

*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

**1(16)/2012**

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Бабінець Л. С.  
Відповідальний секретар – Андріішин О. П.

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

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М. А. (Тернопіль)  
Андрейчин С. М. (Тернопіль)  
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)  
Пасечко 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 ПР № 16983-5753 від 29.06.2010 р.

Журнал “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” включено до переліку наукових фахових видань ВАК України. Протокол № 1-05/3 від 14.04.2010 р. (медичні науки, біологічні науки, фармацевтичні науки)

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 № 11 від 24.04.2012 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	Л. С. Бабінець
Комп'ютерна верстка	С. В. Левченко
Оформлення обкладинки	П. С. Кушик

Підписано до друку 25.04.2012. Формат 60×84/8.  
Гарнітура Pragmatica.  
Друк офсетний. Ум. др. арк. 24,18. Обл.-вид. арк. 24,38.  
Наклад 600. Зам. № 106.

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

---

Шановні колеги!

12 квітня 1957 року у Тернополі було створено державний медичний інститут. Нині цей навчальний заклад, статус якого за цей час зріс до університетського рівня, святкує своє 55-річчя.

Vivat, Academia, наш рідний Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Vivat, professores!

З нагоди цього знаменного ювілею редакційна колегія журналу «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» вітає своїх авторів.

Дякуємо за копітку та натхненну працю, результати якої ми висвітлюємо на сторінках нашого часопису.

Бажаємо вам успішної роботи на науковій ниві, успіхів, оптимізму, подальших здобутків у дослідницькій діяльності.

Редакційна колегія

## ЗМІСТ

О. П. Андрійшин, С. І. Бойцанюк МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ O. Andriyishyn, S. Boytsanyuk MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE SALIVARY GLAND IN THE BURN DISEASE .....	9
Р. Я. Боднар, Л. П. Боднар, М. А. Сиваківський ГІПОКОАГУЛЯТИВНИЙ ЕФЕКТ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ З КАНДЕСАРТАНОМ І ВОБЕНЗИМОМ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА, АСОЦІЙОВАНОМУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ R. Ya. Bodnar, L. P. Bodnar, M. A. Syvakivskiy HYPOCOAGULATIVE EFFECT OF COMBAINED TREATMENT WITH CANDESARTAN AND WOBENZIME OF MYOCARDIAL INFARCTION, ASSOCIATED WITH HYPERURICEMIA .....	12
Я. Я. Боднар, О. М. Олешчук, Т. В. Дацко, О. О. Шевчук, Ю. М. Орел, А. З. Миколенко МОДУЛЯЦІЯ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ПЕЧІНКИ Ya. Ya. Bodnar, O. M. Oleshchuk, T. V. Datsko, O. O. Shevchuk, Yu. M. Orel, A. Z. Mykolenko PROTECTIVE EFFECT OF NITRIC OXIDE AT LIVER ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY .....	15
П. О. Ваврух, Я. Я. Боднар ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДІОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОСТАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ P. O. Vavruk, Ya. Ya. Bodnar HISTOSTEREOMETRYC CHARACTERISTICS OF MYOCARDIOPATHY INDUCED CYTOSTATIC MEDICINE .....	20
Н. М. Волкова ЕФЕКТИВНІСТЬ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ КРОВООБІГУ У МЕТЕОЧУТЛИВИХ ОСІБ N. M. Volkova EFFICIENCY OF AUTONOMIC REGULATION OF CIRCULATION IN HIGH SENSITIVE TO ADVERSE WEATHER PEOPLE .....	23
Н. В. Волотовська, А. А. Гудима ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЦИТОЛІЗУ ПІД ВПЛИВОМ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ N. V. Volotovska, A. A. Hudyma FEATURES OF REACTION OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION, ENDOGENOUS INTOXICATION AND CYTOLYSIS UNDER ACTION OF TRAUMA OF DIFFERENT DEGREE OF SEVERITY .....	29
Г. Г. Габор, Ю. М. Орел МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ НОВОНАРОДЖЕНИХ H. H. Habor, Yu. M. Orel MORPHOMETRIC INDICES OF LIVER DAMAGE IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME .....	34
В. Ю. Гарбузова, Ю. О. Атаман, Є. І. Дубовик, А. О. Бороденко, О. В. Атаман АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ V. Yu. Harbuzova, Yu. O. Ataman, Ye. I. Dubovyk, A. O. Borodenko, O. V. Ataman ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN G-7A POLYMORPHISM OF MATRIX GLA-PROTEIN GENE AND ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN INDIVIDUALS WITH NORMAL AND HIGH ARTERIAL BLOOD PRESSURE .....	37
П. О. Герасимчук, А. В. Чорномидз, П. В. Кісіль ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КІНЦІВОК МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ ДОПЛЕРІВСЬКОЇ ФЛОУРОМЕТРІЇ P. O. Herasymchuk, A. V. Chornomydz, P. V. Kysil COMPARATIVE EVALUATION OF CHARACTERISTICS OF THE LIMBS MICROCIRCULATION BY THE METHOD OF LASER DOPPLER FLOWMETRY .....	40
В. В. Гладишев, А. В. Курінний, О. І. Скаковська, Н. Л. Количева ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ ФОСФАТУ У ІНСТИЛЯЦІЙНИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ V. V. Hladyshchuk, A. V. Kurinnyi, O. I. Skakovska, N. L. Kolycheva SUBSTANTIATION OF OPTIMUM CONCENTRATION OF POLYHEXAMETHYLENGLUANIDINE PHOSPHATE IN INSTILLATIONS THE PHARMACOTHERAPEUTIC MEANS FOR THERAPY OF THE PYOINFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA .....	44
М. С. Гнатюк, П. А. Гасюк УЛЬТРАСТРУКТУРА КУТИКУЛИ ТА ПІДЛЕГЛИХ ДО НЕЇ ЕМАЛЕВИХ ПРИЗМ КОРОНКИ ЗУБА M. S. Hnatiuk, P. A. Hasiuk ULTRASTRUCTURE OF CUTICLE AND SUBORDINATES TO IT PRISMAL ENAMEL CROWN .....	49
А. Є. Демкович АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ОДОНТОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ A. Ye. Demkovych OXYGEN ACTIVE FORMS IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND COURSE OF INFLAMMATORY PROCESS ODONTOGENIC GENESIS .....	51
І. О. Дудар, В. Є. Дріянська, О. В. Буштинська РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ I. O. Dudar, V. Ye. Driyanska, O. V. Bushtynska THE LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN HAEMODIALYSIS PATIENTS WITH THE RESTLESS LEGS SYNDROME .....	55
Р. Я. Іскра АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ ВАГІТНИХ САМОК ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЦИТРАТУ НАНОХРОМУ R. Ya. Iskra ACTIVITY OF ENZYMES OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND GLUTATHIONE SYSTEM IN BLOOD OF PREGNANT FEMALE RATS UNDER THE ACTION OF CITRATE NANOHROMIUM .....	59
Л. Я. Ковальчук, П. Я. Боднар РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ ХРОНІЧНІЙ КРИТИЧНІЙ ІШЕМІЇ L. Ya. Kovalchuk, P. Ya. Bodnar REMODELATION OF ARTERIES OF LOWER LIMBS AT CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA .....	62

<i>М. Т. Ковальчук</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ПЕРЕБІГУ РОЗАЦЕА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНИМИ ЛЯМБЛІОЗОМ ТА ДЕМОДЕКОЗОМ <i>M. T. Kovalchuk</i> FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND THE COURSE OF ROSACEA IN PATIENTS WITH CONCOMITANT LAMBLIOSIS AND DEMODECOSIS .....	65
<i>Д. В. Козак</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ <i>D. V. Kozak</i> DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN THE CONDITIONS OF POLYTRAUMA .....	69
<i>І. Я. Криницька</i> РОЛЬ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ У РОЗВИТКУ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ <i>I. Ya. Krynytska</i> THE ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME .....	72
<i>О. М. Креховська-Лепявко, А. А. Гудима</i> ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АМІНОКИСЛОТ L-ОРНІТИНУ ТА L-АРГІНІНУ НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ПЕЧІНЦІ ТА КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ <i>O. M. Krekhovska-Lepiavko, A. A. Hudyma</i> THE PECULIARITIES OF L-ORNITINE AND L-ARGININE ACTIONS ON LIPID PEROXIDATION STATUS AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF BLOOD AND LIVER TISSUE IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS .....	77
<i>Я. М. Кіцак</i> ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ЗМІН ТОНКО-ТОВСТОКИШКОВОГО ПЕРЕХОДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ <i>Ya. M. Kitsak</i> DYNAMICS OF MORPHOMETRIC CHANGES OF ILEOCECAL TRANSITION AT EXPERIMENTAL MECHANICAL JAUNDICE .....	80
<i>О. В. Лотоцька</i> МІНЕРАЛЬНИЙ ОБМІН В ОРГАНІЗМІ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН ПРИ ВЖИВАННІ ПИТНОЇ ВОДИ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ФОСФОРУ <i>O. V. Lototska</i> MINERAL METABOLISM IN ORGANISM OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT THE USE OF DRINKING WATER WITH DIFFERENT CONCENTRATION OF PHOSPHORUS .....	84
<i>М. І. Марущак</i> ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ .....	87
<i>М. І. Marushchak</i> THE HISTOLOGICAL CHANGES OF LUNG TISSUE IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY IN DYNAMICS .....	87
<i>С. М. Маслій</i> ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ В ДИНАМІЦІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ РУТИННОМУ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНИХ КЛІНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ ЛІКУВАННЯ <i>S. M. Masliy</i> DYNAMICS OF CLINICAL, LABORATORY, MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF HEART IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF ATRIAL FIBRILLATION IN THE DYNAMIC OBSERVATION DURING ROUTINE USE OF STANDARD CLINICAL TREATMENT PROTOCOLS .....	91
<i>В. М. Мерецький</i> ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ТКАНИНАХ НИРКИ ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ <i>V. M. Meretskyi</i> PECULIARITIES OF FREE-RADICAL LIPID OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN RENAL AND LIVER TISSUE IN THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS .....	96
<i>А. З. Миколенко, Ю. І. Бутницький, Ю. М. Орел</i> СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ДІТЕЙ ПРИ НР-АСОЦІЙОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ <i>A. Z. Mykolenko, Yu. I. Butnytskyi, Yu. M. Orel</i> STRUCTURAL FEATURES OF GASTRIC MUCOSA IN CHILDREN WITH HP-ASSOCIATED CHRONIC GASTRODUODENITIS .....	99
<i>Ю. І. Мисула</i> ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ <i>Yu. I. Mysula</i> CLINICAL FEATURES OF COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA .....	101
<i>Ю. В. Монайкіна, О. О. Тарханова, С. О. Васюк, Фаді Ал Зедан</i> ЗАСТОСУВАННЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ВМІСТУ АМЛОДИПІНУ У М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ <i>Yu. V. Monaykina, O. O. Tarkhanova, S. O. Vasiuk, Fadi Al Zedan</i> APPLICATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRY FOR ESTABLISHMENT OF MAINTENANCE OF AMLODIPINE IN SOFT MEDICINAL FORM .....	104
<i>В. Д. Орлова, О. А. Хренов</i> ВПЛИВ ТРИВАЛОГО СТАЖУ ТЮЮНОПАЛІННЯ НА LPS-ІНДУКОВАНИЙ СИНТЕЗ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ TNF- $\alpha$ І IL-1 $\beta$ МОНОНУКЛЕАРНИМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ <i>V. D. Orlova, A. A. Hrenov</i> LONG-TERM EXPERIENCE OF TOBACCO SMOKING INFLUENCE ON LPS-INDUCED SYNTHESIS OF TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 CYTOKINES BY MONONUCLEAR LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY AND CHRONIC HEART INSUFFICIENCY .....	108
<i>В. О. Полясний</i> ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІАЗЕПАМУ ТА КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ НА ПРОЯВИ ФАРМАКОЛОГІЧНО РЕЗИСТЕНТНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ <i>V. O. Polyasnyi</i> THE INFLUENCE OF COMBINED USAGE OF DIAZEPAM AND KETOGENIC DIET UPON PHARMACOLOGICALLY RESISTANT SEIZURE SYNDROME MANIFESTATIONS .....	111

О. Г. Попадинець МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ У ВІДПОВІДЬ НА ГОСТРУ ПОВНУ ЗАТРИМКУ ВІДТОКУ СЕЧІ	
О. Н. Popadynets MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN URINARY BLADDER WALL RATS OF DIFFERENT AGE IN RESPONSE TO ACUTE FULL RETENTION OF URINE OUTFLOW .....	114
І. О. Рогачов, В. В. Гладишев, Г. П. Лисянська, І. Л. Кечін ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ НІМОДИПІНУ З РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ	
І. О. Rohachov, V. V. Hladyshev, H. P. Lysianska I. L. Kechin STUDYING THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACTANTS ON RELEASE OF NIMODIPIN FROM RECTAL SUPPOSITORIES.....	117
А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов, С. І. Мазурець ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ БРУНЬОК ТОПОЛІ ЛАВРОЛИСТОЇ ТА ТОПОЛІ БЕРЛІНСЬКОЇ А. М. Rudnyk, V. M. Kovalyov, N. V. Borodina, S. I. Mazurets GAS CHROMATOGRAPHY/MASS SPECTROMETRY RESEARCH OF ESSENTIAL OIL OF BUBS OF POPULUS LAURIFOLIA L. AND POPULUS BEROLINENSIS DIPP. ....	120
Г. С. Сатурська СУЧАСНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МОДЕЛЮВАННЯ ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ У ЩУРІВ H. S. Saturska MODERN PATHOPHYSIOLOGIC ASPECTS OF MODELING OF DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS IN RATS .....	124
М. Р. Хара, С. О. Росоловська, О. П. Андрійшин ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПАРОДОНТА ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ M. R. Khara, S. O. Rosolovska, O. P. Andriyishyn PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES IN THE MUCOUS MEMBRANE OF PARADONT OF WHITE RAT FEMALES AFTER THE PROCESS OF GONADECTOMY HORMONE REPLACEMENT THERAPY .....	127
М. Р. Хара, К. Є. Юрїїв ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ NO НА АКТИВНІСТЬ ПОЛ ТА АОС В СЕРЦІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ ДІЇ ТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ M. R. Khara, K. Ye. Yuriyiv THE INFLUENCE OF MODULATORS OF SYNTHESIS NO ON THE ACTIVITY POL AND AOX IN RATS' HEART OF DIFFERENT SEX AT THE ACTION OF TOXIC DOSE OF ADRENALINE .....	131
В. І. Черній, А. В. Сидоренко, К. В. Назаренко, В. С. Костенко, А. С. Сверстюк АДАПТАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ V. I. Cherniy, A. V. Sydorenko, K. V. Nazarenko, V. S. Kostenko, A. S. Sverstyuk ADAPTATION PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL SYSTEMS OF THE PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA OF THE VARYING SEVERITY DEGREE .....	135
С. І. Шкробот, О. П. Венгер, О. Є. Смашна, Ю. І. Мисула, Я. М. Несторович ПАРАНОЇДНА ШИЗОФРЕНІЯ З КАРДІОЛОГІЧНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ: АСПЕКТИ СИНДРОМОПЛАСТИКИ, ДИНАМІКИ ТА ТЕРАПІЇ S. I. Shkrobot, O. P. Venher, O. Ye. Smashna, Yu. I. Mysula, Ya. M. Nestorovich PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH CARDIOLOGIC COMORBIDITY: ASPECTS OF SYNDROMOPLASTIC, DYNAMIC AND THERAPY .....	141
С. І. Шкробот, М. С. Мисула ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ПІВКУЛЬНИЙ ІНСУЛЬТ S. I. Shkrobot, M. S. Mysula THE PARAMETER PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS OF PATIENTS WHO SUFFERED ISCHEMIC HEMISPHERE STROKE .....	145
Н. В. Бегош ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ПІД ВПЛИВОМ ЗОРОВИХ НАВАНТАЖЕНЬ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ N. V. Behosh CHANGES IN THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN IN YOUNG PEOPLE UNDER VISUAL LOAD AT THE COMPUTER .....	148
В. М. Творко ДОПИТАННЯ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ V. M. Tvorko THE ISSUE OF SECONDARY OSTEOPOROSIS AT PEPTIC ULCER .....	152
А. М. Григоренко КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРАДІОЛУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ВАРИКОЗНОМУ РОЗШИРЕННІ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК A. M. Gryhorenko THE CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF INDICATORS OF RECEPTOR FOR EXPRESSION OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE FOR VARICOSE PELVIC VEINS IN WOMEN .....	154
І. В. Пилипко СТАН СУДИННОГО РУСЛА ТА ПАРЕНХІМИ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ I. V. Pylypko STATE OF GONADS' VASCULAR CHANNEL AND PARENCHYMA AT SIMULATION PORTAL HYPERTENSION IN RATS .....	158
А. О. Голяченко ВІДНОВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ A. O. Holiyachenko RESTORATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH PATHOLOGY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM .....	164

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЗА УМОВ ДІЇ НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ» 10-11 листопада 2011 р.**

<i>В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець, М. П. Залецький</i> ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВГО СТАТУСУ ПРИ ГОСТРОМУ АПЕНДИЦИТІ .....	168
<i>Л. Л. Алієв, В. З. Харченко, А. В. Кубишкін</i> ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА СИСТЕМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ РЕПЕРФУЗІЙНОГО СИНДРОМУ, ОБТЯЖЕНОГО РАДІАЦІЙНИМ УРАЖЕННЯМ .....	168
<i>Л. І. Антоненко, Л. Л. Аршиннікова</i> ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ВІДТВОРЕННЯ ЕЛЕКТРОСУДОМНОГО ШОКУ (ЕСШ) .....	169
<i>Л. Л. Аршиннікова, Л. І. Антоненко</i> МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗА СУДОМНОГО СИНДРОМУ .....	170
<i>О. В. Атаман, В. Ю. Гарбузова, Є. І. Дубовик</i> ВИВЧЕННЯ ЧАСТОТИ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ПРОМОТОРУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ (MGP) У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ (ГКС) В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ .....	170
<i>О. Л. Апихтіна, А. В. Коцюруба, Ю. П. Коржач, Л. М. Сокурєнко, Т. Р. Скибінська</i> ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ПАТОГЕНЕЗІ ДІЇ СВИНЦЮ .....	171
<i>М. Л. Байда</i> ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У БРОНХАХ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ .....	172
<i>С. Н. Вадзюк, А. Л. Каграманян, І. Я. Папінко, І. Б. Паньків</i> РЕГУЛЯТОРНІ І ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У МОЛОДИХ ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ В УМОВАХ ПОГОДИ РІЗНОГО ТИПУ .....	173
<i>С. Н. Вадзюк, Б. О. Паласюк, О. І. Паласюк</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ТА СТАНОМ ПАРОДОНТА У ШКОЛЯРІВ .....	173
<i>В. Ю. Гарбузова, О. А. Обухова, О. І. Матлай</i> ДОСЛІДЖЕННЯ THR83® ALA ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ (MGP) У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ .....	174
<i>Т. І. Гаргула, М. С. Гнатюк</i> ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ТА ДІЇ НА ОРГАНІЗМ СОЛЕЙ КАДМІЮ .....	175
<i>М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Слабий</i> ІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ЛЕГЕНЕВОМУ СЕРЦІ .....	176
<i>Л. М. Головатюк</i> ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ .....	176
<i>І. В. Губар, А. С. Поночовна</i> ВИВЧЕННЯ ВАЗОТОКСИЧНОЇ ДІЇ НИЗЬКИХ ДОЗ СВИНЦЮ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ .....	177
<i>О. В. Денефіль, О. М. Васильців</i> СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА У ТВАРИН .....	178
<i>Ю. А. Єрмола</i> ПОРУШЕННЯ СТАНУ ПРОТЕІНАЗ-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ .....	179
<i>Г. О. Жукова</i> РЕАКЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕПЕРФУЗІЙНОГО СИНДРОМУ, УСКЛАДНЕНОГО КРОВОВТРАТОЮ .....	179
<i>Л. М. Заяць, І. П. Кліщ</i> РОЛЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ЛЕГЕНЕВОГО УШКОДЖЕННЯ .....	180
<i>Л. М. Заяць, В. В. Черкасова</i> СТАН КЛІТИННИХ КОМПОНЕНТІВ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ L-АРГІНІН-ІНДУКОВАНОМУ ПАНКРЕАТИТІ .....	181
<i>К. Б. Ківежді, Ю. М. Савка, В. В. Бернарда, О. Ю. Райко</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТИПУ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АВТОНОМНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВИКОНАННІ РОЗУМОВИХ ТА ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У СТУДЕНТІВ МОЛОДШИХ КУРСІВ .....	182
<i>Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, О. А. Якимчук</i> РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНИХ КІНЦІВОК З ВИКОРИСТАННЯМ ЛЕЙКАФЕРЕЗУ .....	182
<i>І. Б. Кремінська, Л. М. Заяць</i> ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ ТА ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА РОЗВИТОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ .....	183
<i>В. І. Кривенко, М. Ю. Колесник, Я. Ю. Різник</i> СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ .....	184
<i>С. О. Коноваленко</i> МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ЗМІН КАРДІОМІОЦИТІВ ЧАСТИН СЕРЦЯ .....	184
<i>М. І. Кліщ</i> СТАН ПСИХОМОТОРНИХ ФУНКЦІЙ ШКОЛЯРІВ МОЛОДШОГО ВІКУ З НЕЙРОСЕНСОРНОЮ ПРИГЛУХУВАТІСТЮ .....	185
<i>Б. М. Кіщук, Л. М. Заяць</i> СТАН СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І ТИПУ .....	186

<i>В. О. Костенко, Н. В. Соловйова, Т. Г. Діхтенко, О. А. Левченко, Л. І. Ляшенко, Б. В. Сорокін, О. А. Стасюк, Б. О. Шаталін</i> NF- $\kappa$ B-ОПОСЕРЕДКОВАНІ ЕФЕКТИ NO-СИНТАЗ У ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ НАДЛИШКОВОМУ УТВОРЕННІ ОКСИДУ АЗОТУ .....	186
<i>Т. В. Куцунь, Л. М. Заяць</i> МІКРОЦІРКУЛЯТОРНІ ЗМІНИ В ҐЕНЕЗІ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ .....	187
<i>М. О. Левків</i> ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА АСИМЕТРІЇ СУДИННОГО РУСЛА .....	188
<i>Л. Ю. Литовченко</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ПРОНИКНОСТІ БІОЛОГІЧНИХ БАР'ЄРІВ КИШКИ ДЛЯ ЕНДОГЕННИХ НАТИВНИХ ГЛОБУЛІНІВ ЗА УМОВ ПОРУШЕННЯ СИМПАТИЧНОЇ ТА ПАРАСИМПАТИЧНОЇ ІННЕРВАЦІЇ .....	188
<i>Ю. В. Ломакіна, С. В. Скоропляс, В. П. Пішак</i> ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА: ФІЛОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХРЕБЕТНИХ .....	189
<i>У. Д. Матоліч, Л. Є. Лаповець</i> ДИНАМІКА ВМІСТУ IL-1 $\beta$ В СЛІНІ ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНІ ПЕРЕЛОМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ .....	190
<i>С. І. Нестерук</i> АКТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКА ПОШКОДЖЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ В КРОВІ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ .....	190
<i>Л. О. Пацкань</i> СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОГО УВЕДЕННЯ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ НАТРІЮ НІТРИТУ .....	191
<i>Х. В. Погорецька</i> СТАН ФЕРМЕНТНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ .....	192
<i>К. А. Посохова, О. М. Олещук</i> ФАРМАКОНАГЛЯД ЯК ДЕРЖАВНА СИСТЕМА МОНІТОРИНГУ БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ .....	192
<i>К. А. Посохова, В. В. Черняшова</i> ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ І АМІНОГУАНІДИНУ НА СТАН НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ .....	193
<i>А. М. Пришляк, М. С. Гнатюк</i> ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СТІНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ .....	193
<i>М. М. Регада</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ КАТАЛАЗИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ .....	194
<i>Р. М. Савчук, Л. М. Заяць</i> СТАН АЛЬВЕОЛЯРНИХ МАКРОФАГІВ ПРИ ДІЇ АЕРОПОЛЮТАНТІВ .....	195
<i>С. Б. Семененко</i> СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ .....	195
<i>А. О. Скрут</i> АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ .....	196
<i>О. В. Ткачук</i> ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ТИМОЦИТІВ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, ОБТЯЖЕНИМ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРFUЗИЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ .....	197
<i>Н. Я. Ульяницька</i> ЗМІНИ ДЕЯКИХ ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ЕМЕТРОПІЧНОЮ РЕФРАКЦІЄЮ ПРИ РОБОТІ ЗА ПЕРСОНАЛЬНИМ КОМП'ЮТЕРОМ .....	197
<i>І. І. Фомочкіна, А. В. Кубишкін</i> ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ТА ШОКУ .....	198
<i>М. Р. Хара, В. А. Гаврицьо</i> СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ЧУТЛИВОСТІ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПЕРТИРЕОЗІ .....	199
<i>М. Р. Хара, О. В. Кузів, К. Є. Юр'їв, В. Є. Пелих</i> СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ТВАРИН ПРИ ЙОГО АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ НА ТЛІ L-АРГІНІНУ .....	199
<i>М. Р. Хара, В. М. Михайлик</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМУ СЕРЦЯ ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ .....	201
<i>М. Р. Хара, С. О. Росоловська</i> ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ...	202
<i>М. Р. Хара, Р. С. Усинський</i> ЗМІНА ВМІСТУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В СЕРЦІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В УМОВАХ БЛОКАДИ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ГЛІБЕНКЛАМІДОМ .....	202
<i>Я. В. Хижня</i> ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ СУДИННОЇ СТІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ D-ВІТАМІННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ .....	203
<i>О. Г. Чака, Р. В. Янко</i> ВПЛИВ ДОЗОВАНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПЕРОКСІЇ НА ВМІСТ КОЛАГЕНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ .....	204
<i>О. М. Шевченко, Л. І. Коваленко</i> ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ НАТРІЮ НУКЛЕІНАТУ .....	205
<i>С. І. Шкробот, З. В. Салій</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ..	205



## Оригінальні дослідження

УДК 616.316-091.8-02:616-001.17

### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

© О. П. Андрієшин, С. І. Бойцанюк

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** В статті наведено результати гістологічного дослідження привушних слинних залоз експериментальних тварин при опіковій хворобі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** привушна слинна залоза, опікова хвороба.

**Вступ.** Опікова травма, незважаючи на багатовікову історію, як у теоретичному, так і в практичному аспекті залишається актуальною медичною, соціальною й економічною проблемою в усьому світі [1, 9, 14].

На відміну від інших видів травматичних ушкоджень, для опікової хвороби специфічним є те, що при первинному ураженні тільки шкіри вторинна патологія розвивається практично у всіх внутрішніх органах і системах організму [3, 5, 6, 12, 13].

Незважаючи на інтенсивні пошуки патоморфологів, до теперішнього часу немає загальноприйнятої точки зору на механізми змін в організмі у різні періоди розвитку опікової травми, а критерії адаптації органів та систем до впливу термічного фактора практично не вивчені [7, 10, 11].

**Метою дослідження** було вивчення морфологічних змін слинних залоз морських свинок у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження з вивчення впливу опікової травми на організм проведено на 21 статевозрілих морських свинках обох статей. Було проведено 3 серії експериментів, в яких використано 21 морську свинку, які були розділені на 2 групи: тварини з опіковою травмою та інтактні тварини (контрольна група). Тварин утримували на стандартному раціоні віварію [2, 4].

Термічну травму тваринам основної групи наносили під загальним ефірним наркозом водяною парою при температурі 96–97 °С на епільовану поверхню шкіри спини розміром 5x5 см протягом 60 секунд. За таких умов розвивались опіки IIIA – IIIB ступеня. Площа ураження становила 18–20 % поверхні тіла тварин.

Для вивчення гістологічних змін структурних компонентів привушних та підщелепних слинних залоз піддослідних тварин декапітували на 7, 14 добу (відповідно до стадій ранньої і пізньої ток-

семії). Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом методом швидкої декапітації. Проводили забір тканин для подальших досліджень. Їх фіксували в спирті та заливали у парафін. Препарати забарвлювали гематоксиліном–еозином та вивчали в світлооптичному мікроскопі ЛОМО Биолам И. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу за допомогою цифрової камери Vision CCD Camera і програми Inter Video WinDVR [8].

Усі проведені експериментальні дослідження відповідають вимогам норм біоетики згідно з Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Конвенції ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях від 18.03.1986 р. та Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986р.

**Результати й обговорення:** На 7 добу експерименту в привушній слинній залозі спостерігалися зміни структурних елементів кровоносного русла. Судини як паренхіми, так і строми залози були помірно розширені та повнокровні. В просвітах венул нерідко виявляли скупчення формених елементів крові. Периваскулярні простори були просвітлені, іноді клітини крові виявляли поза просвітом судин. Капсула залози суттєво не змінювалась, міжчасточкові перегородки та прошарки сполучної тканини між ацинусами були дещо просвітлені, з ознаками набряку. Секреторні відділи ацинусів мали неправильну овальну форму з хвилястими обрисами, порівняно з залозами інтактних тварин. Сероцити були виразно базofilними. Округлі ядра гландулоцитів зміщені з базального полюса клітин ближче до центру. Ядра міоепітеліальних клітин довкола структурних компонентів ацинусів мали овальну форму та нечітко вирізнялись в секреторних відділах та вставних протоках і краще були видимі в посмугованих протоках. Вставні протоки погано контурувались на фоні

інтенсивно базофільних секреторних відділів. Посмуговані протоки зберігали характерне оксифільне забарвлення, просвіти їх були дещо розширеними. Слід зазначити, що в епітеліоцитах цих проток часто ядра були розташовані на різній відстані від базальних мембран, що створювало вигляд псевдобагатошарового епітелію. І вставні, і посмуговані протоки ацинусів зустрічались в достатній кількості.

Внутрішньочасточкові вивідні протоки мали характерну будову (одношаровий призматичний епітелій та власна пластинка), просвіти їх були незначними. У міжчасточкових протоках виразних змін не було виявлено (рис. 1, 2).

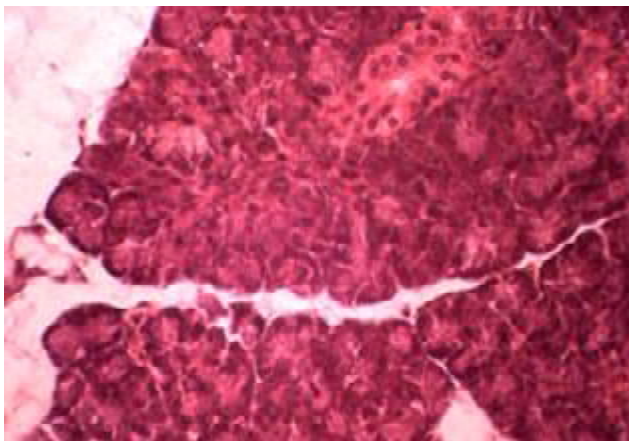


Рис. 1. Структура привушної залози морської свинки на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

Просвітлення сполучнотканинних елементів, виразна базофілія сероцитів. Посмугована протока із невпорядкованим розташуванням ядер епітеліоцитів.

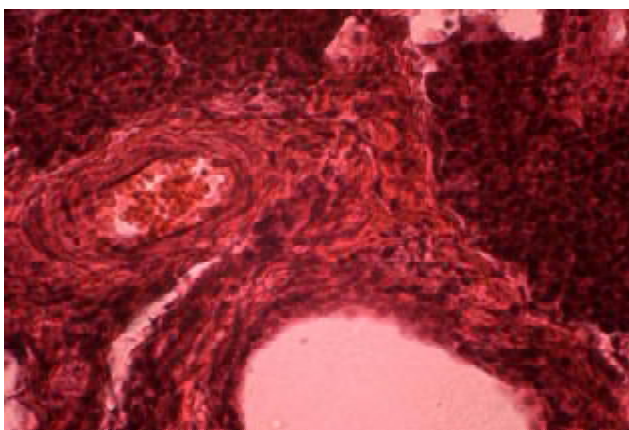


Рис. 2. Міжчасточкова перегородка привушної залози експериментальної тварини на 7 добу після опіку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400  
Виразне кровонаповнення судин, міжчасточкова вивідна протока.

В стадії септикотоксемії опікової хвороби, що відповідає 14 добі експерименту, наростали зміни в привушній залозі. Судини були менше кровона-

повнені, ознаки набряку в елементах строми зменшувались. Цитоплазма сероцитів забарвлювалась неоднорідно, містила дрібну зернистість, ядра були інтенсивно базофільними. Такими ж інтенсивно забарвленими були ядра міоепітеліальних клітин. Вставні протоки погано вирізнялись в паренхімі, проте і в їх цитоплазмі спостерігали дрібну зернистість. Цитоплазма клітин посмугованих проток була гомогенізованою, ядра клітин розташовувались в базальному полюсі клітин, що свідчило про зменшення інвагінацій цитолемми та порушення транспорту іонів через цитоплазму цих клітин.

В міжчасточкових септах виявляли достатньо оксифільних волокон, кровонаповнення судин було виразно меншим, ніж в попередній термін досліджу. Цитоплазма епітеліоцитів вивідних проток була менш базофільною, висота клітин порівняно з інтактною групою нижча (рис. 3, 4).

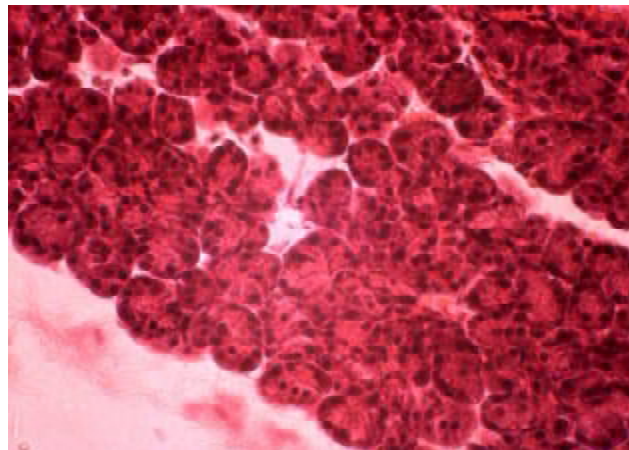


Рис. 3. Паренхіма привушної слинної залози морської свинки в стадії септикотоксемії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

Дрібна зернистість цитоплазми сероцитів. Волокнисті структури в міжчасточкових септах.

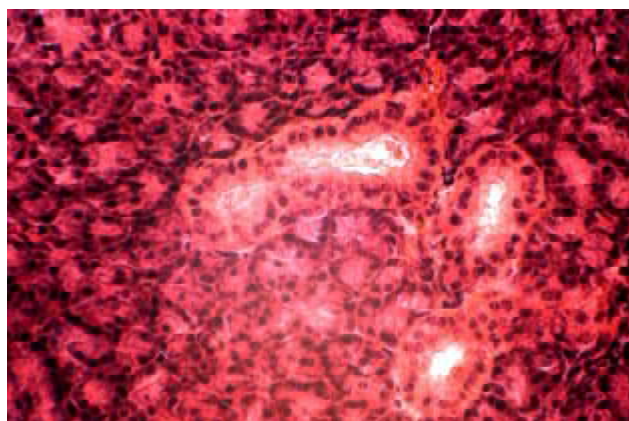


Рис. 4. Паренхіма привушної слинної залози морської свинки в стадії септикотоксемії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400

Гомогенізована цитоплазма клітин посмугованої протоки, відсутність базальної посмугованості, розширення її просвіту, оксифільний вміст у ньому.

**Висновки:**

1. На фоні розладів мікроциркуляції та гіповолемії на 7 добу після нанесення опікової травми паренхіматозні елементи привушної слинної залози експериментальних тварин мають ознаки порушення функціональної активності, які більше виражені у серозних ацинусах.

2. Виявлені зміни свідчать про наростання структурної перебудови слинних залоз на фоні

підвищення вмісту токсинів у крові піддослідних тварин на 14 добу експерименту, що відповідає стадії септикотоксемії. Характер змін відповідає явищу білкової дистрофії (або зернистої), що є більш вираженою в білоксинтезуючих клітинах серозних ацинусів та дещо меншою в мукоцитах та вивідних протоках досліджуваних залоз.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бігуняк В. В. Термічні ураження / В. В. Бігуняк, М. Ю. Повстяний. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. — 196 с.
2. Волкова О. В. Основы гистологии и гистологической техники / О. Волкова, Ю. Елецкий. — М. : Медицина, 1971. — 240 с.
3. Герасимова Л. И. Термические и радиационные ожоги / Л. И. Герасимова // Медицина, 2005. — 384 с.
4. Западнюк М. П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / М. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. — К. : Высшая школа, 1983. — 878 с.
5. Клячкин Л. М. Ожоговая болезнь (Клиника, патогенез, патологическая анатомия и лечение) / Л. М. Клячкин, В. М. Пинчук // Медицина, 1969. — 479 с.
6. Козинец Г. П. Ожоговая интоксикация. Дифференцированные подходы к детоксикационной терапии / Г. П. Козинец, С. В. Слесаренко, Б. С. Шейман // Ожоги. — 2003. — № 16–17. — С. 12–16.
7. Комбустиология: учебник / [Э. Я. Фисталь, Г. П. Козинец, Г. Е. Самойленко и др.]. Донецк, 2005. — 315 с.
8. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров // СпецЛит. — 2010. — 257 с.
9. Ожоговая травма / [С. В. Слесаренко, Г. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко, А. Н. Прокопенко] // Издательство : Днепропетровск, 2002. — 65 с.
10. Парамонов Б. А. Ожоги / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. — СПб. : Спец.лит., 2000. — 488 с.
11. Jones V-E. Toxic shock syndrome: causes in people with burn wounds / V-E. Jones // Wounds UK. — 2006. — № 4, Vol. 2. — P. 66–73.
12. Pham T.N. American Burn Association Practice Guidelines Burn Shock Resuscitation / T. N. Pham, L. C. Cancio, N. S. Gibran // Journal of Burn Care & Research. — 2008. — № 1, V. 29. — P. 257–266.
13. Prognostic scoring systems in burns: A review / N. N. Sheppard, S. Hemington-Gorse, O. P. Shelley [et al.] // Journal of Burn Care & Research. — 2011. — №8, Vol. 37. — P. 1288–1295.
14. Sheridan R. L. Burns / R. L. Sheridan // Crit Care Med. — 2002. — №3 (11 Suppl). — P. 20–34.

## **MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE SALIVARY GLAND IN THE BURN DISEASE**

**©O. Andriyishyn, S. Boytsanyuk**

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

**SUMMARY:** The article presents the results of histological examination of parotid salivary gland of experimental animals on burn disease.

**KEY WORDS:** parotid salivary gland, burn disease.

## ГІПОКОАГУЛЯТИВНИЙ ЕФЕКТ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ З КАНДЕСАРТАНОМ І ВОБЕНЗИМОМ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА, АСОЦІЙОВАНОМУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

©**Р. Я. Боднар, Л. П. Боднар, М. А. Сиваківський**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** У статті проаналізовано ефективність традиційної терапії у поєднанні з вобензимою або кандесартаном хворих на інфаркт міокарда, асоційований з гіперурикемією. Додатково призначені до стандартної терапії вобензим і кандесартан активізували фібринолітичну активність крові.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий інфаркт міокарда, сечова кислота, вобензим, кандесартан.

**Вступ.** Поширеність захворювання на інфаркт міокарда (ІМ) серед населення працездатного віку залишається досить великою. За даними багаточетрових досліджень [1] ІМ вважають мультиметаболічною хворобою, в патогенезі фатальних проявів якої важливе місце належить гіперурикемії (ГУ) [2]. Доведено, що сечова кислота (СК) здатна стимулювати перекисне окиснення ліпідів в цитомембранах, пригнічувати імунну резистентність та пошкоджувати ендотеліоцити, що, в свою чергу, призводить до атеротромбозу [3]. Оскільки ГУ є фактором ризику ішемічної хвороби серця [4, 5] і здатна модифікувати клінічну картину, постає питання концептуального підходу до пошуку нових методів лікування хворих на зазначену патологію.

Встановлено, що включення в базисне лікування в постінфарктному періоді вобензиму сприяє покращенню ліпідного і пуринового обміну та імунного статусу хворих [6], а застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II, окрім цього, спричиняє антигіпертензивний та антигіперурикемічний ефект. Проте нез'ясовані гемостазіологічні

аспекти дії вобензиму та кандесартану при ІМ, асоційованому з ГУ.

**Мета.** З'ясувати гемостазіологічні ефекти комбінованої терапії з вобензимою та кандесартаном при лікуванні хворих на ІМ, асоційований з ГУ.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено три групи пацієнтів з ІМ, асоційованим з ГУ (рівень СК становив  $0,60 \pm 0,02$  ммоль/л). Першу групу склали 24 хворих на ІМ, асоційований з ГУ, яким починаючи з 3 доби перебігу хвороби додатково до стандартної терапії призначали вобензим у добовій дозі 9 драже. В другу групу включено 24 хворих на ІМ з ГУ, яким додатково до стандартної терапії призначали кандесартан в дозі 4 мг на добу. Порівняння проведено з даними, отриманими у 21 хворого, лікованого стандартною терапією.

**Результати й обговорення.** Дані аналізу коагулограми (табл. 1) вказують, що у хворих на ІМ з ГУ до призначення комбінованої терапії, вобензиму або кандесартану спостерігається виражена фібриногенемія.

Таблиця 1. Динаміка змін показників гемокоагуляції у хворих на гострий ІМ, асоційований з ГУ, за умов комбінованого лікування ( $M \pm m$ )

Метод лікування	Періоди перебігу хвороби	Фібриноген, г/л	Час згортання крові, хв	Протромбін-новий індекс, %	Час рекальцифікації, с	Толерантність до гепарину, хв	Фібринолітична активність, хв
1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль Стандартна терапія (n=21)	найгостріший	$6,84 \pm 0,19$	$2,57 \pm 0,10$	$98,83 \pm 4,48$	$121,38 \pm 4,25$	$6,50 \pm 0,15$	$323,33 \pm 13,14$
	гострий	$6,03 \pm 0,18^{**}$	$4,76 \pm 0,12^{***}$	$91,49 \pm 3,71$	$103,38 \pm 3,63$	$8,85 \pm 0,22^{***}$	$409,05 \pm 14,01^{***}$
	підгострий	$4,56 \pm 0,18^{***}$	$5,86 \pm 0,13^{***}$	$84,86 \pm 3,12$	$96,67 \pm 3,12$	$9,80 \pm 0,33^{***}$	$547,05 \pm 22,99^{***}$
Комбінована терапія з кандесартаном (n=24)	найгостріший	$6,98 \pm 0,18$	$2,88 \pm 0,09$	$98,56 \pm 2,92$	$120,96 \pm 4,61$	$6,54 \pm 0,19$	$328,33 \pm 7,78$
	гострий	$5,28 \pm 0,16^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$4,21 \pm 0,09^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$90,37 \pm 2,18^{* \#}$	$106,00 \pm 4,18$	$8,72 \pm 0,20^{***}$	$469,17 \pm 11,57^{*** \wedge \wedge}$
	підгострий	$3,66 \pm 0,14^{*** \wedge \wedge \wedge}$	$6,33 \pm 0,14^{*** \wedge}$	$81,58 \pm 2,50^{*** \# \# \#}$	$93,96 \pm 3,31$	$10,42 \pm 0,31^{** *}$	$558,33 \pm 15,28^{***}$

1	2	3	4	5	6	7	8
Комбінована терапія з вобензимом (n=24)	найгостріший	6,90±0,18	2,71±0,06	98,452,38	120,43±4,22	6,57±0,16	348,24±10,83
	гострий	5,17± 0,16*** ^^ ###	5,62± 0,12*** ^^ ###	90,03±2,62 * #	106,29±3,91	9,49±0,39***	408,33± 10,91***
	підгострий	3,37± 0,12*** ^^ ###	6,76± 0,17*** ^^ ###	80,67± 2,15*** ###	82,05±2,57	10,63±0,42** *	550,00± 18,83***

Примітки: 1. Розбіжність із показниками до лікування (\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001).

2. Розбіжність із показниками контролю (^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^ p<0,001).

3. Розбіжність із показниками комбінованого лікування з вобензимом і кандесартаном (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001).

Показник її становив у пацієнтів 1-ї групи (6,90±0,18) г/л і в 2-й – (6,98±0,18) г/л, який в 2,24 і 2,67 рази перевищував відповідні дані здорових осіб (p<0,001), але не відрізнявся від даних контрольної групи.

У підгострій стадії перебігу ІМ, асоційованого з ГУ, під впливом комбінованої терапії із кандесартаном вміст фібриногену знизився, порівняно із вихідними даними на початку лікування, на 45,56 % (p<0,001). Водночас у пацієнтів 1-ї групи зазначена різниця становила 51,15 % (p<0,001) і 26,10 % (p<0,001).

Така динаміка хронометрії показників фібриногену дозволяє дійти висновку, що застосування обох методів комбінованого лікування хворих на ІМ з ГУ ефективно впливає на порушення гемокоагуляції.

Час згортання крові хворих 2-ї групи початково був скороченим аналогічно, як і в контрольній групі. В подальшому, під впливом лікування із застосуванням кандесартану, він подовжився і завдяки проведеній терапії цей показник збільшився у підгострій стадії перебігу хвороби на 8,02 % (p<0,05). Водночас зареєстровано і подовження часу згортання крові при застосуванні комбінованого методу лікування з вобензимом. Так, у гострій стадії величина цього показника перевищувала контрольні дані відповідної стадії перебігу хвороби на 18,06 (p<0,001), і в підгострій на 15,36 % (p<0,001). Таким чином, ефект застосування комбінованої терапії із кандесартаном і вобензимом полягає у подовженні часу згортання крові. Різниця між показниками наближення до відносної фізіологічної норми при першому і другому комбінованих методах лікування складала 7,12 % (p<0,05) на користь комбінованого методу лікування з вобензимом.

Протромбінний індекс крові хворих 2-ї групи у найгострішу стадію перебігу ІМ з ГУ становив

(98,56±2,92) %, що відповідало контрольним даним (p>0,05), але в підгострій стадії не досяг даних норми. Аналогічна хронометрія протромбінного індексу зафіксована у пацієнтів, які лікувалися комбінованою терапією із застосуванням вобензиму.

У підгостру стадію перебігу ГІМ показники часу рекальцифікації плазми крові знизилися лише у хворих 2-ї групи (p<0,001).

Про пригнічення фібриногенезу свідчили показники активації процесів фібринолізу. Фібринолітична активність плазми крові поступово наростала і в підгострій стадії перебігу ІМ з ГУ відхилялася від контрольних показників у 2-й групі на 43,03 % (p<0,001) і в 1-й – на 36,22 % (p<0,001), відповідно від даних групи, лікованих стандартною терапією, на 10,54 % і 16,08 % (p<0,05).

**Висновки.** Результати хронометрії коагулограми свідчать, що додаткове включення до стандартної терапії ІМ з ГУ кандесартану або вобензиму має гіпокоагулятивний ефект. При застосуванні зазначених комбінованих методів терапії вдається досягнути корекції гіперкоагуляційних змін: зменшення гіперфібриногенемії, часу рекальцифікації плазми крові, протромбінного індексу поряд із подовженням часу згортання крові і зростанням толерантності до гепарину. Додатково призначені до стандартної терапії вобензим і кандесартан активізували фібринолітичну активність крові. Проте тритижневий курс комбінованої терапії з вобензимом відрізнявся більш вираженим протизгортальним ефектом.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

У перспективі доцільним є вивчення ефективності комплексної терапії із застосуванням кандесартану та вобензиму у хворих на ГІМ, асоційований з ГЕУ у віддалений період перебігу хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Klein B. E., Klein R., Lee K. E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam // *Diabetes Care*. 2002. – Vol. 25, N 10. – P. 1790–1794.

2. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring trends and Determinants in Cardiovascular Disease / Liese A.D., Hense H.W., Lowel H. et al. // Epidemiology*. – 1999. Vol. 10, N 4. – P. 391–397.

3. Malonydialdehyde, uric acid and white cell count as markers of oxidative stress in acute myocardial infarction acute coronary insufficiency / Domanski L., Pietrzak-Nowacka M.,

Szmatloch E. et al. // *Pol. Merkurusz. Lek.* – 2001. – Vol. 11, N 62. – P. 121–124.

4. Alderman M. Uric acid in hypertension and cardiovascular disease // *Can. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 15, Suppl. F. – P. 20F–22F.

5. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / Bickel C., Rupprecht H. J., Blankenberg S., Ripping G. and others // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89, N 1. – P. 12–17.

6. Системна ензимотерапія. Теоретичні основи, досвід клінічного застосування / За ред. К. М. Веремеєнка, В. М. Коваленка. – К. : МОПІОН. 2000. – 320 с.

## **HYPOCOAGULATIVE EFFECT OF COMBAINED TREATMENT WITH CANDESARTAN AND WOBENZYME OF MYOCARDIAL INFARCTION, ASSOCIATED WITH HYPERURICEMIA**

©**R. Ya. Bodnar, L. P. Bodnar, M. A. Syvakivskyi**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The article analyses the effectiveness of traditional treatment combined with wobenzyme or candesartan in patients with myocardial infarction associated with hyperuricemia. Additional prescribing of wobenzyme or candesartan activated fibrinolytic activity of blood.

**KEY WORDS:** acute myocardial infarction, urinary acid, wobenzyme, candesartan.

## МОДУЛЯЦІЯ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ ПЕЧІНКИ

©Я. Я. Боднар, О. М. Олещук, Т. В. Дацко, О. О. Шевчук,  
Ю. М. Орел, А. З. Миколенко

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Ішемічно-реперфузійне ураження печінки виникає при відновленні кровотоку після тривалого періоду ішемії. Проведені дослідження показали, що оксид азоту відіграє провідну роль в пристосуванні до ішемії та проявляє цитопротекторну роль при ішемічно-реперфузійному ураженні печінки. Інгібування синтезу NO погіршує мофодифункціональний стан печінки, а застосування попередників синтезу NO зменшує прояви патологічного процесу в період реперфузії

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** печінка, ішемія-реперфузія, оксид азоту.

**Вступ.** Відомо, що при травмах, під час хірургічних втручань (при резекції, трансплантації печінки, при тимчасовому перетисканні гепатодуоденальної зв'язки), геморагічному, опіковому та інших шоківих станах може розвиватись ішемічне ураження печінки [1, 2]. Через деякий час кровопостачання в органі відновлюється за рахунок реперфузії. Цей феномен – ішемія-реперфузія (ІР) – патофізіологічно асоціюється з гострою реактивною відповіддю запального характеру, капілярною дисфункцією, гіперпродукцією вільних радикалів, котрі індують апоптоз, і призводить до тяжких ускладнень: відторгнення трансплантата, розвитку запальних процесів, некрозу гепатоцитів, що, в кінцевому результаті, визначає подальшу долю ураженого органа [3, 4]. Як центральний медіатор пристосування до ішемії Peralta et al. розглядають оксид азоту (NO) [5]. В тканинах NO утворюється під впливом ізоформ ферменту NO-синтази (NOS), які за характером індукції і дією поділяють на конститутивну (нейрональну – nNOS і ендотеліальну – eNOS) та індукційну (іNOS). Нещодавні дослідження показали наявність взаємозв'язку між рівнем NO та станом оксигенації [6] і мікроциркуляції у печінці [7]. Однак дискусія щодо цитотоксичної чи цитопротективної ролі NO продовжується, є повідомлення щодо можливості застосування інгібіторів NOS в умовах ішемії [8].

Таким чином, очевидним є важливе значення NO при ІР. Ми сподіваємося, що результати наших експериментальних досліджень зможуть сприяти формуванню фармакологічної стратегії щодо використання модюляторів синтезу NO з метою захисту від ішемічних ушкоджень. Разом з тим, механізм цього впливу при певних патологічних станах, в тому числі ІР, залишається до кінця не з'ясованим.

**Метою дослідження** було з'ясування ролі NO при ІР печінки.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження було проведено на базі лабораторії доклінічних досліджень лікарських засобів ТДМУ імені І. Я. Горбачевського. В експерименті використано

30 білих щурів-самців лінії Вістар вагою 220-300 г. Тварини перебували у віварії з контрольованим температурним режимом, на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води і 12-годинним циклом день-ніч. Робота з тваринами виконувалась згідно з Європейською конвенцією про гуманне ставлення до лабораторних тварин [9]. Тварин знеболювали тіопенталом натрію (50 мг/кг маси тіла інтраперитонеально (і.п.), хірургічне моделювання ІР проводили з дотриманням правил асептики. Проводили середню лапаротомію, відділяли печінку від діафрагми, виділяли орган. Ішемію медіальної та лівої латеральної часток печінки проводили шляхом перетискання судинного пучка, що містить порталну вену і гілки печінкової артерії, використовуючи атравматичний капілярний затискач [10]. Дана модель спричиняє розвиток ішемії лише лівої і серединних часток печінки (~70 % печінки), залишаючи кровопостачання правої і хвостової часток неушкодженим [11]. В кінці періоду ішемії судинний затискач був знятий і кровотік відновлювався (реперфузія). Операційне поле покривали стерильною серветкою, змоченою у фізіологічному розчині. Після закінчення експерименту забирали зразки крові та печінкової тканини. Тварин рандомізували на 5 груп по 6 тварин: 1 група – контрольна (несправжньооперовані тварини – лапаротомія); 2 група – ІР (ішемія серединної та лівої латеральної часток печінки на 45 хв, за якою слідував 2-годинний період реперфузії при кімнатній температурі); 3 група – ІР + LA (L-arginine 25 мг/кг і.п. повторно 3 дні перед ішемією, останній раз за 10 хв до ІР); група 4 – ІР+ L-NAME (10 мг/кг і.п., повторно 3 дні перед ішемією, останній раз за 10 хв до ІР), група 5 – ІР + аміногуанідин (10 мг/кг і.п., повторно 3 дні перед ішемією, останній раз за 10 хв до ІР).

У сироватці крові за допомогою стандартних наборів реактивів "Філісіт діагностика" (Україна) визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ). У сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів

метаболізму оксиду азоту  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$  [12, 13]. Про стан системи прооксиданти-антиоксиданти судили за вмістом у гомогенатах печінки ТБК-активних продуктів (ТБК) [14], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [15], відновленого глутатіону (GSH) [16], активності каталази (КАТ) [17], супероксиддисмутази (СОД) [18]. Всі отримані результати були оброблені методом варіаційної статистики, використовуючи t-критерій Стюдента (Microsoft Excel XP) та методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) за допомогою програми Origin 7.5 (OriginLab Corp., USA).

**Результати й обговорення.** Маркерами ураження печінки при ІР є показники активності ферментів, що виділяються в кров при руйнуванні гепатоцитів, такі як АлАТ та АсАТ. Тому зростання їх активності в 5,3 і 2,6 раза відповідно свідчить про розвиток цитолітичних процесів у печінці при її ІР ураженні. На ранній стадії реперфузії значно збільшується рівень продуктів ліпопероксидації та цитокінів, генерація яких відбувається в купферівських клітинах [19, 20, 21]. Через 2 год від початку реперфузії вміст ТБК-активних продуктів та ГПЛ в ураженому органі збільшився в 1,7 та 6,6 раза відповідно. Вільні кисневі радикали активно нейтралізуються такими ендogenousними антиоксидантами як СОД, каталаза. Тому вірогідне зниження їх активності та вмісту GSH при ІР веде до поглиблення патологічного процесу (табл. 1). Зниження протекторних властивостей при оксидативному стресі зумовлене, на думку Chang E. J. et al.

(2004), в значній мірі, пригніченням глутатіонсинтезувальної функції печінки [22]. Наші дослідження вказують на зменшення пулу відновленого глутатіону на 11 % при ІР. Відомо, що реактивні форми кисню та цитокіни (такі, як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-12, TNF $\alpha$ ) є потужними індукторами іNOS [23]. Гіперпродукція іNOS-залежного NO настає лише через 4–6 годин від початку реперфузії, що зумовлено затратою часу на процес транскрипції та синтезу ферменту. Тому в ранні періоди реперфузії синтез NO зумовлений eNOS, активність якої порушується при ішемії [24]. На 2 годину реперфузії рівень кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту – нітратів – вірогідно не змінюється, а нітритів знижувався на 52 % в порівнянні з контрольною групою тварин. Останнім часом з'явилися повідомлення про порушення біодоступності NO в ранні періоди реперфузії [25]. Передбачається, що NO має цитопротективний вплив на мікроциркуляцію, яка порушується в ранньому періоді реперфузії. Ступінь ураження при цьому залежить не від тривалості реперфузії, а від часу ішемії. У експериментах на щурах із застосуванням інгібітора NO синтази і контрольним тестом – сироваткової трансамінази – ця властивість NO була підтверджена [25].

Попереднє повторне введення попередника NO L-arginine сприяло покращанню функціонального стану печінки та пригніченню активності процесів ліпопероксидації. Активність ферментів цитолізу АлАТ, АсАТ була вірогідно нижчою, ніж за умов ураження (рис. 1). Рівень продуктів ПОЛ (ГПЛ

Таблиця 1. Показники функціонального стану печінки за введення L-arginine, L-NAME та аміногуанідину при ішемії-реперфузії (ІР) ( $M \pm m$ )

Серії дослідів	1 група-Контроль	2 група-ІР	3 група-ІР + LA	4 група-ІР + L-NAME	5 група-ІР + аміногуанідин
АлАТ, ммоль/(г·л)	0,44 $\pm$ 0,10	2,35 $\pm$ 0,15 p<0,001	1,10 $\pm$ 0,09 p <sub>1</sub> <0,001	3,25 $\pm$ 0,14 p <sub>1</sub> <0,001	2,77 $\pm$ 0,10 p <sub>1</sub> <0,05
АсАТ, ммоль/(г·л)	1,63 $\pm$ 0,12	4,27 $\pm$ 0,37 p<0,001	2,83 $\pm$ 0,20 p <sub>1</sub> <0,001	7,87 $\pm$ 0,15 p <sub>1</sub> <0,005	5,30 $\pm$ 0,15 p <sub>1</sub> >0,05
КАТ, мкат/г	4,47 $\pm$ 0,12	2,87 $\pm$ 0,27 p<0,0025	3,21 $\pm$ 0,2 p <sub>1</sub> <0,05	1,75 $\pm$ 0,07 p<0,05	2,05 $\pm$ 0,06 p <sub>1</sub> >0,05
СОД, ум.од/г	5,61 $\pm$ 0,25	2,16 $\pm$ 0,16 p<0,001	3,59 $\pm$ 0,08 p<0,05	1,35 $\pm$ 0,06 p <sub>1</sub> <0,05	1,60 $\pm$ 0,15 p <sub>1</sub> <0,05
ГПЛ, ум.од. /г	3,53 $\pm$ 0,29	6,10 $\pm$ 0,26 p<0,001	4,93 $\pm$ 0,18 p <sub>1</sub> <0,05	6,40 $\pm$ 0,27 p <sub>1</sub> >0,5	6,93 $\pm$ 0,22 p <sub>1</sub> =0,05
ТБК (печ.), ммоль/кг	3,04 $\pm$ 0,24	5,18 $\pm$ 0,33 p<0,002	3,66 $\pm$ 0,07 p <sub>1</sub> <0,005	6,73 $\pm$ 0,43 p <sub>1</sub> <0,05	6,36 $\pm$ 0,31 p <sub>1</sub> <0,05
GSH, ммоль/кг	4,07 $\pm$ 0,21	2,82 $\pm$ 0,18 p<0,005	3,84 $\pm$ 0,19 p <sub>1</sub> <0,01	2,12 $\pm$ 0,17 p <sub>1</sub> <0,05	2,77 $\pm$ 0,19 p <sub>1</sub> >0,02
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (сир.), мкмоль/л	1,62 $\pm$ 0,08	0,78 $\pm$ 0,06 p<0,001	2,84 $\pm$ 0,07 p <sub>1</sub> <0,002	0,43 $\pm$ 0,04 p <sub>1</sub> <0,002	0,57 $\pm$ 0,05 p <sub>1</sub> <0,05
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (сир.), мкмоль/л	10,18 $\pm$ 0,42	9,90 $\pm$ 0,46 p>0,05	13,04 $\pm$ 0,63 p <sub>1</sub> <0,01	8,65 $\pm$ 0,12 p <sub>1</sub> <0,05	8,74 $\pm$ 0,18 p <sub>1</sub> >0,05

Примітки. Достовірність:

1. p – відносно контролю;

2. p<sub>1</sub> – відносно ураження (ІР).



та ТБК) у печінці знижувався, порівняно з ІР. Рівень GSH зростав у 1,4 раза. Активність антиоксидантних ферментів KAT та СОД підвищувалася на 23 та 54 % (табл. 1). Рівень  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$  зростав відповідно в 3,0 та 1,3 раза.

Блокування синтезу NO при ішемічно-реперфузійному ураженні печінки вело до поглиблення патологічного процесу. За введення неселективного блокатора NOS L-NAME зростала активність АлАТ та АсАТ (на 38 % та 84 % відповідно, порівняно з групою ІР). Про активізацію процесів ПОЛ свідчить ще більше, порівняно з ІР, зростання вмісту у печінці ТБК та ГПЛ (в 1,3 та 1,2 раза відповідно). Вміст відновленого глутатіону, активність KAT та СОД у даній групі тварин вірогідно знижувалися (табл. 1), що вказує на наростання вільнорадикального окиснення та виснаження системи антиоксидантного захисту при пригніченні активності NOS. Рівень нітрит- та нітратаніону в сироватці крові при введенні блокатора синтезу NO зростав на 45 та 13 %, порівняно з ІР. Погіршення функціонального стану печінки при блокуванні синтезу NO під час ІР дозволяє зробити висновок про його протективну роль в період ранньої реперфузії.

При введенні аміногуанідину, який є селективним блокатором iNOS, ступінь ураження печінки був меншим, порівняно з тваринами, які отримували L-NAME: активність АлАТ та АсАТ була достовірно нижчою на 15 та 33 %, вміст ТБК у сироватці крові був нижчим на 10 %, а GSH – вищим на 32 % на тлі підвищення вмісту  $\text{NO}_3^-$  та  $\text{NO}_2^-$  у печінці на 139 та 56 % відповідно. Таким чином, підвищення вмісту NO асоціюється зі зменшенням ступеня ураження печінки.

Отримані нами результати біохімічних даних підтверджуються і морфологічною картиною.

При гістологічному дослідженні тканини печінки тварин при моделюванні ішемії та застосуванні L-NAME нами виявлено (рис. 1), що трабекулярна структура печінкової часточки була збереженою частково. Центральні вени були розширеними, проте не містили еритроцитів. Синусоїди були значно розширеними і вільними від еритроцитів в центролобулярних ділянках і звуженими та насиченими клітинними макрофагами в центральних та периферійних ділянках печінкової часточки. Портальні тракти були дещо розширеними, жовчні протоки портальних трактів звичайних розмірів, без ознак холестазу. В окремих ділянках зустрічались лімфогістіоцитарні інфільтрати навколо жовчних проток. Гепатоцити були збереженими лише в центролобулярних ділянках печінкової часточки (рис. 2). Клітини центральної та периферійної ділянки печінкової часточки мали блідоєозинофільну дрібнозернисту цитоплазму, відділену від оболонки клітини світлим обідком, та зміщене на периферію ядро (рис. 3). Зустрічалась велика кількість клітин із пікнотично зміненими ядрами та матово-склоподібні клітини із ознаками некрозу.

При моделюванні ішемії та застосуванні аміногуанідину (рис. 4) нами виявлено, що трабекулярна структура печінкової часточки була збереженою. Центральні вени були помірно розширеними і містили незначну кількість еритроцитів. В просвітах синусоїд спостерігались поодинокі макрофаги. В портальних трактах виявлялись окремі лімфо- і гістіоцити. При застосуванні аргініну гепатоцити були звичайної форми, цитоплазма їх дрібнозерниста, насичена глікогеном, про що свідчило сприймання тканиною барвників (рис. 3). Ядра великих розмірів, гіперхромні. Зустрічались

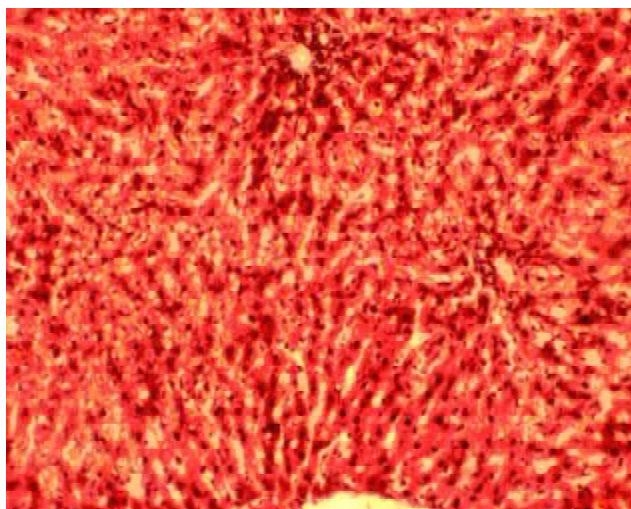


Рис. 1. Гістологічна структура печінки тварин при ішемії та застосуванні L-NAME. Забарвлення гематоксилином та еозином. X160.

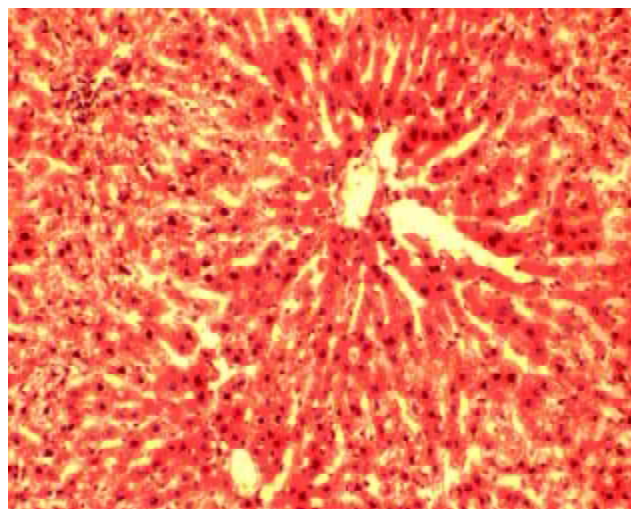


Рис. 2. Гістологічна структура печінки тварин при ішемії та застосуванні L-NAME. Забарвлення гематоксилином та еозином. X160.

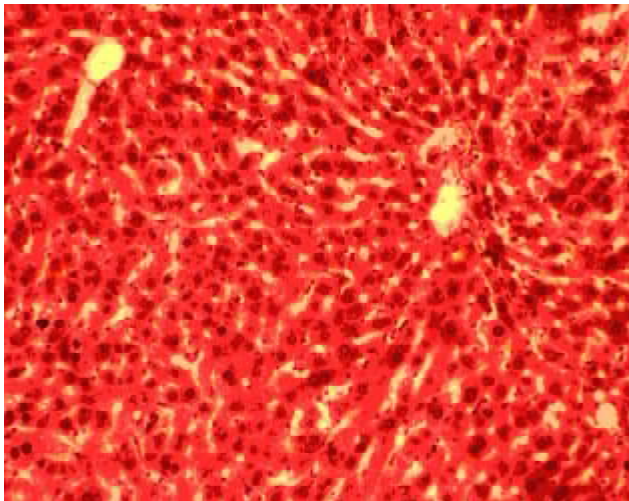


Рис. 3. Гістологічна структура печінки тварин при ішемії та застосуванні аміногуанідину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x160.

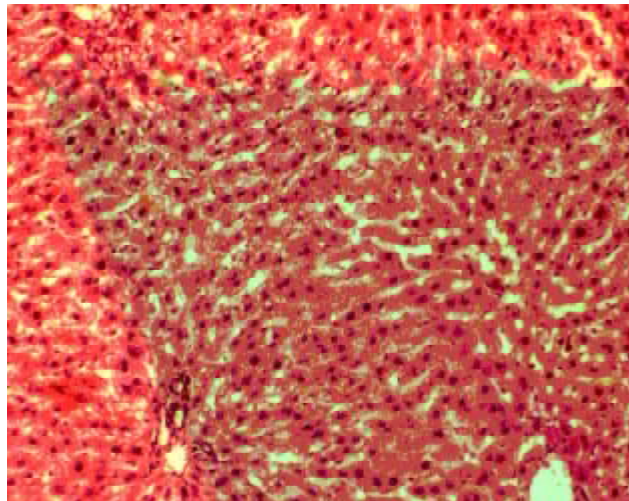


Рис. 4. Гістологічна структура печінки тварин при ішемії та застосуванні L-arginine. Забарвлення гематоксилином та еозином. x160.

поодинокі клітини із явищами гіаліново-крапельної дистрофії.

