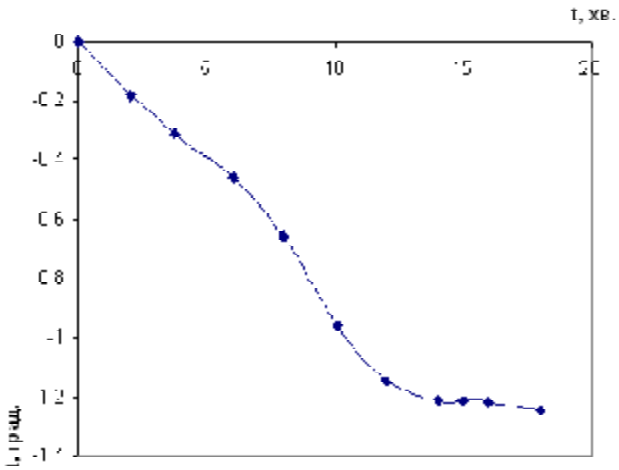


Рис. 1. Прилад для кріоскопічних вимірювань: 1 – стакан; 2 – охолоджувальна суміш; 3 – кришка; 4 – термометр; 5, 6 – мішалки; 7 – пробірка.



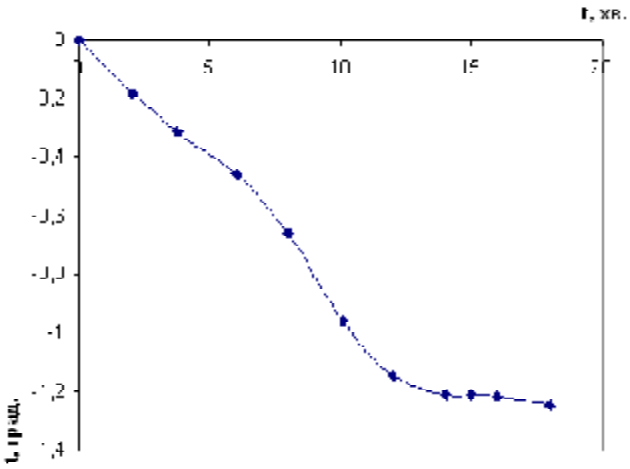
$t_{зам.}$=-2,87 ˚С.

Рис. 2. Термограма замерзання соку аронії нерозведеного.



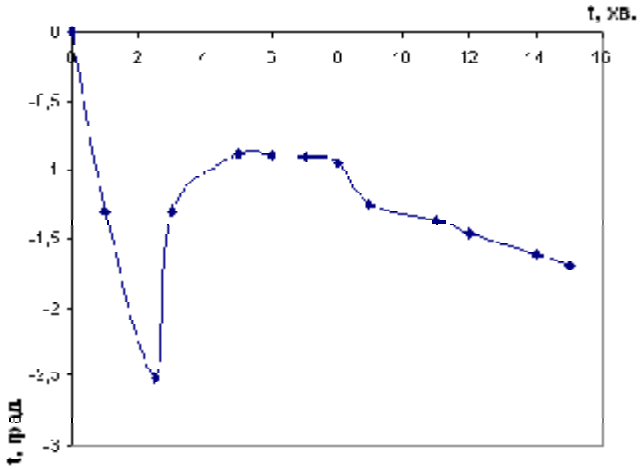
$t_{зам.}$=-1,20 ˚С.

Рис. 3. Термограма замерзання соку аронії розведеного (1:1).



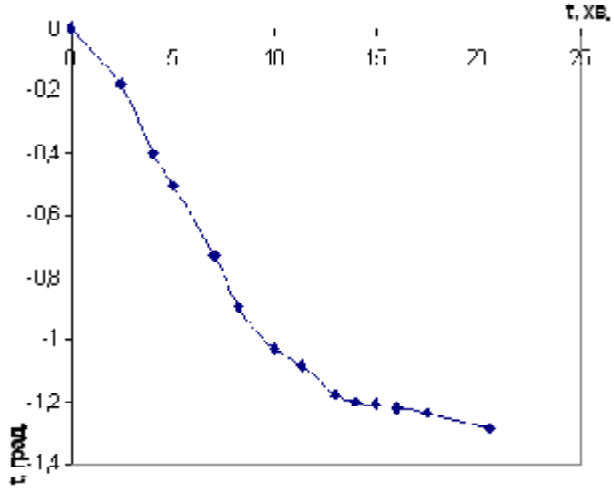
$t_{зам.}$=-1,20 ˚С.

Рис. 4. Термограма замерзання соку аронії розведеного (1:1).



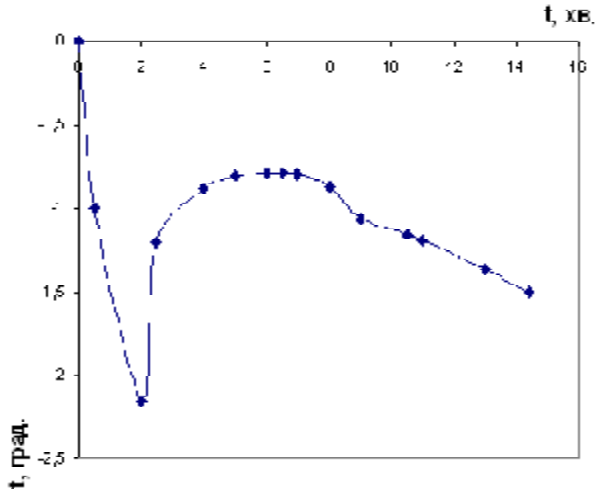
$t_{зам.}$=-0,89 ˚С.

Рис. 5. Термограма замерзання соку аронії розведеного (1:2).



$at_{зам.}$=-1,20 ˚С.

Рис. 6. Термограма замерзання соку артишоку нерозведеного.



$t_{зам.}$=-0,78 ˚С.

Рис. 7. Термограма замерзання соку артишоку розведеного (1:1).

Як видно із даних рисунків 2 та 5, температури замерзання нерозведених соків аронії та артишоку становлять – 2,87 °С та – 1,20 °С відповідно. Соки замерзають досить повільно (до 20 хвилин), тому потребують додаткового розведення перед сублімаційним сушінням. Це пов'язано із тим, що плоди аронії містять значну кількість клітковини, крохмалю, лігніну, білків, дубильних речовин, а артишок містить велику кількість речовин білкової природи і полісахаридів. При розведенні соків аронії та артишоку водою очищеною (1:1) та (1:2) істотно зменшується час замерзання і температура замерзання (рис. 3–4, 6–7).

Результати досліджень, які наведені на рисунках 2–7, показують, що на термограмах є кілька зламів, які відповідають температурам певних фазових переходів:

1) період переохолодження: внаслідок переохолодження температура падає нижче температури замерзання розчинника.

2) початок кристалізації: після появи кристалів виділяється теплота кристалізації і ртуть починає швидко підніматися по капіляру термометра Бекмана.

3) зона інтенсивної кристалізації: ртуть встановлюється на постійному рівні, а досягнута в цьому випадку максимальна постійна температура приймається за кріоскопічну температуру.

4) подальша кристалізація і завершення кристалізації.

Замерзання нерозведеного соку аронії (рис. 2) та в розведенні 1:1 (рис. 3) відбувається повільно; відсутні злами на термограмі. Період переохолодження соків досить тривалий, можливо, за цей час можуть руйнуватися клітини, що неприпустимо. Початок кристалізації досить млявий із виділенням незначної теплоти кристалізації, який практично зразу переходить в зону інтенсивної кристалізації. Результати свідчать про наявність великої кількості зв'язаної води, що пов'язано із високим вмістом клітковини, крохмалю, лігніну, білків і дубильних речовин. При розведенні соку аронії 1:2 (рис. 4) процес відбувається інтенсивно і швидко. Розведення соку аронії водою очищеною не буде призводити до зміни хімічного складу, та при проведенні сублімації вода має швидко випаровуватися із льоду, минаючи рідку фазу.

Аналогічні результати спостерігаються і при визначенні температури замерзання для нерозведених і розведених соків артишоку. Але, на відміну від соків аронії, вже при розведенні соку артишоку в співвідношенні (1:1), процес замерзання відбувається інтенсивно та швидко і температура замерзання близька до температури замерзання води. Температура замерзання є близькою до 0 градусів; припускають, що при цій температурі між клітинами і середовищем відбуваються обмінні процеси, які призводять до встановлення відносної рівноваги. В результаті, клітини краще підготовлені до різкої зміни температур. Тому, додаткове розведення 1:2 є економічно недоцільним.

Повну кристалізацію води та її повну сублімацію неможливо реалізувати на практиці, оскільки вода має різні форми зв'язку з компонентами рослин. Вільна вода досить легко кристалізується при заморожуванні сировини, а потім практично повністю сублімується з твердої фази, що підтверджується результатами визначення температур замерзання розведених соків артишоку і аронії. Кріоскопічна температура розчинів залежить від їхньої концентрації, ступеня дисоціації розчинних речовин. Гідратні оболонки навколо макромолекул складають зв'язану воду. Вона не кристалізується при заморожуванні і тому потребує додаткового випаровування. Велику кількість води здатні зв'язувати наявні у рослинному матеріалі білкові речовини і клітковина (нерозведені соки артишоку і аронії).

Висновки. Проведені дослідження з визначення температур замерзання соків аронії, артишоку та їх розведень. Встановлена залежність температури замерзання від природи біологічно активних речовин, розведення та наявності вільної або зв'язаної води в рослинах. Доведена доцільність заморожування перед проведенням сублімаційного сушіння соку аронії в розведенні (1:2) та артишоку в розведенні (1:1).

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані будуть використані для прогнозування і планування отримання сублімованих порошків аронії та артишоку. Очевидно, що використання для заморожування розведеного соку аронії (1:2) та артишоку (1:1) дозволить скоротити технологічний процес виробництва, зробити його більш ефективним та раціональним, що буде сприяти зменшенню витрат на виробництво і ціни на готову продукцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. http://www.xiron.ru/content/view/30162/28/

2. http://www.directindustry.com/prod/labconco/laboratory-freeze-dryers-30703-164140.html

3. Пат. 43236 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі аронії чорноплідної / Барна О. М., Соколова Л. В. – № 02081; заяв. 10.03.09; опубл. 10.08.2009., Бюл. № 15. – 4 с.

4. Пат. 60775 А Україна, А 61 К 35/00. Спосіб отримання сухого порошку артишоку посівного / Соколова Л. В., Соколова А. Є. – № u 2010 15235; заяв. 17.12.10;

опубл. 25.06.2011., Бюл. № 12. – 4 с.

5. Практикум по физической и коллоидной химии./ Е.В. Бугреева. К.И. Евстратова, Н. А. Купина [и др.]; под ред. К.И. Евстратовой. – М. : Высш. шк., 1990. – 255 с.