При гістологічному дослідженні тканини печінки тварин при моделюванні ішемії та застосуванні L-arginine нами виявлено (рис. 4), що трабекулярна структура печінкової часточки була збереженою. Центральні вени були розширеними, проте не містили еритроцитів. Синусоїди були також дещо розширеними і вільними від еритроцитів. Макрофагальна активність не проявлялась. Портальні тракти дещо розширені, жовчні протоки портальних трактів розширені, проте без ознак холестазу. При світлооптичному дослідженні центролобулярні гепатоцити були звичайної форми, цитоплазма насиченого кольору, містили чітко виражені ядра. Гепатоцити центральної часточки були представлені крупними клітинами з блідо-еозинофільною дрібнозернистою цитоплазмою,

яка була відділеною від оболонки клітини світлим обідком. Клітини периферійної часточки були з ознаками гіаліново-крапельної дистрофії.

#### **Висновки.**

1. Оксид азоту при ішемічно-реперфузійному ураженні проявляє цитопротекторну дію.

2. Попереднє введення попередників синтезу оксиду азоту сприяє зменшенню проявів ураження за умов ішемії-реперфузії печінки.

3. Блокування синтезу оксиду азоту призводить до порушення морфофункціонального стану печінки.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно провести зіставлення отриманих морфологічних даних з біохімічними параметрами функціонального стану печінки при ішемії-реперфузії та різних методах її корекції.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Shah V. Nitric oxide in Liver Transplantation: Pathobiology and Clinical Implication / V. Shah, S. P. Kamath // Liver Transplantation. – 2003. – Vol. 9, № 1. – P. 1–11.

2. Ярошенко И. Ф. Патогенез ишемии–реперфузии печени (обзор литературы) / И. Ф. Ярошенко, Т. Ю. Каланчина // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2006. – № 1. – С. 29–34.

3. Jaeschke H. Neutrophil and Kupffer cell–induced oxidant stress and ischemia–reperfusion injury in rat liver. / H. Jaeschke, A. Farhood // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 260. – P. 355–362.

4. Салей А. П. Роль оксида азота в регуляции гемодинамических показателей и метаболических функций печени / А. П. Салей, Г. А. Вашанов, М. Ю. Мещерякова // Вестник ВГУ, серия: химия. биология. Фармация. – 2009. – № 2. – С. 129–135.

5. The protective role of adenosine in inducing nitric oxide synthesis in rat liver ischemia preconditioning is mediated by activation of adenosine A2 receptors / C. Peralta, G. Hotter, D. Closa [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 126–132.

6. The relationship of hepatic tissue oxygenation with nitric oxide metabolism in ischemic preconditioning of the liver / R. S. Koti, W. Yang, A. G. McBride [et al.] // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1654–1656.

7. The effect of ischemic preconditioning on hepatic microcirculation and function in a rat model of ischemia reperfusion injury / R. S. Koti, W. Yang, M. R. Dashwood [et al.] // Liver Transpl. – 2002. – Vol. 8. – P. 1182–1191.

8. Effect of nitric oxide inhibition on rat liver ischemia reperfusion injury / A. Harmanc, N. Tuncel, T. Sarıcam [et al.] // Pathophysiology. – 2000. – Vol. 7 – P.183–188.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasburg. – 1986. – № 123. – 52 p.
10. Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів / С. М. Дроговоз, Ю. І. Губський, М. П. Скакун та ін. // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 334–351.
11. Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: evidence for a role for superoxide anion / A. Koo, H. Komatsu, G. Tao [et al.] // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 15. – P. 507–514.
12. Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. Davie, J. Glogowski [et al.] // *Analyt. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.
13. Кіселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І. О. Кіселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // *Лабораторна діагностика* – 2001. – № 3. – С. 43–45.
14. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело*. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
15. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лаб. дело*. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
16. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – № 82. – P. 70–77.
17. Метод определения активности каталазы / [М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др.] // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
18. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // *Лаб. дело*. – 1985. – № 11. – С. 678–684.
19. Cytokines, endotoxins, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes / D. A. Geller, A. K. Nussler, M. Di Silvio [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 90. – P. 522–526.
20. Teoh N. C. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection / N. C. Teoh, G. C. Farrell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 891–902.
21. Ярощенко И. Ф. Патогенез ишемии-реперфузии (обзор литературы) / И. Ф. Ярощенко, Т. Ю. Каланчина // *Бюл. Волгоградского Науч. центра РАМН*. – 2006. – № 1. – С. 29–34.
22. Effect of artificial cells on hepatic function after ischemia-reperfusion injury in liver / E. J. Chang, S. H. Lee, K. C. [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2004. – Vol. 36. – P. 1959–1961.
23. Role of nitric oxide in liver ischemia and reperfusion injury / [I. N. Hines, Sh. Kawachi, H. Harada et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2002. – V. 234/235 – P. 229–237.
24. Role of endothelins and nitric oxide in hepatic reperfusion injury in the rat / B. Pannen, F. Al-Adili, M. Bauer [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – № 27. – P. 755–764.
25. Беленічев І. Ф. Роль оксиду азоту в регулюванні фізіологічних функцій у нормі та при ішемічній патології / І. Ф. Беленічев, В. А. Дмитряков, О. О. Беляєва // *Військова медицина України* – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 48–52.

## PROTECTIVE EFFECT OF NITRIC OXIDE AT LIVER ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY

©Ya. Ya. Bodnar, O. M. Oleshchuk, T. V. Datsko, O.O. Shevchuk,  
Yu. M. Orel, A. Z. Mykolenko

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

SUMMARY. Ischemic-reperfusion liver injury occurs when blood flow is restored after prolonged ischemia. This study has demonstrated prominent role of nitric oxide in cytoprotective effect in case of ischemic-reperfusion injury of liver. NO inhibition enhanced liver injury, NO precursors aggravate hepatic injury during reperfusion.

KEY WORDS: liver, ischemic-reperfusion, nitric oxide.

## ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДІОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОСТАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© П. О. Ваврух, Я. Я. Боднар

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджені гістостереометричні показники міокарда лівого шлуночка щурів при хронічному внутрішньоочеревинному введенні циклофосфану. Тварин виводили з експерименту на 30, 60 і 90 добу. Встановлено, що при хронічній інтоксикації цитостатичним препаратом «Циклофосфан» в серці експериментальних тварин розвивається замісний фіброз із зривом компенсаторних процесів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА.** кардіоміопатія, цитостатична терапія, циклофосфан, міокард, гістостереометрія, щури.

**Вступ.** Антибіотики антрациклінового ряду (даунорубіцин, деторубіцин, доксорубіцин, рубідазон та ін.) належать до високоефективних антиканцерогенних препаратів при лікуванні хворих на гострі лейкомії, злоякісні лімфоми та рак. Серйозним недоліком їх клінічного використання є селективна кардіотоксичність [10], а патологія серцево-судинної системи в 7–22 % випадків реєструється як ускладнення цитостатичної хіміотерапії [3, 8, 11].

Гострі побічні ефекти препаратів виявляються через декілька хвилин після внутрішньовенного введення одноразової дози і проявляються зниженням артеріального тиску, тахікардією, аритміями. Хронічні порушення серцевої діяльності переважно пов'язані з формуванням кардіоміопатій (КМП), що розвиваються через декілька тижнів і місяців після початку хіміотерапії, є серйозними і становлять більш виражену загрозу для життя пацієнтів. Віддалені кардіотоксичні ефекти проявляються через 5–20 років після завершення курсу хіміотерапії [4, 12, 9]. Передбачити реальну тяжкість і наслідки КМП та серцевої недостатності у хворих після застосування антрациклінових антибіотиків практично неможливо.

Кардіотоксичні властивості інших цитостатиків, зокрема циклофосфану (ЦФ), вивчені в меншій мірі. Вважається, що в цитотоксичності ЦФ провідне місце належить активації пероксидації ліпідів. Однак характер структурних змін міокарда при дії алкілюючих сполук практично не досліджений. Не з'ясовані основні типи ушкоджень кардіоміоцитів, не встановлені можливості і типи їх регенерації.

**Мета дослідження:** з'ясувати гістостереометричні характеристики міокарда щурів при хронічній інтоксикації цитостатичними препаратами на різних термінах експерименту.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження виконано на 60 статевозрілих щурах-самцях масою 180–250 г шляхом внутрішньоочеревинного введення 1 раз в 5 днів циклофосфану («Артеріум», Україна) в дозі 15 мг/кг маси тіла. Щурам контрольної групи вводили внутрішньо-

очеревинно 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно. На 30, 60, 90 добу після початку експерименту, але не менше ніж через 72 години після останньої ін'єкції [5], тварин наркотизували тіопенталом і шляхом декапітації проводили їх евтаназію. При проведенні досліджень дотримувались міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою» (Страсбург, 1986 р.) і національних норм з біоетики (I національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р.) [7].

Серця піддослідних тварин фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Для морфологічного дослідження були використані стандартні методики з фарбуванням гематоксиліном-еозинном, за Ван-Гізеном та залізним гематоксиліном Гейденгайна [6]. Світлооптично визначали об'ємну частку КМЦ, судин, інтерстицію і сполучної тканини, об'ємні співвідношення строма/перенхіма та капіляри/КМЦ, середню товщину КМЦ, середню площу поперечного перерізу КМЦ та ядер КМЦ, абсолютне число КМЦ [1]. Отримані кількісні величини обробляли статистично. Різницю між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом [2].

**Результати й обговорення.** Основні параметри міокарда при хронічному введенні циклофосфану подані в таблиці 1. Із представлених даних випливає, що цитотоксичний вплив антибіотика антрациклінового ряду проявляється атрофічними змінами кардіоміоцитів і прогресивним розвитком дифузного кардіосклерозу.

Це положення стверджується тим, що об'ємна частка (ОЧ) кардіоміоцитів протягом експерименту знизилася на 20,4 %, а інтерстицію, навпаки, зросла в 1,8 раза при несуттєвій зміні ОЧ судин і капілярно-міоцитарного індексу. Зазначені взаємовідношення були ще більш виразні при розрахунку співвідношень строма/паренхіма, адже інтерстиціально-міоцитарний індекс зріс у 2,3 раза. Отже, можна вважати, що збільшення ОЧ інтерстицію відбувається за рахунок розростання сполучної тканини і міжклітинного набряку. Окрім цього, морфометричні дані

заперечують судинний (ішемічний) генез кардіосклерозу і підтверджують безпосередній цитотоксичний вплив циклофосфану. Це підтверджується і гістологічними даними. Так в міокарді тварин на 90 день експерименту визначався периваскуляр-

ний і міжм'язовий склероз у поєднанні із набряком та васкулярним склерозом. Зміни кардіоміоцитів були гетерогенні, стоншення поєднувалися із гіпертрофією, звивистість із контрактурними змінами, виявлялись також осередки міоцитолізу.

Таблиця 1. Морфометричні характеристики міокарда шлуночків серця щурів при хронічному введенні циклофосфану (M±m)

Показник	Контрольна група (n-15)	Тривалість введення циклофосфану		
		30 діб (n-15)	60 діб (n-15)	90 діб (n-15)
Об'ємна частка КМЦ, %:	75,1±3,8	64,1±1,8*	61,0±3,4**	59,8±1,9**
Об'ємна частка судин, %	2,8±0,2	2,1±0,4	2,2±0,3	2,1±0,7
Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини, %	22,2±0,9	43,8±1,0***	36,8±1,1***	39,1±1,9***
Інтерстиціально-міоцитарний індекс	0,30 ±0,03	0,70±0,06***	0,60±0,06***	0,70±0,08***
Капілярно-міоцитарний індекс	0,04±0,01	0,03±0,02	0,03±0,02	0,04±0,02
Товщина міоцита, мкм	44,5±1,7	38,8±1,4*	32,2±1,2***	32,4±1,7***
Площа поперечного перерізу міоцита, мкм <sup>2</sup>	150,2±9,6	142,1±7,5	133,2±5,4	126,1±5,9*
Площа поперечного перерізу ядра міоцита, мкм <sup>2</sup>	30,1±1,7	19,4±1,2***	16,7±0,7***	15,9±1,0***
Ядерно-цитоплазматичний індекс	0,20±0,03	0,10±0,01**	0,10±0,01**	0,10±0,01**

Примітки: 1. \* – p < 0,05; 2. \*\* – p < 0,01; 3. \*\*\* – p < 0,001

Зазначені морфологічні зміни свідчать про зрив компенсаторного процесу. Так, товщина та площа поперечного перерізу КМЦ при кардіоміопатії, зумовленій хронічним введенням циклофосфану, зменшувалися у 1,4 та 1,2 рази, ядерно-цитоплазматичний індекс – на 50 %, що доводить первинну кардіоспецифічну токсичну дію даного антибіотика.

**Висновок.** При хронічній інтоксикації цитостатичним препаратом «Циклофосфан» в серці експериментальних тварин розвивається замісний фіброз із зривом компенсаторних процесів.

**Перспективи подальших досліджень.** З метою поглибленого вивчення процесів ремоделювання серця при хронічній дії на організм антибіотиків антрациклінового ряду доцільно провести масо-метричне і планіметричне дослідження органа.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Васильев А. Научные вычисления в Microsoft Excel / А. Васильев. – М. : Издательский дом «Вильямс», 2004. – 512 с.
3. Курляндский Б. А. Общая токсикология / Курляндский Б. А., Филлов В. А. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.
4. Лушникова Е. Л. Морфологические и молекулярно-генетические основы дилатационной кардиомиопатии / Лушникова Е. Л., Непомнящих Л. М., Розенберг В. Д. – М. : Изд-во РАМН, 2004. – 192 с.
5. Семенов Д. Е. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротическая элиминация кардиомиоцитов / Д. Е. Семенов, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 5. – С. 594–600.
6. Семченко В. В. Гистологическая техника / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. И. Ноздрин. – Омск–Орел: Омская областная типография, 2006. – 290 с.
7. Этические принципы при работе с лабораторными

ми животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 162–164.

8. Ashrafian H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype / H. Ashrafian, H. Watkins // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 27, N49, № 12. – P. 1251–1264.

9. Role of diastolic properties in the transition to failure in a mouse model of the cardiac dilatation / P. N. Costandi, L. R. Frank, A. D. McCulloch, J. H. Omens // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291(6). – P. 2971–2979.

10. De Beer E. X. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: A review / E. X. De Beer, A. E. Bottone, E. E. Voest // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 415. – P. 1–11.

11. Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice / G. L. Forrest, B. Gonzalez, W. Tseng [et al.] // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 5158–5164.

12. Haehling S. Statins: a treatment option for chronic heart failure? / S. Haehling, D. O. Okonko, S. D. Anker // Heart-Fail-Monit. – 2004. Vol. 4(3). – P. 90–97.

## **HISTOSTEREOMETRYC CHARACTERISTICS OF MYOCARDIOPATHY INDUCED CYTOSTATIC MEDICINE**

©**P. O. Vavruk, Ya. Ya. Bodnar**

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

SUMMARY. Left ventricle myocardium of rats with chronic intraperitoneal entering cyclophosphamide was investigated by histostereometryc method. Animals were deduced from the experiment in 30-th, 60-th and 90-th day. It was established that chronic intoxication of cyclophosphamide in the heart of experimental animals develop the replacement fibrosis with breakdown of compensatory processes.

KEY WORDS: cardiomyopathy, cytostatic therapy with cyclophosphamide, myocardium, histostereometryc, rats.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ КРОВООБІГУ У МЕТЕОЧУТЛИВИХ ОСІБ

©Н. М. Волкова

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Відомо, що у рівнинній місцевості погодна гіпоксія поєднується з низкою несприятливих чинників, а саме гіпобарією, високою вологістю повітря, низькою освітленістю, високим градієнтом атмосферної електрики зі зміною знаку електричного поля, зниженням концентрації аероіонів, зростанням градієнта добової і міждобової динаміки метеоелементів. У метеочутливих осіб виявили ознаки перевантаження і виснаження механізмів автономної регуляції при виконанні психоемоційного навантаження на фоні медико-метеорологічної ситуації III типу. За умов гіпоксичного ефекту атмосфери психоемоційне навантаження виконувало роль ланки, яка поєднувала вплив несприятливого чинника середовища із недосконалими індивідуальними адаптивними механізмами. У ситуації функціонального перевантаження психоемоційної активності в осіб з порушеннями адаптивних механізмів несприятливі метеовпливи діють як додатковий дестабілізуючий чинник, який прискорює розвиток соматоформних розладів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** метеотропні реакції, психоемоційне навантаження, адаптація, гіпоксія, автономна регуляція кровообігу.

**Вступ.** Помітні зміни клімату на планеті привели за останні роки до дисбалансу погодних умов і непередбачених змін екосистеми [1, 2, 3]. Відомо, що близько 40 % населення метеочутливі [4]. Проте у старших вікових групах і серед хворих на ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу, бронхіальну астму, ревматизм у будь-якому віці близько 80 % метеочутливих осіб. Серед міських жителів високу метеочутливість виявлено у 64 % осіб, а в сільській місцевості – у 28 % мешканців.

Клімато-фізіологічні дослідження виявили залежність кисневого забезпечення організму людини від місцевих синоптико-метеорологічних умов [5, 6, 7]. У літературі показано, що при проходженні атмосферного фронту природна динаміка атмосферних процесів призводить до змін парціальної щільності кисню в атмосферному повітрі, що може набирати характеру погодної аномалії – гіпоксичного ефекту атмосфери при метеоциклоні. Відомо, що у рівнинній місцевості погодна гіпоксія поєднується з низкою несприятливих чинників, а саме гіпобарією, високою вологістю повітря, низькою освітленістю, високим градієнтом атмосферної електрики зі зміною знаку електричного поля, зниженням концентрації аероіонів, зростанням градієнта добової і міждобової динаміки метеоелементів. Гіпоксичні метеоумови спричиняли зниження коефіцієнта використання кисню в легенях, гіперкапнію на фоні гіпоксемії, порушення кіркової нейродинаміки, зниження скоротливої активності лівого шлуночка серця, формування гіпокінетичного типу гемодинаміки і явища циркуляторної гіпоксії вторинного характеру [7, 8, 9]. В літературних джерелах констатувалася можливість розвитку метеопатичних реакцій у практично здорових людей з високою метеочутливістю на фоні зміни метеоситуації [7, 10].

За результатами епідеміологічних досліджень, близько 60 % населення України мають симптоми вегетативної дисфункції [11]. Зростання соціальних навантажень протягом життя людини сприяє перетворенню соматоформної вегетативної дисфункції з функціонального порушення у соматичні захворювання [12, 13]. За даними літератури, невротичні і соматоформні розлади займають друге місце у структурі захворюваності на розлади психіки і поведінки серед осіб, старших за працездатний вік, і охоплюють близько 20 % старіючого населення України [14]. Поширеність несприятливих розладів психіки і поведінки серед населення України в 2009 році склала близько 50 %, зокрема психосоматичних розладів – 24 %, розладів органічного походження – 21 %, розладів психічного розвитку – 21 % [15]. Виявлена чітка тенденція до соматизації невротичних розладів [16].

**Мета дослідження.** Проаналізувати закономірності вегетативного забезпечення інтегративних функцій центральної нервової системи у метеочутливих і метеостійких осіб при медико-метеорологічній ситуації I і III типів.

**Матеріал і методи дослідження.** Збирання метеоанамнезу проводили шляхом письмового опитування. Визначали тип погоди і обчислювали парціальну щільність кисню в атмосфері за даними оцінки метеоелементів [7], отриманими в обласній метеослужбі. У обстежених з різною метеочутливістю при метеоситуації I і III типів застосовані психологічні методи дослідження – Мінесотський багатофакторний особовий перелік (ММРІ), тест Люшера, опитувальник Айзенка форма А, проводили функціональну пробу з психоемоційним навантаженням [17], яка поєднувалася з реєстрацією кардіоінтервалограми у вихідному стані, протягом виконання проби і 5 хв періоду відновлення. Для дослідження кровообігу головного мозку

у метеочутливих осіб, які скаржились на головний біль при метеоситуації III типу, застосовано транс-краніальне ультразвукове сканування судин за допомогою доплерівського універсального вимірювача швидкості кровотоку «Сономед-300». Досліджували кровотік в а. carotis comunis (ACC), а. carotis interna (ACI), а. cerebri externa (ACE), а. supratrochlearis (AS), а. vertebralis (AV), а. cerebri media (ACM), а. cerebri posterior (ACP), а. basilaris (AB), v. jugularis (VJ). Під час обстеження проводився автоматичний обрахунок індексу циркуляторного опору, індексу пульсації, середньої і максимальної швидкості кровотоку в систолі, кінцевої діастолічної швидкості кровотоку; середньої швидкості кровотоку за цикл, показника ступеня стенозу артерії, систоло-діастолічного показника. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері у програмах Excel і Statgrafics за допомогою варіаційного, кореляційного і багатofакторного регресійного аналізу.

**Результати й обговорення.** За нашими даними, при метеоциклоні у місцевих метеоумовах вміст кисню в атмосфері знижувався на 5–10 %. Якщо при сприятливих метеоумовах антициклоні середній вміст кисню в атмосферному повітрі складав 300–310 г/м<sup>3</sup>, то при медико-метеорологічній ситуації III типу, яка характеризувалася високою циклонічною активністю в атмосфері, було виявлено вміст кисню в повітрі 279–281 г/м<sup>3</sup>. Сучасна людина переважно більшість часу знаходиться у приміщенні, де в холодну пору року використовується опалення. Після врахування в обчисленнях температури повітря в кімнаті 20–25 °С, вміст кисню в повітрі дорівнював при метеоциклоні 262–267 г/м<sup>3</sup>. В такому разі в кімнаті вміст кисню знизився на 15 %, порівняно з атмосферними умовами сприятливої метеоситуації I типу для даної пори року. У випадку, коли людина тривалий час працювала в приміщенні, де знаходилася велика кількість людей, у повітрі кімнати збільшувалось напруження водяної пари. Зауважимо, що за місцевих умов метеоциклоні відносна вологість повітря дорівнювала 100 %. Врахувавши це в обчисленні, виявили зменшення вмісту кисню в повітрі приміщення за умов метеоциклоні понад 15–18 %.

Таким чином, при медико-метеорологічній ситуації III типу створювався комплекс несприятливих умов зовнішнього середовища, які чинили гіпоксичний вплив на організм людини.

Конституційні психологічні особливості метеочутливих осіб, зокрема результати за іпохондричними ((55,70±3,17) п.), депресивними ((63,09±3,03) п.), психопатичними ((72,68±3,74) п.), паранояльними ((69,41±3,51) п.), психоастенічними ((65,44±2,06) п.) та шизоїдними ((76,06±2,84) п.) рисами особи, створювали передумови для низької працездатності ((1,37±0,42) бали), інтелектуальної продуктивності

((1,12±0,41) бали) і соціальної відповідальності (1,69±0,41) бали), і суттєво відрізнялися від аналогічних показників метеостійких обстежених (p<0,05). У метеочутливих обстежених при медико-метеорологічній ситуації III типу виявили зниження коефіцієнта розумової працездатності при виконанні тестового психоемоційного навантаження (p<0,05). Ефективність розумової праці була меншою, порівняно із метеостійкими обстеженими (p<0,05). Тестування за допомогою опитувальника MMPІ виявило у метеочутливих обстежених низькі результати за шкалами працездатності ((1,37±0,42) балів), інтелектуальної продуктивності ((1,12±0,41) балів) і соціальної відповідальності ((1,69±0,41) балів), які суттєво відрізнялися від аналогічних показників метеостійких обстежених (p<0,05).

Метеочутливі обстежені при виконанні психоемоційного навантаження за метеоситуації I типу мали суттєво вищі варіаційний розмах, амплітуду моди і індекс напруження, порівняно з такими у метеостійких осіб (p<0,05). За медико-метеорологічної ситуації III типу під час психоемоційного навантаження метеочутливі особи мали симпатикотонію, але суттєво нижчі значення індексу напруження і вегетативного показника ритму, ніж у контрольній групі (p<0,05). Виявлено кореляційний зв'язок рівня нейротизму із середньою тривалістю кардіоциклу при метеоциклоні у стані спокою (r=0,59; p<0,01); варіаційним розмахом тривалості кардіоциклів (r=0,45; p<0,05) і модою розподілу тривалості кардіоциклів (r=0,67; p<0,01). Згідно з цими даними, у осіб з високим нейротизмом при метеоситуації III типу у стані спокою посилювався парасимпатичний вплив на серцевий ритм. Під час виконання психоемоційного навантаження ІН при метеоциклоні був суттєво нижчим (p<0,05), порівняно з результатами, отриманими при метеоситуації I типу. Одночасна активація центрального контуру регуляції серцевого ритму і парасимпатичних впливів, посилення парасимпатичних впливів при зростанні навантаження на гомеостатичні системи організму у метеочутливих обстежених було ознакою перенапруження регуляторних систем.

При метеоситуації III типу спостерігалось підвищення тону магістральних артерій (p<0,05), що несуть кров до головного мозку, а саме зростала середня систолічна швидкість кровотоку в ACC зліва на 87 %, в ACI зростала середня систолічна швидкість кровотоку справа на 17 %, знижувалася кінцеводіастолічна швидкість кровотоку справа на 33 %, збільшувався індекс пульсації на 10 % справа і зліва; в AV зростала середня систолічна швидкість кровотоку справа на 50 % і зліва на 226 %, зростала кінцеводіастолічна швидкість кровотоку справа на 200 % і зліва на 94 %, збільшувався індекс пульсації на 10 % справа і на 20 % зліва; в AB зростала середня систолічна швидкість



кровотоку на 210 %, збільшувався індекс пульсації на 20 %, індекс циркуляторного опору зростав на 10 %. Водночас при метеоситуації III типу зростав ( $p < 0,05$ ) тонус яремних вен, а саме зростав індекс циркуляторного опору і середня систолічна швидкість кровотоку у яремних венах справа на 120 % і зліва на 50 %.

За медико-метеорологічної ситуації III типу знижувався тонус ( $p < 0,05$ ) дрібних артерій (в АСМ індекс циркуляторного опору зменшувався зліва на 10 %, знижувалася середня систолічна швидкість кровотоку на 20 %; в АСР індекс циркуляторного опору зменшувався зліва на 18 %, знижувалася середня систолічна швидкість кровотоку зліва на 15 %, знижувалася кінцеводіастолічна швидкість кровотоку зліва на 110 %, індекс пульсації зменшувався зліва на 33 %). Завдяки цьому відбувався перерозподіл крові, за рахунок чого покращувалося кровопостачання ядер основи мозку, латеральних відділів кори лобної, тім'яної, скроневої часток, острівця і спостерігалися застійні явища внаслідок зменшення швидкості кровотоку в конвексимальних відділах тім'яної асоціативної кори, особливо зліва.

При метеоситуації III типу зростав ( $p < 0,05$ ) колатеральний кровотік з басейну зовнішньої сонної артерії через АS: зростала середня систолічна швидкість кровотоку справа на 420 % і зліва на 115 %; знижувалася кінцеводіастолічна швидкість кровотоку справа на 55 % і зліва на 56 %; збільшувався індекс пульсації справа на 76 % і зліва на 70 %. Зниження тону судин і зростання їх розтягу пульсовим об'ємом крові було причиною головного болю судинного ґенезу.

Кровотік правої півкулі за медико-метеорологічної ситуації III типу покращувався не тільки за рахунок посилення притоку справа (кінцеводіастолічна швидкість кровотоку і індекс пульсації переважали в АS і АСР), а й завдяки зростанню тону судин зліва (середня систолічна швидкість кровотоку переважала в АСC, АS, АV; кінцеводіастолічна швидкість кровотоку переважала в АСI і АV).

Активация центрального контуру регуляції серцевого ритму у метеочутливих обстежених відбувалася наприкінці періоду відновлення після виконання психоемоційного навантаження. Статистичні дослідження виявили кореляцію ( $p < 0,05$ ) варіаційного розкиду тривалості кардіоциклів лише в кінці періоду відновлення із рівнем нейротизму ( $r = -0,55$ ) і швидкістю опрацювання інформації при виконанні тестового навантаження ( $r = -0,46$ ). Разом із отриманими даними про одночасну активацію центральних і місцевих механізмів автономної регуляції при метеоситуації III типу, явища десинхронізації вважали свідченням виснаження автономних регуляторних механізмів в групі метеочутливих осіб. Результатом порушення фізіо-

логічних механізмів автономного забезпечення вищої нервової діяльності вважали виявлену нами гіршу ефективність розумової праці при виконанні тестового психоемоційного навантаження метеочутливими особами за метеоситуації III типу.

У метеочутливих осіб за медико-метеорологічної ситуації III типу у стані функціонального спокою, при виконанні тестового психоемоційного навантаження, протягом періоду відновлення виявили удвічі менше кореляційних зв'язків між показниками автономної регуляції і рівнем нейротизму, екстраверсії, розумової працездатності, індексом реактивності, ніж у метеостійких, що свідчило про переваження і виснаження механізмів автономної регуляції у метеочутливих осіб при виконанні психоемоційного навантаження. За умов гіпоксичного ефекту атмосфери психоемоційне навантаження виконувало роль ланки, яка поєднувала вплив несприятливого чинника середовища із недосконалими індивідуальними адаптивними механізмами.

Отже, у метеочутливих осіб за умов циклонічної погоди відбувався перерозподіл кровопостачання головного мозку на користь правої півкулі, а саме, покращувалося кровопостачання ядер основи мозку, дорсолатеральної кори лобної, тім'яної, скроневої часток та острівця [18]. Відомо, що ці ділянки кори мають висхідні і низхідні нервові зв'язки зі структурами лімбіко-ретикулярного комплексу [19]. Завдяки зв'язкам лімбічної системи з неокортексом здійснювалися автономно-ендокринно-соматоемоційні кореляції, зокрема контролювання стан уваги і пам'яті та сомато-вегетативна інтеграція.

Центральний контур регуляції серцевого ритму вважали механізмом, який забезпечує адаптивні реакції серцево-судинної системи у природних умовах [20]. В літературі знайшли інформацію про десинхронізацію мозкового кровообігу і нервових процесів після гіпоксичного впливу [21]. За даними літератури, дезінтеграція автономної регуляції кровообігу була однією із ланок формування соматоформної вегетативної дисфункції [11].

У сучасній науковій літературі ми знайшли дані про формування соматоформної вегетативної дисфункції у осіб з акцентуованими рисами особистості, що часто пов'язане з уродженими розладами функціонування лімбічної і гіпоталамо-гіпофізарної системи [11, 22], відомо про зв'язок функціональних психосоматичних розладів з конституційно-типологічними, психоемоційними чинниками і обмінними порушеннями у інтегративних церебральних системах надсегментарного рівня різного ґенезу [23]. У осіб з конституційними особливостями психологічного профілю стресові чинники викликали зміни у вегетативній і ендокринній регуляції, які при хронічному перебуванні у стресоген-

ному середовищі сприяли формуванню соматичних розладів. Зокрема, наростання тривожності вважали фактором ризику соматоформних вегетативних розладів через симпатикотонію, яка супроводжує даний психологічний стан [24, 25]. Водночас, значущими були органічні фактори, які створювали зокрема гіпоксичну скомпрометованість надсегментарних регуляторних систем головного мозку [26]. За таких умов психоемоційне навантаження відіграло роль психогенії [27]. Виникнення психосоматичних розладів пояснювали первинним порушенням кіркових механізмів керування внутрішніми органами, що зумовлене перенапруженням процесів збудження і гальмування в корі головного мозку [28]. Частота психосоматичних розладів серед населення склала, за даними літератури, 30-57 %, соматоформні розлади часто виявляли через кілька років після початку їх формування [22, 29]. Названі вище дані літератури пояснили виявлені нами патогенетичні зміни функціонального стану метеочутливих осіб за умов гіпоксичного ефекту медико-метеорологічної ситуації III типу.

За нашими даними, серед осіб з високою метеочутливістю 70 % обстежених за I типу погоди скаржилися на втому, 80 % відчували фізичну слабкість, 57 % – сонливість; при метеоситуації III типу 70 % відчували головний біль. Ці особливості самопочуття в літературі характеризувалися як діагностично значимі прояви депресії [30] та соматовегетативної дисфункції за гіпотонічним типом [11, 31, 32]. За даними ВООЗ, до 2020 року депресія буде одною із провідних причин непрацездатності населення і другою по важливості після серцево-судинної патології [30].

Застосування «Схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень» А. М. Вейна для бальної оцінки функціонального стану обстежених виявило підвищений показник у 34–38 балів, порівняно з середніми даними для здорових осіб [19]. Функціональний стан вегетативної регуляції метеочутливих обстежених свідчив про зниження адаптивних резервів організму, хоча переважна

більшість симптомів були суб'єктивними, як наприклад головний біль, втомлюваність, сонливість, роздратованість. Суб'єктивний характер симптомів пояснював, чому метеочутливі обстежені фактично належали до групи практично здорових людей. Вони не зверталися для медичного обстеження через функціональний характер розладів і їм, відповідно, не був встановлений діагноз щодо будь-якої патології. Водночас, виявлені патогенетичні зміни у метеочутливих обстежених, які страждають від головного болю, дозволяють з високою імовірністю діагностувати у них соматоформну вегетативну дисфункцію [33, 34, 35]. Ознаки соматоформних розладів характеризувалися в літературі як порушення адаптації дизрегуляторного характеру, яке в подальшому завершувалось формуванням соматичної патології [11, 36]. Враховуючи ці дані, вважали раннє виявлення метеочутливих осіб, яке можливо здійснити уже при амбулаторному обстеженні, необхідним з метою направлення їх для спеціалізованої психопрофілактичної допомоги [37, 38]. За даними літературних джерел, останнім часом зростає захворюваність на соматоформні розлади [39, 40].

**Висновок.** У ситуації функціонального перенавантаження психоемоційної активності в осіб з порушеннями адаптивних механізмів несприятливі метеовпливи діють як додатковий дестабілізуючий чинник, який прискорює розвиток соматоформних розладів. Доцільно виявляти метеочутливих осіб при амбулаторному обстеженні і направляти їх для спеціалізованого обстеження спеціалістами психоневрологічного профілю для раннього виявлення соматоформних розладів.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлення осіб з високою метеочутливістю може використовуватись для ранньої діагностики соматоформних розладів. У практично здорових осіб з акцентуаціями особистості доцільно застосовувати профілактичні заходи, відповідно до механізмів розвитку метеотропних реакцій. Доцільно дослідити генетичний поліморфізм гіпоксія-індуцибельного фактора у метеочутливих осіб.

## ЛІТЕРАТУРА

1. D'Aleo, J. A look at the environmental changes and "global warming" [Електронний ресурс] / J. D'Aleo // Chief WSI/INTELLICAST Meteorologist. – Written April 9, 2002. – Режим доступу до статті : <http://www.intellicast.com/DrDewpoint/Library/1295>.
2. Uncertainties and assessments of chemistry-climate models of the stratosphere [Текст] / J. Austin, [et. al.] // Atmos. Chem. Phys. – 2003. – V. 3. – P. 1–27.
3. Горго Ю. П. Екологічна біофізика людини [Текст] / Ю. П. Горго, М. В. Маліков, Н. В. Богдановська. – Запоріжжя, 2005. – 176 с.

4. Устеленцев А. Н. Очерки гелиометеотропных катастроф [Електронний ресурс] / А. Н. Устеленцев – 2004. – Режим доступу до огляду : [http://medicina.hotbox.ru/\\_press/Meteo.htm](http://medicina.hotbox.ru/_press/Meteo.htm).
5. Григорьев И. И. Метеопротектика в санаторно-курортных условиях [Текст] / И. И. Григорьев, А. И. Григорьев, К. И. Григорьев // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1997. – № 2. – С. 47–50.
6. Клініко-діагностичні атрибути синдрому метеозалежності та метеозалежної форми артеріальної гіпер-

- тензії, лікувальна тактика [Текст] / Є. М. Нейко, О. М. Лібрик, Н. М. Середюк [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 1. – С. 6–9.
7. Овчарова В. Ф. Определение содержания кислорода в атмосферном воздухе на основе метеорологических параметров (давления, температуры, влажности) с целью прогнозирования гипоксического эффекта атмосферы [Электронный ресурс] / В. Ф. Овчарова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1981. – № 2. – С. 29–34. – Режим доступа до статті : <http://meteocenter.net/meteolib/o2.htm>.
8. Хаснулин В. И. Роль экологически обусловленного стресса и функциональных асимметрий головного мозга в адаптации и дизадаптации висцеральных систем в экстремальных климато-геофизических условиях Севера (на примере сердечно-сосудистой системы) [Текст] / В. И. Хаснулин // Современные проблемы общей патологии и экологии человека. Труды НЦКЭМ СО РАМН ; Под ред. В. П. Казначеева. – Новосибирск : СО РАМН. – 2002. – С. 62–70.
9. Особенности ответных реакций здоровых людей на резкие колебания погоды и магнитные бури [Текст] / С. Л. Мельникова, В. В. Сахаров, С. Л. Кравченко, В. В. Мельников // Физиология человека. – 1995. – Т. 21, № 3. – С. 125–130.
10. Григорьев И. И. Медицинская керосология: новое в метеопатологии [Текст] / И. И. Григорьев, А. И. Григорьев, К. И. Григорьев // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1995. – № 2. – С. 20–23.
11. Гоженко Е. А. Соматоформная вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста в свете современных представлений об этиопатогенезе, диагностике и методах восстановительного лечения [Текст] / Е. А. Гоженко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 12–33.
12. Каленська Г. Ю. Вивчення показника якості життя у хворих на невротичні розлади [Текст] / Г. Ю. Каленська // Український вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, Вип. 2 (47). – С. 53–55.
13. Трегубова Н. А. Патопсихологическая и клинко-психопатологическая характеристика больных психовегетативными расстройствами [Текст] / Н. А. Трегубова // Український вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, Вип. 2 (47). – С. 78–80.
14. Пінчук І. Я. Особливості ситуації щодо психічних розладів у осіб, старших за працездатний вік в Україні в 2008 році [Текст] / І. Я. Пінчук // Журнал психіатрії і медичинської психології. – 2009. – № 2 (22). – С. 10–16.
15. Стан і перспективи розвитку психіатричної служби в Україні [Текст] / М. П. Жданова, О. М. Коллякова, О. М. Зінченко, Н. О. Марута // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, Вип. 2 (59). – С. 6–9.
16. Кулик Б. В. Сучасні методи терапії невротичних розладів за наявності іпохондричного синдрому [Текст] / Б. В. Кулик, І. Й. Влох // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, Вип. 2 (59). – С. 98–100.
17. Решетюк А. Л. Методика экспресс-диагностики психоэмоциональной устойчивости человека [Текст] / А. Л. Решетюк, В. Л. Бакалейникова // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 3. – С. 47–53.
18. Волкова Н. М. Психологічний стан дорослих осіб з високою метеочутливістю [Текст] / Н. М. Волкова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції 9 червня 2011 року. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 166.
19. Вегетативные расстройства : Клиника, диагностика, лечение [Текст] / Под ред. А. М. Вейна. – М. : ООО “Медицинское информационное агентство”, 2003. – 752 с.
20. Покровский В. М. Иерархическая система формирования ритма сердца в целостном организме [Текст] / В. М. Покровский // Механизмы функционирования висцеральных систем : III Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 175-летию со дня рождения Ф. В. Овсянникова 29 сентября – 1 октября 2003 года, Санкт-Петербург, Россия [Тезисы докладов]. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 256–257.
21. Асиметрія головного мозку при адаптації до умов високогір'я [Текст] / В. І. Портніченко, Ю. В. Кравченко, О. Л. Євтушенко [та ін.] // Медична інформатика та інженерія. – 2011. – № 1. – С. 38–44.
22. Теорії та концепції психосоматичних захворювань [Текст] / М. Ю. Коломoeць, Н. Д. Павлюкович, В. М. Ходоровський, Є. П. Ткач // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, №1. – С. 141–144.
23. Чабан О. С. Психосоматичні розлади [Текст] / О. С. Чабан, І. І. Кутько, О. О. Хаустова // Сімейна медицина. – 2009. – №1. – С. 15–18.
24. Завалко Ю. Н. Клинико-психопатологические особенности дистимии [Текст] / Ю. Н. Завалко // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, Вип. 4 (53). – С. 54–56.
25. Чабан О. С. Терапія пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X) [Текст] / О. С. Чабан, О. О. Хаустова // Современные подходы к терапии внутренних болезней : Методичний посібник. – Київ, 2009. – С. 45–56.
26. Соматоформні розлади – сучасна загальномедична проблема [Текст] / Б. В. Михайлов, І. М. Сарвір, О. С. Баженов, Н. В. Мирошніченко // Український медичний часопис. – 2003. – № 3 (35), V/VI. – С. 73–77.
27. Хаустова О. О. Виробничі фактори в етіопатогенезі психосоматичних розладів [Текст] / О. О. Хаустова, О. С. Чабан // Практика і досвід. – 2002. – № 3. – С. 84–86.
28. Коломoeць М. Ю. Теорії та концепції психосоматичних захворювань [Текст] / М. Ю. Коломoeць, Н. Д. Павлюкович, В. М. Ходоровський, Є. П. Ткач // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, №1. – С. 141–143.
29. Чабан О. С. Дезадаптація людини в умовах суспільної кризи: нові синдроми та напрямки їх подолання [Текст] / О. С. Чабан, О. О. Хаустова // Журнал психіатрії і медичинської психології. – 2009. – № 3 (23). – С. 13–20.
30. Явдак И. А. Современные подходы к терапии соматизированных депрессивных расстройств [Текст] / И. А. Явдак // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, Вип. 1 (66). – С. 87–91.
31. Хаустова О. О. Сучасний менеджмент метаболічного синдрому X: багаторівнева програма комплексної діагностики і терапії [Текст] / О. О. Хаустова // Журнал психіатрії і медичинської психології. – 2009. – № 3 (23). – С. 47–55.
32. Герасименко А. І. Уявлення про тривожно-фобічні розлади з точки зору сучасних класифікаційних систем

тем [Текст] / А. І. Герасименко // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2009. – № 3 (23). – С. 65–72.

33. Самохвалов А. В. Структура вегетативных нарушений у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией (F45.3) [Текст] / А. В. Самохвалов // Український вісник психоневрології. – 2005. – Т. 13, Вип. 4 (45). – С. 60–64.

34. Богушевская Ю. В. Проблема соматизированных расстройств в современной психиатрии [Текст] / Ю. В. Богушевская, А. В. Погосов // Архів психіатрії. – 2009. – № 2 (57). – С. 18–31.

35. Табачников С. И. Дифференцированная терапия соматоформных расстройств в подростковом возрасте: терапевтические подходы и их эффективность [Текст] / С. И. Табачников, И. А. Марценковский, Я. Б. Бикшаева // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2004. – № 4 (14). – С. 8–16.

36. Михайлов Б. В. Соматоформные расстройства: клиника, диагностика, принципы терапии [Текст] / Б. В. Михайлов, Е. И. Кудинова // Архів психіатрії. – 2009. – № 2 (57). – С. 51–57.

37. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / Під ред. Б. В. Михайлова, С. І. Табачнікова, О. К. Напреенка, В. В. Домбровської // Новини української психіатрії. – Харків, 2003. – Режим доступу до журналу : <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm>.

38. Марута Н. А. Расстройства сна при неврастении (диагностика и терапия) [Текст] / Н. А. Марута, Е. Е. Семикина // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, Вип. 2 (51). – С. 78–81.

39. Актуальні проблеми соціально-реабілітаційної психіатрії в Україні [Текст] / С. І. Табачников, Є. М. Горбань, Б. В. Михайлов [та ін.] // Медичинские исследования. – 2001. – Т. 1, Вип. 1. – С. 6–8.

40. Михайлова Е. А. Особенности терапии депрессивных невротических расстройств у подростков [Текст] / Е. А. Михайлова, Т. Ю. Проскурина // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, Вип. 2 (51). – С. 81–83.

## **EFFICIENCY OF AUTONOMIC REGULATION OF CIRCULATION IN HIGH SENSITIVE TO ADVERSE WEATHER PEOPLE**

**©N. M. Volkova**

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

**SUMMARY.** It is known that in flat terrain weather hypoxia is combined with a number of adverse factors, namely low atmospheric pressure, high humidity, low lighting, high gradient of atmospheric electricity with the change of sign of the electric field, decrease of the concentration of ions, increased gradient of their fluctuation. High sensitive to adverse weather people showed signs of overload and depletion mechanisms for autonomous regulation in the performance of emotional stress on the background of adverse weather condition. When the effect of hypoxic atmosphere combined with psychoemotional load the somatophorm disorders manifestate in individuals with imperfect adaptive mechanisms.

**KEY WORDS:** metetotropic reaction, psychoemotional stress, adaptation, hypoxia, autonomic regulation of circulation.

## ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЦИТОЛІЗУ ПІД ВПЛИВОМ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

©Н. В. Волотовська, А. А. Гудима

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів, виснаження антиоксидантного захисту, стимуляція ендогенної інтоксикації та процесів цитолізу збільшуються пропорційно до тяжкості травми. В динаміці посттравматичного періоду досліджувані показники зростають до третьої доби з подальшим регресом більшості з них до сьомої, проте не досягають рівня контрольної групи. Одним з основних патогенетичних чинників тяжкої травми є розвиток цитолітичних процесів, які мають місце за межами зони ушкодження й до сьомої доби залишаються стабільно високими.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** скелетна травма, тяжкість травми, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, ендогенна інтоксикація, цитолітичні процеси.

**Вступ.** Проблема травматизму є актуальною в сучасному урбанізованому суспільстві. Для осіб віком від 5 до 25 років він займає 2 місце у світі серед причин смертності [4, 8], що вимагає поглибленого вивчення патогенезу тяжкої травми на моделях, максимально адаптованих до реальних умов. Основною причиною смерті в умовах тяжкої травми є розвиток поліорганної недостатності. На сьогодні добре відомо, що порушенню функціонального стану внутрішніх органів передують активація процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), виснаження антиоксидантного захисту, пошкодження цитоплазматичних мембран з виходом протеолітичних ферментів, зростання ендогенної інтоксикації [1, 5]. Однак в експерименті зі скелетною травмою різного ступеня тяжкості ці процеси вивчені недостатньо.

**Мета дослідження** – з'ясувати особливості пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу під впливом механічної травми різного ступеня тяжкості.

**Матеріал і методи дослідження.** Експерименти виконано на 90 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Усіх тварин поділили на 4 групи – контрольну (6 особин), першу дослідну (28 особин), тваринам якої наносили травму I ступеня тяжкості – в ділянку стегна наносили удар стандартної сили, який призводив до перелому стегнової кістки; другу дослідну (28 особин), тваринам якої наносили травму II ступеня тяжкості – додатково моделювали кровотечу зі стегнової вени із введенням аутокрові у порожнину живота, третю дослідну (28 особин), тваринам якої наносили травму III ступеня – крім зазначених пошкоджень виконували перелом другої стегнової кістки. Нанесення травм відбувалося в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг·кг<sup>-1</sup>). Контрольну групу тільки вводили у наркоз. Тварин виводили з експерименту в умовах знеболювання на 1, 3 і 7

доби шляхом тотального кровопускання з серця. В отриманій крові тварин, що вижили, визначали вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ [2], активність супероксиддисмутази [7], вміст SH-груп [3], активність аланінамінотрансферази (АлАТ) уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 та еритроцитарний індекс інтоксикації (EII) [6]. Оцінку достовірності відмінностей між групами порівняння виконували з використанням критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Експерименти показали, що середня здатність тварин до виживання протягом семи днів становила: на тлі травми I ст. – 100,0 %, II ст. – 66,7 %, III ст. – 56,7 %. Відмічалася інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів (рис. 1, табл. 1), свідченням чого стало підвищення вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ, вміст яких до третьої доби збільшувався, на сьому – знижувався, що виявилось статистично достовірним порівняно із попереднім терміном спостереження у всіх дослідних групах ( $p \leq 0,05$ ). Із збільшенням тяжкості травми вміст цих речовин був більшим і у всі терміни спостереження статистично достовірно відмінним між дослідними групами та суттєво більшим від контрольної групи.

Активність СОД в умовах травми різного ступеня знижувалася на першу і третю доби (рис. 2, табл. 1). Істотно більше зниження відмічалось на тлі травми III ст. На сьому добу активність СОД у дослідних групах зростала, проте на тлі травми III ст. все ж продовжувала залишатися істотно нижчою. Звертає на себе увагу той факт, що травма I ст. зумовлювала більше зниження активності СОД сироватки крові на першу добу, ніж травма II ст. На третю добу величина досліджуваного показника у цих групах ставала практично однаковою. Проте на сьому добу на тлі травми I ст. активність СОД зростала істотно більше, ніж на тлі травми II ст.

ммоль·л<sup>-1</sup>

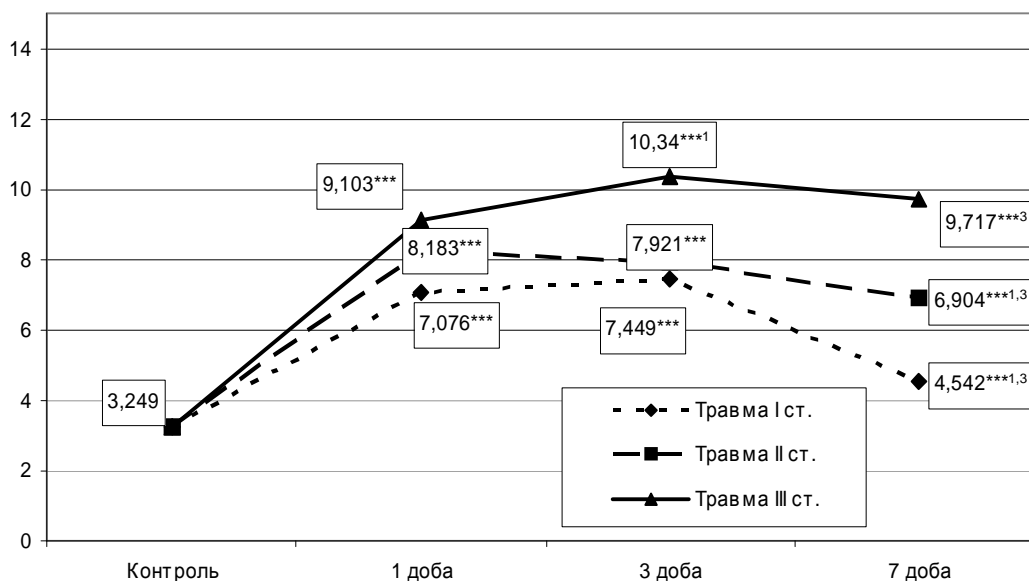


Рис. 1. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості. (Тут і на інших рисунках \* – достовірність відмінностей порівняно з контролем (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); <sup>1</sup> – відмінності порівняно з першою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>3</sup> – відмінності порівняно із третьою добою спостереження достовірні ( $p \leq 0,05$ ); # –  $p < 0,10$  стосовно контрольної групи).

Таблиця 1. Достовірність відмінностей вмісту показників антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації і цитолізу крові між групами тварин з модельованою скелетною травмою різної тяжкості

Модель ураження	1 доба	3 доба	7 доба
ТБК-активні продукти ПОЛ			
Травма I ст. – Травма II ст.	<0,01	<0,10	<0,001
Травма I ст. – Травма III ст.	<0,001	<0,001	<0,001
Травма II ст. – Травма III ст.	<0,05	<0,001	<0,001
СОД			
Травма I ст. – Травма II ст.	<0,05	>0,05	<0,01
Травма I ст. – Травма III ст.	<0,001	<0,001	<0,001
Травма II ст. – Травма III ст.	<0,001	<0,001	<0,01
SH-групи			
Травма I ст. – Травма II ст.	>0,05	<0,001	>0,05
Травма I ст. – Травма III ст.	<0,05	<0,01	<0,001
Травма II ст. – Травма III ст.	<0,001	<0,001	<0,001
ЕП			
Травма I ст. – Травма II ст.	>0,05	<0,001	<0,01
Травма I ст. – Травма III ст.	<0,10	<0,001	<0,001
Травма II ст. – Травма III ст.	<0,10	<0,05	<0,001
АлАТ			
Травма I ст. – Травма II ст.	<0,001	<0,01	<0,001
Травма I ст. – Травма III ст.	<0,001	<0,001	<0,001
Травма II ст. – Травма III ст.	<0,05	<0,05	<0,05

Вміст SH-груп під впливом травми різного ступеня тяжкості знижувався до третьої доби, до сьомої зростав, проте не досягав рівня контрольної групи (рис. 3, табл. 1). В умовах найтяжчої травми вміст SH-груп виявився істотно нижчим, ніж в інших

дослідних групах в усі терміни спостереження. На тлі травми II ст. величина досліджуваного показника на третю добу виявилася істотно більшою, ніж після травми I ст. (на 25,1%,  $p < 0,001$ ), а на першу і сьому істотно не відрізнялася.

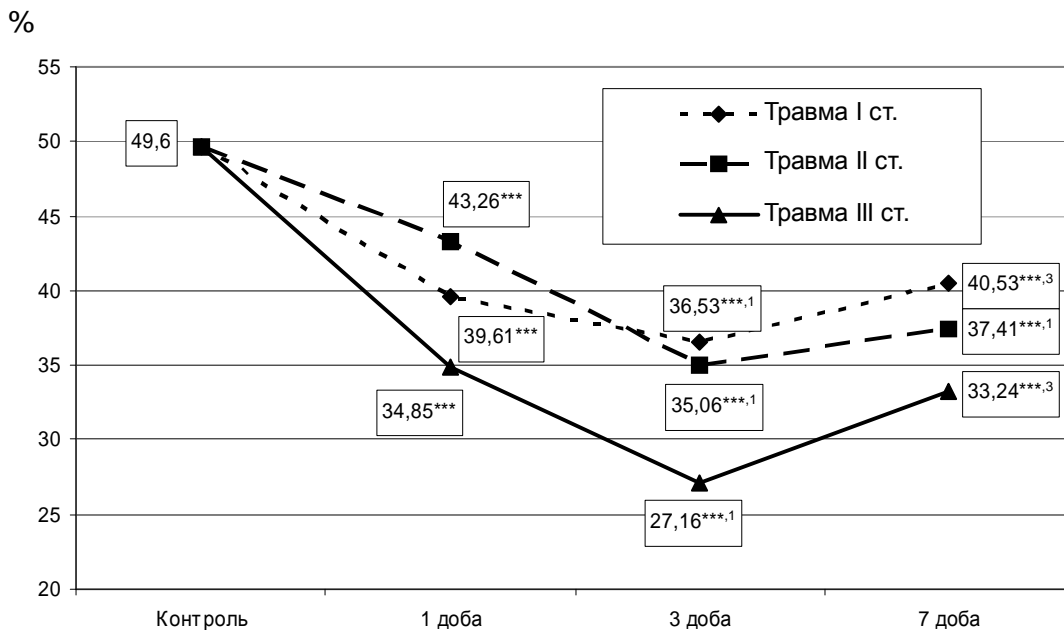


Рис. 2. Активність СОД сироватки крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості.

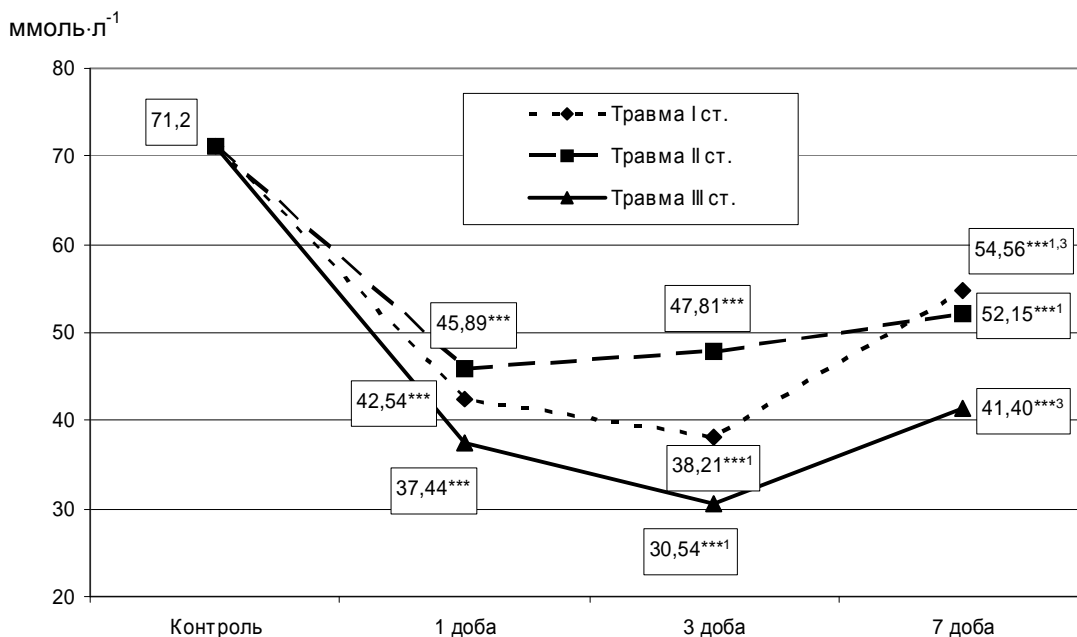


Рис. 3. Вміст SH-груп сироватки крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості.

Модельовані травми зумовлювали істотне зростання рівня ендогенної інтоксикації (рис. 4).

Величина ЕІІ на тлі травми II і III ст. зростала до третьої доби і в подальшому знижувалася, не досягаючи рівня контролю. Величина ЕІІ після травми III ст. на третю і сьому доби виявилася істотно більшою, ніж в інших дослідних групах. При травмі I ст. ЕІІ підвищувався тільки до першої доби з нормалізацією його величини на сьому добу. Величина даного показника у цій дослідній групі на третю і сьому доби була

статистично достовірно нижчою, ніж в інших дослідних групах.

Модельовання механічної травми супроводжувалося інтенсифікацією процесів цитолізу (рис. 5, табл. 1). Активність АІАТ сироватки крові істотно підвищувалася. Вона явно була більшою на тлі найтяжчої травми в усі терміни спостереження. Звертає на себе увагу той факт, що після травми I ст. на сьому добу активність АІАТ сироватки крові знижувалася не досягаючи рівня контролю, в той

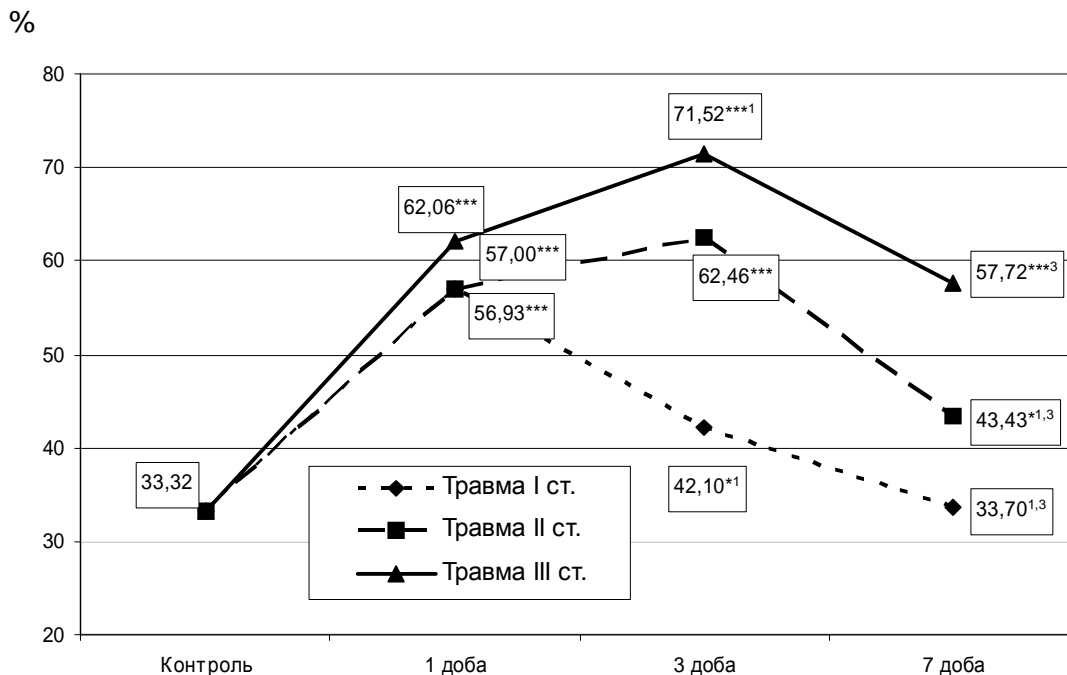


Рис. 4. ЕІІ в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості.

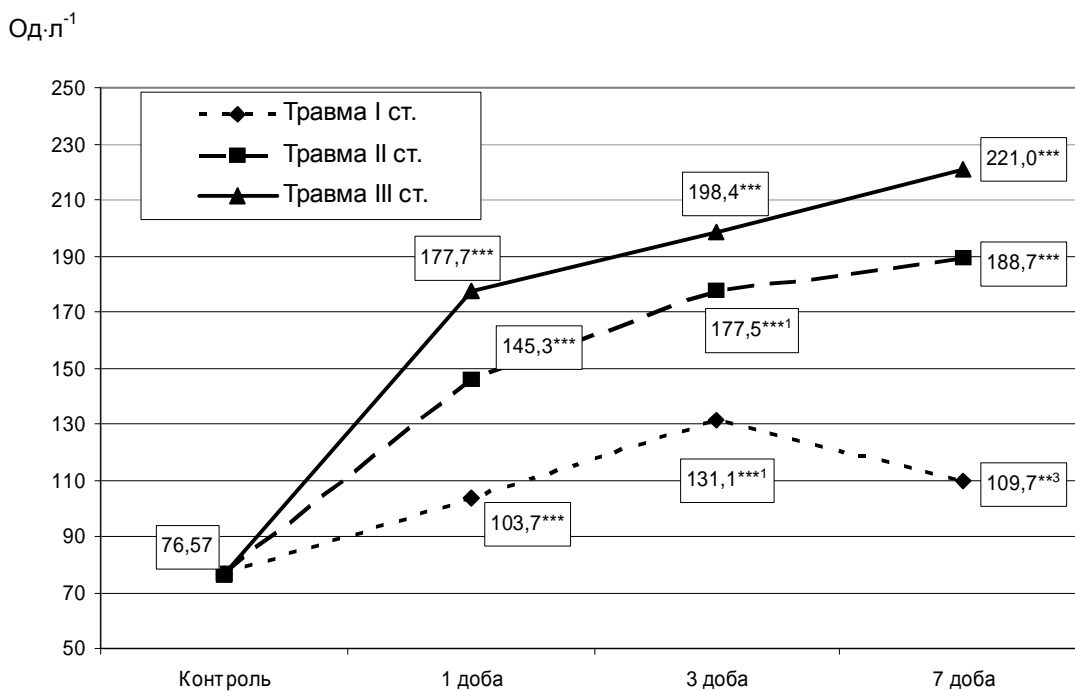


Рис. 5. Активність АлАТ у сироватці крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості.

час як на тлі травми II і III ст. вона залишалася стабільно високою.

Отримані результати свідчать про те, що процеси вільнорадикального окиснення, ендogenous інтоксикації, цитолізу та ступінь виснаження ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантного захисту залежать від тяжкості травми і з її зростанням збільшуються. На сьому добу незалежно від тяжкості травми більшість показників

починають змінюватися в бік одужання, однак не досягають рівня контролю. Виняток становить активність АлАТ, яка на тлі травми II і III ст. залишається стабільно високою. Отримані результати свідчать про те, що в основі патогенезу тяжкої травми, особливо за межами зони ушкодження, лежать мембранодеструктивні процеси, які, очевидно, зумовлюють підвищення рівня ендogenous інтоксикації і в подальшому системну відповідь організму на за-



палення. Із збільшенням тяжкості травми дані відхилення зростають. Критичним терміном у життєдіяльності піддослідних тварин в умовах травми різної інтенсивності є третя доба. В даний період показники в більшості своїй досягають максимуму відхилень. Звертають на себе увагу деякі особливості травми II ст. За рівнем відхилень показників антиоксидантного захисту (активності СОД та вмісту SH-груп) можна припустити більшу активацію адаптаційно-компенсаторних процесів на 1 добу, порівняно із травмою I ст. В основі механізму травми лежить додаткова кровотеча на рівні 20–25 % ОЦК. Розвиток гіпоксії, очевидно, й спричиняє максимальну стимуляцію резервних можливостей організму стосовно антиоксидантного захисту.

**Висновки.** 1. Інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів, виснаження антиокси-

дантного захисту, стимуляція ендогенної інтоксикації та процесів цитолізу збільшуються пропорційно до тяжкості травми.

2. В динаміці посттравматичного періоду досліджувані показники зростають до третьої доби з подальшим регресом більшості з них до сьомої, проте не досягають рівня контрольної групи, Виключення становить ЕII, який в умовах травми I ст. до сьомої доби нормалізується.

3. Одним з основних патогенетичних чинників тяжкої травми є розвиток цитолітичних процесів, які мають місце за межами зони ушкодження й до сьомої доби залишаються стабільно високими.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому передбачається дослідження ступеня печінкової недостатності у динаміці травми різного ступеня тяжкості.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян В. В. Політравма: перспективи дослідження проблеми / В. В. Агаджанян // Політравма. – 2007. – № 3. – С. 5–7.

2. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

3. Веревкина И. В. Колориметрический метод определения SH-групп и –S-S связей в белках при помощи 5,5-дितिобис (2-нитробензойной) кислоты / И. В. Веревкина, А. И. Тосилкин, Н. А. Попова // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 223–231.

4. Дорожно-транспортный травматизм як основна причина тяжкої політравми та летальності у молодих людей / В. О. Танькут, Є. Ф. Сидоренко, П. І. Слісаренко

[та ін.] // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги. – К., 2002. – С. 29–30.

5. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский., С. В. Зяблицев // – Донецк : Изд-во “Новый мир”, 2008. – 140 с.

6. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Рикун, Р. М. Крибжанова // Лаб. дело. – 1988. – Т. 4, № 9. – С. 22–24.

7. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах [Текст] / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

8. Haegi M. A new deal for road crash victims / M. Haegi // British Medical Journal. – 2002. – Vol. 324, № 7346. – P. 1110.

## FEATURES OF REACTION OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION, ENDOGENOUS INTOXICATION AND CYTOLYSIS UNDER ACTION OF TRAUMA OF DIFFERENT DEGREE OF SEVERITY

©N. V. Volotovska, A. A. Hudyma

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

**SUMMARY.** Intensification of free-radical oxidation, exhaustion of antioxidant defence, stimulation of endogenous intoxication and processes of cytolysis increase proportionally to severity of trauma. In the dynamics of posttraumatical period the investigated indices increase to the third twenty-four hours with further regress of majority from them to seventh, however don't reach level of control group. One of basic nosotropic factors of heavy trauma there is development of cytolytic processes that take place outside the zone of damage and to seventh day remain high stably.

**KEY WORDS:** skeletal trauma, severity of trauma, lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication, cytolytic processes.

## МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

©Г. Г. Габор, Ю. М. Орел

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ:** Проаналізовані морфометричні параметри тканини печінки у новонароджених при респіраторному дистрес-синдромі. Встановлені кількісні величини, що характеризують особливості ремоделювання печінки при даній патології, та їхня залежність від ступеня вираженості РДС.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** печінка, гепатоцит, респіраторний дистрес-синдром новонародженого.

**Вступ.** Респіраторний дистрес синдром (РДС) новонароджених – патологія неонатального періоду, генез якої пов'язаний з незрілістю системи сурфактанту. В загальній структурі захворюваності новонароджених РДС посідає п'яте місце і частота його не має тенденції до зниження [1, 2]. Факторами ризику розвитку РДС у немовлят є низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, відсутність гормонопрофілактики, внутрішньоматкова гіпоксія плода, TORCH-інфекції, пізній гестоз, відшарування плаценти [3]. Водночас проблема морфологічних змін печінки у новонароджених при РДС залишається недостатньо вивченою, хоча відомо, що для гепатоцитів характерна рання морфофункціональна активність і, як наслідок, висока чутливість до дії патогенних чинників на усіх етапах онтогенезу [4, 5].

**Мета дослідження** – з'ясувати гістоморфометричні особливості ураження печінки новонароджених дітей при респіраторному дистрес-синдромі.

**Матеріал і методи дослідження.** Матеріалом дослідження стали фрагменти легень і печінки недоношених новонароджених, котрі померли в ранньому неонатальному періоді. Причиною смерті 11 дітей став РДС новонародженого, серед них у 6 випадках морфологічно були діагностовані полісегментарні ателектази легень (I досліджувана група), у 5 випадках – хвороба гіалінових мембран (II досліджувана група). Контрольну групу склали 4 новонароджених, які загинули внаслідок гострих порушень мозкового кровообігу.