6. Соколова Л. В. Сучасне використання можливостей сублімаційної сушки для отримання лікарських препаратів / Соколова Л. В., Барна О. М. // Мат. XXVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 3 лютого, 2011 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет. – Харків. : Видавництво НФаУ, 2011. – С. 391–396.

7. Соколова Л. В. Вплив методу заморожування перед сублімацією на фармако-технологічні характеристики порошків аронії / Соколова Л. В., Барна О. М. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 44–46.

8. Дослідження впливу методу заморожування і техніки сублімації на фармако-технологічні характеристики порошків кавуну / Соколова Л.В., Тихонова С. О. // Вісник фармації. – 2010. – № 2 (62). – С. 10–12.

9. Фізична та колоїдна хімія. Лабораторний практикум / Кабачний В. І., Колєснік В. П., Грицан Л. Д. [та ін.]; за ред. В. І. Кабачного – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2004. – 200 с.

THE DETERMINATION OF FREEZING TEMPERATURE OF JUICES OF ARONIA AND ARTICHOKE

©L. V. Sokolova, L. M. Ivanets, A.Ye. Sokolova, S. O. Khara

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The result of determination of freezing temperatures of aronia and artichoke juices and their dilutions are represented in this article. Dependency of freezing temperatures from the character of biologically active substances, dilution and the availability of free or bound water in plants were determined. It was proved the expediency of using for freezing the dilution (1:2) of aronia juice and dilution (1:1) of artichoke juice before freeze-drying. Improvement modes of freezing and sublimation will be contribute to reducing the expenditures on manufacturing and prices on finished production.

KEY WORDS: freezing temperature, thermogram, aronia juice, artichoke juice.

Короткі повідомлення

УДК 612.821:616.839–053.6

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ ПІДЛІТКІВ З СИНДРОМОМ ВЕГЕТОСУДИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ

©І. В. Грабар, С. Г. Петрова, Г. О. Зубова, А. М. Левчин, Н. Н. Бабенко, Я. В. Гетьманова

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Луганська міська дитяча багатопрофільна лікарня №1

РЕЗЮМЕ. У статті розглядаються особливості психоемоційного стану сучасних підлітків. Проведено аналіз виявлених невротичних, вегетативних та психоемоційних розладів. Обгрунтовані заходи щодо моніторингу їх психічного здоров'я з метою запобігання формуванню психосоматичної патології.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: психоемоційний стан, підлітки, вегетативні розлади.

Вступ. Важливою умовою навчального процесу є збереження психічного та фізичного здоров'я дітей та підлітків. Збереження здоров'я та розвиток учнів повинні спиратися на сучасні підходи до формування культури здоров'я, використання нозологічного тестування, технологій психологічного тренування. Своєчасне розпізнання та корекція дисфункцій систем організму учнів можливі при умовах моніторінгу їх здоров'я у динаміці навчання та при появі хвороби. Моніторинг повинен включати технології відстеження та оцінки параметрів стану організму людини з точки зору їх відповідності нормативним віковим та індивідуальним значенням. Соматичне здоров'я підлітків суттєво залежить від їх емоційної злагоди. В достатньо обширній літературі показано, що несприятливі емоційні стани, неможливість усвідомлювати й висловлювати емоції, невміння переробляти психологічні проблеми та конфлікти приводить до соматизації психічних порушень (1, 3). Вегетативна нервова система – це зв'язуюча ланка між психікою та соматикою. Участь вегетативної нервової системи у реалізації психічної діяльності визначає цілеспрямованність та актуальність пізнання цього аспекту патогенезу.

Метою нашого дослідження було вивчення психоемоційної сфери підлітків-старшокласників і підлітків з синдромом вегетосудинної дисфункції.

Матеріал і методи дослідження. Під нашим наглядом перебувало 80 підлітків – 38 хлопчиків і 42 дівчинки. Спостережувані були поділені на 3 групи, істотних відмінностей між якими за статтю, віком, зростом, вагою не було. І групу склали 30 підлітків, які проходили курс лікування з приводу вегетосудинної дистонії (ВСД) у ревмо-кардіологічному відділенні 1-ї дитячої лікарні. У ІІ групу увійшли 25 підлітків – учнів 11-го класу однієї із шкіл міста. ІІІ групу склали 25 здорових підлітків, учнів 10-го класу тієї ж школи. Для виявлення та оцінки невротичних станів був використаний клінічний опитувальник К. К. Яхіна та Д. М. Менделевіча (2). Учням пропонували оцінити свій поточний стан за п'ятибальною системою: 5 балів – ніколи не було, 4 бали – рідко, 3 бали – інколи, 2 бали – часто, 1 бал – постійно чи завжди.

Результати оброблялися з використанням діагностичних коефіцієнтів за шістьма шкалами: тривога, невротична депресія, астенія, істеричний тип реагування, обсесивно-фобічні порушення, вегетативні порушення. Показник більше +1,28 вказує на рівень здоров'я, менше +1,28 – хворобливий характер виявлених розладів.

Результати й обговорення. Аналіз результатів дозволив виявити відмінність показників у підлітків порівнюваних груп. Дослідження невротичних станів за 6 шкалами показало, що частка підлітків, які отримали менш +1,28 бала та відповідно мають невротичні розлади за однією чи декількома шкалами у досліджуваних 3-х групах варіює від 48 до 88 % (табл. 1). Причому підлітки з ВСД мають невротичні розлади у 67 % випадків, учні 11 класу – у 88 %, а учні 10 класу – у 48 % випадків. Таким чином, найнижчий рівень невротичних розладів відмічається в ІІІ групі, серед учнів 10-го класу (48 %), а в одинадцятикласників він зростає до 88 %. Аналіз структури невротичних розладів виявив, що найпоширенішим типом порушень у всіх 3-х досліджуваних групах є невротична депресія (22–66 %) та обсесивно-фобічні порушення (30–60 %). Крім цього, у І групі серед підлітків з ВСД виявлена присутність у психологічному профілі такого феномену як істеричний тип реагування (47 %). Значення за шкалами невротичної депресії (40 %), обсесивно-фобічних порушень (60 %) та вегетативних порушень (40 %) пе-

Таблиця 1. Дослідження невротичних станів за 6 шкалами

Вегетат. функція	Кількість хворих з наявністю патологічних порушень											
	тривога		невр. депресія		астенія		істер. тип реагув.		обсес.-фоб. поруш.		вегетат.порушш.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симпатикотонія, n=7	6	60	3	25	3	30	7	50	5	27,8	2	16,7
Ваготонія, n=9	1	10	6	50	5	50	3	21,4	10	55,5	1	8,3
Змішаний тип, n=14	3	30	3	25	2	20	4	28,6	3	16,7	9	75

ревищили рівень показників нормального діапазону, що відображає формування психологічного виснаження, обумовленого вегетативною напругою. У II групі серед учнів 11-го класу виявлені невротичні розлади у 66 % за шкалою невротичної депресії та у 52 % за шкалою тривоги, астенії, обсесивно-фобічних порушень. У той же час у III групі результати виявилися достовірно нижчими, порівняно з іншими групами. У цій групі невротична депресія спостерігалась у 22 %, обсесивно-фобічні порушення у 30 %, а астенія, тривога та істеричний тип реагування були у 17 % обстежених. Таким чином, найбільша кількість порушень була притаманна підліткам 11-го класу та підліткам з ВСД. Підлітки ж 10-го класу виявилися більш психоемоційно стійкими. Також був проведений якісний аналіз визначення специфічності психологічних порушень з різними характерами вегетативних функцій у підлітків з синдромом ВСД.

Наведені дані свідчать, що у підлітків з симпатикотонією відмічаються відхилення, головним чином, за шкалами тривоги та істеричного типу реагування. При цьому у підлітків з ваготонією найбільший відсоток невротичних порушень спостерігається за шкалами невротичної депресії, астенії та обсесивно-фобічних порушень. А при змішаному типі ВСД, котрий зустрічається у 47 % підлітків, виявлені, головним чином, вегетативні порушення.

Висновки. 1. Невротичні порушення притаманні 48-88 % підлітків, найбільш несприятлива ситуація за цим показником у випускників 11-го класу (88 %), що пов'язано із навчальною діяльністю і характеризується посиленням фізіологічних реакцій і появою ризику розвитку психосоматичних захворювань. Наявність невротичних розладів ще більше ускладнює вихід із стресових станів.

2. У підлітків із симпатикотонією відхилення по всіх шкалах зустрічається частіше, ніж з ваготонією та змішаним типом. При цьому у підлітків зі змішаним типом ВСД виявлені, головним чином, вегетативні порушення.

Перспективи подальших досліджень. З метою здолання несприятливої тенденції у сфері психічного здоров'я підлітків необхідне цілеспрямоване вивчення факторів і засобів, які захищають від стресового впливу. Крім того, в лікувально-реабілітаційну програму слід включати сучасні форми і методи медикаментозної та психогігієнічної корекції функціонального стану організму.

ЛІТЕРАТУРА

1.Денисов А. Тревога в общесоматической и неврологической практике / А. Денисов // Здоров'я України. – № 23–24. – 2006. – С. 21.

2.Психологические тесты / Под ред. А. А. Карелина. – Т. 1. – М. : Изд-во «Владос», 2002. – 312 с.

3. Строение тела и характер : пер. с нем. – М. : Апрель-ПРЕСС, ЭКСМО-Пресс, 2000. – 336 с.

PECULIARITIES OF PSYCHOLOGICAL AND EMOTIONAL SPHERE OF TEENAGERS WITH VEGETATIVE-VESSEL DYSFUNCTION SYNDROME

©I. V. Hrabar, S. H. Petrova, H. O. Zubova, A. M. Levchyn, N. N. Babenko Ya. V. Hetmanova

SI Luhansk State Medical University
Luhansk city Children's Multiprofile Hospital № 1

SUMMARY. Three groups of teenagers – 30 teenagers, which had the treatment on the occasion on vegetative-vessel dysfunction (VVD), 25 eleventh-form students and 25 pupils of the tenth form of the same school – were compared. The aim of research was to study the seniors' and teenagers' with VVD psycho-emotional sphere. The clinical questionnaire by Yahin and Mendelevich was used for exposure and analyzed of neurotic state. The research has showed the teenagers with VVD have neurotic disorders in 67 %, the pupils of the eleventh form in 88 % and the tenth-form pupils in 48 % cases. It was concluded that teenagers have intensified physiological reactions in response to stress situations and as consequence there is the risk of contracting of psycho-somatically diseases.

KEY WORDS: vegetative-vessel dysfunction, teens, psycho-emotional state.