Для здійснення гістологічного дослідження шматочки з різних часток обох легень, правої і лівої часток печінки фіксували в 10 % розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше проведення гістологічних препаратів здійснювалося за загальноприйнятими методиками [6]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4–5 мкм проводилося на санному мікротомі. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином. Визначали наступні морфометричні параметри: діаметр і об'єм гепатоцитів ( $D_r$ ,  $V_r$ ), діаметр і об'єм ядер гепатоцитів ( $D_{я}$ ,  $V_{я}$ ), об'єм цитоплазми гепатоци-

тів –  $V_{ц}$ , ядерно-цитоплазматичний індекс – ЯЦІ [5]. Статистичну оцінку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** При мікроскопічному дослідженні легень у I досліджуваній групі мала місце наступна гістологічна картина. Переважна більшість альвеол були нерозправленими. У препаратах з нижніх часток легень це відмічалось в переважній більшості полів зору. В той же час візуалізувалася поля дистелектазів, де спостерігалось розширення просвіту респіраторних бронхіол і альвеол (рис. 1). Мали місце розлади гемодинаміки із переважанням застійних явищ у судинах малого кола кровообігу, явища запалення.

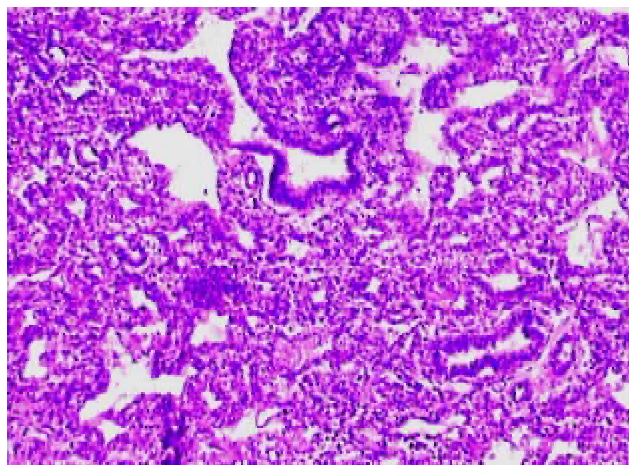


Рис. 1. РДС новонародженого – ателектатична форма. Тканина легень представлена переважно нерозправленою (ателектази) і частково пневматизованою (дистелектази) респіраторною паренхімою. Гематоксилін та еозин. x 140.

У гістологічних препаратах легень II досліджуваної групи також знаходили ателектази термінальних відділів респіраторної паренхіми та дистелектази. Однак, на відміну від I групи спостережень, у просвіті багатьох розправлених альвеол містилися гіалінові мембрани – ущільнені білкові маси, які інтенсивно забарвлювалися еозином. Як правило, вони мали вигляд кільцеподібних структур і локалізувалися пристінково в альвеолах і респіраторних бронхіолах, однак у частині спостережень

частково або повністю відшаровувалися і розміщувалися у просвіті термінальних відділів респіраторного тракту (рис. 2). Епітелій в місцях формування гіалінових мембран зазнавав некробіотичних і некротичних змін, відмічалися обширні ділянки його десквамації.

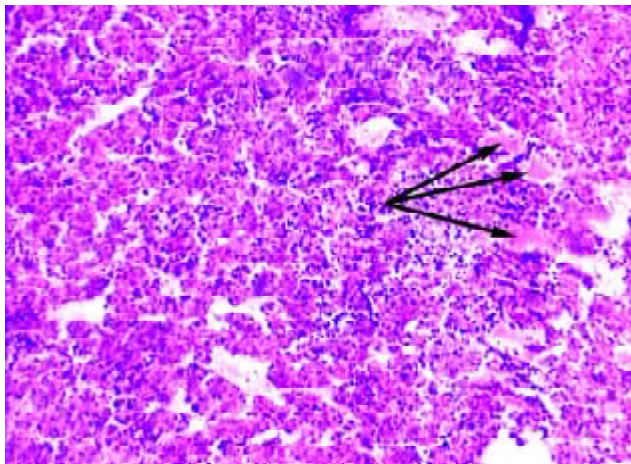


Рис. 2. РДС новонародженого – хвороба гіалінових мембран. Обширні ателектази, наявність у пневматизованих ділянках у просвіті альвеол і бронхіол еозинофільних гіаліноподібних структур (позначені стрілками). Гематоксилін та еозин. x 140.

Відомо, що паренхіматозні структури печінки плода і новонародженого характеризуються високою чутливістю до гіпоксії різного ґенезу, зазнаючи при цьому дистрофічних і дегенеративних змін [4, 5]. Проведені морфометричні дослідження, результати яких відображені у таблиці 1, є ще одним аргументом на користь цього твердження.

Діаметр гепатоцитів у групі контролю дорівнював ( $22,74 \pm 1,22$ ) мкм. У першій досліджуваній групі діаметр печінкових клітин складав ( $20,49 \pm 1,06$ ) мкм, у II групі – ( $14,30 \pm 0,92$ ) мкм; таким чином, у першому випадку спостерігалася регресія 9,89 %, у другому 37,12 %. Різниця між значеннями  $D_r$  у групі порівняння і II досліджуваній групі була статистично достовірною ( $P < 0,01$ ). Разом із діаметром суттєво змінювався об'єм гепатоцитів, зменшуючись у I групі на 26,84 % – ( $4502,8 \pm 276,0$ ) мкм<sup>3</sup> проти контрольного показника ( $6154,5 \pm 307,4$ ) мкм<sup>3</sup>. При хворобі гіалінових мембран відмінності були ще значніші –  $V_r$  зменшувався на 75,10 %, набуваючи значення ( $1532,7 \pm 104,8$ ) мкм<sup>3</sup>. Різниця між значеннями вказаного морфометричного показника у групі порівняння і досліджуваних групах була статистично достовірною –  $P < 0,01$  для I групи і  $P < 0,05$  для II групи.

Таблиця 1. Морфометричні показники паренхіми печінки при РДС новонародженого ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=4)	I досліджувана група (n=6)	II досліджувана група (n=5)
Діаметр гепатоцита, мкм	$22,74 \pm 1,22$	$20,49 \pm 1,06$	$14,30 \pm 0,92$ ***
Об'єм гепатоцита, мкм <sup>3</sup>	$6154,5 \pm 307,4$	$4502,8 \pm 276,0$ **	$1532,7 \pm 104,8$ ***
Діаметр ядра гепатоцита, мкм	$8,92 \pm 0,72$	$8,01 \pm 0,71$	$4,77 \pm 0,51$ **
Об'єм ядра гепатоцита, мкм <sup>3</sup>	$372,6 \pm 27,9$	$268,3 \pm 20,8$ *	$57,1 \pm 6,5$ ***
Об'єм цитоплазми гепатоцита, мкм <sup>3</sup>	$5780,8 \pm 301,0$	$4233,4 \pm 273,8$ **	$1474,6 \pm 100,3$ ***
ЯЦІ	$0,065 \pm 0,010$	$0,063 \pm 0,009$	$0,036 \pm 0,006$ *

Примітка: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (у порівнянні з контрольною групою).

Контрольна величина  $D_r$  дорівнювала ( $8,92 \pm 0,72$ ) мкм, при ателектатичній формі РДС становила ( $8,01 \pm 0,71$ ) мкм, при хворобі гіалінових мембран – ( $4,77 \pm 0,51$ ) мкм. Останній показник статистично достовірно відрізнявся від аналогічного у групі контролю ( $P < 0,01$ ). Себто, в обох досліджуваних групах діаметр ядер гепатоцитів зменшувався – на 10,20 % у першій і на 46,52 % у другій. Величина  $V_r$ , що використовувалася для порівняння, складала ( $372,6 \pm 27,9$ ) мкм<sup>3</sup>. У I досліджуваній групі вона меншала до ( $268,3 \pm 20,8$ ) мкм<sup>3</sup>, або на 27,99 %. У II досліджуваній групі об'єм ядра становив ( $57,1 \pm 6,5$ ) мкм<sup>3</sup>, зменшуючись таким чином на 84,67 %. Відмінність між перерахованими величинами була статистично достовірною у групі контролю та I ( $P < 0,05$ ) та II ( $P < 0,001$ ) досліджуваних групах.

Відповідно до трансформацій величин  $V_r$  і  $V_c$  змінювався об'єм цитоплазми печінкових клітин. Значення  $V_c$  складало ( $5780,8 \pm 301,0$ ) мкм<sup>3</sup>, ( $4233,4 \pm 273,8$ ) мкм<sup>3</sup> і ( $1474,6 \pm 100,3$ ) мкм<sup>3</sup> – контроль, I та II досліджувані групи відповідно. Як видно, об'єм цитоплазми гепатоцитів мінімізувався на 26,77 % у I досліджуваній групі ( $P < 0,01$ ) і на 74,49 % у II групі ( $P < 0,001$ ).

Ядерно-цитоплазматичний індекс гепатоцитів становив ( $0,065 \pm 0,010$ ) у групі контролю і практично не змінювався при ателектатичній формі РДС – ( $0,063 \pm 0,009$ ). Однак при хворобі гіалінових мембран він зменшувався на 42,86 % і дорівнював ( $0,036 \pm 0,006$ ). При цьому останній результат достовірно відрізнявся від групи порівняння ( $P < 0,05$ ). Необхідно зауважити, що відносна стабільність ЯЦІ у I досліджуваній групі пояснюється синхронністю

регресії об'ємів ядра і цитоплазми, в той час як у II групі  $V_{\text{я}}$  зменшувався значно інтенсивніше.

**Висновки.** 1. При РДС новонародженого спостерігаються глибокі структурно-функціональні зміни печінки, передусім дистрофічного і дегенеративного характеру, на що насамперед вказують зменшення об'ємів гепатоцитів у цілому, а також об'ємів їх цитоплазми та ядер зокрема.

2. Обсяг ураження печінки залежить від тяжкості перебігу і форми РДС новонародженого – патоморфологічні зміни були більш виражені при хворобі гіалінових мембран.

3. Поряд із деструктивними змінами у печінці, при РДС мають місце і компенсаторно-адаптаційні процеси, про що свідчить стабільність значень ядерно-цитоплазматичного індексу при ателекта-тичній формі досліджуваної патології.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним є зіставлення отриманих результатів морфометрії із прижиттєвими біохімічними показниками функції печінки, що дасть змогу глибше зрозуміти особливості патогенезу ураження печінки при РДС новонародженого та в майбутньому розробити специфічні гепатопротекторні компоненти у загальній терапії цієї недуги.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Горошко О. І. Клінічна характеристика і фактори ризику респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / О. І. Горошко // Перинатологія і педіатрія. – 2010. – №3 (43). – С. 53–57.

2. Клінічний протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами: наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

3. Аряев М. Л. Фактори ризику і клінічні особливості респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / М. Л. Аряев, О. І. Горошко // Здоровье ребёнка. – 2011. – №1 (28). – С. 98–101.

4. Проценко Е. С. Морфометрические изменения печени плодов и новорождённых, рождённых от матерей с анемией / Е. С. Проценко, И. В. Сорокина // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 453–456.

5. Сорокина И. В. Анализ морфометрических показателей гепатоцитов плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией / И. В. Сорокина, Е. С. Проценко, Н. А. Ремнева, С. А. Шерстюк // Теоретична і експериментальна медицина. – 2010. – № 3 (48). – С. 14–18.

6. Сорочинников А. П. Гистологическая и микроскопическая техника : Руководство / А. П. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.

## MORPHOMETRIC INDICES OF LIVER DAMAGE IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

©Н. Н. Habor, Yu. M. Orel

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The morphometric parameters of liver tissue in newborns with respiratory distress syndrome were analysed. There were set the quantitative sizes that characterize the features of remodeling of liver at this pathology, and their dependence on the degree of RDS were established.

**KEY WORDS:** liver, hepatocyte, respiratory distress of newborn.

## АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

©В. Ю. Гарбузова, Ю. О. Атаман, Є. І. Дубовик, А. О. Бороденко, О. В. Атаман

Сумський державний університет, м. Суми

**РЕЗЮМЕ.** Наведено результати визначення G-7A (rs1800801) поліморфізму гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом і 124 пацієнтів контрольної групи. Встановлено, що у хворих з інсультом співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем складає 35,9 %, 48,8 % і 15,3 % (у контролі – 43,5 %, 50,0 %, 6,5 %,  $P=0,051$  за  $\chi^2$ -критерієм). Не виявлено відмінностей у розподілі генотипів у пацієнтів з нормальним і підвищеним артеріальним тиском як у хворих з інсультом, так і в осіб контрольної групи. В українській популяції поліморфізм G-7A гена MGP не асоційований з артеріальною гіпертензією як фактором ризику інсультів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** матриксний Gla-протеїн, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

**Вступ.** Відкриття одонуклеотидного поліморфізму генів поставило на порядок денний питання про значення цього явища у розвитку поширених полігенних хвороб людини, серед яких склеротичні ураження кровоносних судин, що спричиняють до гострих порушень коронарного і мозкового кровообігу. Серед факторів, що можуть мати стосунок до механізмів артерioskлерозу та тромботичних його ускладнень (інфаркту міокарда, ішемічних інсультів), називають гени, від яких залежить інтенсивність і спрямованість фосфорно-кальцієвого обміну як в організмі в цілому, так і в окремих тканинах. До таких, зокрема, належить ген матриксного Gla-протеїну (MGP) – білка, що запобігає ектопічній мінералізації, а отже, і розвитку кальцифікації артерій [1–5]. Остання може виявляти себе обвапненням середнього шару судинної стінки (артерioskлероз Менкеберга) і (або) відкладанням солей кальцію в атероматозні бляшки [6–10].

Одним з важливих факторів ризику атеросклеротичного процесу і наслідків кальцифікації артерій є артеріальна гіпертензія, у патогенезі якої значне місце посідає спадкова схильність, зумовлена одонуклеотидним поліморфізмом багатьох генів [11–14]. У списку ще не досліджених генів-кандидатів, що можуть мати стосунок до механізмів підвищення артеріального тиску і наслідків артеріальної гіпертензії, зокрема інсультів, перебуває і ген MGP. Саме це спонукало нас до вивчення асоціації поліморфізму цього гена з розвитком ішемічного інсульту та відомими факторами ризику гострих порушень мозкового кровообігу.

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням “Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровоносних судин”, № 91.01.01.11-12.

**Мета дослідження** – провести аналіз асоціації одного з алельних поліморфізмів гена MGP, G-7A, з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском.

**Матеріал і методи дослідження.** У роботі використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік –  $(64,7 \pm 0,73)$  роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 5.

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [15], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ.

Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність ІАТІ підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних і проведення загальноприйнятих неврологічних досліджень. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ( $P=0,294$  за  $\chi^2$ -критерієм), однак середній вік першої ( $(76,7 \pm 0,93)$  роки) був істотно вищим, ніж другої ( $P<0,001$ ).

Визначення G-7A (rs1800801) поліморфізму гена MGP проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Деталі методики генотипування описано в одній з попередніх наших публікацій [16]. Тут тільки зазначимо, що використовувалися специфічні праймери: прямий – 5'-CTAGTTTCAGTGCCAACCCCTTCCCCACC-3', і зворотний – 5'-TAGCAGCAGTAGGGAGAGAGGCTCCCA-3', а також рестриктаза *NcoI*.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Дані клінічних досліджень перевірялися на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Достовірність відмінностей середніх величин у групах з різними генотипами визначалася за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а номінальних змінних – за  $\chi^2$  Пірсона. Значення  $P < 0,05$  вважали достовірним.

**Результати й обговорення.** Генотипування хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи за G-7A поліморфізмом гена MGP дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, а також порівняти її між групами загалом, а також за наявністю чи відсутністю у пацієнтів артеріальної гіпертензії.

Так, було встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (G/G), гетерозигот (G/A) і гомозигот за мінорним алелем (A/A) складає 35,9 %, 48,8 % і 15,3 %, а в контрольній групі – відповідно 43,5 %, 50,0 %, 6,5 %. При цьому відмінності в розподілі частот зазначених генотипів між групою хворих з ІАТІ та контрольною групою були дуже близькими до рівня статистичної значимості ( $P=0,051$ ). Статистично

достовірною ( $P=0,019$ ) виявилася відмінність між частотою гомозигот за мінорним (“патологічним”) алелем (A/A) у групах, що порівнювалися.

В таблиці 1 наведено дані про величини артеріального тиску (АТ) у хворих з ІАТІ і у пацієнтів контрольної групи залежно від їхнього генотипу за G-7A поліморфізмом гена MGP. Як впливає з результатів дослідження, відмінності між середніми величинами всіх видів АТ (систоличного, діастолічного, пульсового і середнього) були недостовірними як у контрольній групі, так і у хворих з ІАТІ ( $P > 0,05$ ).

При поділі пацієнтів на тих, що мають нормальний АТ, і тих, у кого виявлено артеріальну гіпертензію (систоличний АТ  $> 140$  мм рт. ст., діастолічний АТ  $> 90$  мм рт. ст.), порівняння частоти досліджуваних генотипів дало наступні результати (табл. 2). Як у контрольній групі, так і у хворих з ІАТІ, розподіл трьох можливих варіантів генотипу за G-7A поліморфізмом гена MGP не відрізнявся у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і в осіб з нормальним АТ. Не виявлено відмінностей і при порівнянні хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи, що мали як нормальний АТ ( $P=0,085$ ), так і артеріальну гіпертензію ( $P=0,386$ ).

Таблиця 1. Артеріальний тиск (АТ) у хворих з ішемічним інсультом і у пацієнтів контрольної групи залежно від генотипів за поліморфізмом G-7A гена MGP (мм рт. ст.) ( $M \pm m$ )

	G/G	G/A	A/A	P
<b>Хворі з інсультом</b>				
n	61	83	26	
Систоличний АТ	166,7 $\pm$ 3,73	167,1 $\pm$ 3,34	167,3 $\pm$ 5,19	0,930
Діастолічний АТ	96,6 $\pm$ 2,03	94,1 $\pm$ 1,80	96,5 $\pm$ 2,35	0,487
Пульсовий АТ	70,2 $\pm$ 2,55	73,0 $\pm$ 2,40	70,8 $\pm$ 4,57	0,566
Середній АТ	120,0 $\pm$ 2,43	118,4 $\pm$ 2,14	120,1 $\pm$ 2,83	0,685
<b>Контрольна група</b>				
n	52	61	8	
Систоличний АТ	154,9 $\pm$ 3,50	151,0 $\pm$ 2,84	150,6 $\pm$ 7,59	0,604
Діастолічний АТ	88,1 $\pm$ 1,78	84,4 $\pm$ 1,54	90,0 $\pm$ 3,78	0,191
Пульсовий АТ	66,8 $\pm$ 2,52	66,6 $\pm$ 2,31	60,6 $\pm$ 6,58	0,329
Середній АТ	110,4 $\pm$ 2,19	106,6 $\pm$ 1,75	110,2 $\pm$ 4,37	0,460

Примітка: n – кількість пацієнтів, P – статистична значимість відмінностей середніх величин.

Таблиця 2. Частота генотипів за G-7A поліморфізмом гена MGP у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском (НАТ) і артеріальною гіпертензією (АГ) у контрольній групі і в хворих з ішемічним інсультом

Генотип	Контроль		Інсульти	
	НАТ	АГ	НАТ	АГ
G/G	21 (43,8%)	31 (42,5%)	12 (28,6%)	49 (38,3%)
G/A	25 (52,0%)	36 (49,3%)	23 (54,8%)	60 (46,9%)
A/A	2 (4,2%)	6 (8,2%)	7 (16,7%)	19 (14,8%)
Разом	48 (100%)	73 (100%)	42 (100%)	128 (100%)
P (НАТ-АГ)	0,679		0,521	
P (НАТ-НАТ)	0,085			
P (АГ-АГ)	0,386			

Примітка: P – статистична значимість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм. Групи порівняння показано в дужках.

До цього часу вивчення асоціації поліморфізмів гена MGP з розвитком серцево-судинної патології обмежувалося дослідженнями гострого коронарного синдрому і пов'язаного з ним інфаркту міокарда [16–18]. Нами вперше проведено аналіз зв'язку однонуклеотидного поліморфізму G-7A з IAT1 і встановлено, що в українській популяції цей поліморфізм не є асоційованим з даним варіантом ішемічного інсульту, якщо аналіз проводити з урахуванням такого фактора ризику, як артеріальна гіпертензія. Проте, така асоціація простежується при дослідженні розподілу генотипів в осіб жіночої статі (відповідну публікацію подано до друку), а отже є сенс продовжити дослідження у даному

напрямі з урахуванням інших факторів ризику ішемічних інсультів, зокрема порушень ліпопротеїнового складу плазми крові і змін у системі гемостазу.

**Висновок.** Не виявлено асоціації G-7A поліморфізму гена MGP з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском.

**Перспективи подальших досліджень.** З огляду на вищезазначене слід продовжувати дослідження різних варіантів алельного поліморфізму гена MGP з урахуванням інших факторів ризику ішемічних інсультів, зокрема порушень ліпопротеїнового складу плазми крові і змін у системі гемостазу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Fraser J.D., Price P.A. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 263. – P. 11033–11036.
2. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 317–327.
3. Price P.A., Urist M.R., Otawara Y. Matrix Gla protein, a new  $\gamma$ -carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1983. – Vol. 117. – P. 765–771.
4. Price P.A., Williamson M.K. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 14971–14975.
5. Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – Vol. 11. – P. 455–461.
6. Гарбузова В. Ю. Матриксний Gla-протеїн (MGP) та його роль в кальцифікації судинної стінки / В. Ю. Гарбузова, О. В. Атаман // *Фізіол. ж.* – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 96–112.
7. Guzman R. J. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification / R. J. Guzman // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45 (Suppl A). – P. A57–A63.
8. Jayalath R. W. / R. W. Jayalath, S. H. Mangan, J. Gollidge Aortic calcification // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 30. – P. 476–488.
9. Johnson R. C. Vascular calcification. Pathobiological mechanisms and clinical implications / R. C. Johnson, J. A. Leopold, J. Loscalzo // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 1044–1059.
10. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events / R. Wayhs, A. Zelinger, P. Raggi // *J. Am. Col. Card.* – 2002. – Vol. 39. – P. 225–230.
11. Butler M. G. Genetics of hypertension. Current status / M. G. Butler // *J. Med. Liban.* – 2010. – Vol. 58. – P. 175–178.
12. Genes and hypertension / E. A. Garcia, S. Newhouse, M. J. Caulfield, P. B. Munroe // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1679–1689.
13. Ruppert V. Genetics of human hypertension / V. Ruppert, B. Maisch // *Herz.* – 2003. – Vol. 28. – P. 655–662.
14. Timberlake D. S. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies / D. S. Timberlake, D. T. O'Connor, R. J. Parmer // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2001. – Vol. 10. – P. 71–79.
15. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle [et al.] // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
16. Частота алельних варіантів гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у хворих з гострим коронарним синдромом / Гарбузова В.Ю., Гур'янова В.Л., Пархоменко А.Н. [та ін.] // *Фізіол. ж.* – 2011. – Т. 57, №3 – С. 16–24.
17. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification / M. D. Crosier, S. L. Booth, I. Peter [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2009. – V. 55. – P. 59–65.
18. Polymorphisms of the human matrix Gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction / S. M. Herrmann, C. Whatling, E. Brand [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2386–2393.

## ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN G-7A POLYMORPHISM OF MATRIX GLA-PROTEIN GENE AND ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN INDIVIDUALS WITH NORMAL AND HIGH ARTERIAL BLOOD PRESSURE

©V. Yu. Harbuzova, Yu. O. Ataman, Ye. I. Dubovyk, A. O. Borodenko, O. V. Ataman

Sumy State University, Sumy

**SUMMARY.** G-7A polymorphism (rs1800801) of matrix Gla protein (MGP) gene in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke and in 124 persons of the control group was determined. It was shown that in patients with stroke interrelation of main homozygotes, heterozygotes and minor homozygotes are 35,9 %, 48,8 %, 15,3 % (in control – 43,5 %, 50,0 %, 6,5 %,  $P=0,051$  by  $\chi^2$ -test). No differences in the distribution of genotypes in patients with normal and high pressure were identified neither in persons with stroke nor in individuals of the control group. In the Ukrainian population, G-7A polymorphism MGP gene is not associated with arterial hypertension as a risk factor for stroke.

**KEY WORDS:** matrix Gla protein, gene polymorphism, ischemic stroke.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КІНЦІВОК МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ ДОПЛЕРІВСЬКОЇ ФЛОУРОМЕТРІЇ

© П. О. Герасимчук, А. В. Черноmidз, П. В. Кісіль

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Методом лазерної доплерівської флоурометрії вивчені особливості мікроциркуляції верхніх та нижніх кінцівок в нормі у 46 практично здорових людей. В порівнянні показані особливості механізмів контролю та регуляції мікроциркуляції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лазерна доплерівська флоурометрія, мікроциркуляція.

**Вступ.** В сучасній клінічній практиці все більшого значення набуває вивчення мікроциркуляції крові в тканинах. Стан кровотоку в мікроциркуляторному руслі пердставляє значний інтерес в практичному значенні для встановлення індивідуальних особливостей патогенезу різних порушень кровообігу та їх впливу на перебіг патологічного процесу [1, 2]. Дослідження в даній сфері базуються на детальних знаннях морфофункціональних закономірностей функціонування кровоносних судин і розуміння патогенезу порушень кровотоку в них [3, 4].

Зміни мікроциркуляції крові досить різнопланові як за патогенезом, так і за клінічними проявами. Тому в клініці різних захворювань все більшого значення набуває діагностика мікроциркуляторних порушень з метою визначення оптимальних методів їх корекції. На сучасному етапі для дослідження мікроциркуляторного русла використовують радіоізотопний розподіл або метод кліренсу, флуоресцентну ангіографію, теплобачення, черезшкірне визначення насиченості крові киснем, капіляроскопію з використанням флуоресцентних фарб або без них. В останні роки розроблені удосконалені методи лазерної доплерівської флоурометрії (ЛДФ) з комп'ютерною обробкою отриманих результатів і використанням різних функціональних проб, які дозволяють дослідити зміни мікроциркуляції та її регуляторні механізми. Це сприяло визнанню неінвазивного методу ЛДФ як найбільш інформативного, точного і відносно простого та зручного для дослідження мікроциркуляції [4,5].

**Мета дослідження.** Провести методом ЛДФ порівняльну оцінку особливостей мікроциркуляторного кровотоку на верхніх і нижніх кінцівках при використанні функціональних проб в нормі.

**Матеріал і методи дослідження.** В дослідженні, після отримання інформативної згоди, взяли участь 46 практично здорових добровольців чоловічої статі віком від 19 до 24 років ( $22,4 \pm 2,7$  роки), які не курять. За добу до дослідження виключалося вживання алкоголю, кави, інших тонізуючих напоїв та тяжке фізичне навантаження.

Дослідження кровотоку в шкірі проводили з допомогою одноканального комп'ютеризованого лазерного аналізатора «ЛАКК-02» («ЛАЗМА», Росія) в видимому червоному спектрі ( $\lambda=630$  нм), що дозволяє оцінювати характеристики периферійної мікроциркуляції в  $1 \text{ мм}^3$  шкіри. ЛДФ-метрію виконували в стандартних точках на передпліччі (середина лінії на 4 см вище основи шилоподібних відростків ліктьової та променевої кісток по внутрішній поверхні) та стопі (дистальна третина першого міжпальцевого проміжку) в стані фізіологічного спокою та при виконанні ортостатичної та оклюзійної проб. За 15 хвилин до обстеження досліджуваній займав горизонтальне положення з дотриманням фізичного та психоемоційного спокою, при кімнатній температурі  $20-23$  °С. Досліджувана ділянка звільнялася від одягу. Результати досліджень оцінювалися спеціальною комп'ютерною програмою, яка входить до програмного забезпечення апарата та виражається у вигляді графіків та цифрових значень.

В ході дослідження визначали середні значення перфузії тканин та амплітудно-частотного спектра коливань перфузії до проведення оклюзійної проби та в період відновлення кровотоку після неї.

$M$  – величина середнього потоку крові, або середньоарифметичний показник мікроциркуляції;  $\sigma$  – середнє коливання перфузії відносно середнього значення потоку крові  $M$ ;  $Kv$  (коефіцієнт варіації) – співвідношення величин  $M$  і  $\sigma$ .

Розрахункові параметри  $M$ ,  $\sigma$  і  $Kv$  дають загальну оцінку стану мікроциркуляції крові. Більш детальний аналіз функціонування мікроциркуляторного русла проводиться шляхом Вайвлет-аналізу амплітудно-частотного спектра коливань перфузії, які включають в себе активні – ендотеліальні (Ае), нейрогенні (Ан), міогенні (Ам), та пасивні – дихальні (Ад), серцеві (Ас) складові. Також розраховували вклад кожного компонента в модуляцію мікрокровотоку за формулою  $(A_{\max}/3\sigma) \cdot 100 \%$  і в загальний рівень тканинної перфузії за формулою  $(A_{\max}/M) \cdot 100 \%$ .



Окрім того аналізували нейрогенний тонус резистивних мікросудин (НТ), який відображає активність  $\alpha$ -адренорецепторів мембрани ключових і частково гладком'язових клітин, міогенний тонус (МТ) метартеріол і прекапілярних сфінктерів, та показник шунтування (ПШ).

Оклюдійна проба дозволяє вивчити резервні можливості мікроциркуляторного русла за приростом показників мікроциркуляції під час реактивної постоклюдійної гіперемії. З метою її проведення на відповідне плече (стегно) накладалася манжетка тонометра. Надалі проба проводилася за наступною схемою: 3-хвилинна реєстрація початкового рівня кровотоку, далі 2-хвилинна оклюзія (в манжетці створювався тиск 250 мм рт. ст.) після чого повітря з манжетки випускалося і протягом наступних

6 хвилин реєструвалися показники до повного відновлення кровотоку. За результатами оклюдійної проби аналізували наступні показники:  $M_{\text{поч.}}$  – середнє значення мікроциркуляції,  $M_{\text{мін.}}$  – показник мікроциркуляції в процесі оклюзії (біологічний нуль),  $PM_{\text{макс.}}$  – максимальне значення ПМ в процесі розвитку реактивної постоклюдійної гіперемії,  $M_{\text{віднов.}}$  – середні показники М після оклюзії, РКК – резерв капілярного кровотоку,  $T_{\text{макс.}}$  – інтервал часу (в секундах) від зняття оклюзії до досягнення  $PM_{\text{макс.}}$ ,  $T_{1/2}$  – час напіввідновлення (в секундах).

### Результати й обговорення.

Результати досліджень мікроциркуляції на верхній та нижній кінцівках в нормі та після проведення оклюдійної проби (період відновлення кровотоку) представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники ЛДФ при проведенні оклюдійної проби

Показники		Передпліччя	Передпліччя (після проби)	Стопа	Стопа (після проби)
М (пф. од.)		2,22±0,12	3,60±0,18	1,94±0,18	2,62±0,17
σ (пф. од.)		0,53±0,11	1,77±0,14	0,65±0,15	0,83±0,14
Kv (%)		24,41±2,17	50,35±4,42	42,60±3,85	44,16±3,94
Є	A max	0,36±0,10	0,47±0,17	0,35±0,16	0,41±0,14
	(A max/ 3σ)·100 %	19,89±2,36	14,61±2,16	18,65±2,58	15,18±2,13
	(A max/ Mσ)·100 %	14,44±2,85	21,62±3,02	23,45±2,97	19,71±2,34
Н	A max	0,35±0,09	0,72±0,12	0,37±0,11	0,46±0,12
	(A max/ 3σ)·100 %	21,62±2,06	14,13±2,13	19,04±2,14	17,22±2,38
	(A max/ Mσ)·100 %	15,78±2,46	20,81±3,12	24,24±3,26	22,97±2,98
М	A max	0,24±0,06	0,46±0,11	0,30±0,08	0,49±0,10
	(A max/ 3σ)·100 %	14,76±4,15	8,70±2,82	15,58±4,36	12,43±3,92
	(A max/ Mσ)·100 %	10,64±2,97	12,93±3,12	23,71±3,86	16,50±3,46
Д	A max	0,08±0,02	0,16±0,07	0,18±0,06	0,16±0,08
	(A max/ 3σ)·100 %	4,70±2,86	3,06±1,82	8,91±2,16	7,20±2,14
	(A max/ Mσ)·100 %	3,46±1,16	4,58±1,38	11,74±2,46	9,51±2,12
С	A max	0,089±0,02	0,13±0,04	0,17±0,06	0,15±0,06
	(A max/ 3σ)·100 %	5,46±1,76	2,33±0,89	9,84±2,76	8,53±2,38
	(A max/ Mσ)·100 %	3,95±1,12	3,58±1,21	11,64±2,84	10,68±2,36
НТ (відн. од.)		1,62±0,18	2,54±0,68	1,89±0,82	2,15±0,47
МТ (відн. од.)		2,47±0,75	4,02±0,65	2,39±0,46	3,34±0,42
ПШ (відн. од.)		1,60±0,18	1,76±0,17	1,31±0,14	1,60±0,28

Аналіз наведених результатів дозволив констатувати, що після оклюдійної проби в період відновлення кровотоку спостерігається підвищення постійної складової кровотоку М як на кисті, так і на стопі, що може свідчити про зростання кровотоку у відповідь на постоклюдійну гіперемію. Підвищення перемінної складової мікроциркуляції (σ) вказує на зростання модуляції кровотоку, обумовлене інтенсифікацією функціонування механізмів активного та пасивного контролю мікроциркуляції. Також відмічено зростання показника Kv, що поряд з зростанням величин М і σ вказує на активацію ендотеліальної секреції, нейрогенного і міогенного механізмів контролю. Слід відмітити, що

на верхній кінцівці вказані показники більші, та вони більш активно реагують на постоклюдійну гіперемію, значно зростаючи після оклюдійної проби. Аналогічні спрямування відмічаються і при аналізі амплітудно-частотного спектра коливань перфузії активних та пасивних факторів, які більш виражені на верхній кінцівці.

**Ендотеліальні коливання (активний фактор).** Зростання амплітуди ендотеліальних коливань спостерігається як на верхній, так і на нижній кінцівках, що свідчить про збільшення секреції ендотелієм вазоактивних речовин, які регулюють переважно прекапілярну ланку (артерії, артеріоли, прекапіляри). Однак, ці процеси більш вира-

жені на верхній кінцівці (зростання на 30,6 %) ніж на нижній (зростання на 17,1 %)

**Нейрогенні коливання (активний фактор).**

На верхній кінцівці зростання даного показника спостерігається на 105,7 %, на нижній – на 24,3 %. Цей показник характеризує регуляцію артеріолярного тону симпатичними вазоконстрикторними нервами. Збільшення показників відображає підвищення тону і жорсткості судинної стінки у відповідь на збільшений постоклюзійний кровотік, що запобігає застою крові та розвитку набряку тканин.

**Міогенні коливання (активний фактор)**

– зростають у обох досліджених зонах (91,7 % та 63,3 % відповідно). Підвищення міогенних коливань вказує на зниження периферійного опору в капілярній сітці і перерозподіл мікрокровотоку в бік покращення нутритивного кровопостачання.

**Дихальні коливання (пасивний фактор)**

– характеризують в мікроциркуляторному руслі динаміку венозного тиску при легеневої активності. Збільшення даних показників (на 100,0 %) з одночасним зростанням М на верхніх кінцівках вказує на порушення венозного відтоку. На нижніх кінцівках реакція має протилежний характер (зниження на 11,1 %), що може бути спрямоване на запобігання розвитку набряків нижніх кінцівок у відповідь на зростання периферійного кровотоку.

**Серцеві коливання (пасивний фактор)**

залежать від тону судин. Зменшення останніх на ниж-

ніх кінцівках на 11,8 % залежить від зниження при- току артеріальної крові в мікроциркуляторне рус- ло, та підвищення тону судинної стінки. Хоча на верхній кінцівці відмічаються протилежні зміни – зростання серцевих коливань на 44,4 %.

Вклад кожного компонента в модуляцію мікро- кровотоку і в загальний рівень тканинної перфузії має різноплановий характер. На верхній кінцівці спостерігається їх значення в модуляції кровото- ку, в той час як внесок в загальний рівень тканин- ної перфузії зростає. На нижній кінцівці ці показ- ники знижуються (табл. 1), відображаючи різні ме- ханізми регуляції мікрокровотоку.

З боку нейрогенного та міогенного тону від- мічено їх зростання як на верхній (56,8 % та 62,7 % відповідно), так і на нижній кінцівках (13,8 % та 39,7 % відповідно). Ці показники пов'язані між со- бою, відображаючи реакцію тону судинної стін- ки на нейрогенну стимуляцію за рахунок активності симпатичних нервів вазоконстрикторів в період постоклюзійної гіперемії. Підвищення вищезна- чених показників створює відповідні умови для перерозподілу кровопостачання в сторону покращення нутритивного кровотоку. Це викликало не- значне підвищення показників шунтування як на верхній (10,0 %) так і на нижній кінцівках (23,1 %)

Вивчення показників ЛДФ при проведенні оклюзійної проби дозволило встановити нор- мальні показники, які наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники оклюзійної проби

Показник	Передпліччя	Стопа
М поч. пф.од.	2,31±0,17	1,63±0,28
М мін. пф.од.	0,09±0,02	0,26±0,05
ПМ макс. пф.од.	8,01±1,27	3,43±1,12
М віднов. пф.од.	2,37±0,36	1,77±0,43
Δ М	2,22±0,29	1,37±0,38
РКК (%)	364,19±25,86	230,12±18,92
T <sub>макс</sub> , с.	12,1±2,9	18,4±3,7
T <sub>½</sub> , с.	25,8±3,8	32,8±4,1

Аналіз отриманих результатів оклюзійної про- би дозволяє зробити висновок, що судини мікро- циркуляторного русла нижніх кінцівок мають дещо нижчі резерви щодо регуляції кровотоку в умовах постоклюзійної гіперемії. Це може впливати на реакцію мікроциркуляторного русла нижніх кінці- вок на діючі фактори зовнішнього і внутрішнього середовища, створюючи сприятливі умови для розвитку на нижніх кінцівках патологічних процесів.

**Висновки.**

1. В нормі показники мікроциркуляції в більшій мірі залежать від активних факторів регуляції. На верхній кінцівці вони значно перевищують анало- гічні показники на нижній кінцівці, що свідчить про різні фізіологічні особливості регуляції мікроцирку- латорного кровотоку.

2. Мікроциркуляторне русло нижніх кінцівок має меншу здатність та знижену реактивність фізіо- логічних реакцій у відповідь на постоклюзійну гіпе- ремію, що вказує на аналогічні тенденції у відпо- відь на зміни навколишнього середовища та фі- зичні навантаження.

3. Знижені фізіологічні механізми регуляції мік- рокровотоку на нижніх кінцівках можуть відіграва- ти певну роль в формуванні ангіопатій нижніх кінці- вок та впливати на перебіг патологічних процесів.

**Перспективи подальших досліджень.** Вив- чення стану мікроциркуляторного русла при різних патологічних станах дозволить доповнити патоге- нетичні механізми їх формування та розробити нові ефективні схеми лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Старцева Ю. В. Комплексный подход к оценке состояния микроциркуляции у пациентов хирургической клиники / Ю. В. Старцева, Н. А. Сулимова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 1 (13). – С. 130–131.
2. Покровский А. В. Значение оценки состояния микроциркуляции в клинической практике / А. В. Покровский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 10 (3). – С. 3–4.
3. Козлов В. И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни / В. И. Козлов // в кн.: Применение лазерной доплеровской флоурометрии в медицинской практике. – М., 2000. – С. 5–15.
4. Лазерная доплеровская флоурометрия микроциркуляции крови /под ред. Крупаткина А. И., Сидорова В. В. – М. : Медицина. – 2005. – 125 с.
5. Козлов В. И. Метод лазерной доплеровской флоурометрии: пособие для врачей / В. И. Козлов. – М., 2001. – С. 22.

## **COMPARATIVE EVALUATION OF CHARACTERISTICS OF THE LIMBS MICROCIRCULATION BY THE METOD OF LASER DOPPLER FLOWMETRY**

**©P. O. Herasymchuk, A. V. Chornomydz, P. V. Kysil**

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

**SUMMARY.** We studied the peculiarities of microcirculation of the upper and lower limbs by the method of laser Doppler flowmetry in 46 people in a good health. In comparison there are shown the features of control and regulation mechanism of microcirculation.

**KEY WORDS:** laser Doppler flowmetry, microcirculation.

## **ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ ФОСФАТУ У ІНСТИЛЯЦІЙНИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ**

**©В. В. Гладишев, А. В. Курінний, О. І. Скаковська, Н. Л. Количева**

*Запорізький державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ:** У результаті проведеного вивчення антимікробної активності модельних систем інстиляційних лініментів-гелів для фармакоterapiї гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки й шиї з полігексаметиленгуанідину фосфатом встановлено, що його концентрація в лікарській формі статистично значуще впливає на ефективність композицій. Виявлено, що 3 % концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лініментах-гелях забезпечує оптимальний рівень антимікробної активності цієї лікарської форми для інстиляцій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** полігексаметиленгуанідину фосфат, гель-лінімент, антимікробна активність.

**Вступ.** Гнійно-запальні захворювання (ГВЗ) щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) і шиї не втратили своєї науково-практичної значимості й залишаються однією із провідних проблем щелепно-лицевої хірургії. Це пояснюється досить високою (до 50 %) частотою ГВЗ у структурі хірургічної стоматологічної захворюваності, що не має тенденції до зниження, незважаючи на розробку нових методів боротьби із гнійною інфекцією, збільшенням тяжкості перебігу й поширеності запального процесу, змінами в їхньому клінічному прояві й зростанням числа життєво небезпечних ускладнень, що призводять в особливо складних випадках до летального результату [1, 2].

Багато питань етіології й патогенезу, профілактики й лікування ГВЗ ЩЛД дотепер залишаються недостатньо вирішеними, що пояснює постійний інтерес і увагу до них. В останні роки відзначено, що широке й часом нераціональне застосування антибіотиків при лікуванні гострих ГВЗ ЩЛД призвело до зміни якісного складу мікрофлори [3, 4].

Що стосується питань, пов'язаних з лікуванням гострих ГВЗ ЩЛД, то в сучасних умовах «фармакологічної перенасиченості» організму, зниження чутливості мікрофлори до антибіотиків, пригнічення імунного захисту екологічними факторами, алергізації організму відзначається низька ефективність загальноприйнятих методів фармакоterapiї даних патологій. Виходячи з результатів численних досліджень вітчизняних і закордонних авторів, майже в 30 % випадків антибактеріальна терапія гнійно-запальних процесів ЩЛД є неефективною, що збільшує кількість і тяжкість ускладнень [5].

Місцева терапія гнійної рани відіграє важливу роль у комплексному лікуванні хворих із ГВЗ ЩЛД. Воно спрямоване на усунення агресії й запобігання поширенню гнійно-запального процесу, зниження вірулентності мікрофлори, більш швидке очищення гнійної рани, підвищення її ре-

паративної регенерації, що проводиться залежно від фази ранового процесу [6].

Ефективним вирішенням проблеми місцевої терапії ГВЗ ЩЛД є використання м'яких лікарських форм із антисептиками широкого спектра дії, які використовуються на стадії дренивання рани після хірургічної обробки гнійного вогнища з ретельним видаленням усіх девіталізованих тканин [7]. При локальному застосуванні шляхом інстиляційного введення антимікробних фармакотерапевтичних засобів досягається значне зниження активності й кількості патогенних мікроорганізмів, вдається значно мінімізувати, а іноді й усунути ризик побічних явищ від терапії. Завдяки ефективності прямої доставки діючих речовин до вогнища захворювання й зниженню рівня негативних побічних наслідків м'які лікарські форми є перспективними для розширення асортиментів існуючих і розробки нових фармакотерапевтичних засобів антимікробної дії [8, 9].

У ряді нових антисептичних засобів, які найбільш повно відповідають вимогам, що ставляться до препаратів для терапії й профілактики ГВЗ ЩЛД, одним з домінуючих є полімерні похідні гуанідину, зокрема, полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ). Ця речовина, яка серійно випускається в Україні за оригінальною вітчизняною технологією, має високий рівень антибактеріальної, антимікотичної і протівірусної активності й при цьому практично нешкідлива при місцевому застосуванні, не викликає негативних реакцій з боку організму людини [10, 11, 12].

Усе це переконливо свідчить про те, що проблема фармакоterapiї гострих ГВЗ ЩЛД за допомогою м'яких лікарських засобів на основі ПГМГФ і нових сучасних технологій є актуальною для вітчизняної фармацевтичної й медичної науки.

Для застосування ПГМГФ безпосередньо в місці локалізації гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки зручним є його інстиля-

ційне введення за допомогою шприца з довгою канюлею по рукавичковому або перфорованому силіконовому дренажу. Для цих цілей доцільним представляється використання антимікробних фармакотерапевтичних засобів у формі гелю-лініменту. За рахунок його в'язких властивостей удається забезпечити пролонгування антимікробного ефекту лікарських речовин, порівняно з використанням їх у формі медичних розчинів.

Також використання саме низьков'язкісної гелевої форми в цьому випадку видається найдоцільнішим через оптимальні токсикологічні властивості гелів і тривалого досить успішного використання їх у практичній медицині для підшкірного й навіть імплантаційного введення [13, 14].

Першою стадією досліджень зі створення м'яких лікарських форм антимікробної дії є вивчення впливу концентрації біологічно активних речовин на їхню антибактеріальну й протигрибкову активність [15, 16].

**Метою даної роботи** є наукове обґрунтування концентрації ПГМГФ у гелях-лініментах для фармакотерапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження з наукового обґрунтування концентрації

ПГМГФ у гелях-лініментах проводили з використанням модельної лікарської форми на основі 3 % розчину полівінілпіролідону. Відповідно до літературних даних про ефективні дозування ПГМГФ у м'яких лікарських формах, вивчали гелі-лініменти з концентраціями діючої речовини 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 % і 3 % [17, 18, 19]. Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПГМГФ в гелях-лініментах для інстиляцій проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [20]. У якості параметра оптимізації обрали антимікробну активність виготовлених експериментальних лікарських форм ПГМГФ, яку вивчали методом дифузії в агар [31, 53] відносно штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* 209 p), грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922) бактерій і грибів (*Candida albicans* ATCC 10321), оскільки у вогнищах ГВЗ ЩЛД часто є в наявності мікст-інфікування [21, 22].

**Результати й обговорення.** Матриці планування й результати визначення антимікробної активності виготовлених експериментальних лікарських форм, що містять різні концентрації ПГМГФ, наведені в таблицях 1–3.

У таблицях 4–6 представлений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 1. Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні *Staphylococcus aureus* 209p

№ п/п	Концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лінімент-розчинах, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	2	3	4	5	6	7
1	0,1	15	16	16	47	15,67
2	0,5	24	24	25	73	24,33
1	2	3	4	5	6	7
3	1	35	36	36	107	35,67
4	2	36	37	37	110	36,67
5	3	37	38	38	113	37,67
6	5	38	39	39	116	38,67
Сума					566	

Таблиця 2. Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні *Escherichia coli* ATCC 25922

№ п/п	Концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лінімент-розчинах, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,1	14	14	14	42	14
2	0,5	24	25	25	74	24,67
3	1	28	29	29	86	28,67
4	2	30	31	31	92	30,67
5	3	32	32	32	96	32
6	5	32	32	33	97	32,33
Сума					487	

Таблиця 3. Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні *Candida albicans* ATCC 10321

№ п/п	Концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лінімент-розчинах, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,1	18	18	19	55	18,33
2	0,5	27	28	28	83	27,67
3	1	32	33	33	98	32,67
4	2	34	34	35	103	34,33
5	3	36	37	37	110	36,67
6	5	37	38	38	113	37,67
Сума					562	

Таблиця 4. Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні *Staphylococcus aureus* 209р

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи-носія	5	1306,44	261,29	791,79	3,1
Помилка	12	4	0,33		
Загальна сума	17	1310,44			

Таблиця 5. Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні *Escherichia coli* ATCC 25922

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи-носія	5	732,27	146,45	665,68	3,1
Помилка	12	2,67	0,22		
Загальна сума	17	734,94			

Таблиця 6. Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату у відношенні *Candida albicans* ATCC 10321

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи-носія	5	785,11	157,02	475,82	3,1
Помилка	12	4	0,33		
Загальна сума	17	789,11			

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату на антимікробну активність лініментів-гелів ( $F_{експ.} > F_{табл.}$ ). Проведена перевірка відмінності середніх значень результатів визначення зон затримок росту лініментів-гелів полігексаметиленгуанідину фосфату за допомогою множинного рангового критерію Дункана [20].

При цьому встановлено, що за впливом концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату на антимікробну активність модельних лініментів-гелів їх можна розташувати в наступні ряди переваги:

- у відношенні *Staphylococcus aureus* 209р  
5 % (3 %) > 2 % (1 %) > 0,5 % > 0,1 %;
- у відношенні *Escherichia coli* ATCC 25922:  
5 % (3 %) > 2 % > 1 % > 0,5 % > 0,1 %;

у відношенні *Candida albicans* ATCC 10321  
5 % (3 %) > 2 % > 1 % > 0,5 % > 0,1 %.

Виходячи з відсутності статистичних відмінностей між антимікробною активністю концентрацій ПГМГФ 5 % і 3 % у модельних лікарських формах зі статистично значимою відмінністю в ефективності інших вивчених концентрацій для наступного вивчення відібрана 2 % концентрація діючої речовини в лініментах-гелях для інстиляцій.

#### Висновки:

1. У результаті проведеного вивчення антимікробної активності модельних систем інстиляційних лініментів-гелів для фармакотерапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки й шиї з полігексаметиленгуанідину фосфатом встановлено, що його концентрація в лікарській

формі статистично значуще впливає на ефективність композицій.

2. Виявлено, що 3 % концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в лініментах-гелях забезпечує оптимальний рівень антимікробної активності цієї лікарської форми для інстиляцій.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов, В. А. Козлов, Т. Г. Робустова [и др.] // Стоматология. – 1997. – № 2. – С. 15–20.

2. Шаргородский А. Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи / А. Г. Шаргородский. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 271 с.

3. Ушаков Р. В. Принципы применения антибиотиков в современной стоматологии / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, В. И. Чувилкин // Стоматология для всех. – 1999. – № 1 – С. 24–27.

4. Царев В. Н. Разработка принципов комплексной иммунобактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / В. Н. Царев. – М., 1993. – 46 с.

5. Тарасенко С. В. Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии : автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / С. В. Тарасенко. – М., 2002. – 49 с.

6. Блатун Л. А. Флегмоны и абсцессы – современные возможности лечения / Л. А. Блатун // Лечащий врач. – 2002. – № 1–2. – С.11–19.

7. Агапов В. С. Современный подход к выбору способов комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / В. С. Агапов, В. В. Шулаков // Стоматология для всех. – 1999. – № 1. – С. 20–22.

8. Алешкин И. Г. Оптимизация комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Алешкин И. Г. – Иркутск, 1997. – 131 с.

9. Губин М. А. Диагностика и лечение острых прогрессирующих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, шеи и их осложнений : автореф. дис. на соиск. уч. степ. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / М. А. Губин. – М., 1987. – 20 с.

10. Перспективы створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанідину фосфатом для місцевого застосування / В. В. Гладишев, В. В. Федорчук, А. В. Головкін [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 66–68.

11. Розробка гелю з новим антисептичним препаратом полігексаметиленгуанідину фосфатом / В. В. Гладишев, В. В. Федорчук, Г. І. Баранова [та ін.] // Вісн. фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 58–59.

12. Біофармацевтичні дослідження нового вітчизняного антисептика. Повідомлення II. Вивчення кінетики полігексаметиленгуанідину фосфату для супозиторіїв / В. О. Головкін, М. М. Малецький, І. О. Пухальська [та ін.] //

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі передбачається використання отриманих при виконанні даної роботи результатів для наукового обґрунтування складу і технології інстиляційного лікарського засобу з полігексаметиленгуанідину фосфатом.

Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 106–108.

13. Новицкая Н. В. Сравнительная эффективность функциональных результатов имплантационной микрохирургии больных с односторонними параличами гортани : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» / Н. В. Новицкая. – М., 2005. – 30 с.

14. Гостевской А. А. Сетчатые имплантаты в лечении грыж передней брюшной стенки – обзор литературы / А. А. Гостевской, А. С. Горелов // Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова – 2006. – Т. VIII, № 4. – С. 8–16.

15. Малецький М. М. Обґрунтування складу, технології та дослідження вагінальних лікарських форм з полігексаметиленгуанідину фосфатом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / М. М. Малецький. – Київ, 2010. – 25 с.

16. Гладышев В. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия : дис. ... доктора фармац. наук : 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович. – Запорожье, 1997. – 363 с.

17. Федорчук В. В. Биофармацевтические исследования мягких лекарственных средств для наружного применения с полигексаметиленгуанидина фосфатом / В. В. Федорчук, В. В. Гладышев, Е. А. Салий // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : Зб. наук. статей. – Запоріжжя, 2004. – Вип. XIII. – С. 249–253.

18. Головкін А. В. М'яка лікарська форма для вагінального застосування з дезінфектантом «Гембар» / А. В. Головкін, М. М. Малецький, В. В. Гладишев // Вісник Фармації. – 2005. – № 3(43). – С. 55–58.

19. Изучение влияния вида носителя на антимикробную активность вагинального геля с полигексаметиленгуанидина фосфатом для экстенпорального изготовления / Малецький Н. Н., Кружнова Е. В., Дюдюк А. Д. [и др.] // Сучасні проблеми екстенпоральної рецептури: Мат. Наук.-практ. конф. –Харьков, 2007. – С. 196–200.

20. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А. И. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин, С. М. Махкамов. – Ташкент : НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.

21. Казарян А. С. Динамика свободнорадикальных процессов у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при комплексном лечении с использованием антигипоксанта и антиоксидантной терапии / А. С. Казарян, Т. В. Гайворонская, Н. А. Неделько // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 5. – С. 71–74.

**SUBSTANTIATION OF OPTIMUM CONCENTRATION  
OF POLYHEXAMETHYLENGUANIDINE PHOSPHATE IN INSTILLATIONS  
THE PHARMACOTHERAPEUTIC MEANS FOR THERAPY OF THE  
PYOINFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA**

**©V. V. Hladyshev, A.V. Kurinnyi. O. I. Skakovska, N. L. Kolycheva**

*Zaporizhian State Medical University*

**SUMMARY.** As a result of the conducted studying of the antimicrobial activity of modelling systems instillations liniments-gels for pharmacotherapy of pyoinflammatory diseases of maxillofacial area with polyhexamethylenguanidine phosphate it was set that its concentration in the medicinal form statistically significantly influences efficacy of compositions. It was revealed that 3 % concentration of polyhexamethylenguanidine phosphate in liniments-gels provides an optimum level of the antimicrobial activity of this medicinal form for instillations.

**KEY WORDS:** polyhexamethylenguanidine phosphate, gel-liniment, the antimicrobial activity.



## УЛЬТРАСТРУКТУРА КУТИКУЛИ ТА ПІДЛЕГЛИХ ДО НЕЇ ЕМАЛЕВИХ ПРИЗМ КОРОНКИ ЗУБА

©М. С. Гнатюк, П. А. Гасюк

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** З метою визначення просторового розміщення кутикули та емалевих призм на поперечних шліфах проведена їх трансмісійна електронна мікроскопія. Встановлено, що кутикула стирається в ділянці горбика і зберігається у постембріональному періоді в ділянках екватора та шийки.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** кутикула, емалеві призми, шліфи, електронна мікроскопія.

**Вступ.** Емалева призма всередині містить кристали гідроксиапатиту, які мають різну довжину і чітку гексогональну форму [6]. Завдяки цьому при зміні кута поляризаційного світла можна виявити як вертикальні, так і горизонтальні пара- та діазони. Вертикальні пара- та діазони відповідно мають більш темне та світле забарвлення пучків емалевих призм завдяки їх згинам як біля кутикули, так і поблизу дентину [1, 4].

Горизонтально, паралельно до вищезазначених структур, по всій товщі емалі розміщуються горизонтальні лінії Гунтера-Шрегера, в яких локалізуються лінії біомінералізації Ретціуса. Наявність останніх в горизонтальних пара- та діазонах емалі свідчить про різний ступінь їх мінералізації, який може бути підтверджений на електронно-мікроскопічному рівні дослідження [2, 6].

Ультраструктура кожної емалевої призми на її поперечному розрізі складається із головки овальної форми та хвоста, який проникає у міжпризмові простори підлеглих чотирьох головок. Щодо наявності поверхневих на головці призм оболонки, то більшість авторів вважають, що вона зумовлена більш щільним розміщенням в цій ділянці кристалітів гідроксиапатиту [3, 5, 8].

Виходячи із вищезазначеного, визначення електронно-мікроскопічних особливостей емалі зуба представляє значний як теоретичний, так і практичний інтерес.

**Мета дослідження** – вивчення електронно-мікроскопічної будови емалі коронки зуба.

**Матеріал і методи дослідження.** Об'єктом дослідження слугували 4 зуби, в яких вивчалась частина емалі за допомогою сканувальної та трансмісійної електронної мікроскопії. Екстирповані зуби фіксували в 4 % розчині глютаральдегіду на какодилатному буфері. Після фіксації механічно відокремлювали коронку від кореня, розколювали в різних напрямках. Дослідний зразок наклеювали електропровідним срібним клеєм на спеціальний тримач, вміщали в вакуумну установку та напиляли золотом. Напилену поверхню зразка вивчали за допомогою сканувального електрон-

ного мікроскопа "Novoscan 30". З поверхні тих же зубів готували вугільні репліки і вивчали в трансмісійному електронному мікроскопі "Tesla-B S-613".

**Результати й обговорення.** Встановлено, що кутикула стирається в ділянці горбика і зберігається в постембріональному періоді в ділянках екватора та шийки. Крім того, вона вистилає у вигляді дублікатури борозни та ямки коронки зуба. В ділянці шийки коронки при вивченні трансмісійної електронної мікроскопії в кутикулі виявляється два шари, зовні вкриті темною гомогенною масою пелікули. Перший (зовнішній) шар власне кутикули вкритий залишками відмерлих амелобластів, які знаходяться серед волокнистих паралельних структур світлого кольору. Іноді вдається розрізнити контури цитоплазми та пікнотичні ядра амелобластів, забарвлені у темно-сірий колір. Внутрішній шар кутикули представлений добре вираженими відростками амелобластів, які забарвлюються у світлий колір, мають голчасту форму і утворюють паралельні тинові структури, які досягають призмової емалі. Останні представляють собою паралельні лінії, які ідуть під кутом 30° до поверхні кутикули. Кожна з ліній складається із випуклих та увігнутих частин. Випуклі частини відповідають головкам емалевих призм, які мають прямокутну форму із заокругленими краями середньою довжиною 50-60 мікрметрів. Ввігнуті частини ліній Ретціуса відповідають хвостам емалевих призм, які під кутом 60° пронизують підлегли головки емалевих призм. Завдяки трикутній формі і менших розмірів 5-20 мікрметрів хвостів призм, кожні дві з них оточують головку призм, містять в міжпризмових просторах дрібні щілини округлої форми діаметром 2-3 мікрметри (рис. 1).

Очевидно, що через малі щілини відбувається проникнення мінералів із слиної рідини. При цьому важливим з точки зору проникнення слиної рідини є фільтр, який утворюють у кутикулі відростки відмерлих амелобластів, з'єднуючись з емалевими призмами. В зв'язку з цим нами проведено електронно-мікроскопічне та морфометричне дослідження кутикулярно-емалевої межі (рис. 2).

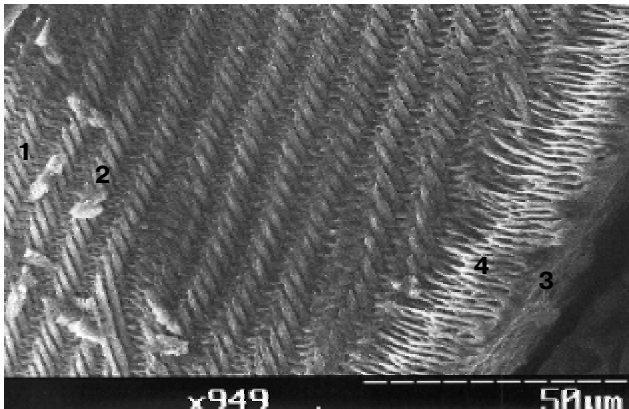


Рис. 1. Ультраструктура кутикули та емалевих призм: 1 – пелікула; 2 – зовнішній шар кутикули; 3 – головки емалевих призм; 4 – хвости емалевих призм. Скануюча електронна мікроскопія. Зб. 5000х

Встановлено, що відростки відмерлих амелобластів утворюють шар Насмітової оболонки кутикули в середньому товщиною 150–200 мікрометрів. Відростки амелобластів звисають із зовнішньої оболонки кутикули, утворюючи структури, що нагадують сталактити. Вони в ділянках, прилеглих до цієї оболонки, мають розширену основу і тонкою вершиною проникають між головками емалевих призм. Останні знаходяться під тупим кутом до відростків кутикули. Слід зазначити, що між ними розміщуються сотоподібні простори, які мають темний колір. Ці простори мають прямолінійний, а іноді трохи звивистий хід призмової емалі з середнім діаметром 15–20 мікрометрів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Быков В. Л. Функциональная морфология и гистогенез полости рта / В. Л. Быков. – СПб. : Гос. мед. ун-т, 1995. – 247 с.
2. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 205 с.
3. Гайворонский И. В. Анатомия зубов человека / И. В. Гайворонский, Т. Б. Петрова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. – 56 с.
4. Гасюк А. П. Атлас одонтогліфіки людини / А. П. Гасюк, П. М. Скрипніков. – Видавництво «Полтава», 2001–87с.
5. Зубов А. А. Зубы // Морфология человека / Под ред. Б.А. Никитюка и В.П. Чтецова. – М., 1990. – С. 177–191.

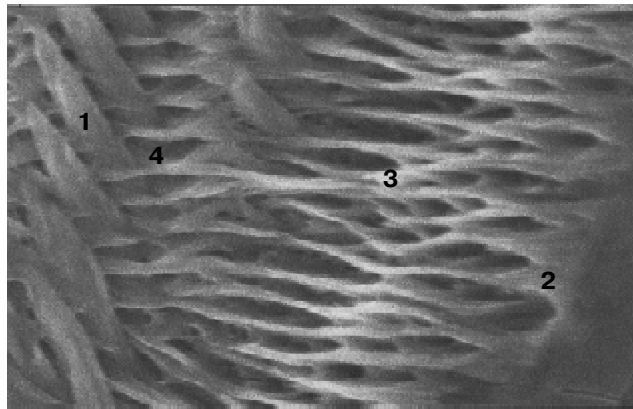


Рис. 2. Ультраструктура внутрішнього шару кутикули на межі з емаллю: 1 – відростки амелобластів; 2 – головки емалевих призм; 3 – хвости емалевих призм; 4 – сотоподібні простори. Скануюча електронна мікроскопія. Зб. 1000х.

#### Висновки.

1. Кутикула являє собою атрофовані амелобласти зовнішнього шару.
2. Внутрішня оболонка Насміта складається із багаточисленних відростків амелобластів.
3. Відростки амелобластів разом із підлеглими до них емалевими призмами утворюють сотоподібні структури, через які із слинної рідини проникають різні хімічні елементи.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується провести електронно-мікроскопічні дослідження інших ділянок та структур емалі коронки зуба.

6. Зубов А. А. Одонтогліфіка / А.А. Зубов // Расогенетические процессы в этнической истории. – М. : Наука, 1974. – С. 56–60.
7. Изучение ультраструктуры поверхности эмали зубов человека с помощью растровой электронной микроскопии / А.И. Марченко, Н.А. Зелинская, В.Я. Даченко [и др.] // Стоматология. – 1990. – № 3. – С. 6–8.
8. Самусев Р.П. Основы клинической морфологии зубов / Р.П. Самусев, С.В. Дмитриенко, А.И. Краюшкин// М. : ООО «Оникс 21 век», 2002 г. – 368 с.
9. Valen L. A new order of mammals // Bull Amer/Mus / Natur Hist / – 1996, v.132, p. 79–86.

## ULTRASTRUCTURE OF CUTICLE AND SUBORDINATES TO IT PRISMAL ENAMEL CROWN

©M. S. Hnatiuk, P. A. Hasiuk

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

**SUMMARY.** In order to determine the spatial placement of the cuticle and enamel prisms in transverse thin sections there were held their transmission electron microscopy. It was found that the cuticle is deleted in the ear area and stored postembryonal period in areas of the equator and neck.

**KEY WORDS:** cuticle, enamel prisms, thins, electron microscopy.

## **АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ОДОНТОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

© **А. Є. Демкович**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведено аналіз літературних даних щодо участі активних форм кисню в запальних процесах одонтогенного походження. Показано, що активні форми кисню є ініціаторами розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. При цьому звертається увага на джерела утворення активних форм кисню (АФК), їх роль в мембранних процесах, як посередників утворення простагландинів, цитокінів, які визначають характер запальної реакції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** активні форми кисню, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, запальний процес, альвеоліт.

**Вступ.** Проблема сучасної діагностики та лікування запальних процесів щелепно-лицевої ділянки є однією із актуальних у стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Хворі із гострими запальними процесами щелепно-лицевої ділянки складають вагомий частку (54,3 %) від загальної кількості хворих, які поступають на лікування у відділення хірургічної стоматології. Але незважаючи на значні успіхи в дослідженнях, спрямованих на покращення лікування та профілактики даної патології, залишаються не вивченими механізми розвитку та перебігу гострих запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, таких як абсцеси, флегмони, пародонтити, стоматити та постекстракційні альвеоліти.

Постекстракційні альвеоліти, або запалення стінок альвеоли зуба, є ускладненням, пов'язаним з видаленням зубів. Як свідчать дані літератури, операція видалення зуба є найрозповсюдженішою на амбулаторному хірургічному прийомі і складає 82,2–91,0 % від усіх маніпуляцій. За даними різних авторів, екстракція зуба проводиться в середньому у 40,0–45,0 % пацієнтів від кількості усіх первинних стоматологічних хворих [2]. Частота постекстракційних альвеолітів складає 20,0 % від пацієнтів, яким була проведена екстракція зуба, і може досягати 50,0 % при видаленні кутніх зубів. Відомо кілька факторів ризику виникнення даного ускладнення: паління, стрес, супутні захворювання тощо.

Незважаючи на те, що патогенез альвеоліту ще до кінця не вивчений, відомо, що його виникнення пов'язане з ситуацією, коли згусток крові, який повинен був забезпечити початок процесу загоєння ранки на місці видаленого зуба, не сформувався або був зрушений з місця. В результаті процес загоєння лунки затягується, зростає ризик інфікування рани. Поодинокі дані літератури [8] свідчать про те, що при цьому міняється сам характер формування запального процесу, залежно від характеру порушень імунних і регуляторних впливів. Тому є актуальним з'ясування механізмів розвитку даного патологічного процесу.

**Метою роботи** був аналіз літературних даних щодо з'ясування ролі активних форм кисню в механізмах розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційних альвеолітів.

**Матеріали і методи дослідження.** Клініко-експериментальні дослідження вказують на те, що в розвитку запального процесу відіграють роль окиснювальні процеси і, як наслідок, вільні радикали та інші високоактивні окисники. Посилення вільнорадикального окиснення призводить до виснаження механізмів антиоксидантного захисту (АОЗ). Виникає дисбаланс окисно-антиоксидантних процесів і виникає оксидативний стрес [10, 11, 14].

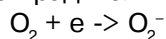
Вільнорадикальне окиснення як процес проявляється в клітинному метаболізмі як в нормі, так і при патологічних процесах. Воно є невід'ємною ланкою таких важливих біологічних процесів, як транспорт електронів у дихальному ланцюзі, проліферація і диференціація клітин, метаболізм і синтез катехоламінів, фагоцитоз, синтез простагландинів і лейкотрієнів, метаболізм деяких ксенобіотиків [4].

Вільнорадикальні реакції, які призводять до утворення активних форм кисню, можуть бути ферментативної та неферментативної природи. До перших належать реакції дихального ланцюга, фагоцитозу, синтезу простагландинів. До неферментативних – каталізовані іонами цинку і міді процеси окиснення органічних сполук, реакції, індуковані різними токсичними факторами, випромінюючою радіацією тощо [4, 27].

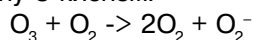
У здоровому організмі співвідношення між вільнорадикальним окисненням і антиоксидантним захистом оптимальне. Зміна ж цього балансу характерна для окиснювального стресу – важливого елемента патогенезу багатьох захворювань [4, 24]. Посилена генерація активних форм кисню при окиснювальному стресі веде за собою порушення функції і структури мембран клітин [15, 32].