УДК 616-001-099-039.1-022.7

РОЛЬ ТРАНСЛОКАЦІЇ БАКТЕРІЙ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

©В. М. Єльський, С. В. Зябліцев, С. Є. Золотухін, С. В. Піщуліна, М. С. Кишеня, С. Я. Коровка

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

РЕЗЮМЕ. Ендогенна інтоксикація формується при будь-яких видах травми і є неспецифічним типовим патологічним процесом, що обумовлює основні патогенетичні ланки травматичної хвороби. Проведено дослідження порушення бар'єрної функції кишечника та розвитку транслокації бактерій за умов дослідження експериментальних моделей черепно-мозкової травми, синдрому тривалого розчавлення та травми за Кеноном.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: травматична хвороба, ендогенна інтоксикація, бактеріємія.

Вступ. Травма, що є основною причиною травматичної хвороби (ТХ), становить одну з найскладніших проблем сучасності, що має не тільки медичний, але і виражений соціальний характер [1]. Протягом декількох останніх десятиліть травми посідають третє місце за частотою серед причин смертності в усьому світі і перше місце – серед осіб молодого віку [2, 3]. Підвищення процесів катаболізму, порушення мікроциркуляції та обміну речовин, зниження активності імунної та антиоксидантної систем є патологічними чинниками розвитку поліорганної недостатності [4]. При ТХ синдром ендогенної інтоксикації має багато чинників, однією з найважливіших є транслокація бактерій у зв'язку з порушенням бар'єрної функції кишечника [5].

Метою дослідження стало встановлення субпопуляційного складу транслокуючих мікроорганізмів і їх роль в патогенезі ендогенної інтоксикації у тварин з різними моделями травматичної хвороби.

Матеріал і методи дослідження. Досліди виконані на 60 щурах-самцях статевозрілого віку з використанням експериментальних моделей черепно-мозкової травми (ЧМТ), синдрому тривалого розчавлення та травми за Кеноном [6]. Контрольну групу склали 10 щурів. Всі травматичні етапи експерименту проводили відповідно до положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для дослідницьких і інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів з крові здійснювали згідно з вимогами, що пред'являються до бактеріологічних досліджень в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ [7].

Результати й обговорення. У щурів контрольної серії тільки в одиничних випадках (до 6 %) висівалися грампозитивні коки та мікродиплококи. У тварин з моделями травматичної хвороби збільшувалася частота висівання не лише грампозитивних коків, але й грамнегативних паличок. У тварин з моделлю ЧМТ у великій кількості висівалися E. coli, E. faecalis. Поряд із збільшенням тяжкості перебігу посттравматичної реакції, збільшувалася і частота висівання вказаних мікроорганізмів. У тварин з моделлю травми за Кеноном з'являлися S. epidermidis і Candidae. sp., а при синдромі тривалого розчавлення – S. aureus і N. flavescens (рис. 1).

Показники висівання мікроорганізмів з крові у експериментальних тварин свідчили про ендогенну міграцію ентеробактерій і грибів Candidae. sp. з кишечника, а також із слизових оболонок дихального тракту (мікрококи, стафілококи, ней серії). Явище міграції мікроорганізмів з кишечника в лімфатичні вузли черевної порожнини і далі в інші органи лімфатичної системи, а потім в кровотік, називають транслокацією [8]. Певною мірою транслокація грає важливу позитивну роль в захисті організму від інфекції, оскільки кишкові мікроби передають імунокомпетентним клітинам інформацію про антигени збудників інфекційних захворювань, але надлишок мікроорганізмів кишкового походження в біологічних тканинах організму має патогенне значення. S.epidermidis і S.aureus можуть також викликати ендокардит, інфекції ран і сечовивідних шляхів [9]. В цілому, висіяні та ідентифіковані нами мікроорганізми можуть бути причиною мікробного і кандидозного сепсису.

Аналіз кількісних характеристик мікробного і грибкового обсіювання крові в контрольній серії та у експериментальних тварин показав, що кількість мікробних тіл в 100 полях зору мікроскопа (МТ %) у тварин після травми зростала. При черепно-мозковій травмі це зростання перевищувало значення контрольних щурів в 2,9 раза, при травмі за Кеноном – в 3,9 раза, а при синдромі тривалого розчавлення – в 5,8 раза. Збільшувалася також кількість мікробних асоціацій (МА%). При ЧМТ збільшення МА перевищувало значення аналогічних показників в контрольній групі в 4,5 раза, при травмі за Кеноном – 5,9 раза, а при синдромі тривалого розчавлення – в 8,4 раза. Показник чисельності грибкових тіл (ГТ%), порівняно з