Кисень – необхідний елемент для життя людини, проте його надлишок пошкоджує мембранні

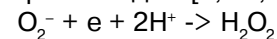
структури, знижує активність багатьох ферментів. Молекулярний кисень не токсичний для клітин, проте небезпеку викликають продукти його неповного окиснення: перекисні сполуки, супероксидні радикали, синглетний кисень та інші. В зв'язку з біологічною активністю ці сполуки отримали назву активні форми кисню (АФК). Поява АФК пов'язана з тим, що молекулярний кисень ( $O_2$ ) може перехоплювати електрони у деяких переносчиків ланцюга електронного транспорту [9, 20]. В результаті одноелектронного відновлення молекули кисню утворюється супероксидний радикал або аніон-радикал:



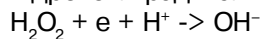
Утворення АФК відбувається і при взаємодії озону з киснем:



Супероксид-радикал володіє стабільністю, високою активністю і може реагувати з ДНК, білками, мембранами і пошкоджувати їх. Супероксид радикал – заряджена частинка, оточена молекулами води [17]. Тому  $O_2^-$  не може подолати мембрану, опиняється «закритим» в клітині і стає основою для утворення інших форм АФК, таких як синглетний кисень, гідроксил-радикал, діоксид азоту, перекис водню [1, 17, 21]:



Перекис водню, у свою чергу, відновлюється і дає гідроксил-радикал:



Реакційні здатності останнього дуже великі, тому гідроксил-радикал здатний окиснювати практично будь-яку речовину клітини, включаючи ДНК. Концентрації АФК в тканинах невеликі і складають  $10^8$ - $10^{11}$ М. АФК викликають утворення органічних гідропероксидів (ROOH) ДНК, білків, ліпідів. Цей процес називають перекисним окисненням. Так, при перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ) знижується вміст ненасичених жирних кислот, утворюються різні похідні жирних кислот, а потім такі метаболіти як малоновий діальдегід, етан та інші.

ПОЛ – фізіологічний метаболічний процес, який перебігає в ліпідній фазі всіх мембран і має важливе значення для регулювання функції і структури мембран, їх акцепторної можливості, активності вміщених в неї ферментів, швидкості оновлення ліпідної фази [1]. На даний час відомо, що ПОЛ – багатоланковий процес, який може відбуватися ферментативним шляхом і неферментативним – аскорбатзалежним [17].

Клітини можуть виробляти АФК за допомогою різних біологічних механізмів – мітохондріального дихального ланцюга або активації поліморфно-ядерних лейкоцитів при зовнішній дії патогенних мікроорганізмів, токсичних речовин [17].

Мітохондрії – унікальні органели, які є джерелом АФК, основною ланкою кисневого метаболізму.

Вони переробляють 85–90 % кисню, спожитого клітиною. Але 1–2 % кисню відновлюється з утворенням супероксидного радикала  $O_2^-$  і, як результат, дії супероксиддисмутази – пероксиду водню ( $H_2O_2$ ) [17].

Інтенсивність вільнорадикальних процесів і ПОЛ в клітині регулюється захисними антиоксидантними системами [30], головну роль в якій відіграють антиоксиданти і ферменти антирадикального захисту [17].

Антиоксиданти – речовини, які пригнічують процеси вільнорадикального окиснення органічних речовин у клітині. Від злагодженості всіх ланок цієї системи залежить можливість інгібування окиснюваних реакцій, зниження надлишкового рівня первинних і кінцевих продуктів ПОЛ, які є показником активації вільнорадикального окиснення і визначають дезорганізацію метаболізму на всіх рівнях макроорганізму. Саме взаємодія складових даного процесу і визначає перебіг ранового процесу, можливість і розвиток ускладнень або сприятливе завершення [6].

Інактивація вільних радикалів кисню відбувається під дією ферменту супероксиддисмутази, інактивація перекису водню – під впливом каталази та пероксидази. Біологічними антиоксидантами є також амінокислоти (цистеїн, метіонін, глутатіон), білки, які містять сульфгідрильні групи, фосфоліпіди (лецитин, кефалін) [17].

Інше важливе джерело АФК – запальні, токсичні реакції. Клітини, які беруть участь в цьому процесі, такі як макрофаги і нейтрофіли, виділяють різноманітні АФК ( $H_2O_2$ , NO,  $O_2^-$ ,  $OH^-$ ) і гіпохлоританіон [22].

Поліморфноядерні лейкоцити (ПМЛ), моноцити, макрофаги є первинними медіаторами відповіді організму на проліферацію патогенних мікроорганізмів та їх токсинів. ПМЛ продукують ряд захисних факторів, включаючи активні форми кисню. Хоча утворення АФК при запальних реакціях є захисним механізмом, але при цьому спостерігається деструкція компонентів зовнішньоклітинного матриксу і пошкодження сполучної тканини [17].

У хворих із запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки спостерігається посилена колонізація тканин патогенними мікроорганізмами. Зміни бактеріальної флори і взаємодія між патогенними бактеріями та імунною системою організму супроводжуються синтезом цитокінів та імунологічною реакцією в прилеглих тканинах. В результаті підвищеної цитокінової активності бактеріальними антигенами ПМЛ посилено продукуються АФК. Підвищення рівня АФК в тканинах центру запалення і викликає їх масове пошкодження [17, 41]. Відбувається активація перекисного окиснення ліпідів мембран клітин, утворення ендпероксидів [15, 32–34]. Встановлено участь оксиду азо-

ту в патологічних змінах вільнорадикального окиснення в тканинах і рідинах ротової порожнини. При взаємодії оксиду азоту із супероксиданіоном утворюється високоактивний пероксинітрит [15, 32, 34, 26], який викликає запалення, судинні порушення, агрегацію, адгезію тромбоцитів, тобто комплекс порушень, характерних для запальних реакцій. Пріоритетними серед усіх цих патологічних процесів є порушення мікроциркуляції та підвищення проникності мембран [12, 15, 33]. Оксид азоту і пероксинітрит є одними із вільних радикалів, які відіграють ключову роль у запальних реакціях щелепно-лищевої ділянки.

Встановлено також залежність змін показників ПОЛ і АОЗ від тяжкості запального процесу. При цьому найбільша кількість випадків порушень вільнорадикальних процесів спостерігається при більш тяжких формах перебігу захворювань [3, 5, 7, 13, 16, 18, 36].

Проведені дослідження дозволили встановити, що у всіх хворих із запальними процесами щелепно-лищевої ділянки відбувалося значне підвищення реакції вільнорадикального окиснення на фоні зниження антиоксидантної активності крові. Це зумовлено резорбцією в кров токсичних компонентів із одонтогенного вогнища і посиленням реакції клітинного імунітету, пов'язаних з активацією НАДФ-оксидазних реакцій і генерацією різних АФК [10]. Спостерігається підвищення рівня дієного кон'югата та дієнового кетону, малонового

діальдегіду, зниження вмісту каталази та супероксиддисмутази.

Таким чином, визначення активних форм кисню при запальних захворюваннях щелепно-лищевої ділянки, зокрема постекстракційного альвеоліту, є актуальним, а встановлення особливостей змін співвідношень АФК і АОЗ має наукову новизну в патогенезі їх розвитку.

#### Висновки:

1. В патогенезі розвитку і перебігу запальних процесів щелепно-лищевої ділянки важливу роль відіграють активні форми кисню: супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ), синглетний кисень ( $^1O_2$ ), гідроксильний радикал ( $OH^-$ ), перекис водню ( $H_2O_2$ ), оксид азоту (NO).

2. Дисбаланс у системі антиоксидантного захисту відіграє суттєву роль в характері перебігу і наслідків запальних процесів щелепно-лищевої ділянки.

3. Порушення вільнорадикального статусу прямо залежать від ступеня тяжкості запального процесу.

4. Підвищена продукція АФК супроводжується зниженням рівня антиоксидантів у сироватці крові хворих із запальними процесами одонтогенного походження.

#### Перспективи подальших досліджень.

Перспективним напрямом подальших досліджень є комплексне вивчення ролі цитокінів крові та активних форм кисню при запальних захворюваннях щелепно-лищевої ділянки, зокрема при постекстракційних альвеолітах.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Айвазян Н. М. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и активность супероксиддисмутази в нервной ткани позвоночных / Н. М. Айвазян, А. Е. Закарян, К. Г. Карагёзян // Нейрохимия. – 2002. – № 4. – С. 284–287.

2. Безруков С. Г. Оценка эффективности лечебно-профилактической пов'язки, используемой при удалении зуба / С. Г. Безруков // Другий український міжнародний конгрес. – 2006. – С. 184–187.

3. Волчегорский И. А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести / И. А. Волчегорский, Н. В. Корнилова, И. А. Бутюгин // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 24–27.

4. Губський Ю. І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [і ін.] // Совр. проблемы токсикологии. – 2004. – № 2. – С. 8–16.

5. Грудянов А. И. Влияние перфторана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность слюны у больных с пародонтитом / А. И. Грудянов, П. В. Чупахин // Стоматология. – 2005. – Т. 84, №1. – С. 16–19.

6. Влияние радиоволнового воздействия на интенсивность местных процессов свободнорадикального окисления в тканях операционного поля полости рта в

эксперименте / Е. А. Дурново, Н. А. Янова, К. Н. Конторщикова [и др.] // Стоматология. – 2008. – Т. 88, №3. – С. 17–20.

7. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, Ю. В. Высельцева, Н. В. Мишина [и др.] // Стоматология. – 2010. – № 2. – С. 29–31.

8. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І. З. Карімов // Лаб. діагностика. – 2005. – № 1. – С. 7–13.

9. Колісник М. І. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, В. В. Влізло // Біологія. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 58–69.

10. Кулаков А. А. Коррекция свободнорадикальных процессов при комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / А. А. Кулаков, Т. В. Гайворонская, Н. Э. Петросян [и др.] // Клиническая стоматология. – 2008. – № 2. – С. 48–51.

11. Лебедев В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В. В. Лебедев // Вестник РАМН. – 2004. – № 1. – С. 34–40.

12. Лемецкая Т. И. Клинико-экспериментальное обоснование классификации болезней пародонта и патогенетические принципы лечебно-профилактической

помощи больным с патологией пародонта. /Дисс.... докт. мед. наук. – М. – 1998. – 62 с.

13. Нагоев Б. С. Состояние показателей свободно-радикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной / Б. С. Нагоев, М. Х. Нагоева // Вестник отоларингологии. – 2008. – № 5. – С. 36–40.

14. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и критическое состояние у хирургических больных / И. Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 3. – С. 27–31.

15. Петрович Ю. Л. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии / Ю. Л. Петрович, Т. В. Сухова, Т. Н. Немецкая // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 6. – С. 17–22.

16. Плотникова В. Г. Влияние лизоцимсодержащих препаратов на пероксидантно-антиоксидантный статус крыс при экспериментальном пародонтите / В. Г. Плотникова, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 20–23.

17. Роль свободнорадикальных реакций в изменении состояния тканей пародонта и протезного ложа / Г. А. Погосян, М. Ю. Тунян, Б. К. Лалаян [и др.] // Стоматология. – 2008. – Т. 87, №6. – С. 72–74.

18. Тюпка Т. І. Гематологічні показники на стан пероксидації ліпідів при експериментальному стоматиті та їх корекція / Т. І. Тюпка, А. І. Лабунець // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2. – С. 79–81.

19. Хасанов А. И. Значение уровня продуктов перекисного окисления липидов для прогнозирования травматического остеомиелита нижней челюсти / А. И. Хасанов, Ш. Ю. Абдуллаев // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 2. – С. 27–29.

20. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал, В. Ф. Громова // Укр. біохім. журнал. – 2003. – Т. 75, № 2. – С. 5–13.

21. Compotti M. Lipid peroxidation. Biopathological significance / M. Compotti // Mol. Aspects Med. – 1993. – Vol. 14, № 3. – P. 95–105.

22. Edwards S. W. Biochemistry and physiology of neutrophil / S. W. Edwards / Cambridge University Press (USA), 1994. – 17 p.

23. Farvier R. S. Salicylate is a transcriptional inhibitor of inducible NO-synthase / R. S. Farvier, P. Brecher // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 31585–31592.

24. Fridovich I. Handbook of Methods for Oxygen Radical Research / I. Fridovich // R. A. Greenwald. – Boca Raton, FL: CRC, 1987. – P. 367.

25. Gaspars B. Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase in localized juvenile periodontitis patients / B. Gaspars, A. Masera, U. Skaleric // J. Connect Tissue Res. – 2002. – Vol. 43(2-3). – P. 413–418.

26. Grisham M. B. Modulation of superoxide-dependent oxidation and hydroxylation reactions by nitric oxide / M. B. Grisham, A. M. Miles // Intern. Congress on Free Radicals in Health and Disease. Abstract. Istanbul. – 1995. – L 8.

27. / B. Halliwell, M. C. Gutteridge Free radicals in biology and medicine / Oxford: Clarendon Press, 1989. – 320p.

28. Nitric oxide synthase type II is synthesized by human gingival tissue and cultured human gingival fibroblasts / H. K. Kendall, H. R. Haase, H. Li [et al.] // J. Periodontal Res. – 2000. – Vol. 35. – № 4. – P. 194–200.

29. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis / D. F. Lappin, M. Kjeldsen, L. Sander [et al.] // J. Periodontal Res. – 2000. – Vol. 35. – № 6. – P. 369–373.

30. Nagler R. M. Antioxidant probe of human saliva and its biological significance / R. M. Nagler, A. Z. Reznick // Harefuah. – 2001. – Vol. 140, (1). – P. 12–15; 87.

31. Shackelford R. E. Free radicals / R. E. Shackelford, W. K. Kaufmann, R. S. Paules // Biology and Medicine. – 2000. – № 28. – P. 1387–1404.

32. Nitric oxide synthase activity in neutrophils from patients with localized aggressive periodontitis. / K. Shibata, M. L. Warbington, B. J. Gordon [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – № 8. – P. 1052–1058.

33. Slomiani B. L. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide interferes with salivary mucin synthesis through inducible nitric oxide synthase activation by ERK and p38 kinase / B. L. Slomiani, A. Slomiani // Biochem Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 297, № 5. – P. 1149–1153.

34. Salivary contribution to exhaled nitric oxide / W. Zetterquist, C. Pedroletti, J. O. Lundberg [et al.] // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 13. – № 2. – P. 327–333.

## **OXYGEN ACTIVE FORMS IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND COURSE OF INFLAMMATORY PROCESS ODONTOGENIC GENESIS**

©A. Ye. Demkovych

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The article presents an analysis of available literature data on the participation of active oxygen forms in the mechanisms of development of inflammatory process odontogenic genesis. It is shown that active oxygen forms are initiators of inflammatory processes of maxillofacial area. It addresses the sources of reactive oxygen forms and their role in membrane processes as mediators formation of prostaglandins, cytokines that determine the character of inflammatory reaction.

**KEY WORDS:** active oxygen forms, lipid peroxidation, antioxidative system, inflammatory process, alveolitis.

## РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ

©І. О. Дудар, В. Є. Дряньська, О. В. Буштинська\*

ДУ «Інститут нефрології АМН України», м. Київ

КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня», м. Тернопіль, Україна\*

**РЕЗЮМЕ.** В дослідженні вивчалися рівні прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1, ІЛ-7, ІЛ-18, ФНП- $\alpha$  у пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному гемодіалізі із та без синдрому неспокійних ніг (СНН). Діагностика СНН проводилася згідно із критеріями, розробленими міжнародною групою RLS-IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group). Встановлено, що рівень ФНП- $\alpha$  у хворих з СНН достовірно вищий, ніж у пацієнтів без цього синдрому. Рівні ІЛ-1, ІЛ-17, ІЛ-18 у обох групах достовірно не відрізнялися.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром неспокійних ніг, програмний гемодіаліз, прозапальні цитокіни.

Протягом останніх років інтерес вчених прикутий до вивчення низькомолекулярних пептидів – цитокінів та їх ролі в патогенезі різних захворювань, в тому числі і захворювань нирок. Вже сьогодні є поодинокі публікації про їх роль у розвитку лихоманки, розладів сну, інтрадіалізної гіпотензії, сверблячки шкіри, раннього атеросклерозу та розвиток кардіоваскулярних ускладнень та врешті – на виживання діалітичних пацієнтів [1].

Аналізи результатів досліджень циркулюючих TNF- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6 в крові пацієнтів перед діалізом та діалітичних хворих не виявили суттєвих відмінностей в концентрації цих цитокінів, що дозволило висловити припущення про те, що уремічний синдром є важливою причиною підвищення продукції цитокінів [2]. Сучасні дані свідчать про наявність тісних зв'язків між концентрацією цитокінів та функцією нирок: зниження функції нирок супроводжується значним підвищенням концентрації цитокінів у сироватці крові [3].

У пацієнтів, які одержують замісну ниркову терапію (ЗНТ) виявлено високу концентрацію розчинних рецепторів цитокінів (ІЛ-1а, TNFsR) [4]. Проте аналізуючи експериментальні та клінічні дані було висунуто гіпотезу, що їх концентрація у діалітичних пацієнтів недостатня для блокування системних ефектів цитокінів [4]. Високі рівні розчинних рецепторів розглядаються, як маркери запалення у хворих, що одержують ЗНТ [4].

Існує кореляція між синдромом неспокійних ніг та збільшенням рівня прозапальних цитокінів і підвищеним рівнем СРБ. Чим вищий СРБ, тим менший час сну [5]. Рівень СРБ регулюється ІЛ-6, експресія якого стимулює TNF- $\alpha$  і ІЛ-1 [6].

Прозапальні ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  переважно продукуються моноцитами/макрофагами. За своїми біологічними функціями ФНП- $\alpha$  нагадує ІЛ-1 та ІЛ-6 та впливає на ендотелій судин, підсилюючи експресію на ньому молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, підсилює секрецію простагландинів, має хемотаксичну дію на різні клітини, зумовлює

синтез білків гострої фази запалення, тобто він регулює цитокіновий каскад та є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції. Беручи до уваги роль TNF- $\alpha$  в розвитку серцевої недостатності у діалітичних хворих, він є несприятливим фактором, що значно впливає на тривалість та якість їх життя [7, 8]. Значне підвищення ІЛ-1 сприяє синтезу в печінці гострофазових білків (СРБ, церулоплазміну, фібриногену) і регулює тканинний обмін шляхом протеолізу скелетних м'язів. Всі ці фактори призводять до зниження рівня гемоглобіну, сироваткового преальбуміну, трансферину та зменшують синтез білка в печінці. Продукція прозапальних цитокінів призводить також до більш високого еритропоетинового індексу спротиву [9], що поглиблює появи анемії, а вона, в свою чергу, є одним з факторів розвитку RLS.

ІЛ-18 самостійно (FasL) або через  $\gamma$ -ІФ (Fas) стимулює ініціацію процесів апоптозу, що привертає до нього ще більшу нашу увагу. Високі показники ІЛ-18 знаходять у вогнищах хронічного запалення, при автоімунних захворюваннях та в онкоутвореннях [3]; вважають, що цей цитокін бере участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [10], хоча інші автори не виявили статистично значущого зв'язку між концентрацією ІЛ-18, субклінічними та клінічними проявами атеросклерозу [11].

Етіологічна та патогенетична роль ІЛ-17 досліджується при багатьох інфекційних та автоімунних захворюваннях [12]; показано, що його рівні збільшуються при деяких запальних станах, таких як системний склероз, псоріаз і ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [13].

Синдром неспокійних ніг (СНН) у гемодіалітичних пацієнтів розглядається як прояв полінейропатії, що тісно пов'язана з процесами запалення. Тому ми вважаємо за доцільне вивчити особливості прозапальних цитокінів у хворих з СНН, які лікуються програмним гемодіалізом, та методи їх корекції.

**Мета роботи:** вивчення рівнів прозапальних цитокінів у пацієнтів з ХХН та синдромом неспокійних ніг.

**Матеріал та методи** дослідження. До дослідження було залучено 40 хворих з ХХН VД ст., яких лікували програмним гемодіалізом на базі Тернопільської університетської клініки у відділенні гемодіалізу протягом 2009–2010 років. Критеріями включення в дослідження були: вік більше 18 років, лікування ГД понад 3 місяці, наявність чи відсутність СНН, письмова згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення вважались: наявність гострих чи загострення хронічних захворювань печінки (вірусні гепатити, підвищення рівнів ферментів печінки (АЛТ, АСТ) більш, ніж у 3 рази); наявність онкологічних захворювань; встановлений діагноз ішемічної хвороби серця, наявність ЦД 2 типу, гострого порушення мозкового кровообігу, тромбоз судин, вагітність або лактація, відмова пацієнта. Виключались також пацієнти з аритміями, які потребують корекції антиаритмічними засобами (шлуночкові екстрасистолії, миготіння та тріпотіння передсердь, пароксизмальні тахікардії, синдром брадисистолії); пацієнти, які отримують циклоспорин, такролімус, антибіотики макролідного ряду, фібрати, ніотинову кислоту. Виключались також вагітність або лактація; відмова пацієнта.

Крім того пацієнти обов'язково дали усну та письмову згоду на участь у дослідженні.

Всім хворим ГД проводився за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год.) на діалітичних апаратах фірми Gambro (AK-95 та INOVA) з використанням бікарбонатного діалізуючого розчину. Процедура здійснювалась на індивідуально підібраних діалізаторах фірми Gambro (14L, 17L). Швидкість кровотоку складала 250–300 мл/хв. Одержана доза діалізу – діалітичний індекс  $KT/V \geq 1,2$ .

Залежно від наявності проявів СНН хворі з ХХН V ст. були поділені на дві групи. Першу групу склали пацієнти без СНН – 20 осіб, другу групу – пацієнти з проявами СНН – 20 осіб. У всіх пацієнтів був проведений забір сироватки крові для прове-

дення загальноклінічних та імунологічних досліджень.

Визначалися прозапальні цитокіни – ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17 та ІЛ-18. Рівні цитокінів визначалися в сироватках крові за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA); використовували тест-системи "DIACLON" (Франція), DRG (Німеччина).

До 96-лункових планшет додавали: по 100 мкл стандартів у відповідні лунки для побудови калібрувальної кривої. В інші лунки вносили по 100 мкл сироватки, що досліджувалася. В усі лунки додавали по 50 мкл відповідних антицитокінових антитіл. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім лунки 5 разів ретельно промивали буфером і видаляли залишки рідини.

Далі в кожну лунку вносили по 100 мкл кон'югату (стрептовідин-пероксидазу), включаючи «нульову» пробу. Після цього проби інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Повторювали промивку планшети 5 разів та вносили до всіх лунок по 100 мкл ТМВ-субстрату (хромогену) агента, що утворює кольори. Після інкубації протягом 12–15 хвилин зупиняли ферментативно-субстратну реакцію, додаючи в кожну лунку по 100 мкл  $H_2SO_4$ . Далі проводили визначення оптичної щільності стандартів та зразків супернатантів при довжині хвилі 450 нанометрів.

Для достовірної оцінки результатів калібрована стандартна крива при побудові повинна бути лінійною і вказувати на прямо пропорційний характер між рівнем концентрації цитокіну в сироватці та оптичною щільністю. Дані аналізу проб щодо рівня синтезу цитокінів визначали шляхом їх інтерполяції з отриманою кривою.

Також оцінювались антропометричні та загальноклінічні дані.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного пакету Statistica 6,0. Значення досліджуваних показників представлені як  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Загальна характеристика пацієнтів обох груп подана в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники пацієнтів без та з СНН

1	Пацієнти без СНН	Пацієнти з СНН
2	3	
Кількість пацієнтів (n)	20	20
Вік (роки)	47,88±3,25	51,13±2,56
Зріст (см)	174,19±3,37	166,44±1,91
Вага (кг)	74,29±4,38	73,15±4,52
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,32±1,08	26,57±1,77
Тривалість лікування ГД (місяці)	49,00±9,45	43,44±8,06
Годин ГД на тиждень	10,99±0,42	11,24±0,35
Сечовина сироватки перед ГД (ммоль/л)	28,19±0,56	28,22±0,58
Ультрафільтрація за ГД (л)	2,61±0,30	2,67±0,28
Kt/V	1,03±0,02	1,01±0,01



1	2	3
САТ вечір (мм рт. ст.)	137,94±7,28	153,75±5,67
Об'єм діурезу (л)	221,25±84,05	350,00±92,12
Гемоглобін (г/л)	100,69±1,72	100,88±1,48
Феритин (мкг/л)	261,88±4,06	261,75±3,61
Коефіцієнт насичення трансферину залізом (%)	28,44±0,85	28,38±0,83

Наведені в таблиці дані свідчать, що групи пацієнтів не відрізнялись за гендерним складом. Також при подальшому аналізі не виявлено достовірних відмінностей за антропометричними показниками, а саме за зростом, вагою та ІМТ. За загальноклінічними даними – рівні гемоглобіну, феритину, коефіцієнт насичення трансферину у групах майже однакові. При аналізі тривалості лікування гемодіалізом, кількості годин ГД на тиждень, рівнем

УФ та індексом Kt/V достовірних відмінностей між пацієнтами без СНН та з СНН не виявлено. Отже можна констатувати, що групи пацієнтів на початку обстеження є майже однорідними.

Під час аналізу імунологічних показників було виявлено, достовірну відмінність між групою хворих без СНН та пацієнтів із СНН за показниками ФНП-α, а саме (55,82±6,82) проти (86,88±6,88), p<0,005 (таблиця 2).

Таблиця 2

Прозапальні цитокіни	Пацієнти без СНН, (n=20)	Пацієнти з СНН (n=20)
ІЛ-1	99,02±17,32	131,44±9,00
ФНП-α	55,82±6,82	86,88±6,88*
ІЛ-17	607,13±107,95	402,94±79,90
ІЛ-18	71,38±15,05	269,99±87,03

Примітка: \* – p<0,01.

Достовірної різниці між групами за показниками ІЛ-1, ІЛ-17, ІЛ-18 не виявлено. Однак ми також спостерігаємо деяке підвищення рівнів ІЛ-1 та ІЛ-18, а також зниження рівня ІЛ-17 у хворих з СНН в порівнянні з хворими, у яких цей синдром відсутній. Підвищення рівня ІЛ-18 у хворих з СНН вказує на можливу його стимуляцію рівнів таких цитокінів, як ФНП-α та ІЛ-1, та підтримання постійного хронічного запалення.

#### Висновки:

- Пацієнти з СНН мають підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-18 а також знижений рівень ІЛ-17;
- Рівень ФНП-α достовірно вищий у пацієнтів з СНН, порівняно з пацієнтами без проявів СНН.

#### Перспективи подальших досліджень.

Доцільно вивчити у динаміці особливості зміни показників прозапальних цитокінів у хворих з хронічними захворюваннями нирок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дудар І. О. Хронічне запалення при хронічній хворобі нирок, гіпотези та відповіді / І. О. Дудар // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1 (13). – С. 33–42.
2. Plasma levels of IL-1β, TNF-β and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure / [Pereira B.J.G., Shapiro L., King A.J et al.] // Kidney Int. – 1994. – Vol. 45. – P. 890–896.
3. Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patient / I. Nakanishi, F. Moutbarrik, N. Okada N [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994. – Vol.9. – P. 1435–1442.
4. Pereira J.G. Balance between pro-inflammatory cytokines and their specific inhibitors in patients on dialysis / J. G. Pereira // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Supp. 7. – P. 27–32.
5. XL VII European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA – EDTA) Congress: Abstract Sa 592: Jun 26. 2010.
6. Wanner C. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients / C. Wanner, J. Zimmermann, S. Schwedler // Kidney International. – 2002. – Vol. 61, Suppl.80. – P. 99–102.
7. Enhanced production of nitric oxide by blood-dialysis membrane interaction / A. Amore, R. Bonaudo, D. Chigo, M. Arese [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1995. – Vol.6. – P. 1278–1283.
8. Systemically measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, W. Dohner, V. Koloczek [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – 35. Suppl. A. – P.1183.
9. Perez-Flores I. Relationship between residual renal function, inflammation, and anemia in peritoneal dialysis / I. Perez-Flores, F. Coronel, S. Cigarran // Adv Perit Dial. – 2007. – Vol.23. – P.140–3.
10. Хрипко О. П. Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-18 и использование дендритных клеток

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення

и интерлейкина-18 для модуляции иммунного ответа при хроническом вирусном гепатите в in vitro: автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук: спец. 14.00.36. «Иммунология и аллергология» / О. П. Хрипко. – Новосибирск, 2008. – 20 с.

11. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов / Т. А. Пана-

фидина, Т. В. Попкова, З. С. Алекберова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 5. – С. 15–20.

12. Bell E. Immune regulation: New player in the generation of T 17 cells / E. Bell // Nature Reviews Immunology. – 2007. – № 7. – P. 581. - doi:10.1038/nri 2139.

13. Cooke A. Th17 Cells in Inflammatory Conditions / A. Cooke // Rev. Diabet. Stud. – 2006. – Vol. 3. – P. 72–75.

## **THE LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN HAEMODIALYSIS PATIENTS WITH THE RESTLESS LEGS SYNDROME**

**©I. O. Dudar, V. Ye. Driyanska, O. V. Bushtynska\***

*SI «Institute of Nephrology of AMS of Ukraine», Kyiv*

*ME TRC «Ternopil University Hospital», Ternopil, Ukraine\**

**SUMMARY.** The levels of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ ) in patients with or without RLS were studied in investigation. Diagnostics of RLS according to the criteria of international group RLS – IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group). It was set that patients with RLS have a level of FNF- $\alpha$  for certain higher, than for patients in which this syndrome is absent. Our data detected higher level of TNF- $\alpha$  in patients with RLS. The datas of IL-1, IL-17, IL-18 did not differ for certain.

**KEY WORDS:** restless, legs syndrome, programme hemodialysis, inflammatory cytokines.

## АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ ВАГІТНИХ САМОК ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЦИТРАТУ НАНОХРОМУ

©Р. Я. Іскра

Інститут біології тварин НААН

**РЕЗЮМЕ.** Досліджували вплив цитрату нанохрому в дозі 10 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси тіла на активність ензимів гліколізу, пентозофосфатного шляху та глутатіонового пулу в крові вагітних самок щурів. Встановлено підвищення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, а також глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону в крові самок за дії нанохрому.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** щур, хром, вуглеводний обмін, глутатіонова система.

**Вступ.** В організмі під час вагітності у зв'язку зі зростанням основного обміну і збільшенням споживання кисню в крові матері відбувається низка значних біохімічних змін: підвищується концентрація нейтрального жиру та холестеролу, збільшується активність фосфоліпази  $A_2$  [1]. У результаті в крові підвищується концентрація ненасичених жирних кислот, які є безпосереднім субстратом для перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У здоровому організмі активні форми кисню і антиоксиданти перебувають в рівновазі. Коли рівень активних форм кисню збільшується, цей баланс порушується і виникає окисний стрес. Сучасні дані літератури свідчать про участь окисного стресу в патофізіології безпліддя [5].

Важливим регулятором процесів ПОЛ і активності антиоксидантної системи (АОС) в організмі у період вагітності є хром ( $\text{Cr}^{3+}$ ). Реакції сполук  $\text{Cr}^{3+}$  з перекисами ліпідів, ймовірно, відповідальні за їх здатність знижувати рівень перекисного окиснення ліпідів [6]. Є дані, що добавки  $\text{Cr}^{3+}$  викликають більше зниження інтенсивності ПОЛ у крові пацієнтів з високим рівнем глюкози, ніж у пацієнтів, які мають низький її вміст [6].

Важливим джерелом мікроелементів, в т.ч. хрому, можуть бути нові наноматеріали, зокрема цитрати гідратованих наночастинок. Застосування хрому у вигляді наночастинок, в яких присутність елемента зведена до мінімуму із збереженням його високої біологічної активності, є перспективним науковим напрямком.

**Метою досліджень** було з'ясувати вплив цитрату нанохрому на інтенсивність перебігу гліколітичного і пентозофосфатного шляху окиснення глюкози та визначити стан глутатіонового пулу в крові вагітних самок щурів.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведені на 12 самках білих щурів лінії Вістар, масою 180–200 г, згідно з вимогами етики, передбаченими положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Тварини перебували у виварії Інституту біо-

логії тварин НААН за відповідних умов освітлення, температурного режиму та стандартного раціону. Самки були поділені на дві групи – контрольну і дослідну, по 6 тварин у кожній. Від початку спаровування самкам щурів дослідної групи, на відміну від контрольної, до води, яку випоювали, протягом 20 днів додавали розчин цитрату нанохрому, в дозі 10 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси тіла, з розрахунку 2 мкг/тварину/добу. Розчин цитрату нанохрому був одержаний методом Косінова М. В., Каплуненка В. Г. [4]. Суть цього методу полягає в отриманні водного колоїдного розчину наночастинок хрому за допомогою електроімпульсної нанотехнології.

Через 20 днів після спаровування здійснювали забій самок під ефірним наркозом. Матеріалом для досліджень була кров, у якій досліджували: вміст відновленого глутатіону – за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою; активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) – за швидкістю окиснення відновленого глутатіону; активність глутатіонредуктази (КФ 1.6.4.2) – за інтенсивністю відновлення глутатіону в присутності NADPH; активність лактатдегідрогенази (КФ 1.1.1.27) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (КФ 1.1.1.49) – за методами, що базуються на використанні спряжених систем окиснення або відновлення нікотинамідних коензимів [2].

Одержані цифрові дані обробляли статистично за допомогою програми Microsoft Excel. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стьюдента.

**Результати й обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено підвищений рівень глюкози у плазмі крові самок щурів контрольної групи, тоді як за випоювання самкам цитрату нанохрому в дозі 10 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси тіла спостерігаємо зниження рівня глюкози в плазмі крові тварин дослідної групи на 22,0 %, що, очевидно, зумовлено кращим надходженням глюкози до клітин крові. За цих умов в еритроцитах підсилюється гліколітичний шлях окиснення глюкози, що підтверджується зростанням лактатдегідрогеназ-

ної активності на 16,7 %. Активація гліколізу в еритроцитах має позитивний ефект, оскільки генерується АТФ, який використовується для активного транспорту катіонів через мембрану та збереження її цілісності. Крім цього, у процесі гліколізу за дії нанохрому, очевидно, збільшується синтез  $\text{NADH}_2$ , який є кофактором метгемоглобінредуктази – ензиму, що каталізує перехід мет-Нb в Нb, а також кофактором лактатдегідрогенази і постачальником протонів для супероксиддисмутазної реакції.

Еритроцити на шляху гліколізу використовують 90 % глюкози, тоді як у пентозофосфатному – 10 %. Активність ензиму пентозофосфатного шунта (ПФШ) – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази за дії цитрату нанохрому в еритроцитах самок підвищується на 38,3 % (табл. 1). Очевидно, це свідчить про посилення окисного шляху фосфорилування глюкози в крові вагітних самок за дії наноцит-

рату хрому. У процесі пентозофосфатного шунту генерується NADPH, який використовується для відновлення глутатіону у глутатіонредуктазній реакції. Таким чином, реалізується метаболічний зв'язок між енергетичними процесами та функціональною здатністю антиоксидантної системи в крові. Отже, підвищення активності ензиму ПФШ сприятиме активації глутатіонредуктазної реакції в крові вагітних самок, оскільки каталітична активність глутатіонредуктази – ензиму, відповідального за поповнення внутрішньоклітинного пулу відновленого глутатіону, залежить від регенерації NADPH. Це підтверджується підвищенням активності глутатіонредуктази у вагітних самок за дії цитрату нанохрому на 13,0 %.

Внаслідок активації синтезу відновленого глутатіону, його вміст в еритроцитах самок за дії наносполуки хрому зріс на 24,3 %.

Таблиця 1. Вуглеводні та антиоксидантні показники крові вагітних щурів ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ).

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Глюкоза, ммоль/л	9,44±0,96	7,36±1,59
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, мкмоль NADPH/хв х мг протеїну	2,37±0,46	3,84±0,68
Лактатдегідрогеназа, мкмоль NAD /хв х мг протеїну	33,83±1,35	40,63±1,55**
Відновлений глутатіон, мкмоль/л	0,25±0,03	0,33±0,04
Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв х мг протеїну	40,28±4,60	40,95±0,63
Глутатіонредуктаза, мкмоль/хв х мг протеїну	0,27±0,03	0,31±0,02

Примітка: достовірність різниць показників порівняно до контролю: \*\* –  $p < 0,01$ .

Активність глутатіонпероксидази в крові вагітних самок за дії нанохрому не змінюється, незважаючи на високий рівень внутрішньоклітинного відновленого глутатіону, який виконує роль не лише субстрату реакцій, але й фактора, необхідного для постійного відновлення розміщених у каталітичному центрі ензиму селенольних груп, що окиснюються у цій реакції [3]. Стабільна активність в еритроцитах самок глутатіонпероксидази – ензиму, що відновлює  $\text{H}_2\text{O}_2$  до води, а органічні гідропероксидази до гідросполук, на тлі підвищеного вмісту відновленого глутатіону, свідчить про те, що відновлений глутатіон, як субстрат, очевидно, може бути використаний глутатіон-S-трансферазою, яка є конкурентом глутатіонпероксидази, а це можна розглядати як компенсаторну реакцію, спрямова-

ну на нейтралізацію вторинних метаболітів кисню. Отже, узгоджена дія всіх компонентів глутатіонової системи сприяє встановленню оптимального рівня пероксидних сполук і збереженню антиоксидантного гомеостазу в організмі вагітних самок щурів.

**Висновки.** Проведені експериментальні дослідження свідчать про інтенсифікацію гліколітичного і пентозофосфатного шляхів окиснення глюкози та активацію глутатіонового пулу в крові вагітних самок щурів за дії цитрату нанохрому в дозі 10 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси тіла.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні впливу наносполуки хрому на активність ензимів антиоксидантної системи в тканинах самок щурів під час вагітності та їх плодів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьєва Н. В. Результати вагітності та пологів при фетоплацентарній недостатності різного ступеня тяжкості / Н. В. Афанасьєва, А. Н. Стрижак // Питання гінекології, акушерства та перинатології. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
2. Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник /

Влізло В. В., Федорук Р. С., Макар І. А. [та ін.]. – Львів : видавництво «ВМС», 2004. – 399 с.

3. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Усп. совр. биол. – 1993. – Т. 113. – С. 107–121.

4. Патент 29856 UA. МПК (2006): B01J 13/00, B82B 3/00. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Еро-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення

зійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів» / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. – Опубл. 25.01.2008; Бюл. № 2/2008.

5. Agarwal A. Role of oxidative stress in female reproduction / A. Agarwal, S. Gupta, R. K. Sharma // Reproductive

Biology and Endocrinology. – 2005. –Vol. 3. – P. 28–30.

6. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects / H. H. Cheng, M. H. Lai, W. C. Hou, C. L. Huang // J. Agric. Food Chem. – 2004. – Vol. 52. – P. 1385–1389.

## **ACTIVITY OF ENZYMES OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND GLUTATHIONE SYSTEM IN BLOOD OF PREGNANT FEMALE RATS UNDER THE ACTION OF CITRATE NANOHROMIUM**

©R. Ya. Iskra

*Institute of Animal Biology of NAAS*

**SUMMARY.** The effect of citrate nanohromium dose of 10 mg Cr<sup>3+</sup>/kg body weight on the activity of enzymes of glycolysis, pentose phosphate pathway and glutathione pool in blood of pregnant female rats was studied. The increasing activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and glutathione reductase and reduced glutathione content in blood of females by nanohromium was shown.

**KEY WORDS:** rat, chromium, carbohydrate metabolism, glutathione system.

## РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ ХРОНІЧНІЙ КРИТИЧНІЙ ІШЕМІЇ

©Л. Я. Ковальчук, П. Я. Боднар

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ:** Проведено гістологічне і морфометричне дослідження магістральних артерій стегново-підколінно-гомількового сегмента у 68 пацієнтів з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок. Встановлено, що відбувається перебудова судинної стінки стегново-підколінно-гомількового сегмента при критичній ішемії нижніх кінцівок, яка проявляється наявністю поширеного та локального стенозу з компенсаторним розвитком колатералей за обхідним і розсипним типами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** критична ішемія нижніх кінцівок, стегново-підколінно-гомільковий сегмент, ремоделювання артерій.

**Вступ.** Атеросклероз артерій нижніх кінцівок належить до найбільш тяжких форм захворювань серцево-судинної системи [2, 6]. У 30 % таких хворих розвивається критична ішемія, перебіг якої завершується ампутацією кінцівки [1, 4, 11]. Найбільш ефективними методами лікування хворих із атеросклерозом стегново-підколінно-гомількового сегмента є ревазуляризуючі оперативні втручання [4, 8, 9, 10], але вони не завжди забезпечують бажаний ефект [5, 7, 12]. Оптимізувати результати хірургічного лікування можна при глибокому аналізі у передопераційному періоді клініко-морфологічного прояву атеросклерозу у кожного хворого.

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості ремоделювання артерій нижніх кінцівок при їх хронічній критичній ішемії з позицій трактування атеросклерозу як мультифокальної патології.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз морфофункціональних змін артерій нижніх кінцівок за даними рентгеноангіографічних досліджень у 56 пацієнтів, хворих на IIIA, IIIB і IV стадії ХКІНК, і гістологічне дослідження за стандартними методиками глибокої артерії стегна (ГАС), підколінної артерії (ПА), передньої і задньої великогомілкових артерій (ПВГА, ЗВГА) 12 ампутованих нижніх кінцівок при неможливості виконання судинних реконструкцій.

**Результати й обговорення.** У віковій групі до 49 років стенотично-оклюзійний процес відмічений у 16,1 % обстежених, 50–59 років – у 19,6 %, 60–69 років – у 26,8 % і старше 70 років – у 37,5 %. Тобто він переважно розвивався в осіб похилого віку. За обсягом пошкодження це був мультифакторний тип ураження. Виражене атеросклеротичне ураження поверхневої артерії стегна артерії (ПАС) поєднувалося з менш суттєвими змінами оклюзійно-стенотичного характеру в загальній артерії стегна (ЗАС) та ГАС. Найчастіше атеросклероз ПАС поєднувався з ураженням ПА, тобто переважно оклюзійно-стенотичні процеси спостерігалися в стегново-підколінному сегменті. Виражена оклюзія на рівні обох великогомілкових артерій нами не відмічена.

За класифікацією О. С. Никоненка (1983), серед ангіорентгенографічно обстежених пацієнтів переважали II тип – оклюзії ПАС у поєднанні із ГАС (42,86 %), III тип – поширена оклюзія ПАС, ГАС та ПА (21,43%), та V тип – оклюзія ПА (35,71 %).

Аналіз ангіорентгенограм свідчить, що колатеральні артерії, які відходять вище стенозу, втрачають звивистість контурів, випрямляються, тобто піддаються ремоделюванню за магістральним типом. При цьому кут відхилення зменшується, а діаметр їх просвіту розширюється, що дозволяє утримувати у рівновазі градієнт тиску.

За умов стенозу ЗСА в її нижній третині, просвіти проксимально розміщених колатеральних гілок розширюються, випрямляються і впадають в ПА. Магістрального типу ремоделювання зазнає і низхідна артерія коліна (НАК), яка з'єднується з медіальною артерією гомілки і таким чином забезпечується компенсаторне кровопостачання тканин дистального відділу кінцівки, що можна використати як альтернативний шлях в реконструктивних втручаннях при атеросклеротичній оклюзії стегново-підколінно-гомількового сегмента [3].

У цілому колатеральні шляхи поділяють на обхідні і розсипні. Більш сприятливим, на наш погляд, є обхідний, при якому колатералі однієї судини з'єднуються з колатералами артерії. Розсипний тип ми частіше спостерігали при оклюзії ПА. Разом з тим, гілки артерій стегнового сегмента, особливо через НАК, випрямлялися, розширювалися і розсипалися по тканинах гомілки.

Зміни артерій оцінювали за якісними і кількісними показниками та поширеністю процесу. Аналіз їх свідчить, що переважно атеросклеротичні бляшки розташовуються по задній поверхні устя артерій, що відгалужуються від основного стовбура. Зливаючись між собою, вони утворюють гіперехогенні фіброзні, гіалінові і часто кальцифіковані бляшки різної товщини та довжини.

Висота їх становила від 2,6 мм до 3,8 мм. За висотою бляшок артерії нижніх кінцівок розташовувалися в такому порядку: ПАС, ЗАС, ПА, ГАС.

Найбільш типовими ускладненнями атеросклерозу були виразкування і тромбоз, але частота їх теж була неоднозначною в артеріальних басейнах. Виразкування було більш характерне для атеросклеротичного процесу ЗАС і рідко зустрічалося в ПА, а тромбоз частіше реєструвався в ПАС і в поодиноких випадках в ПА.

Таким чином, за інтенсивністю атеросклеротичного ураження артерії нижніх кінцівок можна розташувати так: ПАС, ПА, ЗСА, ГАС, ЗВГА, ПВГА.

Макроморфологічне і мікроскопічне дослідження магістральних артерій ампутованих кінцівок засвідчило наявність кінцевих проявів атеросклеротичного ремоделювання, що у 83,3 % випадках проявлялося сегментарною ліпоматозно-фіброзною трансформацією, яка спричиняла осередкове і подовжене звуження просвіту судини, і у 79,2 % наявності випадків нестабільної атеросклеротичної бляшки з пристінковим тромбозом.

Гістологічно нестабільність атеросклеротичної бляшки характеризувалася десквамацією ендотелію, розривом, кальцинозом, крововиливами, запальною інфільтрацією, неоваскуляризацією та змінами *vasa vasorum*. Таким чином, на нашу думку, наявність нестабільної атеросклеротичної бляшки та запальної інфільтрації можна розцінювати як фактори ризику можливих післяопераційних ускладнень.

Найчастіше нестабільні атеросклеротичні бляшки із перифікацією, які можуть перешкоджати і ускладнювати формування анастомозу, зустрічалися в ПА і не рідко в передній і ЗВГА, а також НАК. Характерно, що зазначені морфологічні зміни, які свідчать про нестабільність атеросклеротичної бляшки у передопераційному періоді, можна успішно діагностувати при доплероангіографічному обстеженні хворих.

Важливою ознакою ремоделювання судинної стінки є перебудова медії. У стегових артеріях та ПА атеросклеротичне ремоделювання поєднува-

лися із м'язовоеластичним та фіброзноеластичним ремоделюванням судинних стінок. У передній та ЗВГА над атеросклеротичним типом ремоделювання переважав фіброзноеластичний, а в низхідній артерії коліна – м'язовоеластичний. Фіброзноеластичний тип ремоделювання зареєстровано в ПВГА 87,5 % випадків, ЗВГА у 95, 5 %, а м'язовоеластичний НАК у 95,5 %. Отже, можна зробити висновки, що зазначені артерії залишаються прохідними при стенотично-оклюзійному атеросклерозі судин проксимального басейну.

**Висновки:** 1. Хронічна критична ішемія нижніх кінцівок характеризується наявністю мультифокального атеросклерозу. Атеросклеротичне ремоделювання переважає в артеріях стегового і стегово-підколінного сегментів при відсутності даного типу структурної перебудови передньої і задньої великогомілкових артерій та низхідної артерії коліна, що призводить до локального та поширеного стенозу з компенсаторним розвитком колатералей за обхідним і розсипним типами.

2. Інтенсивність атеросклеротичного ремоделювання артерій нижніх кінцівок має таку послідовність: поверхнева артерія стегна, підколінна артерія, загальна стегова артерія, глибока артерія стегна, задня великогомілкова артерія, передня великогомілкова артерія.

3. При атеросклеротичному ремоделюванні артерій стегового і стегово-підколінного сегментів та ПА переважають м'язовоеластичний та фіброзноеластичний типи структурної перебудови судинної стінки, у передній та задній великогомілковій артеріях – фіброзноеластичний і низхідній артерії коліна – м'язовоеластичний.

4. Атеросклеротичне ремоделювання у 83,3 % випадків проявляється сегментарною ліпоматозно-фіброзною трансформацією, що спричиняє осередковий стеноз із розвитком в 79,2 % випадків нестабільності атеросклеротичної бляшки та пристінковий тромбоз.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ хирургических вмешательств при дистальных формах атеросклероза артерий нижних конечностей / А. А. Хамидуллин, Е. П. Кривошеков, Д. А. Цимбалест [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 15, № 2 (приложение). – С. 329–330.

2. Белов Ю. В. Тактика хирургического лечения мультифокальных стенотических поражений артериальных бассейнов / Ю. В. Белов, Р. Н. Комаров // *Хирургия*. – 2007. – № 3. – С. 60–64.

3. Боднар П. Я. Низхідна артерія коліна в реконструктивній хірургії при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок / П. Я. Боднар, І. К. Венгер // *Український бальнеологічний журнал*. – 2007. – № 2, 3. – С. 33–36.

4. Выбор метода реконструктивной операции при дистальной окклюзии артерий нижних конечностей /

А. С. Никоненко, А. В. Губка, В. И. Перцов [и др.] // *Клін. хірургія*. – 2005. – № 4–5. – С. 57.

5. Гудз І. М. Вплив периоперативних факторів на результати реконструкцій гомілкових артерій / І. М. Гудз, К. Бальцер // *Практична медицина*. – 2008. – Т. 14, № 5. – С. 48–51.

6. Мишалов В. Г. Лечение критической ишемии нижних конечностей у больных с сочетанным поражением аорты и ее ветвей / В. Г. Мишалов, В. Г. Черняк // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 377–379.

7. Результаты бедренно-подколенных шунтированных / К. Г. Абалмасов, Ю. И. Бузиашвили, К. М. Морозов, С. А. Папоян // *Сердечно-сосудистые заболевания / Десятый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых*

хирургов, Москва, 10-13 ноября 2004 г. : материалы съезда. – 2004. – Т. 5, № 11. – С. 132.

8. Реконструктивные операции по поводу окклюзии бедренно-подколенно-берцового сегмента у больных пожилого и старческого возраста / А. И. Трегубенко, А. Г. Иванов, Ю. А. Трегубенко [и др.] // Клін. хірургія. – 2002. – № 5–6. – С. 104.

9. Русин В. І. Хірургічне лікування дистальних форм атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок / В. І. Русин, В. В. Корсак, Я. М. Попович // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 5. – С. 210–213.

10. Хірургічні підходи до оперативного лікування поєднаної атеросклеротичної оклюзії екстракраніальних

артерій та магістральних артерій нижніх кінцівок / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, П. Я. Боднар, А. Р. Вайда // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 1. – С. 7–9.

11. European Working Group on Chronic Critical Limb Ischaemia. Second European Consensus Document on Chronic Critical Limb Ischaemia // Europ. J. Vasc. Surg. – 1992. – № 6, suppl. A. – P. 1–26

12. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: an intention to treat analysis of amputation free and overall survival in patients randomised to a bypass surgery first or a balloon angioplasty first strategy / A. Bradbury, D. J. Adam, J. Bell [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 5–17.

## **REMODELATION OF ARTERIES OF LOWER LIMBS AT CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA**

**©L. Ya. Kovalchuk, P. Ya. Bodnar**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** A histological and morphometric study of main arteries of femoral-poplitea-tibial segment was held in 68 patients with the critical ischemia of lower limbs. It was set that alteration of vascular wall of femoral-poplitea-tibial segment at the critical ischemia of lower limbs that shows up the presence of widespread and local stenosis with scray development of kolatery on roundabout and loose types.

**KEY WORDS:** critical ischemia of lower extremities, femoral-poplitea-tibial segment, remodelation of artery.



## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ПЕРЕБІГУ РОЗАЦЕА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНИМИ ЛЯМБЛІОЗОМ ТА ДЕМОДЕКОЗОМ

© М. Т. Ковальчук

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

**РЕЗЮМЕ:** Обстежено 319 хворих на розацеа. Встановлено деякі особливості клінічного перебігу хвороби у пацієнтів з розацеа та, особливо, з розацеа й супутніми паразитозами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** розацеа, клінічний перебіг дерматозу, демодекоз, лямбліоз.

**Вступ.** Розацеа – хронічне рецидивуюче захворювання з локалізацією висипки на шкірі обличчя, шиї, декольте, при цьому пацієнтів турбують як неестетичний зовнішній вигляд, так і відчуття печіння в ділянках ураження, що суттєво погіршує їх якість життя [1, 2, 3]. Багато науковців займалися вивченням етіопатогенезу розацеа, але на сьогодні єдиної та остаточної теорії розвитку цього захворювання не встановлено [2, 4]. В розвитку дерматозу відіграють роль як екзогенні, так і ендогенні фактори, при цьому в патологічний процес втягаються багато органів і систем (особливо системи мікроциркуляції, ендокринна, травна, імунна, психосоматична) [5, 6, 7]. Серед екзогенних факторів, які суттєво впливають на перебіг розацеа, виділяють: аліментарні (вживання алкоголю, гострої їжі, прянощів, гарячих напоїв), метеорологічні впливи, наявність супутньої паразитарної й бактерійної інвазії (кліщів *Demodex folliculorum* та *Helicobacter pylori*), стрес, нераціональна зовнішня подразнювальна терапія та косметичний догляд за ураженою шкірою, гіперінсоляція [5, 8, 9, 10].

За даними Wilkin J. і співавт. (2004) до основних клінічних симптомів дерматозу відносять: припливи, стійку еритему, папули й пустули, телеангіектазії [11]. До другорядних клінічних симптомів належать: відчуття сухості, печіння в ділянці ураженої шкіри, набряк, прояви офтальморозацеа, наявність фім. Враховуючи строкатість клінічної картини дерматозу, було запропоновано поділ патології на підтипи, для яких характерне переважання тих чи інших симптомів, а саме, еритемотелеангіектатичний, папуло-пустульозний, фіматозний, офтальморозацеа.

**Мета роботи:** виявити особливості клінічного перебігу розацеа у пацієнтів із супутніми лямбліозом та демодекозом, що особливо актуально у зв'язку з відсутністю таких даних у доступній літературі нами не було знайдено, що і склало мету роботи.

### Матеріал і методи дослідження.

Під нашим спостереженням перебувало 319 хворих на розацеа у віці від 19 до 55 років. Переважали жінки, їх було 270 (85,1 %), а чолові-

ків – 49 (14,9 %). При встановленні клінічного діагнозу брали до уваги скарги пацієнтів, дані анамнезу, клінічної картини розацеа, наявність ускладнень у вигляді офтальморозацеа [2, 11], а ступінь тяжкості перебігу захворювання визначали, використовуючи шкалу діагностичної оцінки розацеа [11, 12, 13]. Для цього вираженість еритеми визначали в балах (0 – відсутній еритеми не було, 1 – слабка (легка), 2 – помірно виражена, 3 – тяжка (сильна)), кількість папул і/або пустул (0 – до 10 елементів, 1 – від 11 до 20, 2 – від 21 до 30, 3 – понад 30), наявність телеангіектазій (0 – відсутні, 1 – займають до 10 % площі обличчя, 2 – від 11 до 30 %, 3 – понад 30 %). Серед суб'єктивних ознак оцінювали сухість шкіри (0 – відсутня, 1 – слабка, 2 – помірна, з незначним лущенням, 3 – сильна, з вираженим лущенням і дерматитом), відчуття печіння чи поколювання шкіри (0 – відсутнє, 1 – слабе, 2 – помірне, 3 – сильне) та наявність набряку обличчя (0 – відсутній, 1 – слабкий, 2 – помірний, м'який, 3 – сильний, персистуючий). Окрім того, в балах також виражали прояви офтальморозацеа (0 – відсутні, 1 – не різко виражена гіперемія кон'юнктиви повік, відчуття печіння, свербежу, 2 – кон'юнктивіт, фоточутливість, 3 – кератит, виразка рогівки, холозіон). Мінімальні прояви кожного з об'єктивних та суб'єктивних ознак захворювання оцінювали в 1 бал, а максимальні – в 3.

Мінімальна кількість сумарних балів за сімома ознаками дерматозу від 1 до 7 балів вказує на легкий перебіг розацеа; від 8 до 14 балів – середньотяжкий; від 15 до 21 балів – на тяжкий перебіг захворювання.

Супутній лямбліоз [14] встановлено у 249 (78,1 %) хворих на розацеа за допомогою паразитоскопії фекалій (виявлено цистні форми лямблій). У 140 (43,2 %) пацієнтів з дерматозом підтверджено супутній демодекоз (знайдено понад 5 особин *Demodex folliculorum* на 1см<sup>2</sup> при мікроскопічному дослідженні ураженої ділянки шкіри обличчя). Усіх обстежених хворих на розацеа було поділено на 4 групи залежно від виявленої супутньої паразитарної інвазії (лямбліозу та демодекозу): до 1-ї групи ввійшли 60 пацієнтів з розацеа без паразитозів, до 2-ї – 10 хворих з розацеа і демоде-

козом, до 3-ї – 119 осіб з розацеа й лямбліозом, до 4-ї групи – 130 з розацеа, лямбліозом і демодекозом.

**Результати й обговорення.**

Розподіл обстежених хворих за ступенями тяжкості перебігу розацеа представлений у таблиці 1.

Серед пацієнтів з розацеа без супутніх паразитозів виявлено домінування обстежених з легким перебігом дерматозу (39 (65,0 %) осіб), хворих з тяжкими проявами розацеа не встановлено. За наявності супутнього демодекозу було вияв-

лено лише пацієнтів з середньотяжким перебігом хвороби.

При приєднанні супутнього лямбліозу у пацієнтів переважав середньотяжкий перебіг розацеа (75,6 %), у деяких хворих був тяжкий перебіг (8,4 %). За умови виявлення обох супутніх паразитозів переважали також пацієнти з середньотяжким перебігом розацеа (63,9 %) та збільшувалась кількість осіб з тяжким перебігом дерматозу (26,9 %).

Розподіл хворих на розацеа й супутні паразитози за діагностичними ознаками, які визначають ступінь тяжкості розацеа, представлено в таблиці 2.

Таблиця 1. Розподіл хворих на розацеа й супутні паразитози залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу розацеа

Ступінь тяжкості перебігу розацеа	Хворі на розацеа (n=319)							
	хворі на розацеа без паразитозів, 1-а група (n <sub>1</sub> =60)		хворі на розацеа та демодекоз, 2-а група (n <sub>2</sub> =10)		хворі на розацеа й лямбліоз, 3-я група (n <sub>3</sub> =119)		хворі на розацеа, лямбліоз, демодекоз, 4-а група (n <sub>4</sub> =130)	
	абс. число	віднос. число (%)	абс. число	віднос. число (%)	абс. число	віднос. число (%)	абс. число	віднос. число (%)
легкий	39	65,0	–	–	19	16,0	12	9,2
середньотяжкий	21	35,0	10	100,0	90	75,6	83	63,9
тяжкий	–	–	–	–	10	8,4	35	26,9
Всього	60	100	10	100	119	100	130	100

Таблиця 2. Розподіл хворих на розацеа й супутні паразитози за діагностичними ознаками, які визначають ступінь тяжкості розацеа

Діагностичні ознаки	Хворі на розацеа (n=319), бали			
	хворі на розацеа без паразитозів, 1-а група (n <sub>1</sub> =60)	хворі на розацеа та демодекоз, 2-а група (n <sub>2</sub> =10)	хворі на розацеа й лямбліоз, 3-я група (n <sub>3</sub> =119)	хворі на розацеа, лямбліоз, демодекоз 4-а група (n <sub>4</sub> =130)
Папули/пустули	1,3±0,1	1,8±0,3	2,2±0,1 <sup>1</sup>	2,4±0,0 <sup>1,2,3</sup>
Еритема	2,2±0,0	2,3±0,2	2,4±0,0 <sup>1</sup>	2,7±0,0 <sup>1,3</sup>
Телеангіектазії	1,1±0,1	1,2±0,3	1,1±0,1	1,5±0,1 <sup>1,3</sup>
Сухість шкіри	1,5±0,1	1,5±0,3	1,9±0,1 <sup>1</sup>	2,0±0,1 <sup>1</sup>
Поколювання /печіння	1,4±0,1	1,8±0,3,2	1,8±0,1 <sup>1</sup>	2,2±0,1 <sup>1,3</sup>
Набряк обличчя	0,1±0,0	0,8±0,2 <sup>1</sup>	0,7±0,1 <sup>1</sup>	1,1±0,1 <sup>1,3</sup>
Офтальморозацеа	0±0,0	0,3±0,1	0±0,0	0,6±0,1 <sup>2</sup>
Середній бал тяжкості перебігу	7,5±0,2	9,2±0,3 <sup>1</sup>	10,1±0,2 <sup>1,2</sup>	12,5±0,2 <sup>1,2,3</sup>

Примітки:

<sup>1</sup> – відмінність вірогідна порівняно з показниками пацієнтів із розацеа без супутніх паразитозів (p<0,01); <sup>2</sup> – відмінність вірогідна порівняно з показниками пацієнтів з розацеа й демодекозом (p<0,05); <sup>3</sup> – відмінність вірогідна порівняно з показниками пацієнтів з розацеа й лямбліозом (p<0,01).

Порівнюючи діагностичні ознаки розацеа (виражені у балах), ми встановили зростання кількості папул, пустул у хворих на розацеа з супутнім лямбліозом та в поєднанні з обома паразитозами, порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів

з розацеа без паразитарної інвазії (на 69,2 % і 84,6 % відповідно, p<0,001 в обох випадках).

Слід відмітити зростання цього показника у хворих на розацеа в поєднанні з обома паразитозами, порівняно з пацієнтами з розацеа й демо-

декозом та особами з розацеа й лямбліозом (на 33,3 % і 9,1 % відповідно,  $p < 0,05$  в обох випадках).

Оцінюючи виразність еритеми у хворих 4-х досліджуваних груп встановили вірогідне зростання цієї ознаки у пацієнтів з розацеа в поєднанні з лямбліозом та обома паразитозами, порівняно з особами лише з розацеа (на 9,1 % та 22,7 % відповідно). Лише у пацієнтів з розацеа й обома паразитозами виявлено вірогідне зростання цього показника на 12,5 %, порівняно з особами з розацеа й супутнім лямбліозом.

Нами встановлено зростання кількості телеангіектазій у хворих на розацеа в поєднанні з обома паразитозами, порівняно з пацієнтами з розацеа без супутніх паразитозів та особами з розацеа й супутнім лямбліозом (на 36,4 %,  $p < 0,01$  в обох випадках).

Аналізуючи суб'єктивний показник сухості шкіри, відзначено вірогідне зростання цього показника у хворих на розацеа й супутній лямбліоз та у пацієнтів з розацеа в поєднанні з обома паразитозами, порівняно з особами лише з розацеа (на 26,7 % та 33,3 % відповідно).

Вірогідне збільшення показника відчуття печіння чи поколювання ураженої шкіри виявлено у хворих на розацеа в поєднанні з лямбліозом та у осіб з розацеа й супутніми лямбліозом та демодекозом, порівняно з пацієнтами лише з розацеа (на 28,6 % та 57,1 % відповідно). Цей показник істотно зріс у хворих на розацеа й супутні паразитози, порівняно з особами з розацеа й лямбліозом (на 22,2 %,  $p < 0,01$ ).

Вірогідно зріс показник набряку обличчя у хворих усіх трьох досліджуваних груп, порівняно

з пацієнтами з розацеа без супутніх паразитозів, особливо у осіб з розацеа, лямбліозом і демодекозом (у 1,1 раза). Відмічено також зростання цього показника у пацієнтів з розацеа й обома паразитозами, порівняно з хворими на розацеа й супутній лямбліоз (на 57,1 %  $p < 0,01$ ).

Прояви офтальморозацеа у пацієнтів з розацеа в поєднанні з обома паразитозами порівняно з хворими лише на розацеа, виявлено удвічі частіше ( $p < 0,05$ ).

Найбільший середній бал тяжкості перебігу дерматозу відзначено у пацієнтів з розацеа й супутніми лямбліозом і демодекозом ( $12,5 \pm 0,2$ ), який був вірогідно вищий, порівняно з хворими на розацеа, розацеа й демодекоз, розацеа й лямбліоз (на 66,7 %, 35,9 % та 23,8 % відповідно).

#### Висновки.

1. У хворих на розацеа без супутніх паразитозів переважав з легкий перебіг дерматозу.

2. Приєднання супутнього лямбліозу сприяло більш частому виявленню хворих з середньотяжким та появі осіб з тяжким перебігом розацеа.

3. На тлі лямбліозу й демодекозу кількість хворих з тяжким перебігом дерматозу суттєво збільшувалась, що вказує на обтяжливий вплив супутньої паразитарної інвазії.

#### Перспективи подальших досліджень.

Виявлені особливості клінічного перебігу дерматозу у хворих на розацеа на тлі супутніх лямбліозу й демодекозу обґрунтовують доцільність призначення комплексного лікування. А метод бальної оцінки ступеня тяжкості перебігу дерматозу може бути використаний для оцінки ефективності терапії у цих пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Bikowski JB. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. / J. Bikowski // Skinmed. – 2003. – Vol. 4. – P. 234-245.

2. Мавров І. І. Основи діагностики й лікування в дерматології та венерології : посібник для лікарів, інтернів і студентів / Мавров І. І., Болотна Л. А., Сербіна І. М. – Х. : Факт, 2007. – 792 с.

3. Ахтямов С. Н. Практическая дерматокосметология : учеб. пособ / С. Н. Ахтямов, Ю. С. Бутов. – М. : Медицина, 2003. – С. 234-281.

4. Иконникова Н. А. Комплексная патогенетическая терапия розацеа с учетом данных микробиологического исследования и ультраструктуры кожи: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н. А. Иконникова. – М., 2005. – 32 с.

5. Лапаева А. М. Современные представления о патогенезе и лечении розацеа / А. М. Лалаева, С. И. Данилов, В. А. Пирятинская // Клиническая дерматология и венерология. – 2003. – № 2. – С. 29–34.

6. Разнатовский К. И. Оценка показателей микроциркуляции в области лица у женщин с розацеа / К. И. Раз-

натовский, Ф. А. Алиев // Тезисы материалов IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2005. – Т. 1. – С. 96–97.

7. Акилов О. Е. Клиническая оценка взаимосвязи нарушения иммунной системы и особенности HLA-гистотипа у больных демодекозом кожи : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / О. Е. Акилов. – М., 2002.

8. Бутов Ю. С. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи / Ю. С. Бутов, О. Е. Акилов // Русский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 2. – С. 53–58.

9. Русак Ю. Э. Helicobacter pylori у больных розацеа / Ю. Э. Русак, А. Я. Черняк, Л. П. Солоница // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 1. – С. 34–35.

10. Dahl M. V. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea / M. V. Dahl, A. J. Ross, P. M. Schlievert // J Am Acad Dermatol. — 2004. – Vol. 2. – P. 266–272.

11. Standart classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення

staging of rosacea / J. Wiikin, M. Dahl, L. Drake [at al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 50. – P. 907–912.

12. Адашкевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адашкевич. – М. : Медицинская книга, 2004. – 165 с.

13. Харитоновна Е.Г. Диагностическая оценка роза-

цеа / Е. Г. Харитоновна, Т. В. Святенко // Журнал дерматовенерологии, косметологии ім. М. О. Торсуева. – № 1–2 (18). – 2009. – С. 120.

14. Крамарев С. А. Лямблиоз. Диагностика, клиника, лечение : метод. рекомендации / С. А. Крамарев. – Киев, 2005. – 22 с.

## **FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND THE COURSE OF ROSACEA IN PATIENTS WITH CONCOMITANT LAMBLIOSIS AND DEMODECOSIS**

©**М. Т. Kovalchuk**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

SUMMARY: 319 patients with rosacea were inspected. Some features of clinical course of rosacea and rosacea with associated parasitosis were estimated.

KEY WORDS: rosacea, clinical features of dermatosis, demodecosis, lambliosis.

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ

©Д. В. Козак

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

**РЕЗЮМЕ.** Розроблена модель політравми супроводжується суттєвим збільшенням вмісту у крові фракцій молекул середньої маси (254 і 280 нм) та еритроцитарного індексу інтоксикації, максимум яких настає на 3 добу з моменту травмування. Підвищення рівня маркерів запалення в динаміці політравми має двофазовий характер з другим, меншим за амплітудою, піком на 21 добу після травмування. До 28 доби вміст фракцій молекул середньої маси залишається вищим від рівня контролю, що вказує на тривалість віддаленого періоду травматичної хвороби.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** політравма, посттравматичний період, ендогенна інтоксикація.

**Вступ.** Ендогенна інтоксикація – стабільний супутник тяжкої травми. Накопичення ендотоксинів зумовлене безпосереднім ураженням тканин, порушенням функції органів виділення та системною відповіддю організму на накопичення медіаторів запалення [1, 2].

Ендотоксикоз відіграє одну із ключових ролей у патогенезі тяжкої травми. Основними його механізмами є порушення метаболізму з накопиченням недоокиснених продуктів, посилення цитолітичних процесів, вихід в екстрацелюлярний простір протеолітичних ферментів лізосом, що замикає хибне коло і сприяє ще більшому ендотоксикозу [3, 4].

Разом з тим, в організмі виникає комплекс адаптаційно-компенсаторних реакцій саногенного характеру, які можна прослідкувати в динаміці періодів травматичної хвороби: гострої реакції на травму, ранніх проявів та віддаленого періоду [5].

**Мета роботи:** дослідити рівень ендогенної інтоксикації в динаміці періодів травматичної хвороби.

**Матеріал і методи дослідження.** В експериментах використано 96 нелінійних білих щурів-самців масою 180–200 г. Тварин поділили на 2 групи: першу контрольну (20 особин) та другу – дослідну – 76 особин. В умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) у дослідній групі моделювали політравму за розробленою моделлю [6]. Тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця в умовах знеболювання у ранній період травматичної хвороби (через 2 год, 1, 3, 7 діб) та пізній період (14, 21 і 28 діб) після моделювання політравми (рис. 1). У крові визначали вміст маркерів ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси (МСМ) фракцій, які визначали при довжині хвилі 254 і 280 нм [7], та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) [8]. Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали з використанням критерію Стьюдента.

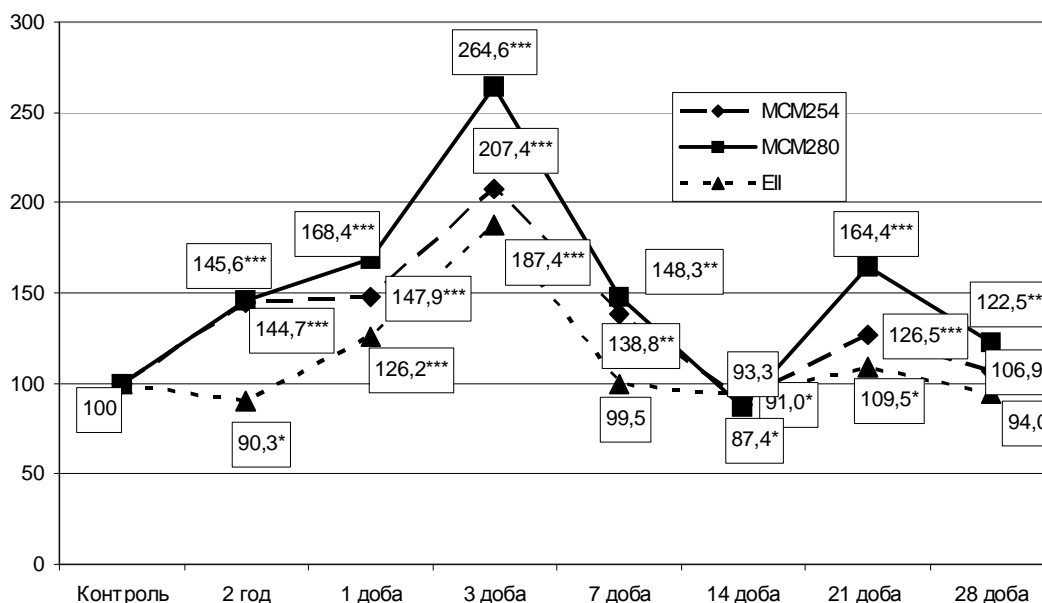


Рис. 1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в мовах політравми (у відсотках до рівня контролю). Примітка (\* – достовірність відмінностей абсолютних величин стосовно контрольної групи; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

**Результати й обговорення.** Як видно з рисунка 1, у відповідь на політравму вже з першої години посттравматичного періоду відмічалось істотне зростання продуктів едогенної інтоксикації, насамперед МСМ: фракції 254 нм – на 44,7 %, фракції 280 нм – на 45,6 % ( $p < 0,001$ ). Величина ЕІІ, навпаки, в цей термін статистично достовірно знижувалась ( $p < 0,05$ ). На першу добу спостерігалось зростання фракції МСМ<sub>280</sub> та ЕІІ із стабільним рівнем фракції МСМ<sub>254</sub>. На третю добу досліджувані показники досягали максимального рівня: вміст у крові МСМ<sub>280</sub> збільшувався у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), МСМ<sub>254</sub> – у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), ЕІІ – на 87,4 % ( $p < 0,001$ ).

В подальшому спостерігалось істотне зниження маркерів едогенної інтоксикації, яке на 14 добу за вмістом у крові фракції МСМ<sub>280</sub> ставало статистично достовірно нижчим, ніж у контролі (на 12,6 %,  $p < 0,05$ ), а за величинами фракції МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ досягало рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

Привертає увагу той факт, що на 21 добу наставало повторне підвищення досліджуваних показників. Так, вміст у крові фракції МСМ<sub>280</sub> перевищував контрольний рівень на 64,4 % ( $p < 0,001$ ), фракції МСМ<sub>254</sub> – на 26,5 % ( $p < 0,001$ ), ЕІІ – на 9,5 % ( $p < 0,05$ ). У подальшому – на 28 добу – досліджувані показники знижувались. Величина ЕІІ досягала контрольного рівня ( $p > 0,05$ ), проте вміст у крові фракцій МСМ продовжував залишатися підвищеним стосовно контролю: МСМ<sub>280</sub> – на 22,5 % ( $p < 0,05$ ), МСМ<sub>254</sub> – на 6,9 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, ендотоксикоз істотно зростає в умовах запропонованої нами моделі політравми вже через 2 год після ураження, насамперед за рахунок підвищення у крові вмісту фракцій МСМ.

Подібні відхилення відмічалися й іншими авторами [9]. Зниження в цей термін спостереження величини ЕІІ, очевидно, зумовлене особливостями розробленої нами моделі, а саме компонента кровотечі зі стегової вени (20-25 % ОЦК). Зменшення кількості еритроцитів, очевидно й відобразилось у величині цього показника. Найбільш критичним періодом експериментальної політравми, як показали наші дослідження, є 3 доба. В цей період також відмічається й найбільша загибель серед піддослідних тварин. Слід відмітити, що даний термін збігається з аналогічним терміном у травмованих людей [10]. Важливе значення має збільшення ендотоксикозу на 21 добу після ураження. Можна припустити, що цей термін пов'язаний з імунологічними реакціями, а саме продуктивною фазою синтезу антитіл, які беруть участь в утилізації пошкоджених тканин. Завдяки цьому, очевидно, вміст МСМ залишається підвищеним й на 28 добу з моменту травми.

**Висновки.** 1. Запропонована нами модель політравми супроводжується вираженим збільшенням вмісту у крові фракцій МСМ<sub>280</sub> і МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ, максимум якого настає на 3 добу з моменту травмування.

2. Підвищення рівня маркерів запалення в динаміці політравми має двофазовий характер з другим піком, проте менш вираженим, на 21 добу після травмування.

3. До 28 доби вміст фракцій МСМ залишається вищим від рівня контролю.

**Перспективи подальших досліджень.** В перспективі передбачається з'ясування механізмів повторного збільшення рівня ендотоксикозу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ранняя диагностика синдрома полиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / С. В. Гайдук, В. В. Бояринцев, С. В. Гаврилин [и др.] // "Политравма: диагностика, лечение и профилактика осложнений". – Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2007. – С. 40.
2. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме / И. А. Ерюхин, С. В. Гаврилин, Н. С. Немченко [и др.] // Вестн. хирургии. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 120–124.
3. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин [и др.] – Донецк : ООО "Лебедь", 2002. – 360 с.
4. Особенности изменений активности оксиредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы в крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести / Д. Е. Иванов, Д. М. Пучиньян, В. Г. Нинель [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2001. – № 5. – С. 40–41.

5. Гураль К. А. Стадии развития шока и травматической болезни / К. А. Гураль, К. С. Бразовский // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 17–24.
6. 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.
7. Методи дослідження едогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – С. 10–13.
8. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Рикун, Р. М. Крибжанова // Лаб. дело. – 1988. – Т. 4, № 9. – С. 22–24.
9. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / Ельский В. Н., Зяблицев С. В. – Донецк: Изд-во "Новый мир", 2008. – 140 с.
10. Надання медичної допомоги на догоспітальному етапі (метод. реком.) / Г. Г. Рошн, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко [та ін.] – К., 2003 – 33 с.

## **DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN THE CONDITIONS OF POLYTRAUMA**

©**D. V. Kozak**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The proposed model of polytrauma is accompanied by a significant increase of content fractions of average weight peptides (254 and 280 nm) in blood and indices of erythrocyte intoxication, which reached a maximum on the 3 day after injury. Increased markers of inflammation in the dynamics of polytrauma has two-phases character, the amplitude the second one is smaller, peak on the 21 day after injury. By the 28 day the contents of fractions of average weight peptides is higher than the control level that indicates on the length of the remote period of traumatic disease.

**KEY WORDS:** polytrauma, post-traumatic period, endogenous intoxication.

## РОЛЬ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ У РОЗВИТКУ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©І. Я. Криницька

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено вплив двох експериментальних моделей гепатопульмонального синдрому на генерацію активних форм кисню моноцитами цільної крові і альвеолярними макрофагами бронхоальвеолярного змиву. Встановлено, що у щурів обох експериментальних груп спостерігається достовірне збільшення генерації активних форм кисню.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гепатопульмональний синдром, активні форми кисню, моноцити, альвеолярні макрофаги.

**Вступ.** Утворення активних форм кисню в результаті процесів життєдіяльності організму є невід'ємною складовою аеробного метаболізму. Утворення активних форм кисню, які можуть бути вільнорадикальними частинками (супероксид-аніон, пероксидний, гідроксильний радикали) або нейтральними молекулами (пероксид водню, синглетний кисень) в біологічних системах відбувається постійно і є як прямим результатом функціонування ряду специфічних ферментативних систем, так і наслідком побічного процесу безлічі окиснювально-відновних реакцій в клітині [1, 2, 3, 4]. Кожна клітина людського організму за нормальних фізіологічних умов продукує 1010 молекул (0,15 моля) супероксиду на добу, або 1,75 кг у рік [5, 6].

З точки зору патологічної фізіології найбільш несприятливими факторами є взаємодія АФК з амінокислотними залишками в молекулах протеїнів, денатурація функціонально циркулюючих і структурованих в тканинах білків, а також денатурація ДНК. Ідентифіковано близько 100 варіантів ушкодження ДНК вільними радикалами та модифікацій пентоз і азотистих основ [5].

Головними продуцентами АФК в організмі є активовані фагоцити (моноцити і гранулоцити крові, макрофаги), які виділяють супероксид в реакції, що каталізується ферментним комплексом – НАДФ-оксидазою. Після розпізнавання, прикріплення і, особливо, захоплення об'єкта фагоцити захоплюють позаклітинний кисень і потім генерують супероксид-аніон, перекис водню ( $H_2O_2$ ), гідроксилу радикал ( $OH\cdot$ ), гіпохлорну ( $HOCl$ ) і гіпобромну кислоти ( $HOBr$ ), що і складає суть «респіраторного вибуху» [7].

Відомо, що 95–98 % кисню у клітинах використовується при окисному фосфорилуванні мітохондріальною цитохромоксидазою, яка каталізує 4-х електронне відновлення кисню до води ( $O_2 + 4H^+ + 4e^- > 2H_2O$ ). При цьому відбувається 4 етапи одноелектронного відновлення, внаслідок цього виникають проміжні продукти радикальної природи. У ланцюгу переносу електронів можливе не-

повне відновлення кисню: у випадку приєднання одного електрона утворюється супероксидний радикал, а двох – пероксид водню. Дихальний ланцюг мітохондрій є головним внутрішньоклітинним джерелом генерації АФК, надмірне утворення яких призводить до порушення метаболічних процесів, структурних компонентів клітин, зокрема самих мітохондрій та їх геному, а саме зміни проникності їх мембран, формування специфічного комплексу мітохондріальних пор та ініціювання мітоптозу [8, 9].

**Метою дослідження** було визначити рівень продукції АФК моноцитами крові та альвеолярними макрофагами бронхоальвеолярного змиву у щурів за умови експериментального гепатопульмонального синдрому.

**Матеріал та методи досліджень.** Досліди проводили на 56 безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. Перша експериментальна модель ГПС була створена шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальшого його пересічення скальпелем [10]. В контрольній групі № 1 тварин загальна жовчовивідна протока була відділена від тканин, але не пересікалася. Післяопераційна рана пошарово наглухо зашивалася. На 31 добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом. Друга експериментальна модель ГПС була створена шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину  $CCl_4$  (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Контрольна група тварин №2 перебувала на стандартному раціоні віварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [11].

Утримання тварин та експерименти проводили у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які викорис-



товуються для експериментальних та інших наукових цілей» [12]. Після забою тваринам розкривали грудну клітку і відділяли легенево-серцевий комплекс. Для дослідження використовували гепаринізовану цільну кров та бронхоальвеолярний змив (БАЗ). З легень отримували БАЗ за стандартною методикою [13].

Популяцію моноцитів крові отримували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну. Після 40 хв центрифугування при температурі 4 °С і швидкості 1500 об/хв утворювалися дві інтерфази. Верхня інтерфаза (на межі плазма-верифікол щільністю 1,077) складалася із моноклеарних клітин – 80 % лімфоцитів, 15–18 % моноцитів і незначного (2–3 %) додатка гранулоцитів. Розділення лімфоцитів і моноцитів здійснювали методом ізокінетичного центрифугування протягом 5 хв при 400 об/хв в градієнті фіколу-верографіну щільністю 1,060 [7]. Популяцію альвеолярних макрофагів отримували шляхом центрифугування клітинної суспензії БАЗ ( $2 \times 10^6$  клітин/мл) при 1500 об/хв протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Верхня інтерфаза (на межі БАЗ-верифікол щільністю 1,048) складалася із альвеолярних макрофагів [14].

Рівень активних форм кисню визначали за допомогою барвника із заблокованою флуоресценцією – дигідродихлорфлуоресцеїну діацетату (ДФХ-ДА) [15]. До 90 мкл клітинної суспензії ( $2 \cdot 10^6$  клітин в 1 мл) додавали 10 мкл робочого розчину ДФХ-ДА (Sigma, США), інкубували 20 хв при температурі 37. В пробу вносили 11 мкл 0,2 % розчину ЕДТА та інкубували 30 хв при температурі 37 °С, потім центрифугували 1 хв при 1 500 об. і видаляли супернатант. Реакцію зупиняли 200 мкл лізуючого розчину (0,826 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 0,1 г  $\text{NaHCO}_3$ , 3,7 мг ЕДТА-Na на 100 мл дистильованої води), після чого клітини однократно відмивали і ресуспендували в 400 мкл фосфатно-сольового буфера (рН =7,4). Аналіз зразків клітин проводили на проточному цитометрі Epics XL ("Beckman Coulter", США) з допомогою гістограм та відповідних їм вікон статистики, що містили показники середньої геометричної інтенсивності світіння мічених клітин. Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм. Результати наведено як ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між досліджуваними показниками визначалася за допомогою двобірного критерію Стюдента.

Кореляційний аналіз проводили між досліджуваними показниками. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції ( $r$ ) та його достовірність ( $p$ ), що відповідним чином позначалося у таблицях (кор-

еляційних матрицях). Якщо показник  $r=0$ , зв'язок вважався відсутнім, у діапазоні 0–0,3 – свідчив про слабку кореляцію, проміжок показника 0,3–0,7 характеризував зв'язок середньої сили, а інтервал 0,7–1,0 вказував на значну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Встановлено, що у щурів першої експериментальної групи (на 31-у добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки) генерація АФК моноцитами гепаринізованої цільної крові достовірно зростала в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), порівняно з контрольною групою №1 (табл. 1). У щурів другої експериментальної групи (тетрахлорметан-індукований цироз) генерація АФК моноцитами цільної крові також достовірно зростала – в 1,7 раза ( $p_1 < 0,001$ ).

Привертає увагу досить високе значення АФК в контрольних групах тварин. Проте АФК мають не лише цитотоксичну дію, але й можуть виступати в якості вторинних месенджерів при підтримці фізико-хімічних властивостей біологічних мембран, а також у регуляції таких клітинних реакцій як проліферація, диференціювання й апоптоз [16].

Генерація АФК фагоцитами запускається в результаті активації НАДФН-оксидази. До НАДФН-оксидазного комплексу входять зв'язаний з цитоплазматичною мембраною цитохром р558, який складається з двох білкових субодиниць р91<sup>PHOX</sup>, р22<sup>PHOX</sup>, і три цитоплазматичні білки р40<sup>PHOX</sup>, р47<sup>PHOX</sup>, р67<sup>PHOX</sup>, зв'язування яких з мембраною необхідне для активації ферменту. Активація НАДФН-оксидази відбувається прозапальними цитокінами (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, 7) і деякими ростовими факторами, під впливом яких відбувається міграція цитозольного комплексу до мембран та зв'язування його з цитохромом р558. Разом з НАДФН-оксидазою у процесах утворення АФК в моноцитах бере участь мієлопероксидаза, яка при активації клітин декретується з гранул в позаклітинне середовище. Активована НАДФН-оксидаза відновлює молекулярний кисень до супероксид-аніон радикала, що супроводжується окисненням НАДФН. Регенерація НАДФН відбувається за рахунок паралельної активації ферментів пентозофосфатного шляху, які утилізують глюкозу [5, 18, 19].

Відомо, що в генерації АФК клітинами важливу роль відіграє надходження позаклітинного кальцію в цитозоль клітини. Так, індукований іонофорами вхід  $\text{Ca}^{2+}$  в клітину супроводжується активацією протеїнкінази С і кальмодулінзалежних кіназ. Це спричиняє фосфорилування цитозольних компонентів НАДФН-оксидази, що ініціює її активацію [5, 20].

В активацію кисню моноцитами окрім НАДФН-оксидази і мієлопероксидази можуть вносити свою лепту ферменти метаболізму арахідонової кислоти –

Таблиця 1. Рівень АФК у щурів з експериментальним гепатопульмональним синдромом ( $M \pm m$ )

Дослідна група	Контрольна група № 1 (n=12)	Експериментальна група № 1 (n=12)	Контрольна група № 2 (n=12)	Експериментальна група № 2 (n=12)
Клітинна суспензія моноцитів				
Внутрішньоклітинний рівень АФК, %	36,5 ± 5,4	59,4 ± 5,3 $p_1 < 0,001$	41,2 ± 3,0	72,0 ± 5,7 $p_1 < 0,001$
Клітинна суспензія альвеолярних макрофагів				
Внутрішньоклітинний рівень АФК, %	42,6 ± 4,2	91,8 ± 5,0 $p_1 < 0,001$	48,0 ± 3,1	96,0 ± 2,3 $p_1 < 0,001$

Примітки:

1.  $p_1$  – різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами;
2.  $p_2$  – різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами.

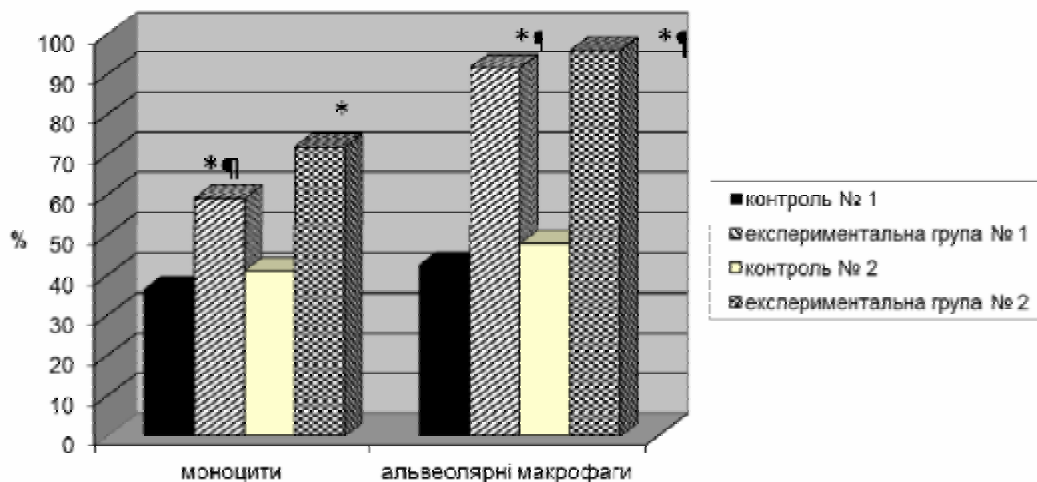


Рис. 1. Зіставлення генерації активних форм кисню у крові і бронхоальвеолярному змиві (\* – різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами ( $p < 0,001$ )).

циклооксигенази I і II типів та 5-ліпоксигеназа. Утворення вільної арахідонової кислоти в моноцитах відбувається в результаті реакції гідролізу фосфоліпідів цитозольної  $Ca^{2+}$ -залежної фосфоліпази  $A_2$ . Арахідонова кислота може активувати НАДФН-оксидазу моноцитів, активуючи протонний канал, зв'язаний з НАДФН-оксидазою [5].

Паралельно з активацією фосфоліпази  $A_2$  відбувається активація 5-ліпоксигенази. Ріст концентрації цитозольних іонів кальцію збільшує гідрофобність 5-ліпоксигенази, що сприяє зв'язуванню фермента з мембраною ядра і 5-ліпоксигеназ активуючим білком. В результаті активування 5-ліпоксигеназа синтезує лейкотрієни та АФК.

Важливим є зіставлення генерації АФК моноцитами крові та альвеолярними макрофагами БАЗ. Встановлено, що зміни продукції кисневих радикалів відбуваються однонаправлено у бік поглиблення окиснювального стресу. Так, продукція АФК альвеолярними макрофагами (табл. 1), у щурів з першої експериментальної групи також достовірно збільшувалася в 2,1 раза ( $p_1 < 0,001$ ), а у щурів другої експериментальної групи – в 2 рази ( $p_1 < 0,001$ ).

Проведений корелятивний аналіз показав, що при моделюванні гепатопульмонального синдрому шляхом перев'язки загальної жовчовивідної протоки рівень активних форм кисню моноцитів крові мав високий позитивний корелятивний зв'язок з рівнем АФК альвеолярних макрофагів БАЗ ( $r=0,84$ ) ( $p < 0,01$ ). При тетрахлорметан-індукованому цирозі (експериментальна модель № 2) рівень активних форм кисню моноцитів крові також мав позитивний корелятивний зв'язок середньої сили з рівнем АФК альвеолярних макрофагів БАЗ ( $r=0,64$ ) ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про однаправленість змін окиснювального гомеостазу у крові та легенях при використаних моделях гепатопульмонального синдрому.

У фізіологічних умовах в легеневій тканині, АФК, що окрім альвеолярних макрофагів генеруються нейтрофілами та еозинофілами, є важливим елементом резистентності організму, оскільки мають антибактеріальні та протипухлинні властивості. При надходженні у альвеоли в надлишковій кількості АФК здатні індукувати системні процеси перекисного окиснення ліпідів біологічних мембран,

що сприяє їх дисфункції, деградації структурної цілісності і бар'єрних властивостей, а також зумовлюють порушення різних рецепторних, іонообмінних та метаболічних функцій клітини [21].

**Висновки.** 1. Отже, у щурів з експериментальним гепатопульмональним синдромом як у моноцитах крові, так і в альвеолярних макрофагах бронхоальвеолярного змиву достовірно зростає генерація активних форм кисню, що вказує на виражений дисбаланс вільнорадикального гомеостазу. 2. При зіставленні результатів продукції АФК моно-

цитами та альвеолярними макрофагами виявлено синхронний розвиток окиснювального стресу на системному і місцевому рівнях, з переважанням легеневого «респіраторного вибуху».

**Перспективи подальших досліджень.** Наслідком окиснювального стресу та накопичення АФК може бути збільшення кількості клітин зі зниженим мітохондріальним трансмембранним потенціалом. В майбутньому планується дослідження мітохондріального трансмембранного потенціалу, що відображає функціонально-метаболічний стан клітини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Заббарова И. В. Активные формы кислорода и азота в митохондриях сердца и модельных системах / И. В. Заббарова // Автореф. дис. канд. мед. наук – Москва. – 2004. – 20 с.
2. Курик Л. М. Фізико-хімічні аспекти синглетно-кисневої терапії у лікуванні патологічних процесів / Л. М. Курик // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 66–68.
3. Чорна М. В. Вплив металокомплексу тирозинату цинку та ентеросорбенту „Фібрабет” на генерацію активних форм кисню та окиснювальну модифікацію білків у щурів, уражених хлоридами кадмію та кобальту / М. В. Чорна // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 118–122.
4. Абдрахманова Л. М. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом / Л. М. Абдрахманова, У. Р. Фархутдинов, Р. Р. Фархутдинов // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 45–48.
5. Колісник М. І. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітини / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, Є. Нідзюлка, В. В. Влізлю // Біологія тварин. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 59–70.
6. Болдырев А. А. Биомембранология / А. А. Болдырев, Е. И. Кяйвярайнен, В. А. Шлюха. – Петрозаводськ : Изд-во Кар. НЦРАН, 2006. – 226 с.
7. Нейко Є. М. Кисеньзалежні функції фагоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є. М. Нейко, П. Р. Герич, М. М. Островський, Л. М. Томащук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – №1. – С. 100–104.
8. Вплив інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань на марганцеву супероксиддисмутазу міокарда щурів / М. М. Стешенко, Т. І. Древицька, О. О. Гончар, І. М. Маньковська // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Том 15, № 3 (59). – С. 246–249.
9. Павлов С. В. Мітопротективна дія тільних антиоксидантів в умовах моделювання нітрозуючого стресу IN VITRO / С. В. Павлов // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – №2. – С. 95–97.
10. Fallon M. B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 779–784.
11. Zhang Hui-Ying Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao, Ming-She Liu, Yan-Jun Wu, Xian-Ming Chen, Cheng Ji // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13 (25). – P. 3500–3507.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.
13. Самсонова М. В. Стандартные цитопрепараты бронхоальвеолярного лаважа в исследовании и патологии легких / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Лаборатория. – 1997. – № 6. – С. 18–21.
14. Чичахов Д. А. Выделение альвеолярных макрофагов из бронхоальвеолярной лаважной жидкости у новорожденных на градиенте перколлы / Чичахов Д. А., Пулин А. М. // Материалы IX Конгресса педиатров России. – М, 2003. – С. 313–314.
15. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза / О.Е. Чечина, А.К. Биктасова, Е. В. Сазонова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 67–72.
16. Куликов В. Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) / В. Ю. Куликов // Медицина и образование в Сибири. – № 4. – 2009. – С. 47–8.
17. Механизмы апоптоза лимфоцитов при клещевом энцефалите / О. Е. Чечина, Н. В. Рязанцева, Е. В. Сазонова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 61–66.
18. Крюков А. А. Генерация активных форм кислорода в моноцитах при адгезии к стеклу / А. А. Крюков, Г. Н. Семенов, С. Н. Черенкевич // Цитология. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 142–148.
19. Brown K. E. Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in kupffer cells of human liver / K. E. Brown, E. M. Brunt, J. W. Heinecke // Amer. J. Pathol. 2001. Vol. 159 : 2081–2089.
20. Thelen M. Neutrophil signal transduction and activation of the respiratory burst / M. Thelen, B. Dewald, M. Baggolini // Physiol. Rev. – 1993. – Vol. 73. – P. 797–815.
21. Девина Э. А. Влияние сигаретного дыма на компоненты оксидантно-антиоксидантной системы в альвеолярных макрофагах / Э. А. Девина, Т. Ю. Принькова, А. Д. Таганович // Лабораторна діагностика. – 2010. – №1 (51). – С. 10–14.

## **THE ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME**

©I. Ya. Krynytska

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

SUMMARY. The influence of two experimental models of hepatopulmonary syndrome on the generation of reactive oxygen species by monocytes of whole blood and alveolar macrophages of bronchoalveolar lavage was studied. It was determined, that in rats of both experimental groups is significant increase of generation of reactive oxygen species.

KEY WORDS: hepatopulmonary syndrome, reactive oxygen species, monocytes, alveolar macrophages.

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АМІНОКИСЛОТ L-ОРНІТИНУ ТА L-АРГІНІНУ НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ПЕЧІНЦІ ТА КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

© О. М. Креховська-Лепявко, А. А. Гудима

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

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено вплив поєднаної дії амінокислот L-орнітину та L-аргініну на стан процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів з модельованим гострим токсичним гепатитом. Доведена наявність мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії при застосуванні даного комплексу біологічно активних речовин для корекції токсичного гепатиту.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий тетрахлорметановий гепатит, L-орнітин, L-аргінін, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

**Вступ.** Розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування токсичних гепатитів належить до актуальних проблем сучасності. Це зумовлено невідповідним ростом частоти гострих отруєнь, які переважно виникають в осіб працездатного віку. На сьогодні в Україні для корекції токсичних уражень печінки використовується низка гепатопротекторних препаратів, проте більшість із них впливають лише на окремі патогенетичні ланки токсичного гепатиту, тоді як дане захворювання має поліетіологічний характер і супроводжується цілим комплексом морфофункціональних змін [1]. Враховуючи той факт, що гепатопротектори пацієнт повинен приймати досить тривалий час, неодноразово повторюючи курси профілактичної терапії, раціональним є застосування препаратів з мінімальними побічними ефектами та одночасним широким спектром терапевтичного впливу. Тому перспективним є використання препаратів на основі природних амінокислот L-орнітину і L-аргініну, які включаються у процеси метаболізму, чинять цілу низку сприятливих біологічних ефектів [2].

**Метою роботи** стало встановити вплив амінокислот L-орнітину і L-аргініну на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у щурів із гострим тетрахлорметановим гепатитом.

**Матеріал і методи дослідження.** Вивчення терапевтичного впливу амінокислот L-орнітину та L-аргініну на стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), в умовах токсичного гепатиту виконано на 60 нелінійних білих щурах самцях масою 180–220 г, яких утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. Тварин поділили на 5 груп: першу групу склали контрольні тварини, яким імітували отруєння тетрахлорметаном та лікувальні впливи шляхом еквівалентного введення фізіологічного розчину хлориду натрію; другу групу – щури, яким моделювали гострий токсичний гепатит шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 50 % олійного роз-

чину тетрахлорметану в дозі 2 мл·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини [3] та імітували лікувальний вплив шляхом еквівалентного введення фізіологічного розчину; у третій групі через 1 добу після моделювання гепатиту протягом семи днів внутрішньочеревно проводили корекцію розчином L-орнітину в дозі 1000 мг·кг<sup>-1</sup> [4]; у четвертій групі – розчином L-аргініну в дозі 500 мг·кг<sup>-1</sup> [5]; у п'ятій – комбінували обидва препарати.

На восьму добу з моменту початку корегувальних заходів під тіопентало-натрієвим знеболенням відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), проводили забій щурів методом тотального кровопускання із серця і виконували біохімічні дослідження сироватки крові та гомогенату печінки. В сироватці крові визначали показники АОЗ: активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази [6] та концентрацію SH-груп і церулоплазміну (ЦП) [7], а в гомогенаті печінки – продукти ПОЛ: ТБК-активні продукти та дієнові кон'югати (ДК) [8]. Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи t – критерій Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Результати проведених досліджень показали, що інтоксикація тварин тетрахлорметаном супроводжується значною активацією процесів вільнорадикального окиснення в плазмі крові і печінці (табл. 1). Про це свідчить нагромадження у цих тканинах поміжних і кінцевих продуктів переокиснення ліпідів – ДК і ТБК-активних продуктів. Одержані дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів [10, 11].

Під впливом корегувальних засобів усі досліджувані показники змінювалися в напрямку нормалізації, що проявилось достовірним зниженням вмісту ТБК-активних продуктів та ДК в гомогенаті печінки. Проте найбільш виражене інгібування активованих реакцій переокиснення відзначено після спільного застосування L-орнітину та L-аргі-

ніну. Так, після даного лікування концентрація ТБК-активних продуктів та ДК достовірно зменшилася, порівняно з нелікованою групою тварин, відповідно на 16,5 % ( $p < 0,001$ ) та 14,3 % ( $p < 0,05$ ). Поєднане застосування L-орнітину та L-аргініну сприяє більш повному відновленню активності антиоксидантних ферментів. Під впливом поєданого введення цих засобів активність СОД достовірно зросла в

3,2 раза, порівняно із групою нелікованих тварин. У процесі комбінованої фармакотерапії рівень ЦП достовірно знизився на 19,0 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з таким у щурів з гепатитом. Щодо концентрації SH-груп сироватки крові досліджуваних тварин, найефективнішим виявилось поєднане застосування обох амінокислот: рівень SH-груп зріс на 49,4 % ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з нелікованими щурами.

Таблиця 1. Комбінований вплив L-орнітину та L-аргініну на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в умовах токсичного гепатиту ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=12)	Гепатит (n=6)	Гепатит + L-орнітин (n=8)	Гепатит + L-аргінін (n=7)	Гепатит+ комб. вплив (n=10)
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·кг <sup>-1</sup>	0,14±0,01	0,97±0,04 $p_k < 0,001$	0,83±0,05* $p_k < 0,001$	0,92±0,03 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,81±0,01*** $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,5$ $p_2 < 0,01$
ДК, ум. од.·г <sup>-1</sup>	0,35±0,01	0,63±0,03 $p_k < 0,001$	0,57±0,02* $p_k < 0,001$	0,60±0,02 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,54±0,02* $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,10$
СОД, ум. од.·мг <sup>-1</sup>	0,55±0,01	0,15±0,01 $p_k < 0,001$	0,46±0,01*** $p_k < 0,001$	0,39±0,02*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	0,48±0,04*** $p_k > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,10$
Каталаза, мккат·кг <sup>-1</sup>	0,89±0,02	1,99±0,05 $p_k < 0,001$	1,89±0,05 $p_k < 0,001$	1,91±0,05 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	1,81±0,05* $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
SH-групи, ммоль·кг <sup>-1</sup>	9,23±0,23	3,96±0,26 $p_k < 0,001$	6,22±0,33*** $p_k < 0,001$	5,15±0,07*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	7,83±0,24*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Церулоплазмін, мг·л <sup>-1</sup>	4,04±0,11	12,29±0,27 $p_k < 0,001$	11,40±0,53* $p_k < 0,001$	12,31±0,42 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,95±0,27*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітки: \* – достовірність відмінностей стосовно групи тварин із гепатитом (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ );  $p_k$  – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи;  $p_1$  – стосовно групи, в якій проводили корекцію L-орнітином;  $p_2$  – стосовно групи, в якій проводили корекцію L-аргініном.

Отримані результати свідчать про те, що поєднане застосування даного гепатопротекторного комплексу амінокислот приводить до найбільш повної стабілізації біохімічних показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів з модельованим гострим токсичним гепатитом. Отриманий результат можна пояснити синергізмом та потенціюванням дії вищевказаних амінокислот, механізм якої, вірогідно, полягає в покращенні утилізації аміаковмісних сполук внаслідок включення даних складників в орнітиновий цикл синтезу сечовини, що підтверджується результатами досліджень інших авторів [9–11]. Крім цього, даний комплекс сприяє створенню необхід-

ного пулу L-аргініну, як попередника NO, який в умовах експерименту, очевидно, сприяє покращенню мікроциркуляції [12], що, у свою чергу, веде до швидшого відновлення цілісності та функціональної здатності клітин печінки. Проте, незважаючи на виявлені корегувальні можливості поєднаної дії L-орнітину та L-аргініну щодо пригнічення ПОЛ та активізації АОЗ в уражених гепатоцитах, повного відновлення вищевказаних показників до нормальних величин не спостерігалось.

**Висновок.** Поєднане введення амінокислот L-аргініну та L-орнітину в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту має кращий корегувальний ефект, ніж їх окреме застосування. В основі

механізму такого впливу на стан гепатоцитів лежить пригнічення перекисного окиснення ліпідів, стимуляція активності супероксиддисмутази, протекторний вплив на витрати SH-груп.

**Перспективи подальших досліджень.** Поєднане застосування амінокислот L-аргініну та

L-орнітину при корекції гострого токсичного гепатиту потребує подальшого поглибленого вивчення, зокрема щодо впливу даних речовин на жовчотворювальну, жовчовидільну функції печінки та на її морфологічний стан.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Мараховский Ю. Х. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени / Ю. Х. Мараховский, Ю. П. Рубенс // Медицина. – 2004. – №1. – С. 3–9.
2. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія – 2003. – № 2. – С. 85–88.
3. Короленко Т. А. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т. А. Короленко, А. Е. Кондакова, В. Г. Титова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1975. – Т. LXXX, № 7. – С. 34–36.
4. Central antinociceptive effect of L-ornithine, a metabolite of L-arginine, in rats and mice / A. Kawabata, K. Iwatsubo, S. Takaya [et al.] // European Journal of Pharmacology – 1996. – №1. – P. 23–31.
5. Does Pharmaconutrition with L-Arginine and/or  $\alpha$ -Tocopherol Improve the Gut Barrier in Bile Duct Ligated Rats? / P. Tuncyurek, M. Sari, O. Firat [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2006. – № 38. – P. 4–10.
6. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А.М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33.
7. Скакун Н. П. Влияние антиоксидантов на перекисное окисления липидов и состояние печени / Н. П. Скакун, Э. И. Блихар // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 5. – С. – 112-114.
8. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. – 41–43.
9. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини. Підручник / В. Ф. Ганонг // Львів : БаК, – 2002. – 784 с.
10. Muriel P. Nitric oxide protection of rat liver from lipid peroxidation, collagen accumulation, and liver damage induced by carbon tetrachloride / P. Muriel // Biochemical Pharmacology – Vol. 56 – ,1998. – P. 773–779.
11. R. Treatment of cirrhotic rats with L-ornithin-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels / R. Gebhardt, G. Beckers, F. Gaunits [et al.] // J. Phamacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 283. – P. 1–6.
12. Олещук О. М. Зміни морфофункціонального стану печінки щурів при гострій інтоксикації тетрахлорметаном на фоні введення L-аргініну та глутаргіну / О. М. Олещук, Т. В. Дацко // Світ медицини та біології – 2007. – № 3 – С. 24–28.

## THE PECULIARITIES OF L-ORNITINE AND L-ARGININE ACTIONS ON LIPID PEROXIDATION STATUS AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF BLOOD AND LIVER TISSUE IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS

©O. M. Krekhovska-Lepiavko, A. A. Hudyma

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** In the results of our studies there were found the positive effects of L-ornithine-L-arginine complex on lipid peroxidation status and antioxidant defense in rats with experimental acute toxic hepatitis. We proved the existence of strong membranoprotective and antioxidant actions of the applied combination of biologically active substances in complex correction of toxic hepatitis.

**KEY WORDS:** acute carbon tetrachloride hepatitis, L-ornithine, L-arginine, lipid peroxidation, antioxidant system.

## **ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ЗМІН ТОНКО-ТОВСТОКИШКОВОГО ПЕРЕХОДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ**

©Я. М. Кіцак

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ:** В експериментах на мурчаках вивчено стан стінки тонко-товстокишкового переходу. Встановлено стадійність розвитку адаптаційних і компенсаторних процесів. Доведено, що при тривалій жовтяниці розвиваються явища склерозу та атрофії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** механічна жовтяниця, тонко-товстокишковий перехід.

**Вступ.** Наслідком припинення поступлення жовчі у дигестивну систему при обтураційному холестазі є високий рівень білірубінемії, ендогенної інтоксикації, порушення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції та швидка зміна кількісного та якісного складу мікрофлори в просвіті тонкої і товстої кишок [8, 9, 10, 12]. Оскільки складні процеси травлення і всмоктування залежать безпосередньо від цих факторів, важливим є те, щоб у кишці підтримувалися процеси однонаправленості та циклічності просування хімусу і не було ознак рефлюксного характеру [3, 4, 5, 7]. Велике значення у забезпеченні процесів травлення при механічній жовтяниці має стан клубово-сліпокишкового сегмента, який включає термінальний відділ клубової кишки, губи, вуздечка і сам отвір клубової кишки, сліпу кишку [1, 6, 7]. Морфологічні зміни клубового отвору призводять до розвитку його функціональної діяльності, наслідком яких є встановлення стійких ознак стенозу або недостатності, які мають безпосередній вплив на стан моторно-евакуаторної діяльності кишки [2, 11]. Як в експерименті, так і в клінічній практиці доведено, що будь-яке порушення моторно-евакуаторної здатності пов'язане з затримкою просування хімусу, розширенням просвіту, підвищенням колонізації просвіту патогенними мікроорганізмами. Ахолія, порушення мікроциркуляції, венозного відтоку, нейротрофічні розлади, які розвиваються при обтураційному холестазі, мають важливий вплив на стінку кишки, в тому числі і на складники клубово-сліпокишкового сегмента.

При аналізі літературних джерел не знайдено відомостей щодо комплексної оцінки складових тонкокишкового та товстокишкового відділів клубового отвору при різних термінах обтураційного холестазу.

**Метою** нашого дослідження було вивчити динаміку морфометричних змін тонкокишкового та товстокишкового відділів клубово-сліпокишкового сегмента.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження виконані на 56 мурчаках, яким в умовах асептики і антисептики під ефірним наркозом

моделювали механічну жовтяницю шляхом перев'язування та перерізання між двома лігатурами спільної жовчної протоки. Контрольну групу склали 6 інтактних тварин. Евтаназію тварин проводили згідно із «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» шляхом швидкого внутрішньовенного введення 10 % розчину тіопенталу натрію. Морфометричне дослідження стінки кишки проводили на 3, 7, 14, 28 добу експериментальної механічної жовтяниці. Шматочки стінки кишки фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну і після проведення через етилового спирти зростаючих концентрацій поміщали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, за Ван-Гізон, за Вейгертом. Проводили гістологічне та морфометричне дослідження. На гістологічних зрізах тонкокишкового відділу вимірювали висоту ворсинок, ширину ворсинок, глибину крипт, ширину крипт, товщину слизової оболонки, підслизової основи, м'язової оболонки, висоту поверхневого епітелію, визначали індекс слизової оболонки, підслизово-слизовий індекс, підслизово-м'язовий індекс. У товстокишковому відділі вимірювали товщину слизової оболонки, глибину крипт, ширину крипт, висоту поверхневого епітелію, товщину підслизової основи, м'язової оболонки, визначали підслизово-слизовий індекс і підслизово-м'язовий індекс. У обох відділах визначали відносний об'єм епітеліоцитів, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів, відносний об'єм капілярів. Проводили статистичну обробку отриманих цифрових величин. Достовірність різниці між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за критерієм Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані морфометричні параметри досліджуваних стінок тонкокишкового відділу представлені у таблиці 1, а товстокишкового відділу у таблиці 2. На основі аналізу представлених у таблицях даних встановлено, що при експериментальній механічній жовтяниці у стінці обох відділів клубово-сліпокишкового сегмента відбуваються структурні зміни у всіх оболонках. За рахунок набряку, адаптаційних процесів до нових умов травлення при



порушенні жовчовідтоку і формуванні підвищення венозного тиску в порталній системі має місце потовщення слизової оболонки. Проте вже на 14 добу холестазу товщина слизової оболонки зменшується і у тонкокишковому відділі цей показник є нижчим контролю на 5,62 % ( $P < 0,05$ ). Товщина підслизової основи при всіх термінах холе-

стазу переважає контрольні величини з достовірною різницею у товстокишковому відділі на 7, 14, 28 доби.

Альтеративні процеси впливали і на м'язову оболонку. Лейоміоцити останньої змінювали форму, їхні ядра піддавалися фрагментації, змінювався відносний об'єм цитоплазми. У розширених

Таблиця 1. Морфометрична характеристика стінки кишки тонкокишкового відділу клубово-сліпокишкового сегмента при експериментальній механічній жовтяниці ( $M \pm m$ )

Досліджуваний параметр	Контроль	Термін механічної жовтяниці			
		3 доби	7 діб	14 діб	28 діб
Висота ворсинок, мкм	348,05±9,34	352,04±8,22	331,29±7,05	281,53±6,82***	267,08±6,39***
Ширина ворсинок, мкм	74,29±2,15	77,81±2,49	81,36±2,64	85,02±2,37*	87,41±2,05**
Глибина крипт, мкм	156,28±2,03	161,04±4,39	173,25±3,67*	186,02±3,54***	194,10±3,98***
Ширина крипт, мкм	56,77±1,39	58,03±2,46	63,91±3,30	64,59±2,71*	67,13±2,18*
Товщина слизової оболонки, мкм	526,71±8,45	534,08±14,32	538,22±12,76	498,29±5,18*	482,50±5,43*
Товщина підслизової основи, мкм	68,43±2,08	71,09±2,43	74,81±3,12	79,16±2,53*	77,25±2,16
Товщина м'язової оболонки, мкм	136,07±3,52	142,29±3,08	158,35±2,61**	169,01±3,22**	157,30±2,77**
Індекс слизової оболонки	2,23±0,08	2,16±0,06	1,92±0,05*	1,53±0,07***	1,38±0,06***
Висота поверхневого епітелію	19,01±0,26	20,48±0,22*	18,40±0,20*	15,02±0,10***	14,52±0,15***
Підслизово-слизовий індекс	0,129±0,005	0,133±0,004	0,138±0,006	0,159±0,004*	0,160±0,005*
Підслизово-м'язовий індекс	0,502±0,007	0,499±0,010	0,468±0,009*	0,465±0,008*	0,491±0,006*
Відносний об'єм епітеліоцитів, %	0,094±0,003	0,091±0,002	0,088±0,003	0,084±0,002*	0,076±0,004*
Відносний об'єм капілярів, %	0,024±0,001	0,023±0,002	0,021±0,002	0,020±0,001*	0,018±0,001**
Відносний об'єм ушкоджених епітеліоцитів, %	2,31±0,02	5,64±0,08***	18,38±1,05***	24,76±1,98***	31,59±1,20***

Примітка. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$  у порівнянні з величинами у контрольних тварин.

Таблиця 2. Морфометрична характеристика стінки кишки товстокишкового відділу клубово-сліпокишкового сегмента при експериментальній механічній жовтяниці ( $M \pm m$ )

Досліджуваний параметр	Контроль	Термін механічної жовтяниці			
		3 доби	7 діб	14 діб	28 діб
Глибина крипт, мкм	98,37±3,42	104,42±5,09	121,08±3,97**	118,70±3,16**	116,44±3,38**
Ширина крипт, мкм	39,84±1,40	42,78±2,51	49,02±2,30*	52,35±2,47**	47,10±2,64*
Товщина слизової оболонки, мкм	246,42±6,33	258,07±8,25	293,70±5,27**	284,81±6,30**	232,40±5,84
Товщина підслизової основи, мкм	49,81±1,76	54,35±2,03	58,14±2,64*	62,43±2,78*	60,01±2,*
Товщина м'язової оболонки, мкм	117,42±2,87	126,04±3,60	138,57±3,42**	132,93±3,12*	129,46±3,24*
Висота поверхневого епітелію	20,72±0,18	21,37±0,28	19,40±0,35*	17,81±0,28**	17,04±0,22**
Підслизово-слизовий індекс	0,199±0,005	0,209±0,010	0,197±0,008	0,218±0,006*	0,220±0,005*
Підслизово-м'язовий індекс	0,418±0,012	0,428±0,009	0,420±0,014	0,469±0,011*	0,465±0,010*
Відносний об'єм епітеліоцитів, %	0,098±0,002	0,094±0,003	0,089±0,003*	0,087±0,003*	0,082±0,003**
Відносний об'єм капілярів, %	0,022±0,001	0,021±0,002	0,020±0,001	0,019±0,002	0,018±0,001*
Відносний об'єм ушкоджених епітеліоцитів, %	2,65±0,12	6,39±0,23***	14,16±1,08***	18,09±1,34***	21,41±1,21***

Примітка. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$  у порівнянні з величинами у контрольних тварин.

щільності між гладком'язовими клітинами наростала клітинна інфільтрація. Такий стан м'язової оболонки безумовно і визначав особливості скоротливої можливості, якщо врахувати те, що функціональна діяльність гладком'язових клітин характеризується здатністю до ритмічних скорочень і скорочення ці визначаються, в основному, станом самих гладком'язових клітин. Товщина м'язової оболонки при наростанні холемії збільшувалася та достовірно переважала контрольні величини у обох відділах клубово-сліпокишкового сегмента.

Підслизово-слизовий індекс мав прямий кореляційний зв'язок із тривалістю експерименту. Підслизово-м'язові відношення у тонкокишковому відділі характеризувалися динамічним зниженням на 3, 7, 14 доби холестази з достовірною різницею при тижневому та двотижневому терміні експерименту та незначним підвищенням у порівнянні з попереднім терміном при місячній механічній жовтяниці. Загальний тренд підслизово-м'язового індексу у товстокишковому відділі мав напрям до зростання, достовірно відрізняючись від контрольних величин у 3 і 4 експериментальних групах.

Аналізуючи морфометричні характеристики структур слизової оболонки, встановлено вже на третю добу обтураційного холестази у термінальному відділі клубової кишки помірне збільшення висоти ворсинок та розширення їх поперечного перерізу. Проте зі збільшенням тривалості холестази ворсинки починають вкорочуватися з подальшим збільшенням ширини. При цьому на 14 добу їх висота становить ( $281,53 \pm 6,82$ ) мкм, при контролі ( $348,05 \pm 9,34$ ) мкм), а при місячній тривалості експерименту ( $267,08 \pm 6,39$ ) мкм і є достовірно меншою контролю ( $P < 0,001$ ). Ширина ворсинок у дані терміни переважає контрольні величини відповідно на 14,86 % та 17,66 % ( $P < 0,01$ ). Поряд із зменшенням висоти ворсинок спостерігається поглиблення і розширення крипт. Процеси поглиблення крипт більш виражено визначалися у клубовому відділі сегмента. Вони динамічно зростали зі збільшенням тривалості холестази і з високим ступенем достовірності ( $P < 0,001$ ) та переважали аналогічні показники у контрольній групі тварин при місячній обтураційній жовтяниці на 24,35 %. Ширина крипт клубового відділу кишки на 7 добу становила ( $63,91 \pm 3,30$ ) мкм при контролі ( $56,78 \pm 1,39$ ) мкм, на 14 добу ( $64,59 \pm 2,71$ ) мкм ( $P < 0,05$ ), 28 добу ( $67,13 \pm 2,18$ ) мкм ( $P < 0,05$ ). Такі зміни морфометричних показників слизової оболонки свідчать про розвиток атрофічних змін. Чітким маркером даних процесів є індекс слизової оболонки, який визначається відношенням морфометричних характеристик довжини ворсинки та глибини крипти. У всіх експериментальних групах має місце зниження цього морфометричного параметра, який при контролі ( $2,23 \pm 0,08$ ) на

3 добу становив ( $2,16 \pm 0,06$ ), на 7 добу – ( $1,92 \pm 0,05$ ) ( $P < 0,05$ ), на 14 добу – ( $1,53 \pm 0,07$ ) ( $P < 0,001$ ), на 28 добу – ( $1,38 \pm 0,06$ ) ( $P < 0,001$ ).

У товстокишковому відділі динаміка глибини крипт була дещо іншою. Вона помірно збільшувалася від ( $98,37 \pm 3,42$ ) мкм у контрольних тварин до ( $121,08 \pm 3,97$ ) мкм на 7 добу експерименту. На 14 добу механічної жовтяниці глибина крипт переважала контрольні дані на 20,71 % ( $P < 0,01$ ), на 28 добу на 18,36 % ( $P < 0,01$ ). Динаміка розширення крипт також зберігалася, проте вона була менше вираженою в порівнянні з тонкокишковим відділом.

Функціональний стан пристінкового травлення і всмоктування у тонкій кишці, всмоктування у товстій кишці визначається станом поверхневого епітелію слизової оболонки [5, 6, 7]. Динаміка зміни висоти поверхневих епітеліоцитів у обох відділах має однаковий характер. Причому, на 3 добу експерименту спостерігається помірне збільшення його розмірів, яке в основному відбувалося за рахунок гідрофільних та гідропічних реакцій. При збільшенні тривалості механічної жовтяниці в обох відділах мало місце зменшення висоти поверхневого епітелію на 7, 14 і 28 доби експерименту. При місячному холестазі величини даного морфометричного показника у тонкокишковому відділі зменшилися на 30,12 % ( $P < 0,001$ ), у товстокишковому відділі на 21,63 % ( $P < 0,001$ ). Зменшення морфометричних показників цього виду клітин є проявом посилення дистрофічних змін у цих клітинах та зниження компенсаторно-приспосувальних процесів, що також впливає і на інтенсифікацію клітинного оновлення [9, 11]. Підтвердженням цьому є встановлена кількість відносного об'єму епітеліоцитів, яка у інтактних тварин у тонкокишковому відділі складала ( $0,094 \pm 0,003$ ), а у товстокишковому ( $0,098 \pm 0,002$ ). При холестазі величини даного параметра зменшувалися, причому на ранніх термінах в рівномірних значеннях. У місячний термін механічної жовтяниці відносний об'єм епітеліоцитів у тонкокишковому відділі був нижчим контролю на 23,68 %, а у товстокишковому на 19,51 %. Серед популяції епітеліоцитів визначалася велика кількість клітин, які характеризувалися як ушкоджені. Кількість їх збільшувалася в обох відділах. Встановлено, що при збільшенні терміну експериментального холестази має місце переважання відносного об'єму ушкоджених епітеліоцитів у тонкокишковому відділі над товстокишковим на 14 добу в 1,36 раза, а на 28 добу в 1,48 раза.

Морфометричним дослідженням встановлено, що відносний об'єм капілярів у стінці тонкокишкового відділу становить ( $0,024 \pm 0,001$ ) %, а у товстокишковому відділі ( $0,022 \pm 0,001$ ) %. При моделюванні експериментального обтураційного холестази виявлено зворотні кореляційні зв'язки між

тривалістю механічної жовтяниці та відносним об'ємом капілярного русла. При цьому має місце зменшення капілярного русла при місячній тривалості експерименту у тонкокишковому відділі на 33,40 %, у товстокишковому відділі на 22,30 %.

**Висновки.** 1. Отримані результати проведенного дослідження свідчать про те, що механічна жовтяниця призводить до значного ремоделювання структур як тонкокишкового, так і товстокишкового відділів клубово-сліпокишкового сегмента.

2. При місячній тривалості обтураційного холестазу у обох відділах клубового отвору настають атрофічні зміни, які більше виражені у термінальній частині клубової кишки.

3. Основними морфометричними складовими атрофічних змін тонкокишкового відділу клубово-

сліпокишкового сегмента є зменшення товщини слизової оболонки, зменшення висоти ворсинок, збільшення їхньої ширини, поглиблення крипт, зменшення висоти поверхневого епітелію, зменшення відносного об'єму епітеліоцитів, збільшення відносного об'єму пошкоджених епітеліоцитів.

4. При механічній жовтяниці у стінці кишки зменшується відносний об'єм капілярного русла, внаслідок чого порушується кровопостачання її структур.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Подальші дослідження повинні бути направлені на розробку способів запобігання структурним змінам складових елементів клубового отвору при захворюваннях жовчних шляхів.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Автандилов Г. Г. Пloidометрия в повышении качества патогистологической диагностики / Г. Г. Автандилов // Архив патологии. – 2002. – № 3. – С. 31–33.

2. Амвросьев А. П. Изменения адренергической иннервации толстой кишки в постнатальном онтогенезе белой крысы / А. П. Амвросьев, Н. В. Банецкая // Морфология. – 1995. – № 1. – С. 17–20.

3. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Саков. – М.: Изд-во "Триада-Х", 1998. – 483 с.

4. Бардахчян Э. А. Ультраструктурные изменения эпителиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла тонкой кишки кроликов-сосунков, инфицированных холерными вибрионами / Э. А. Бардахчян, Н. Г. Харланова, Ю. М. Ломов // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 5. – С. 79–84.

5. Бгатова Н. П. Структурная организация микрорайона слизистой оболочки ворсинки тонкой кишки в условиях длительного энтерального применения сорбентов / Н. П. Бгатова // Морфология. – 2000. – Т. 118, № 6. – С. 69–72.

6. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка структурної перебудови товстої кишки при хронічному коліті / М. С. Гнатюк, С. М. Андрейчин // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С. 48–50.

7. Селиверстов С. С. Анатомо-функциональные и возрастные особенности артериального русла пищевода-желудочного, желудочно-двенадцатиперстного и подвздошно-слепокишечного переходов / С. С. Селиверстов // Морфология. – 1999. – № 3. – С. 108.

8. Шульгай А. Г. Мікробіологічні аспекти ентеральної недостатності при механічній жовтяниці та при різних способах її корекції / А. Г. Шульгай // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 47–52.

9. Шульгай А. Г. Морфологічна характеристика змін тонкої і товстої кишки при експериментальній механічній жовтяниці / А. Г. Шульгай // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 1. – С. 89–91.

10. Шульгай А. Г. Особливості морфофункціональних змін кишки при декомпресії обтураційного холестазу шляхом зовнішнього відведення жовчі / А. Г. Шульгай // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 95–96.

11. Assimakopoulos S. F. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats / S. F. Assimakopoulos, C. E. Vagianos, N. Patsoukis // Acta Physiol. Scand. – 2004. – Vol. 180, № 2. – P. 177–185.

12. Gregersen H. Morphometry and strain distribution in guinea pig duodenum with reference to the zero-stress state / H. Gregersen, G. Kassab, E. Pallencaoe // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 1997. – № 4. – P. 865–874.

## **DYNAMICS OF MORPHOMETRIC CHANGES OF ILEOCECAL TRANSITION AT EXPERIMENTAL MECHANICAL JAUNDICE**

©Ya. M. Kitsak

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** During the experiments on guinea pigs was studied the state of paries of ileocecal transition. There was established the staging of development of adaptive and compensatory processes. It was proved that during the prolonged jaundice the phenomenon of sclerosis and atrophy develops.

**KEY WORDS:** mechanical jaundice, ileocecal transition.

## МІНЕРАЛЬНИЙ ОБМІН В ОРГАНІЗМІ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН ПРИ ВЖИВАННІ ПИТНОЇ ВОДИ З РІЗНИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ФОСФОРУ

© **О. В. Лотоцька**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ:** В результаті виконаних досліджень з'ясовано, що вживання впродовж 30 днів питної води з різними концентраціями фосфору впливає на мінеральний обмін в організмі піддослідних щурів, різко зменшуючи виділення кальцію і магнію з сечею.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** питна вода, мінеральний обмін, щури, сеча, фосфор, кальцій, магній.

**Вступ.** Стабільність хімічного складу організму є однією із найголовніших та обов'язкових умов збереження здоров'я. Не викликає сумнівів той факт, що більшість захворювань мають хімічне походження та розвиваються через дефіцит, надлишок або дисбаланс макро- та мікроелементів в організмі [1, 2].

Одним з найнеобхідніших макроелементів в організмі є фосфор. Він присутній у всіх тканинах, входить до складу білків, нуклеїнових кислот, нуклеотидів, фосфоліпідів. Сполуки фосфору АДФ і АТФ є універсальним джерелом енергії для всіх живих клітин. Важкорозчинні (кальцієві) солі фосфорної кислоти складають мінеральну основу кісткової і зубної тканини. Фосфор відіграє важливу роль у діяльності головного мозку, м'язової тканини, серця [3–5].

Добре відомо, що основним джерелом фосфору для організму є продукти харчування, але маловивченою є роль питної води з різними концентраціями фосфору, хоча відомо, що макро- та мікроелементи, які надходять в організм людини з водою, особливо з мінеральною, мають значно більшу фізіологічну цінність, ніж ті, які надходять з продуктами харчування [6–9]. Зараз доведена шкідлива дія фосфатів на довкілля. В країнах Західної Європи вже понад 15 років тому ввели жорсткий контроль за вмістом їх, або взагалі відмовилися від використання фосфатів при виготовленні детергентів [10]. Так, в західних країнах вміст фосфатів в стічних водах не повинен перевищувати 1,0 мг/дм<sup>3</sup>, а в питній воді – 0,03 мг/дм<sup>3</sup>. Для порівняння, згідно з ДСанПіН 2.2.4-171-10 "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною" вміст поліфосфатів у питній воді в Україні допускається 3,5 мг/дм<sup>3</sup> [11].

**Метою** даної роботи було вивчити вплив питної води з різними концентраціями фосфору на мінеральний обмін в організмі піддослідних тварин. В якості досліджуваної речовини використовувався монофосфат натрію. Він використовується в косметичній промисловості, при виробництві мила, зубних паст і шампунів, входить до складу пральних порошоків як реагент, що пом'якшує воду [9].

**Матеріал і методи дослідження** Вивчення впливу води з різними концентраціями фосфору проводилося на 36 білих безпородних щурах-самцях з масою тіла 200–220 г. Тварини знаходилися на загальному раціоні віварію з вільним доступом до води і були поділені на 6 груп. 1 була контрольною і вживала відстояну воду з міського водогону. П'ять наступних отримували для пиття воду з добавкою фосфору у вигляді монофосфату натрію в дозах 100,0; 10,0; 1,0; 0,1; 0,01 мг/дм<sup>3</sup> в перерахунку на елементарний фосфор. У якості розчинника використовувалася вода гідрокарбонатно-кальцієвого класу з Тернопільського міського водогону, яка за всіма вимогами відповідала стандарту України (ДСанПіН 2.2.4-171-10) [11]. Тривалість досліду становила 30 днів.

Групи відбирали методом рандомізації. Експерименти проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях, та норм біомедицини етики і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [12].

Для оцінки стану мінерального обміну в організмі піддослідних щурів вивчали вміст фосфору, кальцію та магнію у сечі. Адже відомо, що сеча є досить інформативним показником обміну різних органічних і неорганічних речовин в організмі, оскільки з нею виводиться надлишок води, продукти азотистого обміну, ксенобіотики, гормони, вітаміни та їх похідні, а також мінеральні солі.

Кількість неорганічного фосфору в сечі визначали уніфікованим методом за відновленням фосфорно-молібденової кислоти. Кількість кальцію та магнію визначали методом комплексометричного титрування трилоном Б з використанням індикатора еріхром темносинього і мурексиду. Концентрацію магнію знаходили за різницею двох визначень: між сумарним вмістом кальцію та магнію і кальцію окремо [13].

**Результати й обговорення** Вміст фосфору в сечі контрольних тварин становив в середньому (4,89±0,23) ммоль/л. В дослідних групах він знаходився в межах від (5,98±0,24) до

(4,51±0,24) ммоль/л. Статистично достовірні різниці ( $p < 0,05$ ) між контрольними і дослідними щурами була лише у 2-й групі, які вживали воду з вмістом фосфору 100,0 мг/л. Це можна пояснити тим, що фосфор у великих концентраціях, в основному, виділяється з організму через нирки. Малі кількості фосфору, починаючи з 10,0 мг/дм<sup>3</sup>, не впливали на екскрецію його з сечею.

Обмін фосфору в організмі залежить від обміну кальцію, кислотно-лужного стану крові та якісного складу їжі. Якщо в організмі достатньо фосфору, то кальцій добре засвоюється, відповідно буде зменшуватися його екскреція з сечею. В результаті проведеного експерименту ми з'ясували що вміст кальцію в сечі через 1 міс від початку досліду прямо залежав від кількості фосфору в питній воді. Зі зменшенням концентрації елемента відбувалося достовірне ( $p < 0,001$ ), порівняно з контрольною групою, зменшення кальцію в сечі. Як видно

з рисунка 1, в перших трьох дослідних групах виділення кальцію нирками було майже однаковим і становило від 47 до 53 %, порівняно з контрольною групою. У тварин, які вживали питну воду з концентрацією фосфору 0,1 і 0,01 мг/дм<sup>3</sup> виділення кальцію з сечею зменшилося більше ніж на 60 % від контрольних величин ( $p < 0,001$ ).

Відомо, що у системному фосфорному гомеостазі провідну роль відіграють нирки, а саме канальцевий фосфорний поріг. Головним гормоном, що регулює рівень фосфатемії, є паратгормон. Зростання концентрації фосфору в крові сприяє тимчасовому зниженню концентрації іонізованого кальцію і стимуляції секреції паратиреотропного гормону, який чинить фосфатуричну дію, екскретуючи надлишок фосфатів з сечею. В результаті цього знижується реабсорбція фосфору і зростає реабсорбція кальцію в ниркових канальцях, що відновлює нормальний рівень цих елементів в крові.

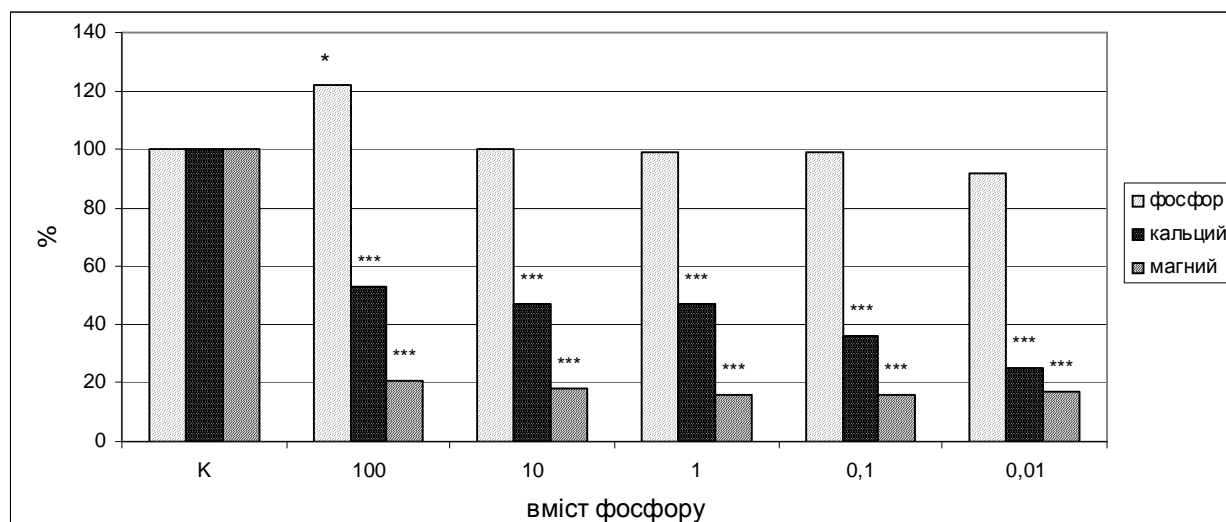


Рис. 1. Вміст фосфору, кальцію і магнію (ммоль/л) в сечі білих щурів при споживанні води з різним вмістом фосфору впродовж 30 днів ( $M \pm m$ ).

Кількість кальцію у сечі піддослідних тварин у всіх експериментальних групах статистично достовірно була меншою, ніж у інтактних тварин. Зниження його вмісту було обернено пропорційне концентрації фосфору у питній воді і практично не перевищувало 50 % від контрольних величин. Максимальний вміст кальцію (53 %) спостерігався в групі тварин, які пили воду з концентрацією фосфатів 100,0 мг/дм<sup>3</sup>. У всіх наступних групах піддослідних щурів вміст кальцію в сечі був нижчим. В 3 і 4 групах його концентрація становила близько 47 %, а в 5 групі була нижчою 40 %, порівняно з контрольними величинами. Найменша кількість кальцію виділялася із сечею у щурів, які пили воду з концентрацією фосфору 0,001 мг/л. Вона була нижче контролю на 75 %. Враховуючи, що всі тварини знаходилися в однакових умовах,

на загальному харчовому раціоні, то отримані результати можна пояснити тим, що фосфор сприяє адсорбції кальцію в організмі. Основні причини зменшення виділення кальцію – надлишкове надходження в організм фосфору.

Магній бере участь в обмінних процесах, тісно взаємодіючи з калієм, натрієм і кальцієм. Кальцій є найближчим сусідом магнію в групі періодичної системи, з яким магній вступає в обмінні реакції. Ці два елементи легко витісняють один одного зі сполук. Дефіцит магнію в дієті, багатій кальцієм, обумовлює затримку кальцію у всіх тканинах. Концентрація магнію в плазмі і сироватці та цільній крові у більшості випадків адекватно відображає його рівень в організмі. Вплив фосфору на екскрецію магнію в організмі білих щурів при вживанні води з різними його концентраціями у воді був

більш вираженим. Як видно з наведеного рисунка, кількість магнію, як і кальцію, була значно нижчою, ніж фосфору. У щурів усіх піддослідних груп концентрація магнію була статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчою контрольних величин і знаходилася в межах від  $(0,18 \pm 0,01)$  до  $(0,14 \pm 0,06)$  ммоль/л при контрольних величинах  $(0,86 \pm 0,04)$  ммоль/л. У 2 групі тварин, які споживали воду з максимальною кількістю фосфору ( $100,0$  мг/дм<sup>3</sup>), кількість магнію в сечі становила лише 1/5 частину від контрольних величин, тобто не перевищувала 20 % від норми.

Виводиться магній з організму головним чином із сечею. Основні причини дефіциту магнію – порушення всмоктування його в кишечнику, а також під дією надлишку фосфатів, кальцію і ліпідів, підвищена потреба в магнії [13]. Перешкоджати завоюванню магнію і, відповідно, викликати його змен-

шення у сечі може надлишкове споживання фосфатів.

#### **Висновки:**

1. Збільшення кількості фосфору у питній воді мало впливає на його екскрецію з сечею, але різко зменшує виділення кальцію і магнію, які є антагоністами фосфору в організмі і нейтралізують його надлишок в крові.

2. Зі зменшенням кількості фосфору у питній воді, кількість кальцію у сечі зменшується.

3. Кількість екскретованого магнію у сечі білих щурів була меншою, ніж кальцію і мало залежала від концентрації фосфору у питній воді.

**Перспективи подальших досліджень** Враховуючи отримані результати доцільно продовжити вивчення впливу питної води з вмістом фосфору на інші органи і системи організму піддослідних тварин.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Жаворонков А. А. Микроэлементозы – новый класс болезней человека, животных и растений / А. А. Жаворонков, Л. М. Михалева, А. П. Авцын // В кн. : Проблемы биогеохимии и геохимической экологии. – М. : Наука, 1999. – С.189–199.