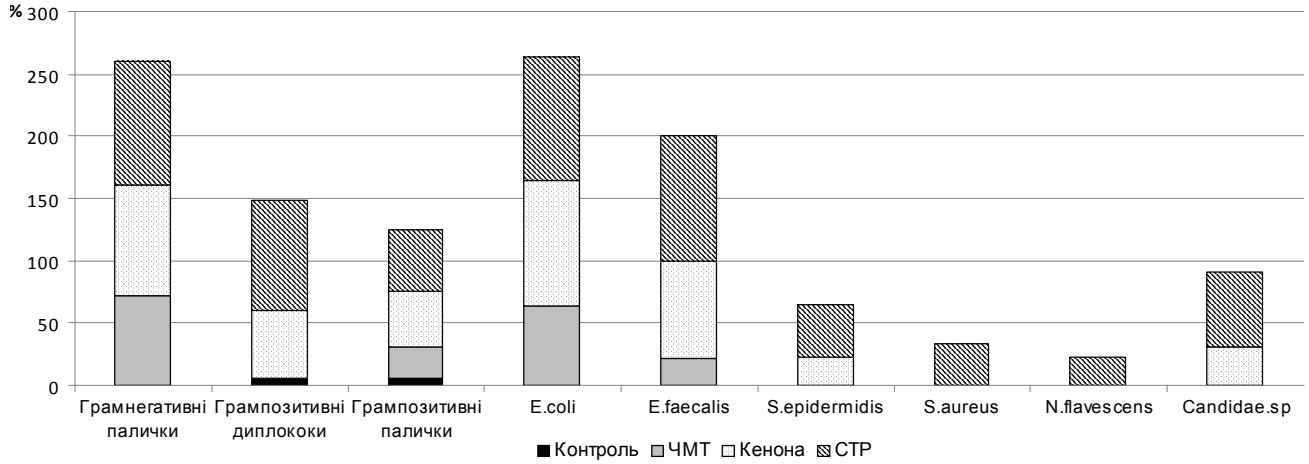


Рис.1 Частота виявлення мікроорганізмів в крові в контрольній та експериментальних групах з різними моделями ТХ

контролем, при ЧМТ збільшувався в 1,7 раза, при травмі за Кеноном – в 3,4 раза, а при синдромі тривалого розчавлення – в 4,4 раза.

Чисельність грибкових асоціацій (ГА%) також зростала у 4,1; 6,6 і 9,5 раза відповідно при кожній моделі травми.

Зростання числа мікроорганізмів в мазках крові при травмі вказувало на порушення проникності фізіологічних бар'єрів і пригнічення імунологічної реактивності [8, 9]. Як наслідок, спостерігалася циркуляція умовно патогенних грамнегативних (кишкових) паличок, грамнегативних коків (S.epidermidis), а також патогенних грамнегативних диплококів (N.flavescens). Про посилення розмноження патогенних мікроорганізмів свідчило зростання асоціативних показників МА і ГА.

Висновок. Зміна кількісних показників мікробного і грибкового обсіювання крові, а також складу мікроорганізмів у тварин з трьома різними моделями ТХ свідчить про те, що вони можуть бути причиною розвитку септичних ускладень та ендогенної інтоксикації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гур'єв С. О. Медицина надзвичайних ситуацій. Екстрена допомога / Гур'єв С. О. Шищук В. Д., Шкатула Ю. В. – Суми : «Видавництво СумДМУ», 2010. – 321 с.

2. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [Ельский В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухин С. Е. и др.]. – Донецк : ООО "Лебедь", 2002. – 360 с.

3. Особенности экстренной помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях мирного времени на догоспитальном этапе / Костомарова Л. Г., Стаджадзе Л. Л., Спиридонова Е. А. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 12-14.

4. Ельский В. Н. Антиоксидантная и антигипоксантная терапия травматического шока / Ельский В. Н., Чайка В. К., Бородин А. Д. – Донецк : Здоровье, 1992. – 145 с.

5. Храмых Т. П. К вопросу о эндотоксемии при геморрагической гипотензии / Т. П. Храмых, В. Т. Долгих / / Пат. физиол. и эксперимент. терапия. – 2009. – № 1. – С. 28–30.

6. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы в остром периоде травматической болезни / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, С. В. Пищулина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3, № 2 (приложение). – С. 20–22.

7. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / [под ред. проф. А. И. Карпищенко]. – СПб. : Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с.

8. Алмагамбетов К. Х. Профилактика транслокации кишечной микрофлоры после выведения организма из терминального состояния / К. Х. Алмагамбетов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1992. – № 5-6. – С. 11-14.

9. Долгушин И. И. Иммунология травмы / Долгушин И. И., Эберт Л. Я., Лившиц Р. И. – Свердловск : Изд-во Урал. ун-та, 1989. – 188 с.

THE ROLE OF BACTERIA TRANSLOCATION IN ENDOGENOUS INTOXICATION PATHOGENESIS IN EARLY PERIOD OF TRAUMATIC DISEASE

©V. M. Yelskyi, S.V. Ziablitsev, S. Ye. Zolotukhin, S.V. Pishchulina, M. S. Kyshenia

Donetsk National Medical University by M. Horkyi

SUMMARY. Endogenous intoxication is nonspesific typical pathological process,which define the main pathogenetic parts of traumatic disease. It's formed at different kinds of trauma. The research of intestinal barrier violation was made, translocation of bacteria was observed at experimental models of craniocerebral trauma, trauma by Kennon and crush syndrome.
KEY WORDS: traumatic disease, endogenous intoxication, bacteraemia.

УДК 616.22-002.2

КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНОГО ЛАРИНГІТУ (ЛАРИНГІТУ РЕЙНКЕ)

©Н. П. Ковалик, А. П. Ковалик

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. У 56 хворих на хронічний набряково-поліпозний ларингіт проведено консервативне лікування за розробленою методикою (десенсибілізувальна терапія і електрофорез з діпроспаном на гортань 2 рази на день протягом 6 днів). Воно виявилось ефективним у пацієнтів з I і II ступенем поширення поліпів; при III ступені показане хірургічне втручання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ларингіт Рейнке, діпроспан.