2. Скальный А. В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция / А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2000. – № 1. – С. 2–8.

3. Корекція мікроелементних порушень у новонароджених дітей та у дітей різних вікових груп [Електронний ресурс].

4. Дереча Л. М. Макро- і мікроелементи: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі / Л. М. Дереча, В. В. М'ясоєдов // Теоретична та експериментальна медицина. – 2007. – № 4. – С. 21–25.

5. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М. : Оникс XXI век; Мир, 2004. – 216 с.

6. Мудрый И. В. О влиянии минерального состава питьевой воды на здоровье человека (обзор) / И. В. Мудрый // Гигиена и санитария. – 1999. – № 1. – С. 5–18.

7. Науково-методичні аспекти токсиколого-клінічних досліджень впливу мінерального складу питної води на стан здоров'я населення України (огляд літератури) /

М. Г. Проданчук, І. В. Мудрий, В. І. Великий [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2006. – № 3. – С. 4–7.

8. Verbalis J. G. Disorders of body water homeostasis / J. G. Verbalis. // Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – Vol. 17, № 4. – P. 471–503.

9. Дичка Л. В. Вплив мінеральної води різних типів при використанні як питної на стан здоров'я населення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 "Гігієна та професійна патологія" / Л. В. Дичка. – К., 2008. – 23 с.

10. Вред фосфатов [Електронний ресурс] – Режим доступу до журн. <http://voda.blox.ua/2009/04/Vred-fosfatov.html>.

11. Державні санітарні норми та правила "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною" (ДСанПіН 2.2.4-171-10) за 2010 р. [Електронний ресурс] – Режим доступу до журн. <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws>

12. Етика біомедичного експерименту / [А. Я. Циганенко, М. В. Кривоносов, Ю. С. Парашук та ін.; за ред. Ю. І. Кундієва] // Антологія біоетики. – Львів: БаК, 2003. – С. 399–404.

13. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.

## **MINERAL METABOLISM IN ORGANISM OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT THE USE OF DRINKING WATER WITH DIFFERENT CONCENTRATION OF PHOSPHORUS**

**©O. V. Lototska**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** As a result of the research there was found that the use during 30 days of drinking water with different concentrations of phosphorus affects on the mineral metabolism of experimental rats, dramatically reducing the discharge of calcium and magnesium in the urine.

**KEY WORDS:** drinking water, mineral metabolism, rats, urine, phosphorus, calcium, magnesium.

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ

©М. І. Марущак

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено морфологічні зміни респіраторного відділу легень у щурів з HCl-індукованим гострим ураженням легень. Отримані результати вказують на пряму залежність структурних змін легень від тривалості захворювання, що проявляється наростанням набряку легень, потовщенням міжальвеолярних перетинок та прогресуванням гіпоксії в 1 добу захворювання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** морфологічні зміни, легенева тканина, HCl-індуковане гостре ураження легень.

**Вступ.** Гостре ураження легень (ГУЛ), що може трансформуватись у гострий респіраторний дистрес-синдром, пов'язане з високою захворюваністю і летальністю хворих. За даними різних авторів, частота ГУЛ коливається від 150 тис. до 3,5 млн випадків на рік, а летальність при даній патології сягає 30–65 %, що співставимо із летальністю при раку легень [1]. Важливо зауважити, що ризик летальності зростає при сепсисі, поліорганній недостатності та похилому віці. Щороку в Америці реєструють близько 200 тисяч хворих ГУЛ. Найчастішими легеневиими причинами ГУЛ є інфекційна пневмонія (до 61,8 %), аспіраційна пневмонія (22,0–35,6 %) [2].

Частота аспіраційного синдрому становить 1:1500–3000, основною причиною смерті хворих з цією патологією є гострий респіраторний дистрес-синдром. Частота виникнення ГУЛ при аспіраційному синдромі становить 22–38 % з летальністю 52 % [3].

Незважаючи на різні причини розвитку ГУЛ – аспірація, травма грудної клітки, пневмонія чи інші захворювання, в основі ГУЛ лежать окисний стрес і запалення, що зумовлюють порушення альвеолярно-капілярної проникності, набряк легень за рахунок альбумінів, що клінічно проявляється гіпоксемією та дихальною недостатністю. Незважаючи на зацікавленість науковців проблемою ГУЛ, проведення різноманітних клінічних випробувань, заходи для запобігання або лікування ГРДС досі малоефективні. Це обумовлює необхідність глибшого розкриття патогенетичних механізмів ГУЛ, включаючи зміни легеневої тканини на ультраструктурному рівні. Дані про морфологічні зміни в легенях при ГУЛ представлені лише в окремих роботах, які присвячені гострому респіраторному дистрес-синдрому [1, 3, 4]. Проте, немає даних про послідовність розвитку змін структурної організації легень при ГУЛ, що обумовлює актуальність даного дослідження.

**Метою** нашого дослідження було вивчити морфологічні зміни респіраторного відділу легень при експериментальному гідрохлоридному гострому ураженні легень у динаміці.

**Матеріали і методи дослідження.** Досліди були проведені на 48 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г. Протягом всього експерименту тварин утримували на повноцінному харчуванні, без обмежень у питній воді. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до вимог Додатку 4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1997 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин» та положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.).

Щурів анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і робили 0,5 см серединний розріз для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею HCl, рН 1,2 в дозі 1,0 мл/кг на вдиху [5]. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в дозі 1,0 мл/кг.

Через 6, 12 і 24 години проводили евтаназію щурів методом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини. Матеріалом для дослідження були легені білих щурів.

Гістологічне дослідження отриманого матеріалу: шматки легень фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну і заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Оцінювали структурну організацію легеневої тканини при моделюванні ГУЛ.

**Результати й обговорення.** При гістологічному дослідженні легеневої тканини щурів із ГУЛ, модельованим інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, через 6 год експерименту ми спостерігали, що міжальвеолярні перетинки були частково потовщеними за рахунок появи лімфогістіоцитарних інфільтратів та еритроцитів. Судини дрібного калібру спазмовані або малокровні, в окремих полях зору спостерігався помірний периваскулярний набряк (рис.1).

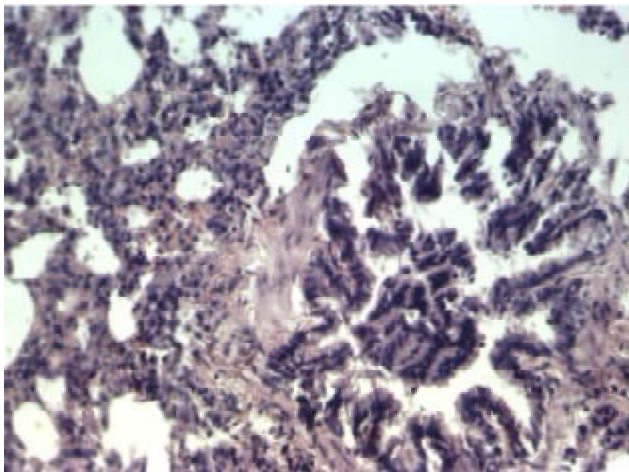


Рис. 1. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 6 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Спазм бронхіоли.

Судини великого калібру розширені, повнокровні, мав місце набряк субендотеліального і м'язового шарів із частковим розшаруванням стінки судини, в периваскулярних просторах також спостерігався виражений набряк та запальна інфільтрація у вигляді скупчення сегментоядерних лейкоцитів (рис. 2).

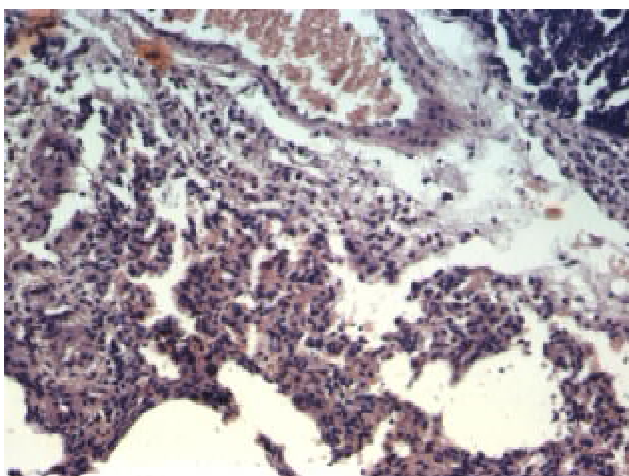


Рис. 2. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 6 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Периваскулярний набряк, запальна інфільтрація.

Нами зафіксовано вогнищеве розширення альвеол, яке поєднувалося з вогнищевими дистелектазами та мікроателектазами. В просвітах окремих альвеол спостерігалися макрофаги, еритроцити та поодинокі сегментоядерні лейкоцити. Вени та венули були помірно розширені та повнокровні.

Слизова оболонка бронхів та бронхіол перебувала у фазі підвищеної секреторної активності, про що свідчила гіпертрофія клітин поверхнево-

го епітелію. В просвітах великих бронхів і бронхіол можна було спостерігати наявність секрету та зрушені епітеліальні клітини, які обтурували частини бронхіол.

Виявлено підсилену складчастість слизової оболонки бронхіол, в результаті якої бронхи набували зірчастої форми, що призводило до розвитку дистелектазів (рис. 3). В ділянках легень, де просвіти бронхів закривалися секретом та зрушеними епітеліальними клітинами, виявлялися масивні ателектази. Поряд із цим розвивалися багаточисельні та масивні альвеолярні крововиливи, в окремих альвеолах спостерігався набряк.

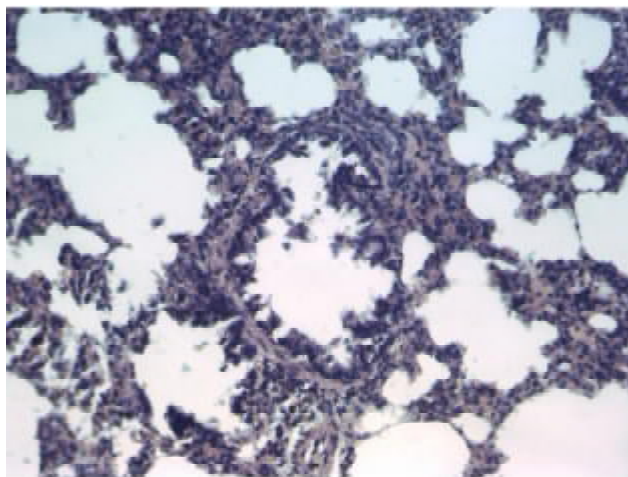


Рис. 3. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 6 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Розвиток дистелектазів.

Частина бронхів на даний період експерименту була розширена, слизова оболонка стоншувалась за рахунок зниження секреторної активності, просвіти були вільними від ексудату та не містили еритроцитів. В перибронхіальних ділянках спостерігалась незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок, в яких також мав місце набряк та були діapedезні точкові крововиливи.

При гістологічному дослідженні легеневої тканини на 12 год НСІ-індукованого ГУЛ нами було виявлено потовщення міжальвеолярних перетинок за рахунок вираженого набряку та лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Судини дрібного калібру переважно були спазмованими, про що свідчить потовщення м'язового шару. Периваскулярно виявлявся помірний набряк. Еритродіapedез був незначним. Просвіти бронхіол були спазмованими, тому слабо візуалізувались.

В перибронхіальних ділянках в окремих полях зору накопичувались лімфо-гістіоцитарні інфільтрати у поєднанні із лейкоцитарними інфільтратами, формуючи мікроабсцеси (рис. 4).



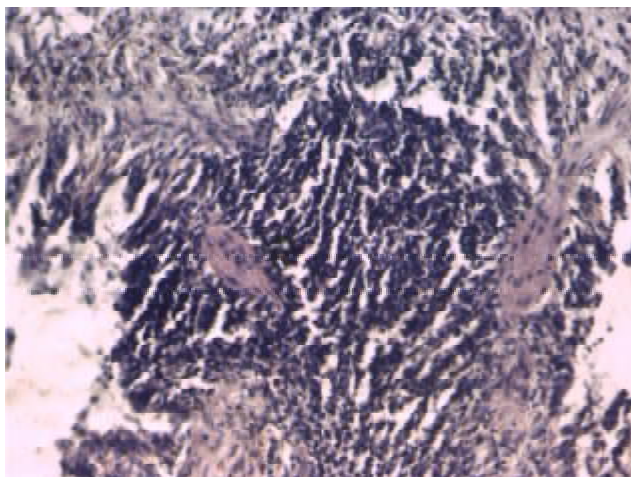


Рис. 4. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 12 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Формування перибронхіального абсцесу.

На рисунку 5 зображено розширення та повнокров'я судин великого калібру, злуцнення ендотеліальної вистилки, що призводило до підвищеної її проникності та периваскулярного набряку, який поширювався також і в перибронхіальні простори. Оточуюча тканина при цьому була помірно інфільтрованою лейкоцитами.

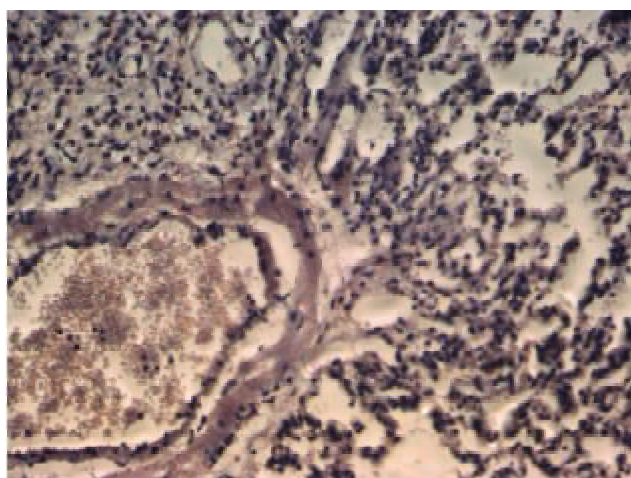


Рис. 5. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 12 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Повнокров'я судин великого калібру.

Внаслідок порушення трофіки тканини у навколишній тканині розвивались дистелектази, які проявлялись ділянками емфізематозного розширення ацинусів та ділянками їх спадання. Просвіти бронхів містили незначний вміст ексудату.

В бронхах великого калібру спостерігалися дистрофічно-некротичні зміни поверхневого епітелію, які призводили до його десквамації у просвіт із наступним розвитком обструктивних явищ, які

можуть посилювати розвиток дистелектазів. В просвітах ацинусів виявлялися злуцнені епітеліоцити та поодинокі еритроцити, в окремих полях зору виявлявся серозний ексудат.

Гістологічна структура легеневої тканини на 24 год експериментального ГУЛ характеризувалась потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок дифузної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та розширення і повнокров'я судин дрібного калібру. Просвіти альвеол в переважній більшості були вільними від ексудату та злуцнених епітеліоцитів.

Ділянки спадання альвеол поєднувались із ділянками емфізематозного розширення, при цьому міжальвеолярні перетинки стоншувались та розривались (рис. 6).

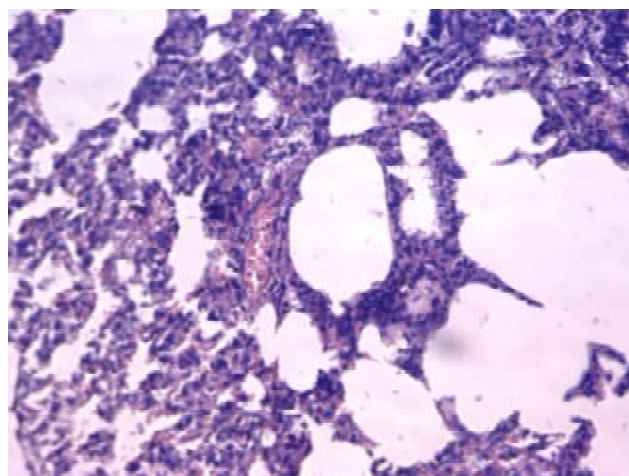


Рис. 6. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 24 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Ділянки емфізематозного розширення.

В перибронхіальних полях проникність судин дрібного калібру збільшувалась, що призводило до дрібних діapedезних крововиливів, які просочували легеневу тканину. Навколо розширених та повнокровних судин спостерігався периваскулярний набряк та накопичувались лейкоцити.

Стромальні елементи навколо бронхів також розширювались внаслідок набряку і також інфільтрувались клітинами гострого запалення. Просвіти бронхів містили невелику кількість серозного ексудату та поодинокі злуцнені епітеліоцити. Епітелій бронхів перебував у фазі підвищеної секреторної активності, спостерігались також слабкі дистрофічні зміни.

Отже, при мікроскопічному дослідженні структури легеневої тканини виявлені ознаки ГУЛ, які у відповідь на аспірацію проявлялись потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок набряку та лімфо-гістіоцитарної інфільтрації, пошкодженням слизової оболонки бронхів і бронхіол, розвитком інтерстиційного та альвеолярного набряку легень, розвитком ателектазів, дистелектазів і емфіземи.

Механізм розвитку набряку легень при експериментальному HCl-індукованому ГУЛ пов'язаний із викидом прозапальних цитокінів у відповідь на пошкодження бронхіального епітелію, що зумовлює регіонарну секвестрацію нейтрофільних гранулоцитів у легенях, підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла внаслідок ендотеліального пошкодження [6, 7]. Поява ателектазів і дистелектазів зумовлена пошкодженням альвеолоцитів II типу, які відповідають за синтез і секрецію сурфактанту [8]. Все це в свою чергу сприяє прогресуванню структурних змін легень і наростанню гіпоксії в міру прогресування ГУЛ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ware B. L. The acute respiratory distress syndrome / B. L. Ware, M. A. Matthay // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1334–1349.
2. Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом / М. Ю. Киров, В. В. Кузьков, Л. Я. Бьертнес, Э. В. Недашковский // *Анестезиология и реаниматология.* – 2003. – № 4. – С. 41–45
3. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. P. 818–824.
4. Lung injury and recovery in a murine model of unilateral acid aspiration: functional, biochemical, and morphologic characterization / M. Amigoni, G. Bellani, M. Scanziani [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108. – P. 1037–1046.

**Висновок.** Встановлені гістологічні зміни в респіраторному відділі легень щурів з модельованим HCl-індукованим ГУЛ вказують на пряму залежність структурних змін легень від тривалості захворювання, що проявляється наростанням набряку легень, потовщенням міжальвеолярних перетинок та прогресуванням гіпоксії в 1 добу захворювання.

**Перспективи подальших досліджень.** В перспективі планується дослідити електронно-мікроскопічні зміни респіраторного відділу легень у щурів після інтратрахеального введення гідролоридної кислоти в динаміці.

5. Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. Frevert, T. Martin // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 379–399.
6. Tomashefski J. T. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome / J. T. Tomashefski // *Clin. Chest Med.* – 2000. – Vol. 21. – P. 435–466.
7. Bellingan G. J. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS / G. J. Bellingan // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 540–546.
8. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии (экспериментальное исследование) / В. В. Мороз, А. М. Голубев, Ю. В. Марченков [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2010. – Том VI, № 3. – С. 29–34.

## THE HISTOLOGICAL CHANGES OF LUNG TISSUE IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY IN DYNAMICS

©M. I. Marushchak

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** Morphological changes of respiratory part of lungs in rats with HCl-induced acute lung injury were investigated. The results indicate direct dependence of lungs' structural changes of the disease duration, which manifests increasing of pulmonary edema, thickening of interalveolar membranes and progression of hypoxia during the first 24 hours of disease. **KEY WORDS:** morphological changes, lung tissue, HCl-induced acute lung injury.

## ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ В ДИНАМІЦІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ РУТИННОМУ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНИХ КЛІНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ ЛІКУВАННЯ

©С. М. Маслій

Обласна клінічна лікарня, м. Рівне

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено зміни клініко-лабораторних і морфофункціональних показників серця упродовж трирічного спостереження при виборі стратегії контролю ритму або контролю частоти серцевих скорочень у двох групах хворих, залежно від систематичності застосування стандартів лікування згідно з чинними протоколами лікування фібриляції передсердь.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фібриляція передсердь, клінічні, лабораторні, морфофункціональні зміни міокарда, лікування.

**Вступ.** В Україні нараховується понад 1,5 млн хворих на фібриляцію передсердь (ФП). Згідно з результатами вітчизняного епідеміологічного дослідження, за останні 25 років поширеність ФП в українській популяції збільшилась у 6 разів [1]. Основною проблемою ФП вважають розвиток тромбоемболічних ускладнень та тахікардіоміопатії [2].

Тактика ведення хворих на ФП є однією із ключових проблем аритмології. Поліетіологічність даного патологічного стану становить проблему для визначення адекватної тактики ведення і лікування хворих із ФП та розробки ефективних профілактичних програм. Згідно з статистичними даними, близько 300 тисяч українських пацієнтів з порушеннями ритму потребують медикаментозного або хірургічного лікування [3]. Питання терапії ФП широко дискутуються у сучасних наукових публікаціях і дослідженнях, проте оптимальний для віддаленого прогнозу метод лікування остаточно не визначений. Завершені в останні роки багатоцентрові клінічні дослідження (AFFIRM, RACE) дали лише часткову відповідь щодо того, якою є оптимальна тактика ведення пацієнтів з ФП.

**Мета дослідження:** оцінити клініко-функціональну ефективність застосування стандартного клінічного протоколу лікування хворих з ФП в умовах реальної повсякденної клінічної практики.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 185 хворих на ФП, які перебували на стаціонарному обстеженні і лікуванні у відділенні лікування складних порушень серцевого ритму та ендovasкулярної рентгенохірургії за 2008–2011 рр. Для верифікації діагнозу ФП використано критерії EHRA (2007). Оцінювались в динаміці антропометричні дані, основні фактори ризику атеросклерозу, клінічні зміни, ускладнення, лабораторні та інструментальні дані (електро- і ехокардіографія). Лабораторні методи включали біохімічне дослідження крові (визначали глюкозу, білірубін, трансамінази, креатинін, калій і кальцій плазми, сечовину,

сечову кислоту, фібриноген, ліпідограму). Дослідження виконували у сертифікованому лабораторному відділенні обласної клінічної лікарні за стандартними методиками з використанням аналізатора крові Cobas MIRAS, F.Hoffmann La Roches Co. ЕКГ реєстрували в 12 загальноприйнятих відведеннях на апараті "Heart Mirror ІКО". Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ультразвукового сканера "Sim-5000" з датчиками 2,5 і 3,5 МГц шляхом реєстрації сигналів у М-, В- і D-режимах згідно з рекомендаціями щодо ультразвукового дослідження серця ASE, 2007. Визначення характеру структурно-геометричного ремоделювання серця проводили за A.Ganau et al. [4].

Динаміку показників упродовж 3 років вивчали у 2-х групах пацієнтів: 1-ша група – хворі з природним перебігом ФП (низький комплаєнс, лікування лише «на вимогу», як правило, під час перебування у стаціонарі) – умовно контрольна група, оскільки з етичних міркувань, відмовити хворим у лікуванні, навіть епізодичному, неможливо; 2-га – група активного втручання і достатнього комплаєнсу, що дотримувалась регулярної тривалої терапії антиаритмічними препаратами ( $\beta$ -адреноблокатори/кордарон/соталол або пропafenон), ІАПФ або сартанами, статинами, антитромбоцитарними засобами, або за показаннями – непрямими антикоагулянтами; для контролю також використано дані динамічних лабораторно-інструментальних обстежень пацієнтів, аутентичних за віком, статтю і факторами ризику з синусовим ритмом.

Для накопичення первинної бази даних використовували електронні таблиці Microsoft Excel (7.0). Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програм SPSS® v.13.0. Standart Version (SPSS Inc.). Кількісні дані представлені у вигляді ( $M \pm m$ ), або як частота випадків у відсотках. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних даних приймали меншим 0,05. Для порівняння середніх значень між групами вико-

ристовували неспарений t-тест, а для оцінки достовірності динаміки показників у часі в межах однієї групи застосовували спарений t-тест за критерієм Стьюдента при нормальному розподілі, в інших випадках – за непараметричним парним t-критерієм Уїлкоксона.

**Результати й обговорення.** На сьогодні тактика лікування регламентується протоколами і стандартами ведення пацієнтів. Проте в умовах реальної клінічної практики, залежно від віку, гендерних особливостей, наявних коморбідних станів та сукупності факторів ризику, анамнезу медикаментозної алергії, вибір оптимальної індивідуалізованої терапії із урахуванням протокольних обмежень викликає суттєві труднощі. З іншого боку, відсутність адекватного лікування ФП третині пацієнтів загрожує розвитком ішемічного інсульту, а у 4 % хворих неконтрольована упродовж року тахіаритмія спричиняє виникнення аритмогенної кардіоміопатії [2].

У 72,81 % (n=75) була обрана стратегія контролю ритму. Зокрема медикаментозне утримання синусового ритму проводили у 75,00 % за допомогою кордарону, у 4,41 % – соталолу, у 1,47 % – пропafenону, у 14,71 % – дронедазону. 4,41 % пацієнтів були скеровані на радіочастотну абляцію. Пріоритетним методом відновлення СР у більшості випадків персистуючої ФП (72,63 %) була обрана електрична кардіоверсія.

Критеріями для відновлення синусного ритму і подальшої тактики його утримання були вік пацієнтів, розміри лівого передсердя (ЛП), ступінь гіпертрофії міокарда, вираженість серцевої недостатності (СН), комплаєнтність пацієнта. Максимальні розміри ЛП для тактики відновлення і контролю ритму становили 5,4 см, середні його значення становили – (4,34±0,10) см. Морфофункціональні зміни серця у даній категорії пацієнтів характеризувалась переважанням гіпертрофічного типу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – 46,67 % (у 28,57 % – концентрична ремоделювання, у 42,86 % – концентрична гіпертрофія, у решти – ексцентрична гіпертрофія міокарда). Нормальну геометрію ЛШ і змішаний тип ремоделювання спостерігали у 26,67 %, хворі із дилатаційним типом до даної групи не потрапили. Максимальний вік пацієнтів обмежувався 69 роками, середній вік хворих у даній групі становив (53,15±2,09) років. Гранична тривалість персистенції ФП до кардіоверсії в окремих випадках становила 15 місяців. Слід зазначити, що у більшості клінік критерієм для тактики контролю ритму є показник ЛП не більше 5 см, а вік не старше 75 років, тривалість ФП – до року [5].

Електрична кардіоверсія була ефективною в усіх відібраних хворих, проте у 15,96 % утримати синусовий ритм не удалось. У 2,22 % виникали

ранні рецидиви (до 5 днів після кардіоверсії), у решти рецидиви спостерігали в середньому через 3,7 місяця або через (113,90±37,57) днів. При цьому виникнення рецидиву не залежало від вихідної атріомегалії, зокрема абсолютні розміри ЛП при стійкому збереженні синусового ритму виявились навіть більшими, ніж у хворих із рецидивом аритмії, відповідно (4,42±0,10) і (4,18±0,27) см, хоча ця різниця виявилась недостовірною. Не виявлено і різниці за віковими категоріями. За даними різних дослідників, ефективність електричної кардіоверсії становить 85 % у хворих з ФП різної тривалості [6]. Збереження синусного ритму після кардіоверсії становить окрему проблему ведення хворих на ФП. За даними дослідження PAFAC (Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiversion), синусний ритм тривало зберігався лише в 33 % пацієнтів. Важливо зазначити, що в 45 % випадків рецидиву порушення ритму перебігали безсимптомно і були виявлені лише завдяки оперативному телеметричному контролю ЕКГ [7], що ставить питання оптимізації контролю стабільності ритму після кардіоверсії. За результатами 4-річного спостереження стабільний синусний ритм після однорозрядної електричної кардіоверсії без застосування підтримувальних доз антиаритміків зберігався менше ніж у 10 % випадків [8].

У 27,19 % (n=23) була обрана стратегія контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС). З цієї метою 91,30 % хворих отримували β-адреноблокатори, 34,78 % – кордарон, а у 65,21 % пацієнтів додатково призначали дигоксин. Лише 47,83 % хворих постійно отримували антикоагулянтну терапію (варфарин). При цьому за шкалою CHADS<sub>2</sub> ризик тромбоемболічних ускладнень, розрахований на ініціальному етапі, становив (2,33±0,42), у контролі – (1,29±0,28), p<0,05.

Хворі, у яких не досягнуто комплаєнсу, частіше мали пароксизмальну форму ФП. Регулярно лікувались переважно пацієнти із постійною формою ФП, дещо гірше – з персистуючою ФП. За рахунок постійного лікування удалось зменшити перехід у постійну ФП і тривало утримувати синусовий ритм у 16,67 % при персистуючій ФП упродовж річного спостереження (p=0,015) і 14,29 % – дворічного (p=0,048).

Індекс маси тіла (ІМТ) мав тенденцію до збільшення у процесі динамічного спостереження, зокрема при персистуючій і особливо при перманентній формі ФП у групі контролю – з (27,86±0,35) до (30,06±0,36) кг/м<sup>2</sup>, p<0,05. У групі втручання приріст маси тіла за індексом Кетле виявився недостовірним – з (27,94±0,47) до (29,06±0,58) кг/м<sup>2</sup>.

При персистуючій ФП в обох групах досліджуваних спостерігали підвищення ІМТ, в 2 групі з (29,70±0,95) до (31,44±0,85) кг/м<sup>2</sup>, у 1 – з (28,60±0,68) до (30,30±0,75) кг/м<sup>2</sup>, p<0,05.

Середні показники артеріального тиску (АТ) у хворих на пароксизмальну ФП достовірно не змінювались і залишались підвищеними, при пер-

систуючій мали позитивну динаміку, проте досягли цільових значень САТ у 75 %, ДАТ – у 63 % пролікованих пацієнтів (табл.1)

Таблиця 1. Показники артеріального тиску в динаміці у хворих на персистуючу ФП (M±m)

Артеріальний тиск, мм рт.ст.	Група 1			Група 2		
	вихідні	кінцеві	P	вихідні	кінцеві	p
Систолічний	153,35±4,69	154,28±7,13	Нд	155,31±2,88	140,12±1,77	0,014
Діастолічний	95,00±3,54	96,67±4,17	Нд	95,17±2,95	90,00±1,68	нд
Середньодинамічний	119,50±6,34	120,93±4,62	Нд	120,00±0,57	111,06±0,44	0,001

Примітка. нд – різниця показників недостовірна.

При хронічній ФП показники середньодинамічного АТ достовірно зменшувались із (111,00±5,47) до (96,80±6,35) мм рт.ст., проте лише у 2 групі в 36,41 % досягнуто цільових рівнів АТ.

Функціональний клас (ФК) СН в динаміці спостереження погіршився принаймні на один розряд у 28,59 % пацієнтів з пароксизмальною ФП, у 16,67 % – з персистуючою ФП і у 10,00 % – з хронічною формою ФП. При цьому слід зазначити, що вихідний ФК у останніх був найнижчим і усі пацієнти даної групи отримували перманентне лікування. Особливість розподілу показників ФК СН в динаміці спостереження підтверджує той факт, що відносно важчі хворі з постійною ФП за умов систематичного лікування мають не гірший життєвий прогноз ніж пацієнти з іншими формами ФП, які гірше дотримуються рекомендацій.

Показники функціонального стану печінки і нирок у хворих з пароксизмальною і персистуючою ФП достовірно не змінювались, тенденція до збільшення загального білірубину і креатиніну і зниження трансаміназ виявилась несуттєвою (табл. 2). Лише при постійній ФП, незважаючи на постійне лікування, до кінця спостереження достовірно

підвищився рівень загального білірубину. У таблиці 2 не представлені результати хворих з пароксизмальною формою ФП, які тривало лікувались (з 2 групи) і хворих з постійною ФП які не лікувались (з групи 1), оскільки їх дані виявились не репрезентативними. Останнє є зрозумілим, оскільки при пароксизмальній формі пацієнти, як правило, лікувались лише від випадку до випадку, з іншого боку, мало хто із пацієнтів з хронічною ФП не змушений був систематично вживати ліки через наявність симптомів, зокрема СН.

Зміни функціональних показників печінки залежали від систематичності лікування ФП. На відносно нетривалому відрізку часу (до року) коливання білірубину за умов лікування виявились несуттєвими і лише при постійній формі ФП наприкінці спостереження констатовано патологічне підвищення білірубину з (15,90±1,18) до (33,94±6,23) ммоль/л при одночасному зменшенні проявів цитолітичного синдрому – зниження АСТ з (45,40±3,27) до (23,60±2,18) од, АЛТ з (48,60±4,24 до (24,40±3,92) од, p<0,05. У нелікованих пацієнтів підвищення білірубину утримувалось на усіх етапах спостереження (p<0,05) при усіх формах ФП (табл. 2), динаміка

Таблиця 2. Біохімічні показники крові в динаміці у хворих на фібриляцію передсердь (M±m)

Показник	Група 1		Група 2	
	пароксизмальна ФП	персистуюча ФП	персистуюча ФП	постійна ФП
білірубин, ммоль/л	14,53±2,58	24,50±0,58	19,33±1,14	17,40±1,89
	19,21±3,22	23,50±0,63	14,83±1,10*	30,56±2,17*
АЛТ, од	29,42±6,23	45,30±5,52	35,27±3,54	35,00±3,75
	32,75±4,62	47,50±6,48	31,36±3,53	35,68±3,64
АСТ, од	33,50±2,36	27,34±3,25	33,50±2,36	36,29±4,77
	29,83±2,85	25,50±4,46	29,83±2,85	32,25±3,68
креатинін, ммоль/л	66,75±9,89	75,84±3,42	100,30±7,50	77,90±6,63
	70,50±3,23	86,50±4,38	86,64±4,26	79,12±7,41
холестерин, ммоль/л	4,31±0,37	5,05±0,25	5,86±0,30	5,74±0,29
	5,35±0,38	5,75±0,55	5,88±0,20	4,92±0,32*
тригліцериди, ммоль/л	1,25±0,18	1,20±0,15	1,24±0,12	1,15±0,13
	1,26±0,21	1,25±0,18	1,46±0,13	1,01±0,11

Примітки:

1. в чисельнику вихідні дані, у знаменнику дані у кінці спостереження;
2. \* достовірність різниці показників p<0,05.

рівнів АСТ і АЛТ виявилась несуттєвою. Показники креатиніну в динаміці не виходили за межі норми.

Концентрація калію плазми у хворих 1 групи достовірно знижувалась з  $(4,87 \pm 0,09)$  до  $(4,56 \pm 0,08)$  через 12 місяців і до  $(4,53 \pm 0,08)$  ммоль/л у кінці спостереження ( $p=0,028$ ). Найбільшою динаміка зниження калію виявлена при постійній формі ФП. Протилежною виявилась динаміка кальцію плазми у цієї ж підгрупи пацієнтів із достовірним збільшенням його значень відповідно від  $(2,32 \pm 0,02)$  до  $(2,44 \pm 0,02)$  і до  $(2,49 \pm 0,04)$  ммоль/л. У 2 групі динаміка електролітів плазми мала подібну тенденцію, проте коливання виявились недостовірними, очевидно за рахунок медикаментозної корекції.

Концентрація загального холестерину у контрольних групах з пароксизмальною і персистуючою ФП достовірно збільшувалась до кінця спостереження. У групах втручання на короткому відрізку суттєвих змін не виявлено, проте при завершенні дослідження відмічали достовірне зниження холестерину з  $(5,70 \pm 0,09)$  до  $(5,07 \pm 0,08)$  ммоль/л, хоча його цільових значень не досягнуто. Динаміка тригліцеридів виявилась недостовірною.

Морфометричні і функціональні зміни серця у хворих на різні форми ФП в динаміці спостереження і лікування за даними ехокардіоскопії наведені у таблиці 3.

Таблиця 3. Морфометричні і функціональні зміни серця у хворих на ФП в динаміці спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група 1		Група 2	
	персистуюча	постійна ФП	персистуюча	постійна ФП
Ліве передсердя (ЛП), см	$4,69 \pm 0,06$ $5,08 \pm 0,05$	$4,50 \pm 0,08$ $4,54 \pm 0,09$	$4,57 \pm 0,05$ $4,44 \pm 0,06^*$	$4,58 \pm 0,09$ $4,57 \pm 0,10$
Кінцевий систолічний розмір (КСР), см	$4,52 \pm 0,03$ $4,78 \pm 0,04$	$4,00 \pm 0,16$ $4,12 \pm 0,15$	$4,26 \pm 0,06$ $4,00 \pm 0,05^*$	$4,06 \pm 0,12$ $3,81 \pm 0,15$
Кінцевий діастолічний розмір (КДР), см	$6,00 \pm 0,23$ $6,18 \pm 0,24$	$5,24 \pm 0,26$ $5,38 \pm 0,25$	$6,00 \pm 0,15$ $5,91 \pm 0,14$	$5,17 \pm 0,21$ $5,37 \pm 0,29$
Передсерно-шлуночкове відношення (ПШВ), од	$0,78 \pm 0,07$ $0,82 \pm 0,05$	$0,85 \pm 0,05$ $0,83 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,01$ $0,75 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,05$ $0,83 \pm 0,05$
Правий шлуночок (ПШ), см	$2,67 \pm 0,11$ $3,18 \pm 0,13^*$	$3,05 \pm 0,12$ $3,75 \pm 0,15^*$	$3,11 \pm 0,05$ $2,94 \pm 0,06^*$	$3,03 \pm 0,09$ $3,12 \pm 1,10$
Кінцевий систолічний об'єм (КСО), см <sup>3</sup>	$96,70 \pm 11,90$ $112,53 \pm 14,84$	$74,02 \pm 11,46$ $78,86 \pm 13,05$	$91,08 \pm 9,41$ $73,99 \pm 6,28^*$	$69,18 \pm 10,23$ $75,04 \pm 11,18$
Кінцевий діастолічний розмір (КДО), см <sup>3</sup>	$182,00 \pm 12,50$ $196,12 \pm 14,22$	$136,54 \pm 10,06$ $143,74 \pm 11,35$	$182,10 \pm 10,36$ $176,74 \pm 12,53$	$132,24 \pm 12,55$ $142,75 \pm 15,47$
Ступінь вкорочення, %	$25,00 \pm 3,27$ $21,49 \pm 3,91$	$23,87 \pm 2,86$ $23,63 \pm 3,02$	$27,33 \pm 2,05$ $31,49 \pm 1,61^*$	$25,12 \pm 2,65$ $24,73 \pm 2,70$
Фракція викиду (ФВ), %	$47,82 \pm 2,28$ $42,64 \pm 3,25$	$46,75 \pm 3,17$ $44,25 \pm 4,32$	$48,18 \pm 2,68$ $56,45 \pm 2,39^*$	$49,08 \pm 4,22$ $46,84 \pm 5,39$
Міжшлуночкова перегородка (МШП), см	$1,22 \pm 0,05$ $1,29 \pm 0,06$	$1,00 \pm 0,05$ $1,12 \pm 0,11$	$1,01 \pm 0,03$ $1,10 \pm 0,05$	$1,08 \pm 0,06$ $1,12 \pm 0,08$
Задня стінка лівого шлуночка (ЗСлш), см	$1,13 \pm 0,05$ $1,25 \pm 0,07$	$1,10 \pm 0,06$ $1,08 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,02$ $1,10 \pm 0,03^*$	$1,07 \pm 0,04$ $1,08 \pm 0,05$
Відносна товщина стінок (ВТС), од	$0,40 \pm 0,03$ $0,42 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,03$ $0,42 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,01$ $0,37 \pm 0,01^*$	$0,41 \pm 0,04$ $0,42 \pm 0,03$
Індекс маси міокарда (ІММлш), г/м <sup>2</sup>	$159,14 \pm 5,84$ $178,74 \pm 6,85^*$	$125,60 \pm 6,44$ $130,35 \pm 7,38$	$124,30 \pm 6,41$ $139,37 \pm 8,95^*$	$119,24 \pm 8,12$ $130,45 \pm 9,95$

Примітки:

3. в чисельнику вихідні дані, у знаменнику дані у кінці спостереження;

4. \* достовірність різниці показників  $p < 0,05$ .

Розміри ЛП упродовж першого року спостереження мали тенденцію до збільшення за рахунок аритмогенного ремоделювання. Проте, на більш тривалому відрізку часу за рахунок стабілізації ритму на фоні тривалої медикаментозної терапії персистуючої ФП наступив регрес передньо-заднього розміру ЛП ( $p=0,048$ ). В групі контролю, незважаючи на відносно меншу тривалість у часі

епізодів аритмії і лікування «на вимогу», абсолютні розміри ЛП за даними парного t-тесту збільшувались. Лінійні і об'ємні показники камер серця на фоні лікування достовірно зменшувались, зокрема за рахунок КСР ( $p=0,010$ ), КСОлш ( $p=0,005$ ) і ПШ ( $p=0,050$ ), на відміну від групи контролю, де зафіксовані протилежні морфофункціональні зміни. Динаміка ремоделювання камер серця позитив-

но вплинула на функціональну спроможність міокарда – збільшення ступеня передньо-заднього вкорочення ЛШ ( $p=0,028$ ) та підвищення його ФВ ( $p=0,001$ ). Масометричні показники характеризувались наростанням маси функціонуючого міокарда, особливо на фоні тривалої терапії при персистуючій ФП переважно за рахунок потовщення ЗСлш ( $p=0,040$ ) із збільшенням показника ВТС ( $p=0,029$ ) і ІММлш ( $p=0,040$ ). Проте, в цілому, в динаміці трирічного спостереження відбувалося поступове прогресування аритмогенного ремоделювання серця.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сычев О. С. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий / О. С. Сычев // *Therapia*. – 2007. – № 2. – С. 5–12.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушеннях серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 156 с.
3. Европейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) / О. С. Сичов, Г. М. Солов'ян, О. В. Срібна та ін. // *Укр. кардіол. журн.* – 2006. – № 1. – С. 30–34.
4. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1992. – Vol. 12. – P. 1550–1558.
5. Новые возможности сохранения синусового ритма при фибрилляции предсердий // *Здоров'я України*. – 2011. – Червень. (Темат. номер) – С. 23.
6. Дзяк Г. В. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и принципах лечения фибрилляции предсердий / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, В. Г. Дзяк // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 2. – С. 2–4.
7. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial Eur. / T. Fetsch, P. Bauer, R. Engberding [et al.] // *Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1385–1394.
8. Целуйко В. Й. Фібриляція пердсердь / В. Й. Целуйко, Т. В. Мотилевська // *Ліки України*. – 2008. – № 8. – С. 13–16.

## **DYNAMICS OF CLINICAL, LABORATORY, MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF HEART IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF ATRIAL FIBRILLATION IN THE DYNAMIC OBSERVATION DURING ROUTINE USE OF STANDARD CLINICAL TREATMENT PROTOCOLS**

©S. M. Masliy

*Regional Clinical Hospital, Rivne*

SUMMARY. Changes in clinical, laboratory, morphological and functional parameters of heart were studied within three years of observation when choosing a strategy of rhythm control or heart rate control in two groups of patients, depending on the systematic application of the treatment standards according to the current treatment protocols of atrial fibrillation.

KEY WORDS: atrial fibrillation, clinical, laboratory, morphological, functional changes in myocardium, treatment.

## ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ТКАНИНАХ НИРКИ ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

©В. М. Мерецький

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Метою дослідження було вивчення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантного захисту в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету. Дані показали, що при експериментальному цукровому діабеті спостерігається оксидативний стрес, який призводить до підвищення концентрації МДА у нирковій тканині. Спостерігається зниження активності ферментативної антиоксидантної системи, більш виражене в нирках, порівняно з печінкою.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет, вільнорадикальне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, нирка, печінка.

**Вступ.** Проблема цукрового діабету (ЦД) останнім часом стає все більш актуальною, що обумовлено постійним збільшенням числа людей, які страждають на цю недугу, хронічним перебігом захворювання, частим розвитком мікро- та макросудинних ускладнень, які в свою чергу, суттєво погіршують якість життя пацієнтів та скорочують його тривалість [1]. За оцінками експертів ВООЗ, кожні 12–15 років відбувається подвоєння кількості пацієнтів [2].

Розповсюдженість захворювання в Україні складає біля 1700 чол. на 100 тис. населення, на сьогоднішній день нараховується близько п'яти мільйонів хворих на цукровий діабет [1]. Ґрунтуючись на даних епідеміологічних досліджень, що проводяться у світі, можна стверджувати, що наведені цифри щодо поширеності цукрового діабету II типу, занижені: мінімум третина хворих не підозрює про наявність у них захворювання і не отримує адекватної терапії [3].

Багатьма вітчизняними та іноземними дослідниками встановлена активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при експериментальному діабеті та у хворих на цукровий діабет.

ПОЛ є універсальним метаболічним процесом, який представлений у всіх органах і тканинах. Володіючи здатністю модифікувати структуру і функції клітинних мембран, реакції вільнорадикального окиснення ліпідів можуть визначати характер міжклітинних і міжорганичних взаємовідносин у рамках певної функціональної системи, про що свідчать дані щодо безпосередньої участі ПОЛ у метаболізмі ксенобіотиків, у регуляції імунної відповіді, клітинної проліферації, судинної проникності, рецепторної чутливості тощо [4]. У фізіологічних умовах показники ПОЛ можуть інформувати про характер адаптаційно-приспосувальних реакцій на рівні організму [5].

Процеси ПОЛ значно активуються при тривалому перебігу цукрового діабету і відіграють певну роль у патогенезі пізніх його ускладнень [5, 6].

Проте дані літератури про дію експериментального діабету на процеси вільнорадикального окиснення та активність ферментів у печінці, мозку, нирках та інших тканинах досить неоднорідні [12, 13] і суперечливі.

**Мета роботи** – вивчення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантного захисту у тканинах нирки та печінки в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету.

### **Матеріал і методи досліджень.**

Дослідження проведено на 26 безпородних білих щурах-самцях, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Експериментальний ЦД моделювали одномоментним введенням стрептозотину (Sigma, США) в черевну порожнину в дозі 50 мг/кг (Полторак В. В., 1991). Діабетиками вважали тварин з рівнем глюкози понад 14–16 ммоль/л. Контролем слугували 6 інтактних щурів. Тварин виводили з експерименту в умовах тіопенталонартрієвого наркозу (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця і брали для досліджень тканини печінки та нирок.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом у гомогенатах печінки та нирок малонового діальдегіду (МДА) [7]. Стан антиоксидантної системи визначали за активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази [8]. Також розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [9].

Усі досліді проводили із дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [10]. Одержані експериментальні дані опрацьовували статистично із застосуванням критерію Стьюдента за стандартною методикою.

### **Результати й обговорення.**

Отримані результати свідчать про активацію процесу ПОЛ при стрептозотоциновому ЦД, що призводить до змін рівня вторинного продукту МДА у печінці та нирках як показника дестабілізації



клітинних мембран. Вміст МДА у тканині нирки в умовах модельованої патології істотно збільшувався у порівнянні з контрольною групою тварин (на 99,6 %,  $p < 0,05$ ). У гомогенаті печінки, навпаки, цей показник статистично достовірно зменшувався (на 8,0 %,  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст показників ПОЛ при експериментальному цукровому діабеті ( $M \pm m$ )

Показники	Печінка		Нирки	
	Контроль (n=6)	ЦД (n=7)	Контроль (n=6)	ЦД (n=7)
СОД, %	33,53±2,35	39,19±2,12	39,78±1,64 $p < 0,05$	24,36±1,01* $p < 0,001$
Каталаза, %	38,23±2,27	36,16±1,53	36,22±1,91 $p > 0,05$	29,71±1,61* $p < 0,05$
МДА, мкмоль/кг	103,9±0,18	95,6±0,31*	53,8±0,09 $p < 0,001$	107,4±0,15* $p < 0,001$
АПШ, ум.од.	3,70±0,28	3,78±0,10	6,75±0,38 $p < 0,001$	2,77±0,16* $p < 0,001$

Примітки:

1. \* – достовірність відмінностей стосовно показників контролю,  $p < 0,05$ ;
2. p – достовірність відмінностей показників нирки і печінки.

Слід зазначити, що інтенсифікація ПОЛ в умовах патології може бути викликана рядом причин: 1) збільшенням кількості ініціаторів ПОЛ; 2) зниженням активності факторів захисту, які руйнують або запобігають утворенню активних форм кисню. Антиоксидантна система організму включає ферментні і неферментні інгібітори перекисного окиснення, зокрема СОД, каталазу, глутатіонредуктазу, глутатіон та ін. [4]. Ми оцінювали стан антиоксидантної системи за активністю СОД і каталази. За умов моделювання діабету відмічалось збільшення активності СОД у тканині печінки – на 16,9 % ( $p > 0,05$ ) відносно інтактних тварин, проте результат виявився статистично не достовірним. Величина цього показника у нирковій тканині зазнавала істотних змін і була суттєво меншою – на 38,8 % ( $p < 0,05$ ) від показника контролю. Активність каталази статистично вірогідно знижувалась у нирковій тканині (на 18 %,  $p < 0,05$ ), проте у печінці практично не змінювалася.

Що стосується антиоксидантно-прооксидантного індексу, то у печінці він не зазнавав істотних змін, а в нирках – суттєво зменшувався (на 59,0 %,  $p < 0,05$ ).

Отримані нами результати досліджень підтверджують існуючі уявлення про інтенсифікацію ліпопероксидації за умов ЦД [5, 11]. Проте дані проце-

си більш виражені у тканині нирок, ніж печінки, що, очевидно, пов'язано з особливістю мікроциркуляторного русла цих органів, пошкодження якого в умовах гіперглікемії призводить до більшого гіпоксичного ураження ниркової тканини та більшого виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Все це відбувається незважаючи на те, що у вихідному стані (в контрольній групі) антиоксидантний потенціал за активністю СОД був більшим у тканині нирок, а інтенсивність ПОЛ – у тканині печінки.

**Висновки.** 1. У тканині печінки здорових тварин, порівняно із нирковою тканиною, відмічається вищий рівень ПОЛ та знижена антиоксидантна активність ферментативної ланки.

2. Експериментальний стрептозотоциновий діабет супроводжується істотним посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та виснаженням ферментативної ланки антиоксидантного захисту (СОД та каталази) у тканині нирки, порівняно із печінкою.

**У перспективі подальших досліджень** – комплексне функціональне, біохімічне та гістологічне дослідження тканини печінки та нирок в динаміці стрептозотоцинового діабету, що дозволить поглибити уявлення про механізм їх ураження та намітити шляхи корекції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Маньковський Б.Н. Профілактика сахарного діабета – мечта или реальность? // Мистецтво лікування. – 2005. – № 4. – С. 54–55.
2. Mandrup-Poulsen T. Beta cell death and protection // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – № 1005. – С. 32–42.]
3. Bruun C., Heding P.E., Ronn S.G. et al. Inhibitory effects of suppressor of cytokine signaling-3 on tumor necrosis factor-alpha induced signaling in pancreatic beta cells // Diabetologia. – 2005. – № 48. – С. 181–206.
4. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. В. Казимирко и др. – К. : Морион, 2004. – 160 с.
5. Дедов И. И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете : Посо-

бие для врачей / И. И. Дедов. – М., 2003. – 40 с.

6. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии / А. С. Ефимов – М., 1989 – С. 26–50.

7. Современные методы в биохимии / А. С. Камышников / Под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.

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

9. 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. Гридін // Одеський мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22–25.

10. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

11. Anwar M.M. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin /M.M. Anwar, A.R. Meki // Comp. Biochem. Physiol., a Mol. Integr. Physiol. 2003. – Vol. 135, № 4. – P. 539–547.

12. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats / Kakkar R., Kalra J., Mantha S.V., Prasad K. // Mol. Cell Biochem. - 1995. –Vol. 151. – P. 113–119.

13. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes / Godin D.V., Wohaieb S.A., Garnett M.A., Goumeniouk A.D. // Diabetes. – 1988. – Vol. 84(2). – P. 223–231.

## **PECULIARITIES OF FREE-RADICAL LIPID OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN RENAL AND LIVER TISSUE IN THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

**©V. M. Meretskyi**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The aim of this investigation was to study the process of free-radical lipid oxidation and the activity of antioxidant system enzymes in renal and liver tissue in the streptozotocin-induced diabetes mellitus. The data showed, that in experimental diabetes one can see the oxidative stress, which lead to the increasing of MDA concentration in the renal tissue. There was revealed the decreased activity of enzymatic antioxidant systems, with more pronounced in the kidney compared to liver.  
**KEY WORDS:** diabetes mellitus, free-radical lipid oxidation, antioxidant protection, kidney, liver.

## СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ДІТЕЙ ПРИ НР-АСОЦІЙОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ

© А. З. Миколенко\*, Ю. І. Бутницький\*\*, Ю. М. Орел\*

\*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

\*\*Тернопільська міська дитяча клінічна лікарня

**РЕЗЮМЕ.** Проведено аналіз морфометричних параметрів слизової оболонки шлунка у дітей при хронічному гастродуоденіті, асоційованому з *Helicobacter pylori*. Виявлено атрофію епітелію на тлі помірного підвищення функціональної активності епітеліоцитів та погіршення кровопостачання слизової внаслідок зниження пропускної спроможності дрібних артерій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** слизова оболонка шлунка, морфометрія, гастродуоденіт, *Helicobacter pylori*.

**Вступ.** Важливою ланкою в патогенезі гастритів у дітей є контамінація *Helicobacter pylori* (Нр) в умовах неефективності місцевих захисних механізмів слизової оболонки. Нр у дітей із шлунковою патологією виявляють в 44,8 % випадків. При цьому має місце рання хронізація захворювання із зростанням частоти та тяжкості загострень [1, 2]. Гістологічно у слизовій оболонці шлунка при різних формах гастриту виявляють як неспецифічні ознаки запалення, так і характерні зміни, обумовлені структурно-функціональними особливостями дитячого віку [3]. Водночас інформація про морфометричні параметри слизової оболонки в умовах зазначеної патології у науковій літературі висвітлена недостатньо, хоча саме морфометрія дозволяє отримати об'єктивні кількісні характеристики наявних структурно-функціональних змін [4].

**Мета дослідження.** На основі аналізу морфометричних параметрів слизової оболонки шлунка у дітей дослідити зміни її структури при хронічному гастродуоденіті, асоційованому з *Helicobacter pylori*.

**Матеріал і методи дослідження.** Групу спостереження склали 10 пацієнтів віком 12–16 років з хронічним гастродуоденітом, який діагностували, враховуючи клінічні дані та ендоскопічну картину. Про інфікування Нр свідчили результати мікроскопії мазків-відбитків слизової та уреазного тесту. До групи порівняння включено 6 дітей, у котрих при проведенні ендоскопії не було виявлено патологічних змін у гастродуоденальній зоні. Вивчено гістологічні препарати біопсій слизової оболонки шлунка та визначено ряд морфометричних показників, кожен з яких вимірювався по 30 раз у кожній групі пацієнтів.

**Результати й обговорення.** Отримані результати представлені у таблиці 1. Відносний об'єм епітеліоцитів при Нр-асоційованій патології зріс на 2,6 %, однак збільшення цього показника виявилось незначним ( $p > 0,05$ ). Знайдене зростання відносного об'єму епітеліоцитів можна пояснити збільшенням кількості вказаних клітин у об'ємі тканини при зменшенні їх розмірів.

При гастритах, викликаних Нр, суттєво збільшується відносний об'єм уражених епітеліоцитів.

В наших дослідженнях він зріс у 18,4 раза порівняно із аналогічним показником у дітей без гастродуоденальної патології. Різниця між значеннями вказаного морфометричного показника у групі порівняння і групі спостереження була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ). За рахунок ураження клітин слизової оболонки зменшувався і відносний об'єм залозистих структур шлунка – регресія цього показника становила 4,4 % ( $p < 0,05$ ).

Висота покривних епітеліоцитів при Нр-асоційованому гастродуоденіті в середньому скоротилась на 9,0 % ( $p < 0,001$ ). Одночасно на 2,3 % зменшилися і діаметри їх ядер. Динаміка змін морфометричних характеристик цитоплазми та ядер клітин слизової оболонки була неоднорідною, що зумовило порушення співвідношень між ними. Це підтверджується зростанням на 15,4 % ядерно-цитоплазматичного індексу ( $p < 0,001$ ).

При гастродуоденіті відбувалося значне – у 2,1 раза – зростання клітинної щільності інфільтрату ( $p < 0,001$ ), що можна розцінювати як показник триваючого запального процесу у слизовій оболонці шлунка.

Суттєві зміни спостерігалися також і з боку кровоносного русла слизової оболонки. Хоча відносний об'єм капілярів при запальному ураженні шлунка практично не змінювався і капілярно-епітеліоцитарне відношення в патологічних умовах зменшувалося лише на 2,2 % (різниця статистично не обґрунтована –  $p > 0,05$ ), проте мало місце ремоделювання стінок судин, про що свідчать наступні дані. Морфометричне вивчення дрібних артерій слизової оболонки шлунка показало, що їхній зовнішній діаметр при гастродуоденіті збільшився на 0,9 %. В досліджуваних патологічних умовах більш мінливими виявилися внутрішній діаметр (величина просвіту) цих судин, який достовірно зменшився на 18,7 % та товщина медії, яка збільшилася на 59,7 % ( $p < 0,001$  для обох параметрів). У дітей з гастродуоденітом більшав у 1,5 раза індекс Вогенворта. Останній є об'єктивним показником пропускної здатності гемоциркуляторного русла і відображає відношення площі медії до площі просвіту судини.

Таблиця 1. Морфометричні параметри слизової оболонки шлунка при хронічному гастродуоденіті, асоційованому з Нр (M±m)

Показники	Досліджувані групи	
	група порівняння (n=30)	хронічний гастродуоденіт (n=30)
Відносний об'єм епітеліоцитів, %	0,0950±0,0115	0,0975±0,0121
Відносний об'єм уражених епітеліоцитів, %	1,93±0,22	35,60±4,90 <sup>***</sup>
Відносний об'єм залозистих структур, %	48,60±8,22	44,20±4,12 <sup>*</sup>
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	17,30±1,48	15,74±1,32 <sup>***</sup>
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	3,94±0,49	3,85±0,38
Ядерно-цитоплазматичний індекс	0,0520±0,0066	0,0600±0,0049 <sup>***</sup>
Клітинна щільність інфільтрату	6996,7±603,9	14750,3±715,1 <sup>***</sup>
Відносний об'єм капілярів, %	0,00260±0,00032	0,00262±0,00032
Капілярно-епітеліоцитарне відношення	0,0274±0,0027	0,0268±0,0033
Зовнішній діаметр дрібних артерій, мкм	34,80±4,11	35,10±4,60
Внутрішній діаметр дрібних артерій, мкм	21,90±2,30	17,80±2,47 <sup>***</sup>
Товщина медії, мкм	7,20±1,32	11,50±1,97 <sup>***</sup>
Індекс Вогенворта, %	252,50±40,55	388,80±46,03 <sup>***</sup>

Примітка. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Зміни в кровопостачанні слизової оболонки шлунка посилювали атрофічні, запальні процеси, поглиблювали порушення структурного гомеостазу. Так, при вивченні кореляції між морфометричними показниками встановлено, що внутрішній діаметр дрібних артерій знаходиться в тісному прямому зв'язку із: висотою покривних епітеліоцитів шлунка (r=0,9723, p<0,001), клітинною щільністю інфільтрату (r=0,9717, p<0,001), ядерно-цитоплазматичним індексом (r=0,9746, p<0,001), відносним об'ємом уражених епітеліоцитів (r=0,892, p<0,001), відносним об'ємом залозистих структур (r=0,892, p<0,001). При дослідженні взаємозв'язків між відносним об'ємом уражених епітеліоцитів та ядерно-цитоплазматичним індексом встановлено тісний прямий зв'язок (r=1,0, p<0,001), що свідчить про підвищення функціональної активності неур-

жених клітин слизової оболонки при Нр-асоційованому гастродуоденіті.

**Висновки.** При хронічних Нр-асоційованих гастродуоденітах у дітей в слизовій оболонці шлунка виникають атрофічні зміни. В патогенезі цих змін відіграє роль порушення кровопостачання в результаті зниження пропускної здатності дрібних артерій. В той же час спостерігається підвищення функціональної активності епітеліоцитів, що проявляється зміною співвідношень ядерного і цитоплазматичного компонентів клітин.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальша розробка досліджуваної теми дозволить розробити чіткі морфометричні критерії різних стадій і форм тяжкості хронічного дуоденіту, що дозволить об'єктивізувати біопсійну діагностику цього захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кокуркин Г. В. Комплексное лечение подростков с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / Г. В. Кокуркин, В. П. Акимова // Клиническая неврология. – 2011. – № 2. – С. 30–33.
2. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей / Н. Г. Ярославцева, А. И. Сперанский, Ф. П. Филатов, А. И. Хавкин [и др.] // РМЖ. –

2005. – № 18. – С. 1208–1213.

3. Клініко-морфологічні паралелі хронічних гастритів у дітей / Салтикова Г. В., Чайковський Ю. Б., Стеченко Л. О., Куптирева Т. П. // ПАГ. – 2004. – № 6. – С. 27–31.

4. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина. – 2002. – 240 с.

## STRUCTURAL FEATURES OF GASTRIC MUCOSA IN CHILDREN WITH HP-ASSOCIATED CHRONIC GASTRODUODENITIS

©A. Z. Mykolenko\*, Yu. I. Butnytskyi\*\*, Yu. M. Orel\*

\*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

\*\*Ternopil City Children's Hospital

**SUMMARY.** The morphometric parameters of gastric mucosa in children with chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* were analysed. The atrophy of the epithelium together with moderate increase of functional activity of epithelial and mucosal blood supply due to decreased capacity of small arteries was found.

**KEY WORDS:** gastric mucosa, morphometry, gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*.

## ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

©Ю. І. Мисула

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** На основі комплексного аналізу клініко-психопатологічних, експериментально-психологічних, клініко-динамічних характеристик пацієнтів досліджено закономірності когнітивних функцій у 127 хворих на параноїдну шизофренію, що включають пам'ять, увагу, навчання, виконавчі функції. Результати оцінювалися за допомогою набору стандартизованих тестів, які дозволяють судити про ступінь їх порушення і передбачувати локалізацію мозкових змін у пацієнтів з шизофренією. Виявлено стан когнітивних функцій в залежності від віку пацієнтів, початку та тривалості захворювання. Отримані дані стали основою для оптимізації психофармакологічного та психотерапевтичного лікування даного контингенту пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** параноїдна форма шизофренії, когнітивні порушення, психопатологічне дослідження.

**Вступ.** В останній час з'явилися численні дані, котрі свідчать про те, що когнітивне зниження передуює розвитку ендogenous процесу і по суті є генуїним пошкодженням перебігу інформаційних процесів. Цей висновок зроблений на основі досліджень, що зіставляють нейропсихологічні дані «здорових» осіб, у яких в подальшому розвинулася шизофренія. Чинниками ризику розвитку шизофренії було виразне зниження виконавчих функцій, а також зниження IQ. Багато авторів підкреслюють, що нейрокогнітивні порушення виявляються незалежно від профілю симптомів у хворого (тобто позитивних, негативних і інших розладів) і ступеня прогресу захворювання.

Отже, дослідження когнітивних особливостей у хворих на шизофренію є актуальним і з позиції феноменологічного підходу, огляду на потребу оптимізації психофармакотерапії даного контингенту пацієнтів.

**Мета дослідження.** На основі комплексного аналізу клініко-психопатологічних, експериментально-психологічних, клініко-динамічних характеристик пацієнтів дослідити закономірності когнітивних функцій, що включають пам'ять, увагу, навчання, виконавчі функції, оцінюються за допомогою набору стандартизованих тестів, які дозволяють судити про ступінь їх порушення і передбачувати локалізацію мозкових змін у пацієнтів з шизофренією. На основі отриманих даних оптимізувати підходи до психофармакологічного та психотерапевтичного лікування.

**Матеріал і методи дослідження.** Нами обстежено 127 хворих, які перебували на лікуванні у психіатричних відділеннях Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні за період з січня 2008 року по червень 2010 року. Під час лікування усім хворим було встановлено діагноз: «Шизофренія, параноїдна форма» згідно з критеріями МКХ-10 – F20.0. Серед обстежуваних хворих було 82 особи чоловічої статі, що склало 64,6 %, та 45 осіб жіночої статі, що склало

35,4 %. Пацієнти були віком від 18 до 66 років (середній вік обстежених хворих  $36,78 \pm 10,242$  роки).

Психопатологічне дослідження включало в себе вивчення скарг хворого, даних анамнезу життя і хвороби, соматичного статусу пацієнта. При анамнестичному дослідженні ми проводили детальний аналіз життя і хвороби обстежуваних. При експериментально-психологічному дослідженні ми використовували ряд методів: шкала PANSS, тест «Таблиці Шульте», проба Крепеліна (відраховування), утворення аналогій, а також для вивчення різних чинників життя була розроблена анкета.

**Результати й обговорення.** Наявність когнітивного дефіциту у хворих на шизофренію сьогодні є загально визнаним фактом. Численні дослідження показали наявність у хворих порушень виконання багатьох когнітивних тестів у порівнянні з контрольною групою.

Для оцінки стану когнітивних функцій усім хворим було проведено тестування за шкалою PANSS. З метою виявлення взаємозв'язку між віком пацієнтів та позитивними і негативними симптомами за шкалою PANSS нами було проаналізовано ці показники. Виявлено достовірне підвищення позитивних симптомів у пацієнтів від 25 до 45 років, відносно групи хворих до 25 років, найбільшим цей показник був у хворих 36–45 років. Показники негативних симптомів збільшувалися з віком ( $p < 0,01$ ). Загальні симптоми були найнижчі у групі до 25 років. Результати когнітивних даних були найменші у осіб до 25 років і з віком достовірно збільшувались.

Нами проаналізовано параметри у обстежених залежно від початку захворювання (табл. 1).

Середні показники позитивної симптоматики виявлено у групі хворих до 20 років, в проміжку від 21 до 25, та від 31 до 35 років, причому найнижчі результати у пацієнтів з початком захворювання понад 36 років, а найвищі – від 26 до 30 років. Показники негативної симптоматики найнижчими були у віці понад 36 років. Показники когнітивної симптоматики найнижчі у осіб з почат-

ком захворювання понад 36 років, а найвищі – від 26 до 30 років.

Виявлено залежність проявів симптомів від тривалості захворювання (табл. 2).

Таблиця 1. Оцінка позитивних та негативних симптомів за шкалою PANSS залежно від початку захворювання

Симптоми	Початок захворювання					P1	P2	P3
	до 20 років	21–25	26–30	31–35	після 36			
Позитивні	32,025±5,873	32,472±3,866	35,308±1,750*	32,692±4,111	30,125±4,824	<0,05	<0,05	>0,05
Негативні	33,875±3,956	33,679±3,668	33,385±5,268	33,923±3,378	31,875±4,941	>0,05	>0,05	>0,05
Загальні	63,800±9,714	65,396±5,927*	68,077±10,299	66,231±6,016	61,000±8,124	>0,05	>0,05	>0,05
Когнітивні	32,525±3,665	32,698±2,997	34,154±2,911	33,154±2,672	30,875±3,980	>0,05	>0,05	>0,05
КІ	-1,850±4,964	-1,208±4,106	1,923±5,314*	-1,231±3,833	-1,750±2,964	<0,05	<0,05	>0,05
Сума	130,450± 16,989	131,360± 12,461	136,770± 15,546	132,380± 12,101	123,000± 17,287	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

\* – дані достовірні ( $p < 0,05$ ) відносно групи пацієнтів, у яких захворювання розпочалося до 20 років;

P1 – достовірність різниці між показниками II та III групи;

P2 – достовірність різниці між показниками III та IV групи;

P3 – достовірність різниці між показниками IV та V групи.

Таблиця 2. Оцінка симптомів за шкалою PANSS залежно від тривалості захворювання

Симптоми	Тривалість захворювання					
	1–3 роки	3–7 років	7–10 років	10–15 років	15–20 років	понад 20 років
Позитивні	34,111±2,759	32,250±5,218*	32,926±4,251	33,158±4,451	33,200±4,379	30,840±4,862*
Негативні	30,222±5,019	32,844±4,198*	33,593±4,509*	34,105±3,588*	35,000±1,558*	34,680±3,250*
Загальні	65,444±7,333	64,438±7,857	63,963±10,747	66,526±6,031	67,067±5,418	64,160±7,728
Когнітивні	31,222±3,667	31,969±3,632	32,926±3,257*	33,211±3,584	34,000±2,171*	32,880±2,804*
Композиційний індекс	3,889±5,776	-0,594±4,264*	-0,667±4,804*	-0,947±3,291*	-1,800±3,895*	-3,840±3,472*
Сума	129,670±12,186	129,220±16,681	131,630±15,906	133,470±13,023	135,270±10,606	129,680±15,121

Вивчення симптоматики за шкалою PANSS показало, що у осіб, хворих шизофренією протягом 1–3 років, позитивна симптоматика переважає над негативною, у осіб, котрі хворіють більше 3 років, негативні симптоми переважають над позитивними ( $p < 0,05$ ). Аналіз когнітивних та негативних симптомів показав, що в залежності від тривалості захворювання їх рівень підвищується, за винятком осіб, котрі хворіють понад 20 років.