Вступ. Одним із різновидностей хронічного гіпертрофічного ларингіту є його набряково-поліпозна форма (ларингіт Рейнке). Етіологічним фактором виникнення даної патології багато дослідників вважає хронічне запалення гортані, куріння, дію несприятливих виробничих чинників (пил, дим, агресивно-хімічні речовини) [1, 5]. Більшість робіт, присвячених методам лікування хворих на набряково-поліпозний ларингіт, зводяться до внутрішньогортанних вливань антисептичних, десенсибілізувальних і гормональних засобів, фізіотерапевтичних впливів у вигляді інгаляцій з антибіотиками і глюкокортикоїдами [2, 3, 6]. Однак, проведене лікування в більшості випадків або не дає позитивного ефекту, або ж в найближчий час виникає рецидив захворювання [4]. В літературі відсутні роботи, присвячені лікуванню даної патології з застосуванням глюкокортикостероїдів з допомогою електрофорезу.

Мета дослідження – розробити схему ефективного консервативного лікування хронічного набряково-поліпозного ларингіту.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням перебувало 56 хворих з поліпами голосових складок (ларингіт Рейнке). Із них осіб чоловічої статі 44 і жіночої – 12. Вік хворих від 34 до 67 років. Усі пацієнти були курцями з тривалим стажем. У більшості хворих (45) поліпи локалізувались на обох голосових складках і лише у 11 – з одного боку. Вони мали блідо-рожеве забарвлення з сіруватим відтінком, розташовувались на краю голосової складки. В жодному спостереженні поліпи не поширювались на задню третину голосової складки. Для діагностики ларингіту Рейнке окрім непрямої ларингоскопії використовували мікроларингоскопію з великим (х8) збільшенням, що давало можливість вивчати судинний малюнок слизової оболонки, відмічали реакцію судин на судинозвужувальні засоби (адреналінова проба). При цьому виявлено, що атипія судинного малюнка для ларингіту Рейнке не характерна, рухомість всіх фрагментів гортані добре зберігалась, обмеження рухомості голосових складок можливе лише внаслідок перешкоджання їх змиканню самими поліпами.

Із 56 спостережуваних хворих поліпи I ступеня виявлені у 15 осіб, II – у 32 і III ступеня – у 9 пацієнтів.

На основі анамнезу, зіставляючи тривалість (стаж) куріння, його інтенсивність (скільки цигарок випалював пацієнт за добу) зі статтю хворих, ми прийшли до висновку, що розвиток ларингіту Рейнке залежить в значній мірі від статі – у осіб жіночої статі, які курять, він розвивається набагато частіше і раніше (від початку куріння), ніж у чоловічої. Так, у осіб жіночої статі захворювання досягає свого максимального розвитку в середньому через 15 – 20 років від початку куріння, чоловічої – через 25 – 35 років. В значній мірі швидкість появи поліпів залежала від інтенсивності куріння і віку, з якого пацієнт почав курити. У людей молодого віку поліпи з'являються раніше і ростуть швидше, ніж у осіб середнього і старшого віку.

Всім хворим з поліпозом гортані призначали консервативне лікування: електрофорез на гортань з діпроспаном, десенсибілізувальну терапію – діазолін, тавегіл тощо. Рекомендували зменшення голосового навантаження, повне виключення куріння. Залежно від способу застосування електрофорезу хворих поділили на дві групи: пацієнтам I групи (26 осіб) електрофорез з діпроспаном проводили 1 раз на день по 10 хв щоденно протягом 10 днів, хворим II групи (30 осіб) – щоденно 2 рази на день (вранці і ввечері о 17 год) по 10 хв протягом 6 днів. За віком, статтю, тривалістю захворювання і поширеністю поліпів групи були практично ідентичними.

Електрофорез з діпроспаном здійснювали з анода в безперервному режимі при силі постійного струму 1 мА на ділянку гортані (проекція щитоподібного хряща). Діпроспан – це глюкокортикоїдний препарат, який має протизапальну, антиексудативну і протиалергійну дію.

Результати й обговорення. В процесі лікування хворим щоденно проводили непряму ларингоскопію. При цьому звертали увагу на колір

слизової оболонки гортані, колір поверхні поліпів, визначали їх величину. Після перших 2–3 сеансів слизова оболонка гортані ставала ніби більш зволоженою і менш набряклою. Із зменшенням поліпів хворі відмічали зміни тембру голосу, підсилення його гучності. У пацієнтів, у яких до початку лікування відмічались явища стенозу, покращувалось дихання. Проте визначати динаміку суб'єктивних відчуттів було досить важко, оскільки ми обстежували хворих, які багато років палили. Тому у багатьох з них, окрім хронічного гіперпластичного ларингіту, діагностувався хронічний фарингіт (37 осіб), хронічний бронхіт (19), що відображалось на суб'єктивних даних. На відчуття стороннього тіла в гортані до лікування скаржилось 53 пацієнти. В процесі лікування (від 6 до 14 днів) це відчуття зникло у 46 хворих. На кашель скаржились всі пацієнти. В процесі лікування зниження інтенсивності кашлю відмітили 47 осіб. Досить частою скаргою (у 54 хворих із 56) була зміна тембру голосу і послаблення його гучності. Застосування запропонованої терапії сприяло нормалізації голосу у 48 осіб.

Ми не можемо поєднати всі позитивні зміни тільки з медикаментозним лікуванням (електрофорезом, десенсибілізувальною терапією), оскільки переважна більшість пацієнтів за 7–12 днів до лікування припинила палити, що також сприяло покращенню результатів лікування.

Можна відмітити явну динаміку суб'єктивних відчуттів хворих і даних ларингоскопії. Вже на 4-й день від початку лікування у більшості хворих відмічено зменшення поліпів, вони набували більш чітких контурів. Межа між набряком і здоровою тканиною по верхній поверхні голосової складки ставала чіткою. У хворих з поліпами I і II ступенів поширення межа ставала чіткою в строк від 4 до 8 днів, а у пацієнтів з III ступенем – значно пізніше – на 10–12 день і, як правило, була незначною. Слід зазначити, що в жодному випадку відразу після закінчення курсу лікування поліпи повністю не зникали. У пацієнтів з поліпами I ступеня поширення після лікування залишалась незначна пастозність краю голосової складки, а у пацієнтів з II і III ступенем поширення поліпів набряк значно зменшувався. Вигляд голосової складки нормалізувався протягом 10–14 днів після завершення терапії.

Особливу групу склали пацієнти (6 осіб), які не залишили куріння ні до, ні під час лікування. Це були особи виняткова жіночої статі. Не дивлячись на те, що у них поліпи були I ступеня поширення, строк лікування даної групи пацієнтів значно затягувався. Зменшення набряку слизової оболонки гортані і зменшення розмірів поліпів наставало не раніше 10– 2 днів. Із 6 пацієнтів, хоч із запізненням, одужання настало лише у 2, а у 4 – лише незначно зменшився набряк слизової оболонки гортані і поліпів. Відсутність позитивного ефекту лікування пацієнтів, які продовжували курити, окрім ларингоскопічної картини, підтверджувалась і суб'єктивними відчуттями цих пацієнтів. Так, більшість із них не позбулась відчуття наявності стороннього тіла в гортані, їх продовжував турбувати кашель, першіння і сухість в горлі, практично не змінились гучність голосу і його тембр.

При порівнянні результатів лікування у двох групах хворих відмічено кращі результати у тих пацієнтів, які отримували електрофорез з діпроспаном 2 рази на день протягом 6 днів. Так, із 26 пацієнтів I групи повне зникнення поліпів відмічено у 10 (38, 5%) і значне їх зменшення у 16 (61,5 %). У хворих II групи із 30 осіб повне зникнення поліпів відмічено у 23 (76,7 %) і значне їх зменшення у 7 (23,3 %). У 9 пацієнтів з III ступенем поширеності поліпів хоч і відмічено їх зменшення (голосова щілина розширювалась), проте ні у одного хворого вони не зникли повністю, або ж не зменшились до такої міри, коли б можна було обійтись без хірургічного втручання.

Висновки. 1. При лікуванні хворих на набряково-поліпозний ларингіт з I і II ступенем поширеності поліпів гортані кращі результати досягнуто при застосуванні на гортань електрофорезу з діпроспаном 2 рази на день. Проведене лікування сприяло повному зникненню поліпів голосових складок у 23 (76,7 %) і значному їх зменшенню у 7 (23,3 %) пацієнтів.

2. При III ступені поширеності поліпів гортані показане хірургічне лікування.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на значну поширеність захворювання на набряково-поліпозний ларингіт і отримані позитивні результати запропонованої нами методики консервативного лікування, доцільно провести вивчення морфометричних змін в гортані при даній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонив В. Ф. Полипозная гиперплазия голосовых складок / В. Ф. Антонив, С. В. Сотникова. // Вестник первой обл. клинич. больницы. – 2000. – № 1. – С. 30–32.

2. Барадулина М. Г. Клиника, диагностика и лечение больных с предраковыми поражениями слизистой оболочки гортани / М. Г. Барадулина. // Журнал ушн., нос. и горл.болезн. – 1988. – № 3. – С. 1 – 6.

3. Дайняк Л.Б. Хронический воспалительный отёк истинных голосовых связок / Л. Б. Дайняк, А. Н. Алимов // Журнал ушн., нос. и горл. болезн. – 1971. – № 4. – С. 36–40.

4. Иванченко Г. Ф. Микрохирургическая реабилитация больных с рубцовыми деформациями гортани / Г. Ф. Иванченко. // Вестн. оториноларинг. – 1998. – № 1. – С. 46–47.

5. Чумаков Ф. И. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита / Ф. И. Чумаков, Т. А. Рогачикова. // Вестн. оториноларинг . – 2002. – № 2. – С. 31–33.

6. Nielsen V. M. Topical treatment of Reinks oedema with belcomethason dipropionate (BDR) inhalation aerosol / V. M. Nielsen P. E. Hojeslet // Jurn. Laringol. Otol. Rhinol. – 1987. – Vol. 84. – P. 440.

CONSERVATIVE TREATMENT OF CHRONIC EDEMATO-POLYPOUS LARYNGITIS (REYNKE'S LARYNGITIS)

©N. P. Kovalyk, A. P. Kovalyk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In 56 patients with chronic edemato - polypous laryngitis there was conducted the conservative treatment after the developed method (desensibilisation therapy and electrophoresis with diprospan on a larynx 2 times per day during 6 days). The method was effective for patients with I and II degree of distribution of polyps, at the III degree – surgical treatment is recommended.

KEY WORDS: Reynke's laryngitis, diprospan.

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 ".rtf" та word.

Рисунки слід готувати у форматах "jpg" або "tiff", надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файла 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 (СІ) 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 – 31 грн за 1800 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 31252273210444 в ГУДКУ в Тернопільській обл.,

МФО 838012

"**За друкування статті".**