У хворих на параноїдну форму шизофренії виявлено зниження когнітивних функцій з віком. Особи, у яких захворювання розпочалося до 20-річного віку, мали найгіршу довготривалу та короткотривалу пам'ять, а найкраща спостерігалась у хворих віком понад 35 років. Отже, можна зробити висновок, що ранній початок захворювання сприяє зниженню довготривалої та короткотривалої пам'яті та збільшенню кількості допущених помилок.

У пацієнтів, в котрих шизофренія триває понад 3 роки, показники довготривалої та короткотривалої пам'яті погіршувались, досягаючи максимальних порушень після 20 років захворювання, причому з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ). Таким чином, виявлено, що пам'ять погіршується із кожним роком тривалості захворювання.

Іншою важливою областю когнітивних розладів у пацієнтів є порушення уваги. Дослідивши особливості переключення уваги у різних вікових групах ми виявили, що з віком показники погіршуються, досягаючи максимуму у найстарших осіб, з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ). Кількість помилок, під час знаходження цифр у таблицях Шульте, а також витрачений час на виконання кожної наступної спроби з віком також збільшується.

З метою визначення працездатності та втомлюваності пацієнтів ми проаналізували час виконання рахунку за Крепелінім та кількість допущених помилок пацієнтами різного віку. При аналізі отриманих даних виявлено, що час виконання завдання та кількість помилок із віком збільшуються, що може свідчити про зниження працездатності та підвищення втомлюваності хворих на шизофренію з віком. Пацієнти, у котрих захворювання розпочалося після 36 років, допускали найменше помилок, при значній достовірній різниці ( $p < 0,05$ ). Хворі з тривалістю захворювання до 10 років мають кращі показники часу виконання проб, причому з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ), та менше помилок. Отримані результати свідчать, що шизофренія значно впливає на процеси працездатності та втомлюваності, порушуючи їх.

Аналіз особливостей мислення показав, що найкраще справились із поставленим завданням пацієнти віком до 25 років. Найменше правильних аналогій змогли віднайти пацієнти 36–45-річного віку, їх результати були достовірно нижчими, ніж у хворих до 25 років. Найгірше справились із завданням пацієнти, в яких захворювання почалося у віці від 31 до 35 років. Найвправнішими виявились особи, котрі захворіли після 36 років. У пацієнтів, котрі хворіють від 1 до 10 років, ці показники підвищуються, досягаючи максимуму при тривалості хвороби від 7 до 10 років, з достовірною різницею ( $p < 0,05$ ). Найгірше виконували запропоноване завдання пацієнти, тривалість хвороби у яких від 10 до 15 років.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов М. В. Клинические и нейрокогнитивные аспекты терапии приступов шизофрении пролонгированной формой рisperидона / М. В. Иванов, М. Г. Янушко, О. Г. Ильина // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 64–69.
2. Кабанов С. О. Сравнительная оценка влияния антипсихотической фармакотерапии на когнитивные нарушения у больных параноидной шизофренией: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. н. Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – М., 2001. – 238 с.
3. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis / K. P. Good, I. Kiss, C. Buiteman, [et al.] // Br. J. Psychiat. 2002. – Vol. 43(suppl). – P. 45–49.
4. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia / J. M. Goldstein, L. J. Seidman, J. M. Goodman [et al.] // Am. J. Psychiat. 1998. – Vol. 155. – P. 1358–1364.
5. Green M. F. Cognition, Drug Treatment, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Tale of Two Transitions / M. F. Green // Am J Psychiatry. —2007. Vol.6, (164). – P. 992–994.
6. Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia / M. F. Green, R. S. Kern, M. J. Robertson [et al.] // Cognition in Schizophrenia / ed. by T.Sharma, Ph. Harvey. New York: Oxford University Press, 2000. – P. 178–192.
7. McGurk S. R. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia / S. R. McGurk, E. W. Twamley, D. I. Sitzer [et al.] // Am. J. Psychiat. – 2007. – Vol. 164. – P. 1791–1802.
8. Keefe R. S. E. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison / R. S. E. Keefe, J. A. Sweeney // Am J Psychiatry. 2007. – Vol. 164. – P. 46–49.

## CLINICAL FEATURES OF COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

©Yu. I. Mysula

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** Based on comprehensive analysis of clinical psychopathology, experimental psychology, clinical and dynamic characteristics of the patients we studied patterns of cognitive functions, including memory, attention, learning, executive functioning, in 127 patients with paranoid schizophrenia. The evaluation was done by the set of standardized tests to judge about the degree of their dysfunctions and localization of brain changes in patients with schizophrenia. There was found the state of cognitive functions depending on the age of patients, beginning and duration of disease. Researched data became the basis for optimization of psychopharmacological and psychotherapeutic treatment of this group of the patients.

**KEY WORDS:** paranoid schizophrenia, cognitive disorders, psychopathological examination.

## ЗАСТОСУВАННЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ВМІСТУ АМЛОДИПІНУ У М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

©Ю. В. Монайкіна, О. О. Тарханова, С. О. Васюк, Фаді Ал Зедан

*Запорізький державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Запропоновано новий спосіб кількісного визначення амлодипіну у м'яких лікарських формах – супозиторіяx та кремi. Процедура аналізу базується на вимірюванні абсорбції етанольних розчинів препарату за довжини хвилі 363 нм. Доведено відповідність розроблених методик вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками – специфічністю, лінійністю, прецизійністю, правильністю та робастністю.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** спектрофотометрія, амлодипін, лікарські форми, кількісне визначення.

**Вступ.** Амлодипіну бесилат – блокатор кальцієвих каналів групи дигідропіридину, який активно використовується у кардіологічній практиці як антигіпертензивний та антиангінальний засіб [1]. Тому очевидно, що розробка нових лікарських форм з даним препаратом ведеться цілеспрямовано, з метою вдосконалення терапії, враховуючи особливості застосування у різних груп хворих. Амлодипіну бесилат, як і інші представники групи дигідропіридину, підлягає окисленню під дією світла, отже, як лікарська речовина з високою фоточутливістю потребує особливих умов під час виробництва та зберігання, а також підвищених вимог до контролю якості.

Сучасні фізико-хімічні методи аналізу є основним інструментом системи забезпечення якості лікарських засобів. Так для встановлення кількісного вмісту амлодипіну бесилату у лікарських формах найбільшою мірою застосовуються хроматографічні [2–4] та спектрофотометричні [2, 5–7] методи. В умовах регіональних лабораторій з контролю якості ліків спектрофотометричне обладнання є найбільш доступним, що, в свою чергу, свідчить про необхідність розробки нових економічних та експресних спектрофотометричних методик кількісного визначення амлодипіну бесилату у лікарських формах. В даному випадку варто звернутися до спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра як надійного, точного, достатньо економічного і простого у виконанні методу. Зважаючи на те, що нами було успішно застосовано зазначений метод для кількісного визначення амлодипіну бесилату в субстанції з використанням смуги поглинання при 310–400 нм [8], даний підхід можна вважати доцільним для розробки процедури аналізу лікарських форм з амлодипіном.

**Мета роботи** – розробка та валідація методики кількісного визначення амлодипіну бесилату у м'яких лікарських формах за власним поглинанням.

**Матеріал та методи дослідження.**

Об'єктами дослідження були супозиторії з 0,01 г амлодипіну бесилату та 1 % крем амлодипіну бе-

силату. Зазначені лікарські форми готували експериментально за прописом, розробленим на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету [9, 10].

В якості розчинника застосовували етанол. В якості стандарту використовували РСЗ амлодипіну бесилату.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

**Методика кількісного визначення амлодипіну бесилату в супозиторіяx**

Три супозиторії розчиняли у склянці в 50 мл етанолу при 60 °С протягом 10 хв, розчин охолоджували і фільтрували у мірну колбу ємністю 100,0 мл. Склянку ополіскували двома порціями того ж розчинника по 10 мл, які теж переносили на фільтр, такою ж кількістю етанолу фільтр двічі промивали, потім доводили ним же до позначки. 5,00 мл одержаного розчину переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводили до позначки етанолом та вимірювали абсорбцію при довжині хвилі 362 нм на фоні розчинника. Паралельно проводили визначення з 2,00 мл 0,0720 % розчину порівняння амлодипіну бесилату, який готували шляхом розчинення в етанолі точної наважки РСЗ амлодипіну бесилату. Розрахунок вмісту діючої речовини проводили за формулою:

$$x = \frac{A}{A_0 \cdot p \cdot l} \cdot k$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;  
A<sub>0</sub> – оптична густина розчину порівняння;  
р – наважка лікарської форми, г або мл;  
l – товщина шару, см;

к – розрахунковий коефіцієнт з урахуванням розведень та концентрації розчину порівняння.

**Методика кількісного визначення амлодипіну бесилату в 1 % кремi**

Точну наважку крему (2,800–4,400 г) розчиняли у склянці в 20 мл етанолу при 60 °С протягом 10 хв, розчин охолоджували і фільтрували у мірну колбу



ємністю 50,00 мл, склянку двічі промивали 5 мл етанолу, що теж переносили на фільтр, фільтр додатково промивали 5 мл того ж розчинника двічі, доводили етанолом до позначки. 2,00 мл одержаного розчину переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл і аналізували як вказано вище. Розрахунок вмісту діючої речовини у відсотках проводили за вищенаведеною формулою.

**Результати й обговорення.**

Запропоновані методики кількісного визначення амлодипіну бесилату у складі м'яких лікарських форм базуються на використанні прямої УФ-спектрофотометрії. Вибір аналітичної довжини хвилі та оптимального розчинника було проведено нами раніше для субстанції амлодипіну бесилату [8]. Коректність та придатність запропонованих методик для виконання запланованих завдань було доведено шляхом проведення стандартизованої процедури валідації [11, 12].

**Валідація аналітичної методики**

Згідно ДФУ [11], допуски вмісту діючої речовини у складі м'яких лікарських форм складають 10 %. Виходячи з цього, можна визначити максимально припустиму невизначеність  $\Delta A_s$ , що становить третю частину відносного допуску вмісту (В%)

аналізованого компонента готової лікарської форми:  $\Delta A_s \% = 0,32 \cdot B$ .

**Специфічність**

Для визначення специфічності запропонованих методик відносно сполук, що входять до складу відповідних лікарських форм, проводили випробування з розчином «плацебо» і розраховували його відсотковий вклад до величини оптичної густини зразка препарату відповідної концентрації. На рисунку 1 наведено спектри поглинання розчинів «плацебо» для супозиторіїв (спектр 1) та крему (спектр 2) та відповідними розчинами зразків, що аналізувалися (спектри 3, 4). Числові розрахунки впливу допоміжних речовин наведено в таблиці 1.

Згідно ДФУ, при використанні однохвильового однокомпонентного аналізу решта компонентів препарату не повинні чинити істотного впливу на результати. Звичайно частка їх сумарного поглинання в оптичному поглинанні зразка за аналітичної довжини хвилі не має перевищувати десятиї частини допусків вмісту аналізованого компонента [12]. Для лікарських форм, що аналізувалися, допуски вмісту складають 10 %, отже, відсотковий внесок «плацебо» до величини оптичної густини не має перевищувати 1 %.

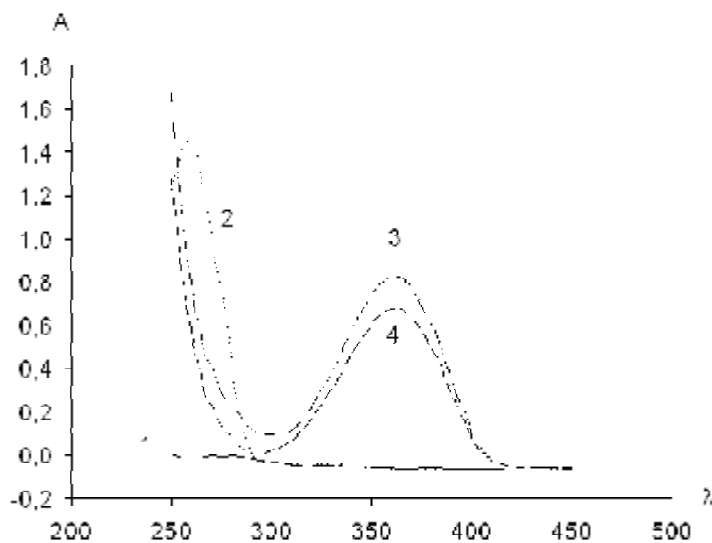


Рис.1. Спектри поглинання етанольних розчинів «плацебо» для супозиторіїв (спектр 1) і крему (спектр 2), та розчини зразків, що аналізувалися (спектри 3, 4).

Таблиця 1. Дослідження впливу «плацебо» на результати визначень

Лікарська форма	Склад "плацебо"	Вплив "плацебо", %
Супозиторії	Жир твердий	0,850
Крем	Олія соняшникова, ПЕО-400, МГД, емульгатор №1, ніпагін, ніпазол	0,709

**Лінійність**

Лінійність визначали у межах 80–120 % для супозиторіїв та крему від номінальної концентрації амлодипіну бесилату. Для цього проводили визна-

чення амлодипіну бесилату в шести наважках згідно з **методикою кількісного визначення амлодипіну бесилату в 1 % кремі**. У випадку супозиторіїв готували розчин в етанолі в колбі

ємністю 100,0 мл відповідно до **методики кількісного визначення амлодипіну бесилату в супозиторіях**, який в подальшому використовували для отримання шести розведень. Вимірюва-

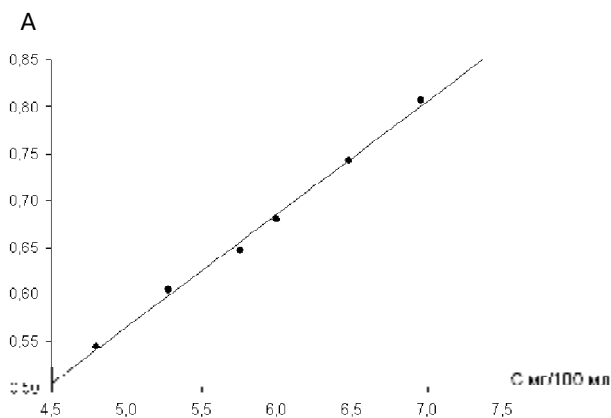


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації амлодипіну бесилату для супозиторіїв.

Як видно з таблиці 2, в обох випадках виконуються усі вимоги щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується для обох лікарських форм у зазначених діапазонах концентрацій.

**Прецизійність та правильність**

Прецизійність та правильність методики визначали одночасно для кожної лікарської форми. У випадку кожної лікарської форми проводили дев'ять паралельних визначень (три наважки, три повтори), за результатами розраховували метро-

логічну густину одержаних розчинів при аналітичній довжині хвилі та будували графіки залежності абсорбції від концентрації амлодипіну бесилату (рис. 2, 3).

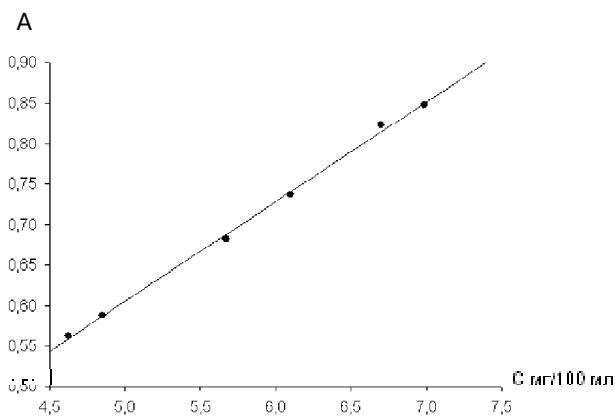


Рис. 3. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації амлодипіну бесилату для крему.

логічні характеристики (табл. 3). У всіх випадках однобічний довірчий інтервал  $\Delta x$  не перевищував максимально допустимі невизначеності аналізу, тому методики є точними на рівні збіжності. Результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значущою систематичною похибкою, тобто, справжнє значення величини, що визначається, попадає у встановлений довірчий інтервал. Отже, запропоновані методики є правильними, тому що, як видно з таблиці 3, відхилення  $\bar{X}$  від 100 % у всіх випадках не перевищує свій довірчий інтервал.

Таблиця 2. Основні характеристики лінійної залежності для лікарських форм з амлодипіну бесилатом

Величина	Значення	Критерії (для допусків 90,0-110,0 %, кількість точок 6)	Висновок
Супозиторії з амлодипіну бесилатом 0,01			
$b \pm (s_b)$	0,120 ± (0,00408)	-	-
$a \pm (s_a)$	0,0378 ± (0,0241)	$a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0669$	відповідає
$S_{X,0}$	0,9910	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,50$	відповідає
r	0,9980	$\geq 0,9907$	відповідає
Крем з амлодипіну бесилатом 1%			
$b \pm (s_b)$	0,123 ± (0,00266)	-	-
$a \pm (s_a)$	0,00984 ± (0,0156)	$ a  \leq \Delta a = t(95\%;4) \cdot S_a = 0,0433$	відповідає
$S_{X,0}$	0,8380	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;4) = 1,50$	відповідає
r	0,9990	$\geq 0,9970$	відповідає

Таблиця 3. Визначення прецизійності та правильності результатів кількісного визначення амлодипіну бесилату у лікарських формах

Лікарська форма	$\bar{X}$ , %	RSD, %	$\Delta_x$	$ 100 - \bar{X} $	$\Delta_{\bar{X}}$	$\Delta_{As}$ , %
Супозиторії з амлодипіну бесилатом 0,01	100,9	1,59	2,95	0,9	1,22	3,20
Крем з амлодипіну бесилатом 1%	100,1	1,60	2,97	0,1	1,22	3,20

Для перевірки *робастності* методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Випробовуваний розчин та розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше однієї години.

**Висновки.** Розроблено економічну та експресну спектрофотометричну методику кількісного визначення амлодипіну бесилату у м'яких лікарських формах – супозиторіях та кремі, для якої було проведено процедуру валідації методом стандар-

ту. Встановлено, що дана методика відповідає вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками, а саме специфічністю, лінійністю, прецизійністю, правильністю та робастністю.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

У перспективі передбачається використання отриманих при виконанні даної роботи результатів для подальших досліджень термінів придатності м'яких лікарських форм амлодипіну.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2002. – Т. 1. – С. 416–417.
2. Determination of amlodipine in pharmaceutical dosage forms by liquid chromatography and ultraviolet spectrophotometry / M. D. Malesuik, S. G. Cardoso, L. Bajerski, F. A. Lanzanova // J AOAC Int. – 2006. – Vol. 89(2). – P. 359–364.
3. Raghu Naidu K. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of amlodipine and benazepril hydrochloride from their combination drug product / K. Raghu Naidu, N. Udhav Kale, S. Murlidhar, Shingare // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2005. – Vol. 39. – P. 147–155.
4. Argekar A. P. Simultaneous determination of atenolol and amlodipine in tablets by high-performance thin-layer chromatography / A. P. Argekar, S. G. Powar // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2000. – Vol. 21. – P. 1137–1142.
5. Nafisur Rahman. Application of oxidants to the spectrophotometric determination of amlodipine besylate in pharmaceutical formulations / Nafisur Rahman, Manisha Singh, Md. Nasrul Hoda // Il Farmaco – 2004. – Vol. 59(11). – P. 913–919.
6. Basavaiah K. Sensitive spectrophotometric determination of amlodipine and felodipine using iron(III) and ferricyanide / K. Basavaiah, U. Chandrashekar, H. C. Prameela // Il Farmaco. – 2003. – Vol. 58(2). – P. 141–148.
7. Simultaneous estimation of amlodipine besilate and olmesartan medoxomil in pharmaceutical dosage form / S. B. Wankhede, S. B. Wadkar, K. C. Raka, S. S. Chitlange // Indian. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 71(5). – P. 563–567.
8. Спектрофотометричне визначення амлодипіну бесилату в субстанції / Ю. В. Бурлака, О. О. Тарханова, С. О. Васюк, В. В. Гладишев // Запорозж.мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 50–52.
9. Фаді Ал Зедан. Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / Ал Зедан Фаді, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 72–75.
10. Фади Ал Зедан. О перспективности создания аппликационных лекарственных форм амлодипина / Ал Зедан Фади, С. А. Гладышева // Мат. XV Міжнарод. мед. конгресу студ. та мол. вчених. – Тернопіль, 2011. – С. 372.
11. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.
12. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85–101.

## **APPLICATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRY FOR ESTABLISHMENT OF MAINTENANCE OF AMLODIPINE IN SOFT MEDICINAL FORM**

**©Yu. V. Monaykina, O. O. Tarkhanova, S. O. Vasiuk, Fadi Al Zedan**

*Zaporizhian State Medical University*

**SUMMARY.** A new spectrophotometric method for the quantitative determination of amlodipine in pharmaceutical formulations (suppositories and cream) is proposed. The procedure is based on measurement of ethanolic amlodipine solutions absorption at 363 nm. The proposed method is valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia.

**KEY WORDS:** spectrophotometry, amlodipine, pharmaceutical formulations, quantitative determination.

## **ВПЛИВ ТРИВАЛОГО СТАЖУ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА LPS-ІНДУКОВАНИЙ СИНТЕЗ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ TNF- $\alpha$ І IL-1 $\beta$ МОНОНУКЛЕАРНИМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

**©В. Д. Орлова, О. А. Хренов**

*ДУ «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського»*

**РЕЗЮМЕ.** У хворих із ХЛН і ХСН вивчено рівень цитокінів у культуральному середовищі культури мононуклеарних лейкоцитів та встановлено, що тривалий стаж тютюнопаління характеризується підвищеним LPS-індукованим синтезом мононуклеарними лейкоцитами прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ , що формує умови для хронізації і прогресування патологічного процесу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тютюнопаління, ліпополісахариди, цитокіни, хронічна легенева недостатність, хронічна серцева недостатність.

**Вступ.** Основна причина активації імунітету у хворих з хронічною легеневою недостатністю (ХЛН) (за відсутності загострення хронічного обструктивного захворювання легенів) і у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (за відсутності клінічних симптомів запалення) залишається не цілком ясний.

У сучасному ученні про ХЛН до можливих механізмів системного цитокінового дисбалансу відносять ендотоксинемію. Так, встановлено, що LPS (синоніми – ендотоксин, о-антиген, антиген Буавена) кишкової палички здатні потенціювати пригнічення міграції лейкоцитів при їх взаємодії з легеневим антигеном, підвищувати функціональну активність хелперних лімфоцитів, знижувати їх супресорну активність [1]. У експерименті на тваринах доведено, що гіперреактивність бронхів, викликана внутрішньотрахеальним введенням LPS, опосередкована через прозапальні цитокіни [14]. В осіб з бронхіальною обструкцією виявлена наявність вільного LPS в плазмі, ідентифікований LPS, пов'язаний з нейтрофілами, а також виявлено 8-10-кратне зростання концентрації клітиннозв'язаної ендотоксемії [7]. У дослідженні Lu Y. і соавт. (2006) встановлено, що під впливом бактеріальних LPS в культурі людських фібробластів істотно зростає рівень прозапального цитокіну IL-6 і хемокінів G-CSF, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , а також IL-8 [11].

Стосовно проблеми ХСН існують декілька гіпотез, що пояснюють причини і механізм підвищення рівня цитокінів. Згідно з однією з них, причиною підвищення рівня цитокінів у хворих з ХСН є бактеріальні ендотоксини, проникнення яких в організм здійснюється через набряклу стінку кишечника. Венозний застій в кишечнику, неминучий при пошкодженні міокарда і падінні серцевого викиду, сприяє підвищенню проникності стінки для бактерій і їх токсинів, які, проникаючи в кровотік і взаємодіючи з CD14-рецептором імунокомпетентних клітин, запускають синтез TNF- $\alpha$  і інших цитокінів [8, 10].

Підтвердженням «ендотоксिनної» гіпотези є те, що мононуклеарні лейкоцити хворих в ХСН, як правило, демонструють підвищену чутливість до LPS, що входить до складу клітинної мембрани бактерій [8]. Виявлено також, що у хворих з ХСН концентрація ендотоксину в плазмі тим вища, чим більш виражений набряк кишкової стінки, причому вживання діуретиків знижує рівень як ендотоксину, так і TNF- $\alpha$  [10]. «Кишкове» походження ендотоксину у хворих з ХСН підтверджується тим фактом, що його концентрація в печінкових венах достовірно вища, ніж в лівому шлуночку або легеневи венах [9].

Враховуючи, що жодна з гіпотез не відповідає повністю на всі питання, пов'язані з причиною і механізмом підвищення рівня цитокінів при серцевій і легеневої недостатності, ряд дослідників вважає, що важливим «учасником» формування системного цитокінового дисбалансу може виступати активація усіх основних джерел цитокінів – кардіоміоцитів, скелетної мускулатури і імунокомпетентних клітин. Результатом цього є критичне підвищення рівня циркулюючих цитокінів, негативні серцево-судинні ефекти яких сприяють ще більшому пошкодженню міокарда і легенів [2, 3, 13].

Основною метою дослідження стало наукове обґрунтування доцільності корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу у комплексному лікуванні хронічної серцевої і хронічної легеневої недостатності в осіб з тривалим стажем куріння.

**Основна частина.** Обстежено 83 хворих з ХЛН і ХСН, поділених на чотири групи: 1 група – 22 хворих з ХЛН I-II ступенів без чинника куріння в анамнезі, 2 група – 22 хворих з ХЛН I-II ступенів, стаж куріння яких більше 10 років; до 3 групи увійшли 20 хворих з ХСН, I-II ФК по NYHA без чинника куріння в анамнезі, в 4–19 хворих ХСН, I-II ФК по NYHA, стаж куріння більше 10 років. Основною причиною розвитку ХЛН у хворих 1 і 2 груп було хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), ХСН – різні форми ІХС.

Використаний метод короткострокових органних культур, що забезпечує культивування клітин *in vitro* за Лурія Е. А. [6], згідно з яким забезпечуються ізоляція клітинних елементів від організму і умови, при яких в клітинах можуть підтримуватися обмінні процеси і здійснюватися деякі функції, що не вимагають тривалої проліферації і багатоетапного диференціювання. Культивування проводилася у присутності антибіотиків (бензилпеніциліну натрієвої солі 1000 ОД і стрептоміцину сульфату 0,01 г на 1 мл культурального середовища).

Концентрацію цитокінів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Для

визначення рівня IL-1 $\beta$  були використані тест-системи і реагенти ТОО «Цитокін» (Росія), рівня TNF- $\alpha$  тест-системи ProCon ТОО контур «Протеїновий» (Росія).

LPS (ендотоксин) отримували з штамів E. coli K 30 і C 600(lux)(R-мутанти) за методом Westphal O. (1984) [15]. М'який гідроліз нативного LPS проводили оцтовою кислотою [4].

**Результати й обговорення.** Результати дослідження динаміки LPS-індукованого рівня прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  у культуральній рідині культури мононуклеарних клітин хворих 1, 2, 3 і 4 груп представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив куріння на LPS-індукований рівень TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  у культуральному середовищі короткострокової культури мононуклеарних клітин хворих 1, 2, 3 і 4 груп в експерименті *in vitro*, пг/мл культурального середовища

Група	Стат. показ.	LPS-індукований рівень TNF- $\alpha$ у культуральному середовищі	LPS-індукований рівень IL-1 $\beta$ у культуральному середовищі
1 група (ХЛН I-II ступенів)	M $\pm$ m n	36,98 $\pm$ 1,35 22	38,11 $\pm$ 1,17 22
2 група (ХЛН I-II ступенів, стаж куріння більше 10 років)	M $\pm$ m n p	115,60 $\pm$ 4,08 22 < 0,001	82,17 $\pm$ 3,40 22 < 0,001
3 група (ХСН, I-II ФК по NYHA)	M $\pm$ m n	27,06 $\pm$ 1,38 20	31,24 $\pm$ 1,20 20
4 група (ХСН, I-II ФК по NYHA, стаж куріння більше 10 років)	M $\pm$ m n p	83,61 $\pm$ 2,73 19 < 0,001	60,46 $\pm$ 2,70 19 < 0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей, вирахована порівняно з відповідним показником у подібних хворих без чинника куріння в анамнезі.

При побудові експериментальної моделі ми враховували, що IL-1 $\beta$  (ендогенний піроген, лімфоцитаактивуючий чинник) продукується головним чином активованими моноцитами/макрофагами, а також іншими клітинами; TNF- $\alpha$  (кахексин) продукується різними типами клітин, включаючи моноцити/макрофаги, В- і Т-лімфоцити [5, 12].

Нами встановлено (таблиця 1), що тривалий стаж куріння істотно впливає на LPS-індукований рівень синтезу TNF- $\alpha$  мононуклеарними лейкоцитами: у хворих з ХСН синтез прозапального цитокіну зростає у 3,0 рази (p<0,001), у хворих ХЛН – у 3,1 рази (p<0,001). Встановлено також, що у хворих на ХСН та ХЛН LPS-індукований рівень цитокіну IL-1 $\beta$  значно вищий, ніж в системному кровотоку здорових осіб. Під впливом чинника тривалого куріння рівень прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  у куль-

туральному середовищі культури мононуклеарних клітин також зростає: у хворих з ХСН – в 1,9 рази (p<0,001), у хворих з ХЛН – в 2,2 рази (p<0,001).

**Висновок.** У хворих з ХЛН (I-II ступенів), а також з ХСН (I-II ФК по NYHA) з тривалим (більше 10 років) стажем куріння в культуральній експериментальній моделі встановлено підвищений LPS-індукований синтез мононуклеарними лейкоцитами (цілеспрямовано мігруючими *in loco morbi*) прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ , що формує умови для хронізації/прогресування патологічного процесу як в легенях, так і на рівні тканин міокарда.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно проводити дослідження рівня прозапальних цитокінів пацієнтів з тривалим стажем тютюнокуріння з метою розробки програм корекції виявлених порушень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоглазов В. А. Роль ендотоксина грамнегативної флори кишечника в формуванні порушеного імунітету і гемостаза у больных бронхообструктивним синдромом / В. А. Белоглазов. – І національний

конгрес України з імунології, алергології та імунореабілітації : Збірка тез. – Алушта, 1998. – С.153.

2. Гончарова О. С. Стан системи цитокінів у хворих з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою

недостатністю / О. С. Гончарова // Медичні перспективи. – 2003. – № 2. – Том VIII. – С. 44–47.

3. Дзяк Г. В. Состояние системы цитокинов у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Г. В. Дзяк, Е. С. Гончарова // Матеріали Української науково-практичної конференції : Тези наук. доп. 12-14 травня 2004 р. – Київ. – С. 54.

4. Захарова И. Я. Эндотоксины – О-антигены кишечной палочки / И. Я. Захарова. – К. : Наукова думка, 1980. – 207 с.

5. Ковальчук Л. В. Система цитокинов / Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Рубакова Э. И. – М. : Медицина, 1999. – 343 с.

6. Лурия Е. А. Органые культуры кроветворной и лимфоидной ткани: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук: 03.099. / Академия мед. наук СССР. – М., 1972. – 37 с.

7. Bacterial lipopolysaccharide-induced sulfidoleukotriene release from peripheral blood leukocytes in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / [Kraus-Filarska M., Malolepszy J., Medrala W. et al.] – J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 94–97.

8. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure / [Anker S.D., Egerer K., Volk H-D. et al.] – Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 79. – P. 1426–1430.

9. Endotoxemia in congestive heart failure: highest levels in hepatic veins suggestive of intestinal bacterial and/or endo-

toxin translocation / [Peschel T., Anker S.D., Ziegenbalg K. et al.] – Eur. J. Heart failure. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. 2). – P. 104–112.

10. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study / [Neibauer J., Volk H-D., Kemp M. et al.] – Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1838–1842.

11. Inhibition by triptolide of chemokine, proinflammatory cytokine, and adhesion molecule expression induced by lipopolysaccharide in corneal fibroblasts / [Lu Y., Liu Y., Fukuda K. et al.] – Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, № 9. – P. 3796–3800.

12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. 2002;420:868–874.

13 Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Cellular mechanisms (part I) / R. M. Mroz, P. Szulakowski, W. Pierzchala [et al.] // Wiad. Lek. 2006. – Vol. 59, №№ 1–2. – P. 92–96.

14. The involvement of reactive hydroxyl radicals in Haemophilus influenzae-induced deterioration of guinea pig lung beta-adrenergic receptor function / [F. Engels, R. S. Oostihg, P. A. Hericks [et al.] – Agents Action. – 2003. – Vol. 17, № 3–4. – P. 403–404.

15. Westphal O. Bacterial endotoxins: chemical and clinical aspects / Weinheim. – 1984. – P. 1–10.

## **LONG-TERM EXPERIENCE OF TOBACCO SMOKING INFLUENCE ON LPS-INDUCED SYNTHESIS OF TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 CYTOKINES BY MONONUCLEAR LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY AND CHRONIC HEART INSUFFICIENCY**

**©V. D. Orlova, A. A. Hrenov**

*SI «Crimean State Medical University named after S. I. Heorhievskiy»*

**SUMMARY.** Cytokines level in cultural medium of mononuclear leukocytes kind was studied in patients with chronic pulmonary and chronic heart insufficiency. Long-term smoking experience was determined to be characterised by increased LPS-induced synthesis of mononuclear leukocytes of proinflammatory TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  cytokines. This state forms the conditions for chronization and progression of pathological process.

**KEY WORDS:** tobacco smoking, lipopolysaccharids, cytokines, chronic pulmonary and chronic heart insufficiency.

## ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІАЗЕПАМУ ТА КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ НА ПРОЯВИ ФАРМАКОЛОГІЧНО РЕЗИСТЕНТНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

©В. О. Полясний

Одеський національний медичний університет

**РЕЗЮМЕ.** Показано, що судоми відтворені через три тижні з моменту відтворення генералізованого кіндлінгового синдрому шляхом внутрішньоочеревинного введення коразолу (30,0 мг/кг) на протязі трьох тижнів є стійкими до дії діазепаму (0,5 мг/кг, в/очер). В той же час неефективна доза діазепаму (0,1 мг/кг, в/очер) на тлі двотижневого застосування кетогенної дієти (80 % ліпідів, 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків) попереджала виникнення генералізованих клоніко-тонічних проявів у 53,3 % експериментальних тварин. Комбіноване застосування діазепаму та кетогенної дієти знижувало виразність післянападової рухової депресії тварин у тесті відкритого поля.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** судоми, кіндлінг, коразол, діазепам, кетогенна дієта, прозапальні цитокіни.

**Вступ.** Встановлено, що при формуванні епілептичного синдрому важливим механізмом є посилення активності ендогенної системи прозапальних цитокінів [1, 2]. Так, рівень фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1-бета) підвищується в тканині мозку щурів при моделюванні кіндлінгового епілептичного синдрому [4]. Вказують на патогенетичне значення цієї системи за умов формування хронічної епілептизації мозку, її значення в механізмах порушень ГАМК-ергічного гальмівного контролю нейрональних структур та виникнення патологічно посиленого їх збудження [5].

Встановлено, що в основі протиепілептичної дії кетогенної дієти (КД) лежить комплексний вплив, який включає антиоксидантну дію, корекцію нейро-медіаторних механізмів контролю збудливості нейрональних утворень мозку, в тому числі за рахунок зниження вивільнення прозапальних цитокінів [3, 6]. Однак, залишаються нез'ясованими питання ефективності контролю резистентної до лікування кіндлінгової судомної активності за умов поєднання КД з активацією бензодіазепінових механізмів мозку.

**Метою нашого** дослідження було вивчення особливостей судом та поведінки щурів в тесті відкритого поля у віддаленому періоді коразолового кіндлінгу за умов застосування КД, а також діазепаму.

**Матеріал та методи дослідження.** Спостереження виконано за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г за стандартних умов утримання віварію ОНМедУ. Досліди проводили згідно з вимогами GLP та комісії біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

До складу кетогенної дієти входило 80 % ліпідів, а також 3,3 % вуглеводів та 16,7 % білків [9]. На вказаній дієті щурів утримували протягом 2 та 4 тижнів, починаючи з моменту відтворення моделі кіндлінгових судом і наприкінці кожного тижня застосовували тестувальну дозу коразолу.

Кіндлінг відтворювали шляхом однократних щодобових введень субконвульсивної дози кора-

золу (30,0 мг/кг внутрішньоочеревинно) протягом трьох тижнів [4]. В подальших спостереженнях використовували щурів, у яких останні три ін'єкції викликали генералізовані клоніко-тонічні судомні напади. Цим тваринам (50 щурів) через три тижні з моменту відтворення кіндлінгу внутрішньоочеревинно застосовували тестувальну дозу коразолу (30,0 мг/кг). Тяжкість судом оцінювали за п'ятибальною шкалою [4].

Діазепам («Гедеон Ріхтер», Угорщина) вводили внутрішньоочеревинно виходячи із розрахунку 0,1 та 0,5 мг/кг. Коразол (30,0 мг/кг, в/очер) вводили через півгодини після застосування препарату.

Визначали число тварин з генералізованими судомними реакціями. Тваринам контрольної групи замість препаратів застосовували аналогічний об'єм 0,9 % розчину NaCl.

Дослідження поведінки щурів в тесті «відкритого поля» проводили через 24 год з моменту тестувального введення коразолу.

Оцінку результатів досліджень проводили з використанням загальноприйнятих в медико-біологічних дослідженнях статистичних критеріїв – ANOVA+ Newmann-Keuls, а також точного критерію Фішера для чотирипольної таблиці.

**Результати досліджень й обговорення.** У віддаленому періоді коразолового кіндлінгу тестуюче введення коразолу (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось виникненням клоніко-тонічних судом у всіх експериментальних тварин, які мали повторний характер і виникали в окремих тварин послідовно від 2 до 5 разів протягом півгодини спостереження.

Застосування діазепаму у щурів у віддаленому періоді кіндлінгу у відносно високій дозі (0,5 мг/кг) попереджало генералізовані клоніко-тонічні напади у 21,5 % тварин ( $P > 0,025$ ), в той час як за умов раннього періоду кіндлінгу (24 г) з моменту останнього кіндлінгового подразнення, яке викликало генералізовані судоми, аналогічна доза препарату попереджало генералізовані судоми у 8 з 11 (72,7 %) тварин ( $P < 0,025$ ).

Під впливом КД тривалістю 2 тижні у 35,7% тварин кіндлінгове введення коразолу не викликало розвитку генералізованих судом ( $P > 0,025$ ), тоді

як застосування КД протягом чотирьох тижнів супроводжувалось превентивним ефектом у 20,0 % ( $P > 0,025$ ) (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив роздільного та поєданого використання діазепаму та кетогенної дієти у віддаленому періоді коразолового кіндлінгу у щурів

	Співвідношення числа щурів з судомами виразністю 4–5 балів до загального числа тварин в групі	P у порівнянні до контролю (критерій Фішера)
Контроль	15/15	-
Діазепам (0,1 мг/кг)	13/14	0,025
Діазепам (0,5 мг/кг)	11/14	$>0,025$
КД (2 тижні)	9/14	$>0,025$
КД (4 тижні)	12/15	$>0,025$
КД (два тижні) + діазепам (0,1 мг/кг)	7/15	$<0,025$
КД (чотири тижні) + діазепам (0,5 мг/кг)	4/15	$<0,025$

За умов комбінованого застосування діазепаму (0,1 мг/кг) на тлі двотижневого утримання щурів на КД клоніко-тонічні судоми були відсутні у 53,3 % експериментальних тварин ( $P < 0,025$ ), а при застосуванні діазепаму в дозі 0,5 мг/кг – у 60,0 % ( $P < 0,025$ ), що також було достовірно вище, ніж в групах, в яких застосовували діазепам та КД самотійно ( $P < 0,025$ ).

При дослідженні щурів у відкритому полі не було зареєстровано відмінностей між кіндлінговими тваринами та інтактними щурами ( $P > 0,05$ ). Однак, після тестуючого введення коразолу (30,0 мг/кг внутрішньоочеревинно) у кіндлінгових щурів спостерігалось різке пригнічення рухової активності – число перетнутих квадратів знижувалось в 3,17 раза у порівнянні з контролем ( $P < 0,05$ ).

Під впливом застосування одного діазепаму (0,5 мг/кг) загальне число пересічених квадратів зменшувалось на 55,5 % порівняно з вихідними показниками у кіндлінгових щурів, в тому числі зовнішніх квадратів зменшувалось на 57,6 % ( $P < 0,05$ ). За умов застосування одного тільки КД (два тижні) через 24 г з моменту застосування коразолу у кіндлінгових щурів спостерігалось зниження рухової активності, що проявлялось в зменшенні числа пересічених квадратів – на 40,0 % порівняно з вихідними даними у кіндлінгових тварин ( $P < 0,05$ ). При цьому йшлося про зменшення числа пересічених зовнішніх квадратів – на 46,9 % ( $P < 0,05$ ).

Загальне число стійок при застосуванні діазепаму зменшувалось в 4,7 раза, а при застосуванні КД – в 3,4 раза, в той час як при комбінованому застосуванні КД та діазепаму цей показник, порівняно з аналогічним у вихідному фоні, зменшувався на 41,8 % ( $P < 0,05$ ). Причому, він був достовірно більшим, порівняно з показниками в групі кіндлінгових тварин, яким не використовували препарати (в 4,3 раза), а також в групі кіндлінгових щурів з введенням одного діазепаму (в 2,7 раза) ( $P < 0,05$ ). Число стійок з опорою за умов одночас-

ного використання КД та діазепаму не відрізнялось від такого у вихідному фоні, і перевищувало показник у кіндлінгових щурів через 24 г з моменту введення тестуючої дози коразолу в 3,6 раза ( $P < 0,05$ ). Водночас число стійок без опори залишалось меншим, порівняно з таким у вихідному фоні (в 3,7 раза) ( $P < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать, що у віддаленому періоді коразолового кіндлінгу, що є моделлю резистивної форми епілепсії [1, 4, 10] у щурів спостерігається певне зниження протиепілептичної ефективності діазепаму, який навіть при його застосуванні в дозі 0,5 мг/кг внутрішньоочеревинно не викликав протективного ефекту у відношенні до генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, в той час коли при гострих формах судом подібна доза препарату є ефективною [4, 7]. Слід зазначити, що зниження ефективності діазепаму у віддаленому періоді кіндлінгу може в певній мірі відображати відомі ефекти толерантності до дії цього препарату [8] і слугувати в якості експериментальної моделі толерантності до впливу бензодіазепінів.

Разом з цим, застосування діазепаму в самотійно неефективних дозах одночасно з КД, яка має здатність знижувати активність ендогенної системи прозапальних цитокінів [9], супроводжується виникненням протективного антисудомного ефекту. Цей факт може вказувати на значення прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1-бета) в механізмах розвитку фармакологічної резистентності кіндлінгової епілептичної активності, а також на можливий функціональний зв'язок системи з ГАМК-ергічними механізмами регуляції нейрональної збудливості [5, 10].

Можна вважати, що дія КД на функціональний стан нейронів є комплексною та здійснюється як завдяки збільшенню тонуусу ГАМКергічної гальмівної системи, антиоксидантного потенціалу, в тому числі за рахунок продукції оксиду азоту, так і



шляхом пригнічення впливу збуджуючих амінокислот [6, 9]. Як відомо, посилення ГАМКергічної медіації забезпечує підвищення нейротропних ефектів діазепаму та феназепаму, в тому числі протисудомної дії препаратів [1, 4].

Отримані результати свідчать про те, що тривале пригнічення дослідницької рухової активності кіндлінгових щурів, провоковане застосуванням тестуючої дози коразолу, у віддаленому періоді кіндлінгу зменшується за своєю виразністю за умов одночасного застосування діазепаму та КД. Цей ефект є більш виразним у відношенні до показника числа вертикальних стійок тварин, зокрема, таких, які здійснюються з опорою на стінки відкритого поля. Важливим результатом є те, що застосування діазепаму було менш ефективним у відношенні до досліджуваних у відкритому полі показників рухової активності тварин, в той час як за умови одного застосування КД вони мали позитивну тенденцію до відновлення. Можна вважати, що рухові порушення провоковані у щурів з коразоловим кіндлінгом у віддаленому періоді його розвитку є більш залежними від стану збудження ендogenous системи прозапальних цитокінів, ніж від стану ГАМК-ергічного гальмування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Годлевський Л.С. Нейроімунологічні механізми контролю збудливості головного мозку / Л. С. Годлевський, О. М. Єнова // *Досягнення біології та медицини*. – 2006. – № 1. – С. 75–92.
2. Евсеев В. А. Нейроиммунопатологические аспекты эпилепсии / В. А. Евсеев, Л. А. Ветриле, М. Н. Карпова // *Вестник РАМН*. – 2004. – Т. 8. – С. 43–46.
3. Кетогенная диета в лечении фармакорезистентных эпилепсий / Е. Л. Усачева, С. О. Айвазян, Т. Н. Сорвачева и соавт. // *Лечащий врач*. – 2004. – № 5. – С. 46–50.
4. Шандра А. А. Киндлинг как модель эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса: Астропринт, 1999. – 276 с.
5. Facilitation of spike-wave discharge activity by lipopolysaccharides in wistar albino Glaxo/Rijswijk rats / Z. Kovacs, K. A. Kekesi, N. Szilagyi [et al.] // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 140, № 2. – P. 731–742.

Таким чином, отримані результати свідчать про можливість підвищення ефективності дії антиепілептичних препаратів (бензодіазепінів) за умов їх застосування з препаратами, дія яких полягає в зниженні функціональної активності системи прозапальних цитокінів у відношенні до фармакологічно резистентних судомних проявів.

#### Висновки:

1. Застосування діазепаму на тлі утримання щурів на кетогенній дієті на моделі резистивних до дії антиепілептичних препаратів моделі коразол-індукованої кіндлінгової епілептичної активності супроводжується виникненням протективного ефекту у відношенні до генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів.

2. Постсудомна рухова депресія, яка викликається у віддаленому періоді кіндлінгу тестуючим застосуванням коразолу, усувається комбінованим застосуванням діазепаму та КД.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у клінічній апробації комплексу утримання пацієнтів на кетогенній дієті та застосування бензодіазепінових препаратів.

6. Increased nitric oxide caused by the ketogenic diet reduces the onset time of kainic acid-induced seizures in ICR mice / H. S. Noh, D. W. Kim, G. J. Cho [et al.] // *Brain Res*. – 2006. – Vol. 1075. – P. 193–200.

7. Loscher W. Animal models of drug resistant epilepsy / W. Loscher // In: Ling V, ed. *Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology*. Chichester: Wiley, 2002. – P. 149–158.

8. Pratt J. A. Benzodiazepine dependence: from neural circuits to gene expression / J. A. Pratt, R. R. Brett. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1998. – V. 59, № 4. – P. 925–934.

9. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects / J. Freeman, P. Veggiotti, G. Lanzi [et al.] // *Epilepsy Res*. – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.

10. Vezzani A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A. Vezzani, T. Granata // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1–20.

## THE INFLUENCE OF COMBINED USAGE OF DIAZEPAM AND KETOGENIC DIET UPON PHARMACOLOGICALLY RESISTANT SEIZURE SYNDROME MANIFESTATIONS

©V. O. Polyasnyi

*Odessa National Medical University*

**SUMMARY.** It was shown that seizures induced in three weeks from the moment of precipitation of generalized seizures via kindled corazol administration (30,0 mg/kg. i.p., during three weeks) were resistant to diazepam action which in a dosage of 0,5 mg/kg (i.p.) did not protect from seizures induction in response to testing epileptogen administration. At the same time, diazepam dosage, which did not cause antiseizure action (0,1 mg/kg, i.p.) being administered during two week maintenance of rats on ketogenic diet (80 % of lipids, 3,3 % of carbohydrates and 16,7 % of proteins) prevented the incidence of generalized clonic-tonic manifestations in 53,3 % of experimental animals. Combined administration of diazepam and ketogenic diet diminished the postseizure locomotor depression determined in "open field" test.

**KEY WORDS:** seizures, kindling, corazol, diazepam, ketogenic diet, inflammatory cytokines.

## **МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ У ВІДПОВІДЬ НА ГОСТРУ ПОВНУ ЗАТРИМКУ ВІДТОКУ СЕЧІ**

© **О. Г. Попадинець**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

**РЕЗЮМЕ.** У роботі представлено результати комплексного дослідження морфофункціонального стану стінки сечового міхура (інтраорганичних кровоносних судин, оболонки, інтрамурального вегетативного сплетення) і про- та антиоксидантної систем щурів різного віку (нестатевозрілих, статевозрілих і старечого віку) в умовах змодельованої гострої повної затримки сечі (через 12 годин), яке проведено на 21 щурі-самці масою 120–150 г, 160–180 г та 220–260 г відповідно (7 тварин – контрольна група). У досліджуваних структурах тварин першої та третьої вікової груп вже через 12 год виражені глибокі дистрофічні зміни, а у статевозрілих помітні реактивні процеси, що асоціює із активацією пероксидації і функціонуванням антиоксидантної системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сечовий міхур, гостра інфравезикальна обструкція.

**Вступ.** Одне з центральних місць в урології займає проблема порушень уродинаміки, що зумовлено значною поширеністю і розмаїттям причин (стриктури і клапани сечівника, гіпертрофія сім'яного горбика, склероз і контрактура шийки сечового міхура, гіперпластичні процеси в передміхуровій залозі, які викликають евакуаторну неспроможність сечових шляхів [2]. Спільним, що об'єднує ці далеко не всі перераховані захворювання, є підвищення уретрального опору, який супроводжується структурно-функціональною перебудовою. Існує залежність між ступенем порушення уродинаміки і активністю пієлонефриту, гідронефрозу з розвитком ниркової недостатності [4]. Однак, якщо дослідженням сечового міхура при тривалих хронічних обструктивних станах присвячено велику кількість публікацій, проблема гострої повної затримки сечі залишилась без належної уваги, в той час як цей стан виникає досить часто і потребує ургентних втручань.

**Метою нашої роботи** було прослідкувати на мікро-, ультраструктурному рівнях закономірності розвитку морфологічних змін у стінці сечового міхура через 12 годин змодельованої гострої повної інфравезикальної обструкції у щурів різних вікових груп та дослідити про- і антиоксидантні системи в цей період.

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було використано 28 білих безпородних щурів-самців нестатевозрілого, статевозрілого та старечого віку масою 120–150 г, 160–180 г та 220–260 г відповідно. Піддослідних тварин розділили на дві групи: експериментальну (21) і контрольну (7). До і після експерименту тварин обох груп утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Тваринам експериментальної групи внутрішньом'язово у задню кінцівку вводили 2 % розчин тіопенталу натрію у дозі 25 мг/кг. В асептичних умовах проводили нижню середин-

ну лапаротомію і шовковою лігатурою перев'язували проксимальну частину уретри (біля основи вентральних і дорсальних часток передміхурової залози). Евтаназію здійснювали шляхом передозування ефірного наркозу. Забір матеріалу проводили через 12 годин після перев'язки. Застосовано тонку ін'єкцію ефірно-хлороформною сумішшю паризької синьої, гістологічні, імуногістохімічний, електронномікроскопічний методи та біохімічне дослідження показників про- і антиоксидантної систем.

**Результати й обговорення.** У нестатевозрілих щурів через 12 годин в умовах змодельованої інфравезикальної блокади відтоку сечі сечовий міхур розтягнений, заповнений прозорим вмістом. Ін'єкування його судин ускладнене, супроводжується подекуди просяканням паризької синьої в навколишню тканину. У результаті судинний малюнок в усіх оболонках деформований, відрізняється від контролю. Гістоструктура стінки артерій і вен змінена. У артеріях ядра клітин ендотелію слабо забарвлені, цитоплазма світла, вакуолізована. Внутрішня еластична мембрана нерівномірно звивиста. Ядра і саркоплазма гладких міоцитів теж просвітлені. Ультраструктурне дослідження підтверджує набряково-дистрофічні зміни, а подекуди і деструктивні. Так, ядра ендотеліоцитів деформовані, ядерна оболонка інвагінована, під нею розмістилися грудочки хроматину. Різко розширені і вакуолізовані мембранні органели. У набряклих мітохондріях редувані кристи. Базальна мембрана нерівномірно потовщена. У просвіті складж формених елементів. Венозна стінка стоншена, із множинними аневризмоподібними випинаннями. Складчастість слизової оболонки зменшена, однак, яскраво виражений набряк. Світлооптично уротелій стоншений, багато ділянок його десквамації. Ультраструктурно – ознаки балонної дистрофії, оскільки усі мембранні органели розширені, вакуолізовані, множинні пухирці оточують деформоване ядро із конденсованим хроматином. Базальна мембрана

розшарована. У власній пластинці слизової оболонки і підслизовій основі виражений набряк, паравазальні запальноклітинні інфільтрати, крововиливи. Такі ж явища спостерігаються у м'язовій і адвентиційній оболонках. Пучки гладких міоцитів середньої оболонки розтягнені, деформовані, оточені геморагічними екстравазатами. У саркоплазмі гладких міоцитів розширені і деструктуровані елементи ендоплазматичної сітки. Апарат Гольджі складається із множинних пухирців. Мітохондрії округлі, набряклі, помітна дезінтеграція і розпад крист. Міофіламенти виявляються фрагментарно. Синаптофізинпозитивні терміналі зруйновані. Субмікроскопічне дослідження інтрамурального нервового сплетення свідчить про дистрофічно-деструктивні зміни. Так, мембранні органели синтетичного апарату нервових клітин вакуолізовані, мітохондрії із зруйнованими кристами. Мікротрубочки і нейрофіламенти тяжко візуалізуються. Такі виражені структурні зміни асоціюють із активацією перекисного окиснення ліпідів (рівень малонового діальдегіду (МДА) збільшився на 48,0 %) та ендогенної інтоксикації (нуклеопротейіновий (СМП254) і протеїновий (СМП280) компоненти середньомолекулярних пептидів зросли на 72,7 % і 82,9 % відповідно). При цьому рівень глутатіонпероксидази (ГП) підвищився тільки на 12,5 % у порівнянні з нормою, а глутатіонредуктази (ГР) – на 35,3 %, що ми трактуємо як компенсаторний прояв для генерації відновленого глутатіону, однак цього недостатньо для зменшення радикалоутворення, спровокованого розтягом стінки сечового міхура.

У статевозрілих щурів ін'єкційний судинний малюнок в оболонках стінки сечового міхура практично не відрізняється від контролю. Однак при дослідженні гістоструктури стінки артеріальної та венозної ланок помітні зміни. Так, у артеріях порушена складчастість внутрішньої еластичної мембрани, на верхівках якої знаходяться світлорожево забарвлені ендотеліоцити із базофільними ядрами, зміщеними апікально. Саркоплазма гладких міоцитів середньої оболонки також просвітлена, ядра слабо візуалізуються. Стінка вен стоншена, місцями з аневризмоподібними випинаннями. При ультраструктурному дослідженні гемокапілярів спостерігаються хвилясті контури люменальної поверхні ендотеліоцитів. Їх цитоплазма набуває низької електронної щільності, оскільки складові компоненти ендоплазматичної сітки і апарату Гольджі розширені; мітохондрії округлені, з нечіткими кристами. Під ядерною оболонкою із численними інвагінаціями сконцентровані гранули хроматину. Рельєфність слизової оболонки згладжена в результаті розтягу стінки. Помітне просвітлення цитоплазми уротелію. Субмікроскопічно виявляється його набряк. Так, мембранні органели розширені, розсіяні по цитоплазмі, оточуючи ядро. Ядерна

оболонка утворює вп'ячування. У власній пластинці слизової оболонки та підслизовій основі набряк, паравазальне скупчення мастоцитів, лімфоцитів. Пучки гладких міоцитів середньої оболонки розтягнуті. При електронномікроскопічному дослідженні їх ядра невеликі, деформовані. Мембрани цистерн і каналців ендоплазматичної сітки фрагментовані. Апарат Гольджі складається із сплюснених пухирців. Мітохондрії невеликі, їх кристи зруйновані. Міофіламенти розміщені компактно. Синаптофізинпозитивні терміналі важко візуалізуються поблизу судин та гладких міоцитів, оскільки втрачають притаманну їм структурованість. У складових інтрамуральних гангліїв теж виявляються набрякові зміни. Біохімічним маркером таких морфологічних процесів у стінці сечового міхура є зростання протеїнового компонента середньомолекулярних пептидів (СМП280) на 44,7 % відносно показника норми, що свідчить про виражений протеоліз білків. Рівень пероксидації ліпідів невисокий (малоновий діальдегід (МДА) збільшився на 4,9 %, дієнові кон'югати (ДК) – на 1,2 %), проте на 61,1 % і 11,4 % зросли показники антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) відповідно.

У щурів старечого віку через 12 годин при інфравезикальній обструкції сечовий міхур розтягнений мутним висівкоподібним вмістом, після евакуації якого зовсім не спадається. У прохідному світлі помітні точкові крововиливи у всіх його анатомічних частинах. Ін'єкційне дослідження ангіоархітектоники неможливе, супроводжується екстравазатами паризької синьої. При світлооптичному дослідженні артерій і вен в них виявляються деструктивні зміни. Їх просвіт деформований, виповнений форменими елементами та десквамованим ендотелієм. Гладкі міоцити середньої оболонки пролабують через дефекти внутрішньої еластичної мембрани. Адвентиція розволонена. Імбібіція кров'ю стінки судин та паравазальних тканин. Тут же масивна макрофагально-лейкоцитарна інфільтрація. Уротелій десквамований, нашарування цього клітинного детриту із лейкоцитами спостерігається на деструктурованій, а подекуди і зруйнованій базальній мембрані. Уся слизова густо інфільтрована макрофагами і лейкоцитами, нашаруваннями фібрину. Пучки гладких міоцитів середньої оболонки деформовані, оточені набряклими і фрагментованими сполучнотканинними волокнами, просякнуті кров'ю. Виражені геморагії і в адвентиції. Імуногістохімічна ідентифікація синаптофізинпозитивних терміналей свідчить про їх деградацію. Субмікроскопічне дослідження складових інтрамурального вегетативного сплетення демонструє виражені деструктивні зміни: тотальна деструкція усіх внутрішньоклітинних органел, мембранних і немембранних структур. Ядра нервових клітин

підкритичні, їх ядерна оболонка із множинними вогнищами лізису. Такі виражені морфологічні зміни асоціюють із біохімічними показниками. У тварин цієї вікової групи різко активується переокиснення ліпідів: малоновий діальдегід (МДА) підвищився на 80,3 % у порівнянні з нормою. Глутатіонпероксидаза (ГП) зросла на 37,5 %, а глутатіонредуктаза (ГР) – на 12,2 %.

При гострій повній затримці сечі виникають причинно-наслідкові зміни, які, нашаровуючись одні на одних, посилюють пошкодження. Так, розтяг стінки сечового міхура при неможливості його спорожнення призводить до розладу прохідності кровоносних судин, що зумовлює ішемічну гіпоксію і, відповідно, активацію процесів пероксидації. Це вже викликає гістотоксичну гіпоксію внаслідок зміни фізико-хімічних особливостей клітинних мембран, набрякових змін [3]. У результаті порушень інтраорганної гемодинаміки розвивається стресорна реакція, а прямий катехоламіновий вплив посилює скорочення детрузора [5], яке є енергозалежним і тому швидко виснажує АТФ, ще більше поглиблюючи гіпоксію. Окрім того, потужним агресором є застійна сеча, в якій невпинно зростає концентрація сечовини. Тому дистрофічні зміни уротелію, які спочатку були результатом ішемічно-гіпоксичних процесів, зумовлюються вже і

безпосереднім токсичним впливом сечовини, що й призводить до його деструкції із десквамацією. Втрата бар'єрної функції уротелію прискорює розвиток деструктивно-некротичних змін в усіх структурних компонентах стінки сечового міхура, що особливо виражено у нестатевозрілих щурів і тварин старечого віку. Таким чином, якщо при частковому порушенні відтоку сечі у сечовому міхурі відбуваються компенсаторно-приспосувальні явища, які в подальшому все ж таки завершуються декомпенсацією [1], то при гострій повній затримці сечовипускання дуже швидко прогресують каталічні процеси.

**Висновок.** При гострій повній затримці сечі у стінці сечового міхура нестатевозрілих щурів та тварин старечого віку уже через 12 годин виявляються глибокі дистрофічні зміни і відбувається активація процесів пероксидації, у той час як у статевозрілих тварин виражені реактивні зміни та найнижчі показники переокиснення ліпідів і окислювальної модифікації білків.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи таку динаміку і вікову специфіку розвитку структурних порушень у стінці сечового міхура за даних умов, перспективним є дослідження змін, що відбуватимуться у подальшому, із збільшенням тривалості інфравезикальної обструкції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вітрук Ю. В. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози / Ю. В. Вітрук, А. М. Романенко // Урологія. – 2008. – № 1–4. – С. 47–52.
2. Возіанов О. Ф. Урологія / О. Ф. Возіанов, О. В. Люлько. – Дніпропетровськ : РВА «Дніпро-VAL», 2002. – 830 с.
3. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита / Д. Ю. Пушкар, А. В. Зайцев, А. П. Гавриленко [и др.] // Урология. – 2010. – № 1. – С. 22–24.

4. Зайцев В. І. Порівняльний аналіз взаємозв'язку між клінічними проявами та ступенем міхурово-сечовідного рефлюксу в аспекті оцінки ефективності лікування хворих / В. І. Зайцев, В. О. Пирогов, С. В. Нікітаєв // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 11–13.

5. Переверзев А. С. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря / А. С. Переверзев // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 105–109.

## MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN URINARY BLADDER WALL RATS OF DIFFERENT AGE IN RESPONSE TO ACUTE FULL RETENTION OF URINE OUTFLOW

©О. Н. Popadynets

*SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»*

**SUMMARY.** The results of complex study of urinary bladder wall (intraorganic blood vessels, membranes, intramural vegetative plexus) and pro- and antioxidant systems of morphofunctional condition in differently aged rats (immature, mature and old) under condition of modeled acute full retention of urine outflow (in 12 hours), which was performed on 21 male rats, weighting 120–150 g, 160–180g and 220–260 g correspondingly (7 animals – control group), were presented in this work. In studied structures of the first and the third age groups in 12 hours we could observe the expressed deep dystrophic changes, in mature there were reactive processes that associate with peroxidation processes and functioning of antioxidant system.

**KEY WORDS:** urinary bladder, acute infravesical obstruction.

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ НІМОДИПІНУ З РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

©І. О. Рогачов, В. В. Гладишев, Г. П. Лисянська, І. Л. Кечін

Запорізький державний медичний університет

**РЕЗЮМЕ:** У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з німодипіном встановлено, що концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) статистично значимо впливає на його вивільнення із даної ректальної лікарської форми. Виявлено, що 2 % концентрація моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальний рівень вивільнення німодипіну з ректальних супозиторіїв.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** німодипін, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

**Вступ.** На сьогодні у світі інсульт – це національна проблема не тільки медичної, але й соціальної значимості. Це пов'язано з тим, що дана патологія посідає друге місце після кардіоваскулярних захворювань і перше як причина стійкої втрати працездатності [1, 2]. Визначають два основні напрямки патогенетичної терапії ішемії головного мозку – реперфузію й нейропротекцію [3].

Особливий інтерес серед нейропротекторів у вчених викликають антагоністи потенціалзалежних кальцієвих каналів і насамперед – німодипін. У цей час він є практично єдиним доведеним ефективним церебральним блокатором  $Ca^{2+}$ . Історія його застосування в нейрохірургії й неврології нараховує більше 10 років. Німодипін (Німотоп) – блокатор кальцієвих каналів, тропний винятково до судин головного мозку. Зв'язуючись із дигідропіридиновими рецепторами, розташованими на мембранах нейронів, нейрогліальних клітинах і на судинах головного мозку, німодипін модулює проникність кальцієвих каналів. Завдяки цьому препарат впливає й на нейрональну активність, і на мозковий кровотік. Модулюючи вступ іонів кальцію головним чином у нейрони кори головного мозку й гіпокампу, він впливає на нейромедіаторний баланс, захищає нейрони, стабілізує їхні функції, усуває вазоспазм і підвищує толерантність до ішемії, нейротоксинів, знижує смертність, пов'язану із субарахноїдальними крововиливами [4–6].

Слід ураховувати, що лікування гострого ішемічного інсульту необхідно починати терміново, протягом 36 годин з моменту розвитку симптомів. Шестигодинний період є потенційним «терапевтичним вікном», протягом якого медичне втручання може обмежити пошкодження головного мозку. Своєчасна терапія не тільки зберігає потенційно оборотну ішемізовану тканину, але й здатна зменшити кількість ускладнень, викликаних реперфузією необоротно ушкоджених тканин [7, 8]. Тому дуже суттєвим для найскорішого настання фармакологічного ефекту є швидкість вивільнення лікувальної речовини з лікарської форми і її усмоктування в системний кровотік. Сучасна фармація

пропонує вітчизняній охороні здоров'я німодипін у формі пероральних таблеток українського й імпортного виробництва й 0,02 % розчину для інфузій (Німеччина, «Bayer») [9].

При пероральному введенні німодипін частково інактивується ферментами кишкового тракту, та й час досягнення клінічного ефекту досить тривалий [10]. Суттєвим недоліком інфузійної форми німодипіну є широкий спектр можливих серйозних побічних явищ, що обмежує його внутрішньовенне введення відділеннями інтенсивної терапії, де є відповідне обладнання й підготовлений персонал [11].

Ці недоліки можна оптимізувати шляхом використання альтернативного трансмукозного шляху введення німодипіну, зокрема ректального з використанням відповідних м'яких лікарських форм. На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету проводяться дослідження з розробки складу й технології ректальної лікарської форми німодипіну – супозиторіїв. У результаті вивчення вивільнення німодипіну з ректальних лікарських форм встановлена комбінація допоміжних речовин – основи-носія (суміш поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) і ПАР (моногліцериди дистильовані), що забезпечують максимальний вміст діючої речовини в діалізатах [12].

**Метою роботи** є наукове обґрунтування концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих) у ректальній лікарській формі німодипіну.

**Матеріал та методи дослідження.** Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) складала 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % і 5 % від маси лікарського засобу, вміст німодипіну – 0,05 г у кожному супозиторії. Середня маса супозиторіїв складала – 1,6 г.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [13]. У якості парамет-

ра оптимізації обрали вивільнення німодипіну із супозиторіїв, як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення німодипіну із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським [14] при температурі ( $37 \pm 0,5$ ) °С через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» за ДСТ 7730-89. Діалізічним середовищем з урахуванням розчинності німодипіну був обраний спирт етиловий. Концентрацію німодипі-

ну, що вивільнився через 15 хвилин, встановлювали спектрофотометрично [15].

**Результати та їх обговорення.** Матриця планування й результати визначення концентрації німодипіну, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (моногліцериди дистильовані) через 15 хвилин, представлені в таблиці 1.

У таблиці 2 представлений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 1. Матриця планування й результати визначення вивільнення німодипіну (%) із супозиторіїв ректальних з різним вмістом моногліцеридів дистильованих (інтервал 15 хвилин)

№ п/п	Концентрація МГД в супозиторіях, % (фактор А)	Номер випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	5,72	7,15	7,15	20,02	6,67
2	1	13,74	14,31	14,31	42,36	14,12
3	2	21,47	21,47	21,75	64,69	21,56
4	3	21,47	21,47	21,18	64,12	21,37
5	5	14,31	14,31	13,74	42,36	14,12
Сума					233,55	

Таблиця 2. Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення німодипіну із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи-носія	4	458,87	114,71	600,58	3,5
Помилка	10	1,91	0,191		
Загальна сума	14	460,78	-		

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих) на вивільнення німодипіну із супозиторних композицій ( $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ ). Проведена перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення німодипіну за допомогою множинного рангового критерію Дункана [13]. При цьому встановлено, що за впливом концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення німодипіну із супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в наступний ряд переваги: 2 % (3 %) > 5 % (1 %) > 0,5 %

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації моногліцеридів дистильованих у супозиторіях ректальних з німодипіном вище 3 % не приводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми. При цьому інтенсивність вивільнення німодипіну з ректальних супозиторіїв, що містять 2 % і 3 % моногліцеридів дистильованих, статистично не відрізняється.

Вищенаведені дані вказують на доцільність уведення до складу ректальних супозиторіїв німодипіну 2 % моногліцеридів дистильованих, унаслідок чого ця концентрація ПАР відібрана для подальшого вивчення.

#### Висновки.

1. У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з німодипіном встановлено, що концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) статистично значуще впливає на його вивільнення із даної ректальної лікарської форми.

2. Виявлено, що 2 % концентрація моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальний рівень вивільнення німодипіну з ректальних супозиторіїв.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі передбачається використання отриманих при виконанні даної роботи результатів для подальших реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень науково-обґрунтованого складу ректальних супозиторіїв німодипіну.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Скворцова В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В. И. Скворцова // Неврологический журнал. — 2001. — № 3. — С. 18–31.

2. Bracco D. Vasospasm treatment in intensive care / D. Bracco, R. Chioleri // Rev. Med. Suisse Romande. – 2000. – № 120 (4). – P. 355–362.

3. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (методические рекомендации) / З. А. Суслина, Н. Н. Яхно, В. И. Скворцова [и др.] // *Міжнар. неврол. журн.* – 2005. – № 1. – С. 64–66.
4. Патофизиологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза / В. И. Черний, Т. В. Островая, Е. В. Черний [и др.] // *Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва.* – 2005. – Т. 6, № 1(д). – С. 110–113.
5. Hui C. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage / C. Hui, K.P. Lau // *Clin. Radiol.* – 2005 – Vol. 60, № 9. – P. 1030–1036.
6. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / G. J. Rinkel, V. L. Feigin, A. Algra [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005 – Vol. 25, № 1. – P. 277–290.
7. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом : метод. рекомендации / [В. И. Черний, Т. Н. Калмыкова, Е. В. Черний и др.] – К. : Кондор, 2006. – 57 с.
8. Onal M. Z. Acute ischemic stroke therapy. A clinical overview. / M. Z. Onal, M. Fisher // *Europ. Neurol.* – 1997. – № 38. – P. 141–154.
9. Компендиум 2008 – лекарственные препараты : [в 2 т.] / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2008. – 2270 с.
10. Мирный С. П. Показатели гемодинамики и процессов перекисного окисления липидов у больных церебришемической формой артериальной гипертензии и их динамика при терапии буккальными лекарственными формами нипруцела и нимодипина : 14.01.11 / Мирный Сергей Петрович. – Запорожье, 1999. – 267 с.
11. Кечин І. Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. Наук : спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І. Л. Кечин. – Київ, 2003. – 41 с.
12. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиториях / И. О. Рогачев, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака [и др.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 74–77.
13. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А. И. Тенцова, Т. А. Грошовый, В. А. Головкин [и др.] – Ташкент : НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
14. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // *Biul. Inform. Inst. Przem. Pharm.* – 1975. – Т. 23, № 3. – S. 284–293.
15. Розробка та валідація методики кількісного визначення німодипіну в субстанції / Ю. В. Бурлака, О. О. Тарханова, С. О. Васюк [та ін.] // *Запорізький медичний журнал.* – 2011. – № 1. – С. 52–54.

## STUDYING THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACTANTS ON RELEASE OF NIMODIPIN FROM RECTAL SUPPOSITORIES

©I. O. Rohachov, V. V. Hladyshev, H. P. Lysianska I. L. Kechin

*Zaporizhian State Medical University*

SUMMARY. As a result of the conducted biopharmaceutical studying suppositories with nimodipin it was set that concentration concentration of surface-active substances (monoglycerides distilled) statistically significantly influences on the release from the yielded rectal medicinal form. It was revealed that 2 % concentration of monoglycerides distilled provides an optimum level of nimodipin release from rectal suppositories.

KEY WORDS: nimodipin, surfactants, release.

## ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ БРУНЬОК ТОПОЛІ ЛАВРОЛИСТОЇ ТА ТОПОЛІ БЕРЛІНСЬКОЇ

©А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов, С. І. Мазурець

Національний фармацевтичний університет м. Харків

**РЕЗЮМЕ.** Методом гідродистиляції визначено вміст ефірної олії в бруньках тополі лавролистої ( $0,56 \pm 0,03$  %) і тополі берлінської ( $0,84 \pm 0,06$  %), які культивуються в Україні. Методом хромато-мас-спектрометрії досліджено компонентний склад ефірних олій. В ефірній олії бруньок тополі лавролистої ідентифіковано 38 компонентів, домінуючими є ліналоол (16,01 %),  $\alpha$ -евдесмол (14,96 %),  $\beta$ -евдесмол (8,72 %),  $\gamma$ -евдесмол (9,15 %). В ефірній олії бруньок тополі берлінської ідентифіковано 33 компоненти, основні за вмістом – ліналоол (10,26 %),  $\alpha$ -іланген (13,68 %),  $\alpha$ -мууролен (13,36 %), транс- $\alpha$ -бергамотен (8,77 %),  $\delta$ -кадінен (8,35 %),  $\gamma$ -куркумен (8,01 %).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** родина Вербові, *Populus laurifolia* L., *Populus berolinensis* Dipp., ефірна олія, хромато-мас-спектрометрія.

**Вступ.** Рослини роду *Populus* L. мають ряд специфічних біологічних властивостей (швидкий ріст, пило-, газо-, морозостійкість, легка гібридизація та ін.) завдяки чому широко використовуються в зеленому будівництві і лісогосподарстві в світі [2]. Як садивний матеріал використовують велику кількість селекційно відібраних гібридів, форм та клонів тополь [10]. Одним з таких гібридів, що широко культивується в Україні, є тополя берлінська (*Populus*  $\times$  *berolinensis* Dipp.). Це природний міжсекційний гібрид тополі лавролистої та тополі чорної пірамідальної (*P. laurifolia* Ledeb.  $\times$  *P. italica* (DuRoi) Moench.), який легко впізнати за хвилястим краєм листової пластинки [6].

Бруньки тополі чорної здавна використовуються в медичній практиці, хімічний склад їх більш-менш докладно вивчений [3, 4, 5, 12 та ін.]. Хромато-мас-спектрометричним методом досліджений і компонентний склад ефірної олії бруньок тополі чорної [13]. Встановлено, що ефірна олія на 70 % представлена сесквітерпеноїдами, серед яких переважає  $\beta$ -евдесмол. Вміст олії в бруньках 1,63 % [1]. Відомостей щодо вмісту і компонентного складу ефірної олії бруньок тополі лавролистої і тополі берлінської в літературі немає. Вищевикладене створює передумови для поглибленого фармакогностичного вивчення представників роду Тополя, які культивуються в Україні, з метою стандартизації нових видів лікарської рослинної сировини і створення нових препаратів на рослинній основі.

**Метою нашої роботи** стало визначення вмісту ефірної олії в бруньках тополі лавролистої і тополі берлінської, які культивуються в Україні, та дослідження їх компонентного складу методом хромато-мас-спектрометрії.

**Матеріал і методи дослідження.** Бруньки тополі лавролистої (*Populus laurifolia* L.) заготовляли в березні 2011 року, з дерев, що ростуть на околицях Муромського водосховища (Харківська обл.), бруньки тополі берлінської (*Populus beroli-*

*ensis* Dipp.) – в ботанічному саду Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна в той же час.

Ефірну олію з бруньок отримували методом гідродистиляції з повітряно-сухої сировини. Час перегонки 20–23 год. Вміст ефірної олії визначали волюмометричним методом у перерахунку на суху сировину.

Аналіз летких компонентів ефірної олії проводили на хроматографі Agilent Technology 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N, з капілярною колонкою HP-5MS (кварц, довжина колонки 30 м, внутрішній діаметр 0,25 мм); газ-носії – гелій (швидкість потоку 1 мл/хв). Об'єм проби 0,1–0,5 мкл з розподілом потоку 1/50. Температура термостата 50 °C з програмуванням 4°C/хв до 220 °C. Температура детектора і випаровувача 250 °C. Ідентифікацію компонентів ефірної олії проводили порівнюючи отримані мас-спектри з даними бібліотеки мас-спектрів NIST 02 та з часом утримання компонентів [11].

**Результати й обговорення.** Ефірні олії з бруньок тополі лавролистої і тополі берлінської є рухомими прозорими рідинами блідо-жовтого кольору, гіркувато-пекучі на смак, викликають оніміння язика та слизових оболонок ротової порожнини, з сильним, різким, кислуватим, своєрідним запахом, характерним для сировини. Вміст ефірної олії у бруньках тополі лавролистої склав ( $0,56 \pm 0,03$  %), у бруньках тополі берлінської – ( $0,84 \pm 0,06$  %), (об'ємно-масова частка у перерахунку на суху сировину). Експериментально встановлено, що основна кількість ефірної олії починає відганятися приблизно через 8–10 год. Час перегонки має бути не менше ніж 20 год.

Результати хромато-мас-спектрометричного дослідження ефірних олій бруньок тополі лавролистої і тополі берлінської наведені у таблиці 1.

При хроматографічному аналізі ефірні олії бруньок тополі лавролистої і тополі берлінської



розділились на 40 компонентів, 38 і 33 з яких, відповідно, вдалось ідентифікувати. Вміст не ідентифікованих компонентів в оліях склав 4 % і 6 % відповідно. Аналіз отриманих даних показав, що ефірна олія бруньок тополі лавролистій містить 24 кисневмісні сполуки (66,49 %), тоді як ефірна олія бруньок тополі берлінської, навпаки, багата терпенами (23 сполуки загальним вмістом 64,95 %). Монотерпеноїди ефірних олій обох видів представлені а- та моноциклічними сполуками, серед яких значно переважає за вмістом ациклічний монотерпеновий спирт – ліналоол (16,01 % і 10,26 % відповідно). Найбільшу частку серед ідентифікованих компонентів в ефірних оліях складають сесквітерпеноїди: 22 сполуки – тополя лавролиста і 24 сполуки – тополя берлінська, серед яких за вмістом

значно переважають біциклічні сполуки, що характерно для ефірних олій бруньок різних видів тополь [1, 7, 8, 9]. Склад та вміст сесквітерпенів в ефірних оліях досліджуваних видів істотно відрізняються. В ефірній олії бруньок тополі лавролистій домінують за вмістом ізомери евдесмолу:  $\alpha$ - – 14,96 %,  $\beta$ - – 8,72 % та  $\gamma$ - – 9,15 %;  $\alpha$ -аморфен – 5,00 % та  $\delta$ -кадінен – 5,60 %, проте в ефірній олії бруньок тополі берлінської в найбільшій кількості містяться: трициклічний сесквітерпен  $\alpha$ -іланген – 13,68 %, біциклічний сесквітерпен  $\alpha$ -мууролен – 13,36 %, ізомери кадінену – 9,57 %, ізомери куркумену – 10,61 %, ізомери бергамотену – 10,83 %. Частка сполук з ароматичним кільцем в ефірній олії бруньок тополі лавролистій склала 2,58 %. В основному вони представлені естерами кислоти бензойної.

Таблиця 1. Склад та вміст компонентів ефірної олії бруньок тополі лавролистій та тополі берлінської

№ за п.	Компонент	Вміст компонента в ефірній олії бруньок, %	
		тополя лавролиста	тополя берлінська
1	2	3	4
Ациклічні монотерпеноїди			
1	мірцен	–	0,15
2	ліналоол	16,01	10,26
3	транс-ліналоолоксид	1,87	0,30
4	цис-ліналоолоксид	0,58	–
5	$\beta$ -циклоцитраль	0,45	0,39
Моноциклічні монотерпеноїди			
6	$\gamma$ -терпінен	–	0,30
7	лімонен	–	1,10
8	терпінен-4-ол	0,07	0,21
9	$\alpha$ -терпінеол	0,09	0,19
Ациклічні сесквітерпеноїди			
10	цис- $\alpha$ -бергамотен	–	2,06
11	транс- $\alpha$ -бергамотен	–	8,77
12	цис- $\beta$ -фарнезен	–	0,77
13	цис- $\alpha$ -фарнезен	–	1,07
14	неролідол	0,39	–
Моноциклічні сесквітерпеноїди			
15	$\alpha$ -гумулен	3,49	–
16	гермакрен В	1,74	–
17	$\gamma$ -куркумен	–	8,01
18	$\alpha\gamma$ -куркумен	–	2,60
19	$\gamma$ -елемен	0,86	–
20	елемол	0,84	–
Біциклічні сесквітерпеноїди			
21	каріофіллен	3,43	4,38
22	$\alpha$ -пінен	–	1,42
23	3,7-гвайядієн	1,09	4,24
24	$\beta$ -селінен	0,99	2,06
25	селіна-3(7),11-дієн	1,88	–
26	валенсен	0,36	–
27	$\alpha$ -мууролен	–	13,36
28	$\gamma$ -мууролен	–	0,79
29	$\alpha$ -аморфен	5,00	–

1	2	3	4
30	$\alpha$ -калакорен	–	0,86
31	$\delta$ -кадінен	5,60	8,35
32	$\beta$ -кадінен	–	1,74
33	$\gamma$ -кадінен	–	0,26
34	$\alpha$ -евдесмол	14,96	1,25
35	$\beta$ -евдесмол	8,72	0,46
36	$\gamma$ -евдесмол	9,15	1,29
37	10-епі- $\gamma$ -евдесмол	0,41	–
38	хінесол	–	0,31
39	агароспірол	2,42	–
Трициклічні сесквітерпеноїди			
40	$\alpha$ -іланген	2,87	13,68
41	сативен	–	1,55
42	$\alpha$ -копаєн	0,27	1,27
43	$\alpha$ -копаєн-11-ол	0,51	–
44	$\alpha$ -цедрен	–	0,36
45	$\beta$ -кубобен	0,33	–
46	каларен	3,48	–
Ароматичні сполуки			
47	евгенол	0,36	–
48	бензилацетат	0,10	–
49	бензил 2-метилбутират	0,41	–
50	бензил 3-метилбутират	1,35	–
51	етилбензоат	0,13	–
52	бензилбензоат	0,23	–
Інші сполуки			
53	3-метил-2-бутен-1-ол ацетат	–	0,20
54	3-метилбут-2-еніл-валерат	5,21	–
55	3-метил-2-бутеніл капронат	0,35	–
56	етил каприлат	0,08	–
57	2-метил-2-бутеніл ангелат	0,92	–

**Висновки.**

Методом гідродистиляції визначено вміст ефірної олії в бруньках тополі лавролистій (0,84±0,06 %) та тополі берлінської (0,84±0,06 %), які культивуються в Україні. Вперше методом хромато-маспектрометрії в ефірній олії бруньок тополі лавролистій ідентифіковано 38 компонентів, в ефірній олії бруньок тополі берлінської – 33 компоненти. Встановлено, що ефірні олії багаті на сесквітерпеноїди, але істотно відрізняються за складом та вмістом компонентів. Отримані дані дозволяють

розширити відомості щодо хімічного складу бруньок тополі бальзамічної секції.

**Перспективи подальших досліджень.**

Результати дослідження компонентного складу ефірних олій бруньок тополі лавролистій і тополі берлінської дають змогу прогнозувати високу антимікробну активність як ефірної олії, так і цільної сировини і вказують на перспективність подальших фітохімічних досліджень бруньок тополі бальзамічної секції з метою створення препаратів протизапальної та антимікробної дії.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Исаева Е. В. Комплексная переработка вегетативной части тополя бальзамического с получением биологически активных продуктов : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра техн. наук. : спец. 05.21.03 "Технология и оборудование химической переработки биомассы дерева; химия древесины" / Е. В. Исаева. – Красноярск, 2008. – 43 с.

2. Консенсусный документ по биологии тополя *Populus L.* Директорат по охране окружающей среды Организация Экономического Сотрудничества и Развития. – Париж, 2000. – 25 с.

3. Поляков В. В. Биологически активные соединения растений рода *Populus L.* и препараты на их основе / В. В. Поляков, С. М. Адекенов. – Алматы, 1999. – 160 с.

4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав и использование. Сем. Раеoniaceae-Тутелiaceae. – Л. : Наука, 1986. – С. 105–114.
5. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. – СПб. : Мир и семья, 1996. – С. 173.
6. Редько Г. И. Дендрологическая характеристика тополей, культивируемых на Украине / Г. И. Редько. – К. : Урожай, 1996. – 76 с.
7. Рудник А. М. Дослідження хімічного складу і антибактеріальної активності ефірної олії бруньок *Populus Simonii Carr.* // А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №3. – С. 12–16.
8. Рудник А. М. Дослідження летючих компонентів бруньок *Populus suaveolens Fisch.* / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К. – 2009. – Вип. 18, К. 3. – С. 490–493.
9. Рудник А. М. Дослідження летючих компонентів бруньок *Populus trichocarpa Torr. et Gray.* / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К, 2010. – Вип. 19, К. 3. – С. 667–671.
10. Филимонова В. Д. Культура тополей за границей / В. Д. Филимонова. – М., 1962. – 135 с.
11. Черногород Л. Б. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea L.*, содержащие фразанол / Л. Б. Черногород, Б. А. Виноградов // Растительные ресурсы. – 2006. – Т.42, Вып. 2. – С. 61–68.
12. Duke J. Handbook of medicinal Herbs / J. Duke. – Boca Raton, London, New York : CRC Press, 2002. – 870 p.
13. I. Jerkovic. Volatile compounds from leaf-buds of *Populus nigra L.* (Salicaceae) / Jerkovic I., Mastelic J. // Phytochemistry. – 2003. – № 63. – p. 109–113.

## **GAS CHROMATOGRAPY/MASS SPECTROMETRY RESERCH OF ESSENTIAL OIL OF BUBS OF *POPULUS LAURIFOLIA L.* AND *POPULUS BEROLINENSIS DIPP.***

**©A. M. Rudnyk, V. M. Kovalyov, N. V. Borodina, S. I. Mazurets**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**SUMMARY.** By the method of hydrodistillation quantitative content of essential oil of bubs of *Populus laurifolia L.* ( $0,56\pm 0,03$  %) and *Populus berolinensis Dipp.* ( $0,84\pm 0,03$  %) was established. Quantitative and qualitative content of components of essential oil were analysed using method GC/MS. In the essential oil of bubs of *Populus laurifolia L.* were identified 38 compounds, major of them were – linalool (16,01 %),  $\alpha$ -eudesmol (14,96 %),  $\beta$ -eudesmol (8,72 %),  $\gamma$ -eudesmol (9,15 %). In the essential oil of bubs of *Populus berolinensis Dipp.* were identified 33 compounds, major of them were – linalool (10,26 %),  $\alpha$ -lilangene (13,68 %),  $\alpha$ -muurolene (13,36 %), trans- $\alpha$ -bergamotene (8,77 %),  $\delta$ -kadinene (8,35 %),  $\gamma$ -kurkumene (8,01 %).

**KEY WORDS:** family willow, *Populus laurifolia L.*, *Populus berolinensis Dipp.*, essential oil, GC/MS.

## СУЧАСНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МОДЕЛЮВАННЯ ДИFUЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ У ЩУРІВ

© Г. С. Сатурська

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** У статті висвітлено причини та принципи створення експериментальної моделі дифузного кардіосклерозу. Особлива увага відводиться етіологічним чинникам та патогенетичним механізмам формування склеротичного процесу в міокарді. Запропонована модель відтворення дифузного кардіосклерозу у щурів та наведено морфологічні дані щодо підтвердження ефективності запропонованого способу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дифузний кардіосклероз, експериментальна модель.

**Вступ.** Серцева патологія, яка призводить до розвитку кардіосклерозу з проявами серцевої недостатності, ризиком виникнення блокад та аритмій серця, раптової серцевої смерті, знижує якість життя хворих, сприяє інвалідизації, розвитку серйозних ускладнень і смертельних випадків, займаючи перші позиції у структурі смертності та захворюваності населення не тільки в Україні [1], а й у більшості країн світу. Захворюваність на кардіосклероз із проявами хронічної серцевої недостатності неухильно зростає. Це пов'язано зі значним погіршенням екологічної ситуації, що спричиняє хронічне токсичне ураження міокарда, гіпоксичне ураження міокарда (внаслідок дії гострих та хронічних стресорних чинників [2], тривале перебування в закритих приміщеннях, пов'язане з професійною діяльністю багатьох верств населення), електролітно-стероїдне ураження серцевого м'яза, а також пошкодження тканини серця автоімунного та запального характеру. Разом з тим, при своєчасній діагностиці та лікуванні прогноз життя може значно поліпшуватися. Слід мати на увазі, що хворі з вираженими порушеннями функції серця (що знаходяться на амбулаторному та стаціонарному лікуванні) становлять лише вершину «айсберга», а його основна частина представлена не діагностованими випадками і безсимптомними формами лівошлуночкової дисфункції, патогенетичну основу яких складають дифузні склеротичні зміни в міокарді. У науковій літературі є велика кількість робіт, присвячених вивченню атеросклеротичного кардіосклерозу [3], який здебільшого лежить в основі коронарогенного ушкодження міокарда. Останнім часом назріла потреба для створення ефективної моделі кардіосклеротичного процесу у серці, спричиненого некоронарогенними ушкодженнями міокарда, що відкрило б нові можливості експериментально вивчати цю патологію.

**Мета дослідження** – створення експериментальної моделі дифузного кардіосклерозу та отримання морфологічних даних для підтвердження її ефективності.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проведено на 40 білих нелінійних щурах масою 180–250 г двох вікових категорій: статевозрілі (4–5 місяців), старі (16–18 місяців). Дослідним тваринам моделювали дифузний кардіосклероз таким чином: вводили розчин адреналіну гідротартрату у дозі 1,0 мг/кг внутрішньом'язово двічі з інтервалом у 7 діб, причому кожне введення поєднували з інтраперитонеальною ін'єкцією 5 % розчину кальцію глюконату в дозі 1,0 мл на 100 г маси тварини [4]. Контролем слугували інтактні тварини, аналогічні за віком та масою. Висновок про відтворення кардіосклерозу робили на 30 добу після останнього введення адреналіну за морфологічними змінами в міокарді.

Після евтаназії піддослідних тварин проводили забір тканини серця для гістологічного дослідження. Орієнтацію кусочків серцевої тканини здійснювали так, щоб можна було отримати поперечні зрізи товщиною 5-6 мкм правого і лівого шлуночків на рівні фіксації та проходження папілярних м'язів. Отримані зрізи фарбували за Масоном та Ван Гізоном [5]. Ці методики дають можливість диференціювати м'язову та сполучну тканини.

**Результати й обговорення.** На мікропрепаратах сердець контрольних тварин сполучна тканина представлена дуже незначно у вигляді тонких колагенових волокон (рис.1). На мікропрепаратах сердець усіх тварин дослідної групи (рис. 2–4) виявили наявність осередкового кардіосклерозу (рис. 2), периваскулярного склерозу, гіпереластозу внутрішньої мембрани судин мікроциркуляторного русла, гіпертрофії кардіоміоцитів (рис. 3), дифузне розростання сполучної тканини (рис. 4). Всі вищеперераховані ознаки свідчать про розвиток дифузного кардіосклерозу в усіх без винятку щурів, яким проводили моделювання цієї патології.

Як індуктор катехоламінової деструкції мембранного апарату клітин серця було використано адреналіну гідротартрат [6]. Цей препарат, введений у високій концентрації, ініціює розвиток цитонекробіотичних змін у тканині серця, що й становить елемент патогенезу кардіосклерозу.

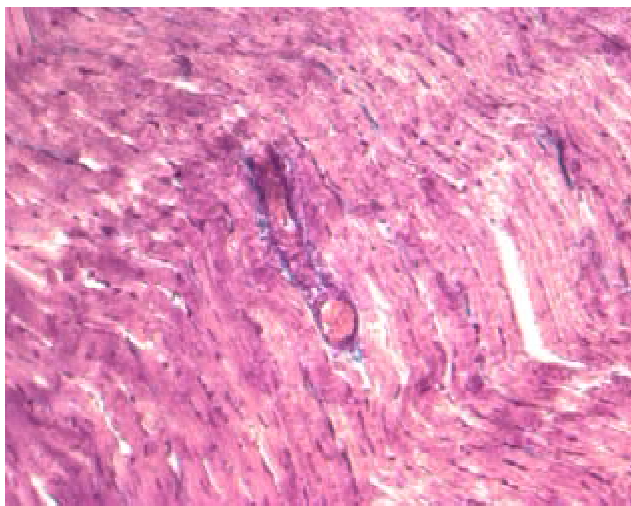


Рис. 1. Міокард щура контрольної групи. Забарвлення за Масоном. x 400.

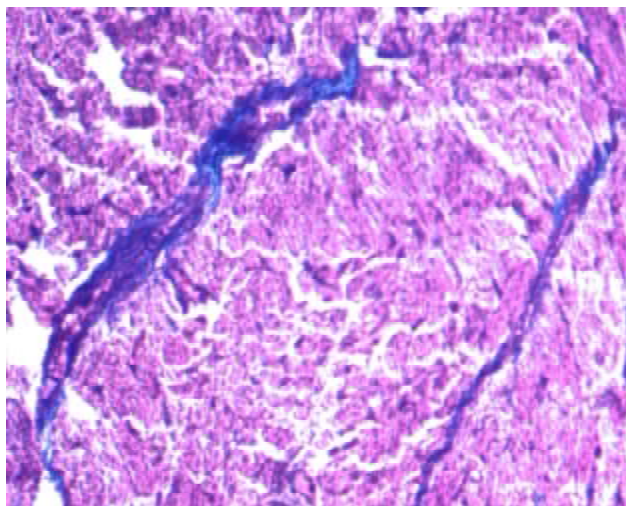


Рис. 2. Дифузне розростання сполучної тканини, сполучнотканинні тяжі, осередковий склероз у міокарді. Забарвлення за Масоном. x 400.

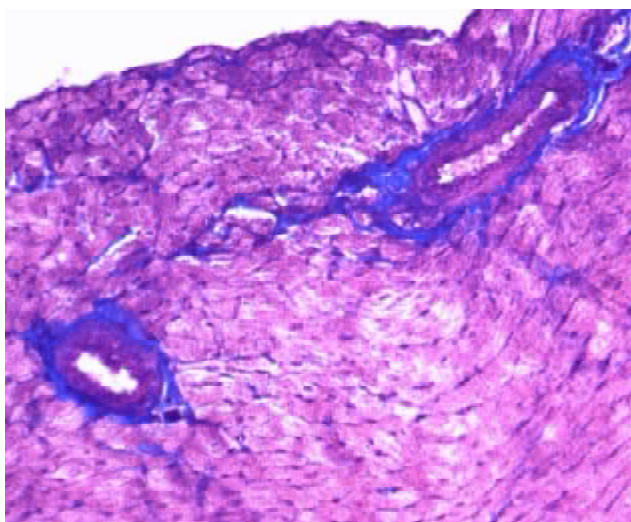


Рис. 3. Периваскулярний склероз, гіпереластоз внутрішньої мембрани судин мікроциркуляторного русла, гіпертрофія кардіоміоцитів. Забарвлення за Масоном. x 400.

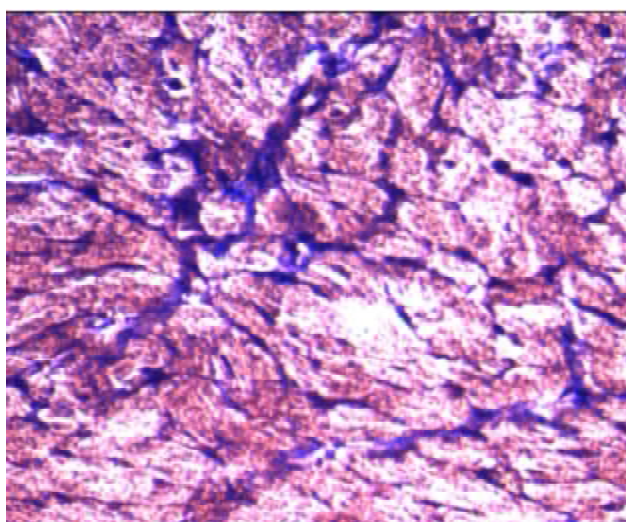


Рис. 4. Гіпертрофія кардіоміоцитів, дифузне розростання сполучної тканини у міокарді. Забарвлення за Масоном. x 400.

Відомо, що на ранньому етапі катехоламінового пошкодження розвиваються контрактурні зміни в кардіоміоцитах, що зумовлені пошкодженням мембрани саркоплазматичного ретикулуму і сарколеми, які відповідають за транспорт кальцію. Здебільшого це пошкодження відбувається за участі великої кількості гідропериксидів ліпідів. Активне видалення катіонів кальцію з міофібрил в сарколеми і в саркоплазматичний ретикулум складає основу нормального розслаблення, а саме вогнищеве пошкодження цього процесу може бути причиною контрактур [7]. Отже, адреналін у високій концентрації запускає ліпідний механізм пошкодження клітини. Створення в організмі надмірної концентрації кальцію [8] поглиблює ці деструктивні зміни, оскільки, поєднуючись з порушеним транс-

портом цього катіона, спричинює пошкодження кардіоміоцитів за кальцієвим механізмом з наступною сполучнотканинною проліферацією у серцевому м'язі [4].

У патогенезі кардіосклеротичних змін услід за некротичною настає репаративна стадія, в процесі якої некротизовані кардіоміоцити заміщаються сполучною тканиною, що трансформується в рубець. Проліферативні клітинні реакції проявляються досить рано. Ззовні від лейкоцитарного валу розвивається макрофагальна реакція і з'являються молоді фібробласти, що активно функціонують. Навколо зони некротизування скупчуються лімфоїдні і плазматичні клітини, підвищується концентрація глікозаміногліканів, посилюється новоутворення аргірофільних і колагенових волокон. Фор-

мується сполучна тканина, з якої в зону некрозу починають вrostати новоутворені судини, мігрувати клітини, поступово заміщаючи некротизовану тканину. У запропонованій моделі спостерігається формування сполучнотканинних розростань на 30 день після останнього введення адреналіну та препарату кальцію, що узгоджується з даними літератури [9], де вказується, що формування рубця у міокарді людини закінчується до 3–4-го місяця, у дрібних експериментальних тварин це відбувається раніше: у собак – до 1 місяця, у кроликів – до 20 днів. У ході заживлення паралельно з розвитком сполучної тканини має місце проліферативна реакція клітин стромы в усіх відділах серця з посиленням синтезу ДНК в ядрах сполучнотканинних клітин.

**Висновки.** 1. Запропонована експериментальна модель дозволяє відтворити всі ознаки

дифузного кардіосклерозу у щурів, має стовідсотковий рівень відтворюваності.

2. Модель дифузного кардіосклерозу може бути використана в експериментальних дослідженнях з метою дослідження патогенезу склеротичних змін у міокарді та пошуку шляхів фармакологічної корекції.

3. Об'єктивним критерієм відтворюваності кардіосклеротичних змін у міокарді за даної моделі можуть служити морфологічні ознаки зафарбованих за Масоном зрізів серцевої тканини.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідно продовжити дослідження у даному напрямку з метою виявлення патогенетичних особливостей розвитку дифузного постнекротичного кардіосклерозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лугай М. І. Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні / Лугай М. І., Дорогий А. П. // Нова медицина. – 2002. – №3. – С.18–21.

2. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – № 1. – С. 26–31.

3. Кондаков И. И. Экспериментальный атеросклероз и лейкоцитарный клиренс липидов при аллогенной трансплантации криоконсервированной плаценты / И. И. Кондаков // Проблемы криобиологии. – 2006. – Т.16, №4. – С. 448.

4. Пат. 66297 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурська Г. С., Пелих В. Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. університет ім. І.Я. Горбачевського. – № у 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.

5. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Меркулов Г. А. – Л. : Медицина, 1969. – 422 с.

6. Сатурська Г. С. Вплив активатора опіатних рецепторів даларгіну на інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженому адреналіном серці залежно від статі / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 60–63.

7. Мисула І. Р. Морфологічні зміни серцевого м'яза щурів при гіпоергічному і гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 47–50.

8. Непомнящих Л. М. Электронно-микроскопическая характеристика основных форм острых поврежденных кардиомиоцитов / Л. М. Непомнящих // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 686–692.

9. Общая патология человека. Руководство для врачей / Под ред. Струкова А.И., Серова В.В., Саркисова Д.С. : В 2 т. Т. 2. Изд. 2, перераб. и доп. – АМН СССР. – М. : Медицина, 1990. – 416 с.

## MODERN PATHOPHYSIOLOGIC ASPECTS OF MODELING OF DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS IN RATS

©H. S. Satura

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The article adduces the causes and principles of creating an experimental model of diffuse cardiosclerosis. Special attention is given to ethiological factors and pathogenetic mechanisms of sclerotic process in the myocardium. The model of diffuse cardiosclerosis in rats has been created. The morphological signs are shown to confirm the effectiveness of the proposed method.

**KEY WORDS:** diffuse cardiosclerosis, experimental model.

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПАРОДОНТА ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

©М. Р. Хара<sup>1</sup>, С. О. Росоловська<sup>2</sup>, О. П. Андрішин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка,

<sup>2</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

**РЕЗЮМЕ.** В експериментах на білих щурах-самицях було вивчено вплив двобічної гонадектомії на структурну перебудову слизової оболонки ясен та ефективність використання комплексної замісної гормонотерапії. Встановлено, що комплексне застосування гексестролу з прогестероном та препаратом кальцію з вітаміном Д в гонадектомованих самиць щурів впродовж 4 тижнів попри аналогічну закономірність змін в слизовій оболонці ясен суттєво зменшує їх вираженість. Більш тривала терапія – впродовж 8 тижнів – забезпечує добру збереженість структурних компонентів ясен.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** слизова оболонка ясен, гонадектомія, комплексна замісна гормонотерапія.

**Вступ.** За даними ВООЗ, поширеність захворювань пародонта є високою серед всіх вікових груп населення, проте основний їх приріст спостерігається у віці 35–44 роки. Серед загальних факторів, що створюють передумову для цього, є порушення гормональної функції гонад [1, 2, 4]. Дослідженнями останнього десятиріччя підтверджена висока поширеність генералізованих захворювань пародонта та їх зв'язок із супутньою патологією. В клініці та експерименті найчастіше аналізу піддається проблема гормонального дисбалансу у жінок. Це дозволило встановити, що захворювання на генералізований пародонтит виникають під час гормональної перебудови різного походження: статевого дозрівання [6], передменопаузального та менопаузального періодів [1], оваріоектомії [5]. Проте сьогодні немає достатньої кількості даних про механізм впливу статевих стероїдів на стан слизової пародонта, а наявні не охоплюють весь спектр знань з даної проблеми.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості структурної пребудови слизової оболонки ясен після двобічної гонадектомії та вплив на ці процеси замісної терапії.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди провели на 18 самицях (♀) статевозрілих нелінійних білих щурів, яких утримували на звичайному раціоні віварію. Тварин поділили на 4 групи: 1 група – інтактні щури самиці, 2 – гонадектомовані ♀, 3 – гонадектомовані ♀, яким вводили гексестрол (0,1 мг/кг) з прогестероном (5 мг/щура) та кальцій-Д<sub>3</sub>-нікомед (8,33 мг/добу) щоденно внутрішньо-шлунково. Слизову оболонку вільної частини ясен піддослідних тварин забирали для світлооптичних досліджень через 4 і 8 тижнів після видалення гонад, обробляли згідно з загальноприйнятими методиками [6]. Препарати забарвлювали гематоксиліном–еозином та вивчали в світлооптичному мікроскопі ЛОМО БИОЛАМ И, документували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera і про-

грами InterVideo Win DVR. Усі експерименти проводили з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

**Результати та обговорення.** Проведене дослідження показало, що слизова оболонка вільної частини ясен щурів складається з епітелію і власної пластинки, розмежованих базальною мембраною (рис. 1). Епітелій має виразні ознаки зроговіння і складається з 4-х шарів: базального, остистого, зернистого та зроговілого. Власна пластинка слизової оболонки складається з волокнистої сполучної тканини, в якій розрізняють поверхневий шар – під базальною мембраною епітелію, та глибокий шар. Сосочки, які утворює поверхневий шар, глибоко проникають в епітелій. В глибокому шарі містяться численні волокна. Кількість клітинних елементів у аморфній речовині є помірною: переважають овальної форми клітини фібробластичного ряду, зустрічаються нечисленні лімфоцити, моноцити та поодинокі нейтрофіли. Власна пластинка має добре розвинене мікроциркуляторне русло, причому численні капіляри, які розміщуються поверхнево, в нормі погано візуалізуються, тому що майже не містять формених елементів крові. Артеріоли та венули спорстерігаються в більш глибокому шарі.

Через 4 тижні після гонадектомії гістологічна картина слизової оболонки ясен щурів характеризується незначним стоншенням епітелію, інтенсивність забарвлення клітин остистого шару дещо знижується, ядра клітин вакуолізовані, погано вирізняється зернистий шар епітелію (рис. 2). Серед епітеліоцитів зустрічаються малі лімфоцити, особливо добре помітні в остистому шарі. Виразно тоншим та розпушеним стає зроговілий шар. Висота

сосочків знижується, тому базальний шар є згладженим. У власній пластинці слизової оболонки на фоні просвітленої аморфної речовини чіткіше

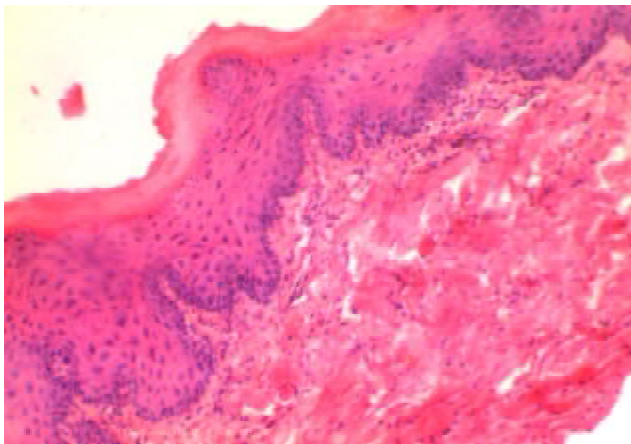


Рис. 1. Слизова оболонка вільної частини ясен інтактної самиці щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400. Добре виражені 4 шари зроговілого епітелію слизової. Власна пластинка звичайної будови, з помірною кількістю волокон та добре вираженими сосочками в поверхневому шарі.

Через 8 тижнів після двобічної гонадектомії патологічні зміни в яснах піддослідних тварин наростають (рис. 3). Спостерігається значне стоншення епітелію, базальний шар згладжений, сосочки низькі, широкі, нечисленні. Виразно менша товщина остистого шару, серед кератиноцитів видно лімфоцити. Шар зроговілих лусочок тонкий, нерівномірної товщини та неоднорідного забарвлення, часто відшаровується від погано візуалізованого зернистого шару. Аморфна речовина власної пластинки суттєво неоднорідно просвітлена, її судини

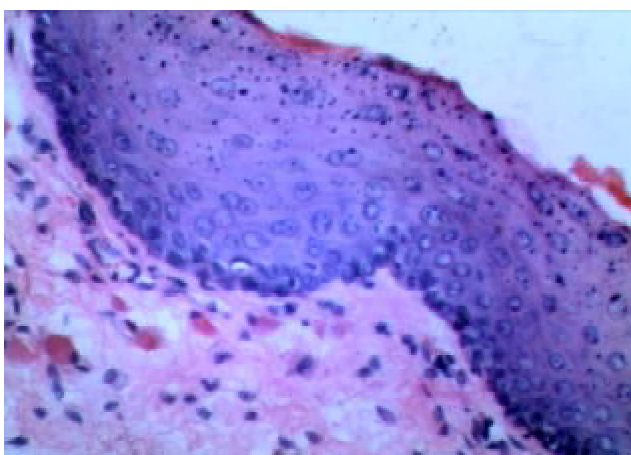


Рис. 3. Слизова ясен самиці щура через 8 тижнів після двобічної гонадектомії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400. Тонкий зроговілий шар епітеліальної пластинки, не розрізняється зернистий шар, великі вакуолеподібні ядра в клітинах остистого шару. Нерівномірне забарвлення основної речовини власної пластинки.

розрізняються елементи мікроциркуляторного русла, зростає кількість клітин – переважно лімфоцитів та гістіоцитів, колагенові волокна втрачають чіткість.

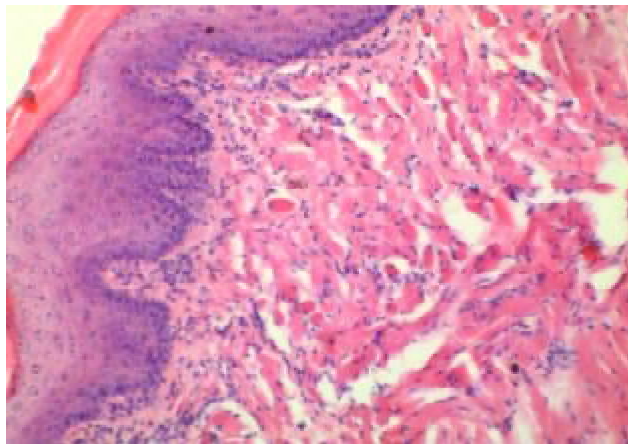


Рис. 2. Слизова оболонка вільної частини ясен кастрованої самиці щура на 4 тижень експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400. Незначне стоншення епітелію, особливо зроговілого шару. Наявність внутрішньоепітеліальних лімфоцитів.

розширені. Виявляється виразна лімфогістіоцитарна інфільтрація підепітеліального шару та дезорганізація волокнистих компонентів власної пластинки.

Введення гексестролу з прогестероном та кальцію піддослідним тваринам впродовж 4 тижнів сприяло кращому збереженню структурних компонентів ясен (рис. 4). Товщина епітеліального шару була дещо більшою, ніж у кастрованих тварин, що не отримували зазначених вище препаратів. Зроговілі лусочки утворювали суцільний шар на по-

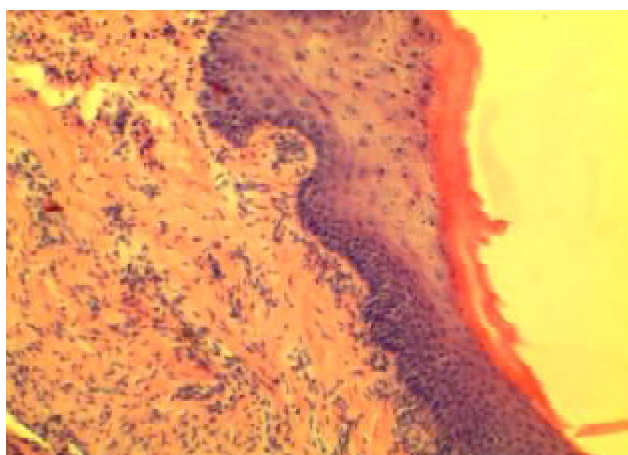


Рис. 4. Структура слизової оболонки ясен гонадектомованої самиці щура після 4 тижневого введення гексестролу з прогестероном та кальцію з вітаміном Д. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 400.



верхні епітелію. Зберігалась незначно виражена вакуолізація епітеліоцитів остистого шару. У базальному шарі нерідко виявлялись клітини на різних стадіях мітозу. Судини мікроциркуляторного русла містили незначну кількість формених елементів крові. Виявлялась незначна кількість лімфоцитів та гістіоцитів у власній пластинці. Вони часто утворювали майже безперервний ланцюжок паралельно до базального шару. У поверхневому шарі власної пластинки слизової оболонки волокон виявляється менше. Колагенові волокна в більш глибокому відділі виявляються частіше, але вони нечіткі. Аморфна речовина сполучної тканини забарвлена неоднорідно.

В препаратах слизової оболонки ясен тварин, які отримували вищезазначені препарати протягом 8 тижнів після видалення гонад, суттєвих відмінностей, порівняно з інтактними тваринами, виявлено не було (рис. 5). На відміну від кастрованих тварин, в епітелії ясен цієї групи виявляли 4 виразних шари клітин. Епітеліоцити базального шару були звичайних розмірів, виразно базофільні. Клітини остистого шару дещо менш базофільні, з чіткими округлими ядрами, між ними – поодинокі лімфоцити. В клітинах зернистого шару містилася помірна кількість гранул кератогіаліну. Лусочки зроговілого шару утворювали суцільний шар оксифільного забарвлення. Добре виражені сосочки власної пластинки були тотожними з препаратами контрольної групи тварин. Колагенові волокна виразно оксифільні, аморфна речовина сполучної тканини майже однорідна. Судини помірно кровонаповнені. Лімфогістіоцитарна інфільтрація незначна.

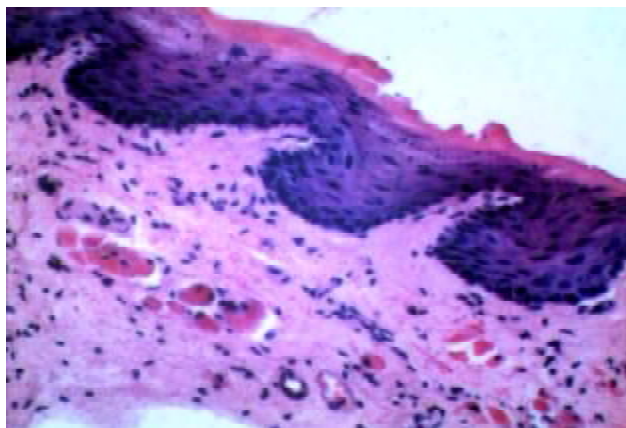


Рис. 5. Структура слизової оболонки ясен самиці щура, яка отримувала гексестрол з прогестероном та кальцій з вітаміном Д впродовж 8 тижнів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x 400. Добре виражені 4 шари епітелію, суцільний зроговілий шар на його поверхні, високі сосочки власної пластинки.

**Висновки.** Комплексне застосування гексестролу з прогестероном та препаратом кальцію з вітаміном Д в гонадектомованих самиць щурів впродовж 4 тижнів попри аналогічну закономірність змін в слизовій оболонці ясен суттєво зменшує їх вираженість. Більш тривала терапія – впродовж 8 тижнів – забезпечує добру збереженість епітеліальної та власної пластинки слизової.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи поширеність ендокринних розладів, пов'язаних із зниженням рівня статевих гормонів, та чутливість компонентів пародонта до таких змін доцільно провести аналогічні дослідження на тваринах-самцях.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аккер Л. В. Течение постовариэктомиического синдрома в постменопаузальном периоде. Особенности метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией / Л. В. Аккер, А. И. Гальченко, Т. С. Таранина // Акушерство и гинекология. – 2004. – №5. – С. 34–38.
2. Богдан А. С. Структурно-функціональний стан пародонта та опорного скелета у жінок у пре- та постменопаузі // Матеріали I (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Київ. – 1999. – С. 173–174.
3. Воскресенский О. Н. Нарушения обновления клеток и защитных белков орального эпителия как начальный фактор воспалительной патологии пародонта / О. Н. Воскресенский, И. Н. Моисеев // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 9.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
5. Зайдиева Я. З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе. Текст. : дисс. . д-ра мед. наук / Я. З. Зайдиева. М., 1997. – 301 с.
6. Волкова О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – М. : Медицина, 1971. – 240 с.
7. Колесова Н. В. Особенности нарушения барьерной функции эпителия десны при генерализованном пародонтите / Н. В. Колесова // Современная стоматология. – 2001. – № 3. – С. 42–44.
8. Микроскопическая техника / Под. ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.] / – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
10. Пальтов Є. В. Ультроструктурна організація м'яких тканин пародонта у білих щурів в нормі та динаміка їх змін протягом перебігу стрептозотодіабетозиндукованого експериментального цукрового діабету / Є. В. Пальтов, Ю. Я. Кривко // Світ медицини та біології. – 2006. – № 3. – С. 35–44.
11. Состояние пародонта у больных с гипострогениемией в зависимости от выраженности системного осте-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення

опороза / Е. Ю. Хохлова, А. И. Воложин, Б. П. Марков, В. Е. Новиков. // Стоматология. – 1995. – №2. – С. 31–33.  
12 Hugoson A. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? / A. Hugoson, O. Norderyd //

J Clin Periodontol. – 2008. – Vol. 35, Suppl. 8 – P. 338–345.  
13. //Progesteron receptors in human gingiva / J. Vittek, P. R. Munnangi , G. G. Gordon [et al.] // IRCS Med. Sci. – 1982. – Vol. 10. – P. 381–386.

## **PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES IN THE MUCOUS MEMBRANE OF PARADONT OF WHITE RAT FEMALES AFTER THE PROCESS OF GONADECTOMY HORMONE REPLACEMENT THERAPY**

**©М. R. Khara<sup>1</sup>, S. O. Rosolovska<sup>2</sup>, O. P. Andriyishyn<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Ternopil National Pedagogical University by V. Hnatyuk,*

<sup>2</sup>*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The influence of bilateral gonadectomy on structural alteration of mucosa of the oral cavity and efficiency of the usage of hormone replacement therapy was studied on the experiments on white rats-females. It is set that complex application of geksestrol with progesterone and preparation of calcium with D vitamin influences for rat-females in such way: during 4 weeks without regard to analogical consistent pattern of changes in the mucosa their aspect diminishes substantially. More protracted therapy – during 8 weeks – provides good stored of structural components.

**KEY WORDS:** mucosa of oral cavity, gonadectomy, hormone replacement therapy.

## ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ NO НА АКТИВНІСТЬ ПОЛ ТА АОС В СЕРЦІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ ДІЇ ТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ

©М. Р. Хара<sup>1</sup>, К. Є. Юрїїв<sup>2</sup>

Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка<sup>1</sup>,  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»<sup>2</sup>,  
м. Тернопіль, Україна

**РЕЗЮМЕ.** В досліджах на статевозрілих щурах вивчено вплив модуляторів активності системи оксиду азоту на розвиток некротичного процесу в серці залежно від статі. В міокарді шлуночків та крові визначали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази та церулоплазмину) на 1 та 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Встановлено, що розвиток некротичного процесу викликав нагромадження первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення у міокарді шлуночків та крові тварин обох статей, інтенсивність якого зменшувалася при попередньому застосуванні прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну та посилювалася за застосування неселективного блокатора синтаз оксиду азоту L-NAME. Суттєвіші мембраноруйнівні процеси в міокарді тварин на тлі блокатора синтаз оксиду азоту викликали компенсаторне збільшення активності супероксиддисмутази та каталази. Чутливішими до ефектів L-аргініну та L-NAME виявилися самці. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** некроз міокарда, стать, оксид азоту, ПОЛ, АОС.

**Вступ.** Сьогодні в більшості країн світу гостро стоїть питання профілактики серцево-судинних захворювань, які займають провідне місце серед найпоширеніших хвороб людства. Важливе місце у їх патогенезі належить порушенню балансу між активністю прооксидантних процесів та антиоксидантним захистом клітин з наступними розвитком окисного стресу [1, 12, 14]. Встановлено, що окисні реакції супроводжуються утворенням токсичних метаболітів, в тому числі продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які за фізіологічних умов нейтралізуються багатокомпонентною антиоксидантною системою (АОС). Надмірна активація ПОЛ призводить до пригнічення процесів тканинного дихання та некрозу клітин, гальмування проліферації та регенерації. До регуляторів таких змін належить оксид азоту (NO), який не лише діє як скавенджер кисневих радикалів, але й може посилювати ефекти супероксидного радикала. NO синтезується в організмі людини і тварин із L-аргініну за допомогою цитохрому Р-450-подібних гемопротейнів NO-синтаз (NOS). Активація NO-синтази призводить до гіперпродукції оксиду азоту, надлишковий рівень якого може проявляти пошкоджувальну дію на клітини. За даними літератури NO може бути агресивним фактором за рахунок своєї здатності при певних умовах пригнічувати циклооксигеназу, посилювати цитотоксичність пероксиду водню, ініціювати апоптоз клітин [1, 12, 13]. До переліку відомих ефектів NO належить вазодилатація, яку в жіночому організмі пов'язують зі здатністю естрогенів активувати ендотеліальну NO-синтазу [1, 9], що є одним із механізмів кардіопротекції в умовах ішемії в жіночому організмі [1, 14]. З огляду на сказане, доцільним є більш глибоке вивчення ролі системи оксиду азоту в патогенезі некрозу міокарда з урахуванням статі.

**Метою дослідження** було дослідити активність ПОЛ та АОС в міокарді при пошкодженні адреналіном на тлі зміненої активності системи NO залежно від статі.

**Матеріал та методи дослідження.** Усі дослідження провели на 108 білих лабораторних статевозрілих самцях (♂) і самках (♀) щурів (170–210 г), в яких моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) внутрішньом'язовим введенням адреналіну (1 мг/кг). Активність синтезу оксиду азоту змінювали введенням L-аргініну (600 мг/кг) в черевну порожнину за 15 хвилин до відтворення АПМ або L-NAME (NG-Nitro-L-arginine-methyl ester hydrochloride, 25 мг/кг) за аналогічною схемою [11]. Тварин поділили на 3 групи (1 гр. – щури з АПМ без корекції, 2 група – щури з АПМ, що розвивалося на тлі L-аргініну, 3 група – щури з АПМ, що розвивалося на тлі L-NAME) і спостерігали через 1 та 24 год після ін'єкції адреналіну. У міокарді шлуночків (ШЛ) та у сироватці крові визначали вміст дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів [8], ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [3], церулоплазмину (ЦП) [6], активності каталази (КАТ) [11] та супероксиддисмутази (СОД) [16]. Усі експерименти проводили з дотриманням правил біоетики [5]. Отримані результати піддавали статистичній обробці для визначення середнього арифметичного (М), стандартної похибки середнього арифметичного (m), критерію Стьюдента (t). Достовірною вважали відмінність при значенні  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Важлива роль у механізмах деструктивної дії адреналіну належить порушенню балансу про- та антиоксидантних процесів. Оцінка отриманих даних показала, що розвиток АПМ супроводжувався зростанням вмісту ДК і ТК в міокарді ШЛ, що на 24 год експерименту в ♂ становило відповідно 39,3 і 39,1 %, а в ♀ – 32,0 і

32,6 % (табл. 1). При застосуванні прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну концентрація обох метаболітів зменшилася відповідно на 17,3 і 16,7 % у ♂ та на 24,6 і 22,1 % у ♀. В динаміці розвитку АПМ вміст обох метаболітів збільшувався, що на 24 год спостереження у ♂ склало відповідно 36,3 та 36,1 %, а в ♀ – 44,0 та 42,9 %.

У сироватці крові динаміка цих показників була схожою до такої у міокарді ШЛ. На 24 год АПМ концентрація ДК і ТК у ♂ зросла на 55,6 і 55,6 %, а в ♀ – на 49,3 і 49,4 %. При введенні L-аргініну обидва показники достовірно зменшилися у тварин обох статей, зокрема в ♂ на 23,0 і 23,0 %, в ♀ – на 22,3 і 22,2 %, а через добу експерименту зросли в ♂ на 61,8 і 61,8 %, а в ♀ на 61,9 і 60,7 % при відсутності достовірної різниці між тваринами різної статі.

Вміст ТБК-АП у міокарді ШЛ контрольних ♂ був на 20 % більшим, ніж у ♀ (табл. 1). Величина цього показника через 24 год з моменту введення адреналіну зросла в ♂ у 2,8 раза, а у ♀ в 3 рази. Після застосування прекурсора синтезу NO вміст ТБК-АП знизився у ♂ на 24 %, а у ♀ – на 12 % порівняно з показниками 1-ї групи, а через добу експерименту зріс у ♂ на 67 %, а в ♀ – на 65 % порівняно з контролем даної (2-ї) групи.

При дослідженні сироватки крові виявилось, що вміст вторинних продуктів ПОЛ у ♂ був на 14 % більшим, ніж у ♀. Через добу розвитку АПМ даний показник зріс у ♂ на 33 %, а в ♀ – на 37 %. За застосування L-аргініну вміст ТБК-АП лише у крові ♀ був нижчим, ніж у тварин 1-ої групи, на 23 %. На 24 год експерименту аналізований показник у ♂ зріс на 17 %, а в ♀ – на 23 % відносно контролю.

Про активацію АОС в міокарді ШЛ свідчило зростання активності СОД на 1 та 24 год розвитку АПМ в ♂ і ♀, що склало відповідно 1,8 та 2,1 раза (табл. 2). Введення L-аргініну сприяло тому, що активність даного ферменту збільшилася в тварин обох статей, що в ♂ склало 23,4 %, а в ♀ – 23,0 % порівняно з аналогічним показником 1-ї групи. Через добу після введення адреналіну активність СОД була нижчою за порівнюване значення на 28,2 % в ♂ та на 27,9 % – у ♀, незважаючи на активацію ензиму у відповідь на пошкодження міокарда, що через добу експерименту в ♂ склало 15 %, а в ♀ – 13 % і свідчило про реакцію АОС на нагромадження гідроперекисів ліпідів.

Активність каталази в міокарді ШЛ також зростала (табл. 2). На 1 год моделювання АПМ у ♂ це становило 30,8 %, а в ♀ – 30,7 %, а на 24 год – 57,5 та 56,3 % відповідно. Незважаючи на те, що через добу розвитку АПМ на тлі L-аргініну активність цього ферменту зростала (в ♂ – в 1,3, а в ♀ – 1,5 раза), загалом досліджувані значення були достовірно нижчими порівняно з аналогічними у тварин 1-ї групи. У сироватці крові зміни цього показника мали дещо інше спрямування. На початку

некрозоутворення (1 год АПМ) активність КАТ зросла в ♂ на 5 %, а в ♀ – на 6 % у, а через добу експерименту знизилась відповідно на 8 та 7 % порівняно із контролем даної групи.

Концентрація ЦП в сироватці крові контрольних ♂ і ♀ не відрізнялася (табл. 2). Введення адреналіну спричинило зростання показника, що на 24 год експерименту у ♂ склало 36 %, а в ♀ – 41 %. При застосуванні прекурсора NO концентрація ЦП в сироватці крові контрольних тварин даної групи перевищувала аналогічний показник 1-ї групи тварин у ♂ на 19 %, а в ♀ – на 20 %. Через добу експерименту цей показник у ♂ зріс на 9 %, а в ♀ – на 17 % відносно контролю даної групи тварин, але був нижчим за відповідні значення тварин 1-ї групи, зокрема в ♂ – на 13 %, а в ♀ – на 10 %, що свідчило про менше напруження системи антиоксидантного захисту.

Аналогічний аналіз впливу неселективного блокатора синтаз NO L-NAME на функціонування досліджуваних систем показав, що вміст ДК та ТК в міокарді ШЛ був вищим за аналогічні показники інтактних тварин, що в ♂ склало 28,1 та 28,3 %, а в ♀ – 20,0 та 19,5 % відповідно. Через добу експерименту аналізовані значення в ♂ зросли відповідно на 34,3 та 34,4 %, а в ♀ – на 35,7 та 36,3 % порівняно з вихідними даними даної групи і достовірно переважали такі у тварин 1-ї групи, що свідчило про більшу інтенсивність мембраноруйнівних процесів у міокарді за змодельованих умов. У крові концентрація ДК та ТК переважала таку тварин 1-ої групи, що на 24 год АПМ в ♂ склало відповідно 6,4 та 6,5 %, а в ♀ – 23,1 та 23,0 %, що демонструвало більшу чутливість серця самок до такого впливу.

Про негативний вплив L-NAME на досліджувані процеси свідчило й нагромадження ТБК-АП в міокарді ШЛ, що підтверджувалося збільшенням показника в ♂ на 30 %, а в ♀ – на 41 %. На 24 год експерименту концентрація ТБК-АП зросла міокарді ШЛ тварин обох статей відповідно 63,6 та 63,5 % і обидва значення були більшими за показник 1-ї групи тварин на 38,7 та 55,6 % відповідно в ♂ та ♀. У крові вміст даного метаболіту, порівняно з аналогічним показником контрольних тварин у 1-ї групи, також став вищим, в ♂ в 2,5 раза, в ♀ – в 2,8 раза, а на 24 год розвитку АПМ – на 99 та 112 % відповідно.

Застосування блокатора синтаз NO викликало активацію СОД у міокарді ШЛ ♂ на 31,2, а в ♀ – на 31,3 %. Ця тенденція збереглася і при розвитку АПМ. Активність КАТ у міокарді ШЛ на тлі L-NAME була в 1,3 раза вищою, порівняно з групою тварин без корекції активності синтезу NO. Розвиток АПМ викликав зростання активності даного ферменту, що на 24 год склало у ♂ і ♀ відповідно 46,8 та 47,3 %. Варто зазначити, що достовірної різниці

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ в пошкодженому адреналіноміокарді та в сироватці крові тварин різної статі за застосування L-arginine та L-NAME (M±m, n=6)

Група	Стать	Контроль				АПМ 1 год				АПМ 24 год			
		ДК (ум.од.кг)	ТЕК-АП (мкмоль/кг)	ДК (ум.од.кг)	ТЕК-АП (мкмоль/кг)	ДК (ум.од.кг)	ТЕК-АП (мкмоль/кг)	ДК (ум.од.кг)	ТЕК-АП (мкмоль/кг)	ДК (ум.од.кг)	ТЕК-АП (мкмоль/кг)	ДК (ум.од.кг)	ТЕК-АП (мкмоль/кг)
Без корекції (1 група)	♂	0,248±0,011	0,246±0,012	0,317±0,016*	0,316±0,013**	0,294±0,020*	0,407±0,010**	0,406±0,004**	0,491±0,029**	0,347±0,008**	0,344±0,012**	0,412±0,015**	
	♀	0,236±0,011	0,232±0,015	0,297±0,017*	0,295±0,009**	0,279±0,008*	0,347±0,008**	0,344±0,012**	0,412±0,015**				
	♂	0,205±0,024#	0,205±0,004#	0,249±0,017#	0,251±0,014**	0,255±0,014**	0,332±0,005**	0,321±0,002**	0,401±0,012**				
L-arginine (2 група)	♀	0,178±0,012#	0,181±0,008#	0,131±0,004#	0,226±0,005**?	0,240±0,005**	0,318±0,010**	0,317±0,026*	0,349±0,020**				
	♂	0,345±0,004#	0,343±0,005#	0,248±0,013#	0,430±0,010**	0,360±0,016**	0,525±0,002**	0,528±0,004**	0,681±0,017**				
	♀	0,293±0,009#	0,290±0,013#	0,234±0,008#	0,361±0,009**	0,317±0,005**	0,456±0,015**	0,455±0,010**	0,641±0,008**				
Без корекції (3 група)	♂	2,854±0,014	2,852±0,060	2,827±0,190#	4,299±0,054**	4,288±0,046**	5,728±0,226*	6,428±0,090**	4,285±0,127**				
	♀	2,813±0,027	2,810±0,051	2,443±0,106#	4,166±0,062**	4,168±0,093**	5,522±0,153*	5,551±0,033**	5,553±0,047**				
	♂	2,198±0,127#	2,196±0,036#	2,592±0,13#	3,916±0,189**	3,914±0,089**	2,825±0,194#	5,756±0,014**	5,758±0,031**				
L-arginine (2 група)	♀	2,187±0,018#	2,185±0,060#	1,890±0,073#	3,899±0,025**	3,897±0,037**	2,170±0,113#	5,747±0,024**	5,745±0,095**				
	♂	3,709±0,027#	3,711±0,030#	7,013±0,208#	5,192±0,019**	5,193±0,013**	7,998±0,161**	6,837±0,025**	6,839±0,038**				
	♀	3,698±0,020#	3,695±0,055#	6,838±0,147#	5,181±0,013**	5,180±0,016**	7,733±0,102**	6,831±0,018**	6,829±0,015**				

Примітки: 1) \* – достовірна (p<0,05) відмінність в межах статі; 2) # – достовірна відмінність між тваринами різної статі; 3) n – достовірна відмінність відносно показника тварин без корекції.

Таблиця 2. Показники активності АОС в сироватці крові та міокарді шлуночків тварин з адреналіновим пошкодженням міокарда при застосуванні L-arginine та L-NAME (M±m, n=6)

Група	Стать	Контроль				АПМ 1 год				АПМ 24 год			
		СОД (ум.од.кг)	КАТ (мкмоль/кг)	СОД (ум.од.кг)	КАТ (мкмоль/кг)	СОД (ум.од.кг)	КАТ (мкмоль/кг)	СОД (ум.од.кг)	КАТ (мкмоль/кг)	СОД (ум.од.кг)	КАТ (мкмоль/кг)	СОД (ум.од.кг)	КАТ (мкмоль/кг)
Без корекції (1 група)	♂	13,43±1,19	3,04±0,21	23,55±1,94**	4,39±0,08**	28,73±0,97**	7,15±0,02**						
	♀	13,65±1,35	2,87±0,19	24,12±2,21**	4,14±0,06**	28,30±0,97**	6,56±0,15**						
L-arginine (2 група)	♂	17,53±0,63#	3,14±0,14	16,68±0,40#	3,69±0,03**	20,62±0,87**	4,16±0,02**						
	♀	17,80±0,68#	3,09±0,11	17,10±0,35#	3,75±0,15**	20,37±0,53**	4,17±0,01**						
L-NAME (3 група)	♂	19,52±0,44#	3,90±0,02#	33,83±1,68**	6,11±0,01**	41,57±1,31**	7,33±0,05**						
	♀	19,90±0,44#	3,86±0,04#	33,35±1,44**	6,16±0,15**	40,95±0,84**	7,32±0,03**						
Без корекції (1 група)	♂	11,15±0,21	9,35±0,13	14,73±0,38**	7,52±0,16**	17,30±0,25**	7,31±0,10**						
	♀	10,56±0,37	9,35±0,16	13,27±0,31**	7,45±0,16**	17,94±0,33**	7,20±0,06**						
L-arginine (2 група)	♂	13,68±0,25#	9,56±0,17#	13,96±0,22#	10,08±0,15**	15,00±0,42**	8,80±0,15**						
	♀	13,40±0,49#	9,41±0,07#	12,62±0,20#	9,99±0,14**	16,19±0,37**	8,79±0,13**						
L-NAME (3 група)	♂	15,15±0,07#	8,78±0,15#	16,75±0,12**	7,37±0,16**	18,91±0,16**	7,97±0,16**						
	♀	16,79±0,12#	8,78±0,15#	16,96±0,28#	7,38±0,16**	18,36±0,09**	7,96±0,18**						

Примітки: 1) \* – достовірна (p<0,05) відмінність в межах статі; 2) # – достовірна відмінність між тваринами різної статі; 3) n – достовірна відмінність відносно показника тварин без корекції.

між тваринами різної статі за змодельованих умов не було.

Вміст ЦП в крові тварин після введення L-NAME зріс відносно аналогічного показника контролю 1-ї групи, що в ♂ склало 26 %, а в ♀ – 37 %. Розвиток АПМ викликав нагромадження ЦП. До того ж значення даного показника було достовірно більшим, ніж у тварин, яким даний середник не вводили. Останнє може бути свідченням активації системи антиоксидантного захисту у відповідь на більш інтенсивне накопичення продуктів ПОЛ, що підтверджувалося високими показниками активності СОД та каталази.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бурлака А. П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик. – К. : Наукова думка, 2006. – 228 с.
2. Владимиров Ю. А. ПОЛ в биологических мембранах // Ю. А. Владимиров, А. И. Арчасков. – М., 1972. – 252 с.
3. Вплив L-аргініну і блокатора синтази оксиду азоту N-нітро-L-аргініну на вміст катехоламінів у крові щурів за умов стресу / Н. М. Кургалюк, Т. М. Мишутіна, Т. В. Семеновська [та ін.] // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 73–76.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
5. Каб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Каб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982 – 311с.
6. Караева Е. Н. Новые аспекты действия эстрогенов / Е. Н. Караева // Экспер. и клин. фарм. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 71–78.
7. Колесова О. Е. ПОЛ и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело – 1984. – № 9. – С. 540–546.
8. Лагодич Т. С. Вплив донаторів оксиду азоту на скоротливу функцію міокарда / Т. С. Лагодич // Фізіол. журнал. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 34–39.

**Висновок.** Прекурсор синтезу оксиду азоту L-аргінін сприяє менш інтенсивному нагромадженню продуктів ПОЛ в міокарді в умовах некротичного його пошкодження. Попереднє блокування синтази оксиду азоту має наслідком більш інтенсивне, ніж без такого впливу, накопичення метаболітів ліпопероксидації та викликає суттєвішу реакцію ферментів антиоксидантного захисту. Чутливішими до таких впливів є самці.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні впливу модуляторів синтезу оксиду азоту на ступінь некротичного пошкодження міокарда залежно від статі.

9. Марков Х. М. L-аргінін – оксид азота в терапії болезней сердца и сосудов / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С 87–95.
10. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.16–19.
11. Хара М. Р. Оксид азоту та серцево-судинна система (огляд літератури) / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Здобутки клін. та експер. мед. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 14–19.
12. Хара М. Р. Особливості ПОЛ АОС у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Медична хімія. – 2010. – № 1. – С. 80–82.
13. Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome C oxidase in rats: cardioprotection by Mito-Q / K. Chandran, D. Aggarwal, R.Q. Migrino [et al.] // Biophys J. – 2009. – Vol. 96, № 4. – P. 1388–1398.
14. Monkada S. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Monkada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109–142.

## THE INFLUENCE OF MODULATORS OF SYNTHESIS NO ON THE ACTIVITY POL AND AOX IN RATS' HEART OF DIFFERENT SEX AT THE ACTION OF TOXIC DOSE OF ADRENALINE

©M. R. Khara, K. Ye. Yuriyiv

*Ternopil National Pedagogical University by V. Hnatiuk,  
SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The effect of modulators of the activity of nitric oxide on development of the necrotic process in the heart is studied in experiments in mature rats according to sex. The content of lipid peroxidation products and activity of antioxidative system (superoxide dismutase, catalase and ceruloplasmin) were determined in ventricular myocardium and blood serum in 1 and 24 h after injection of cardiotoxic dose of adrenaline. Development of necrotic process caused the accumulation of primary and secondary products of lipid peroxidation in the myocardium of ventriculars and blood serum of animals of both sexes. Its intensity decreased at the previous application of precursor of the synthase of nitric oxide L-arginine and increased at the application of nonselective blocker of the synthase of nitric oxide L-NAME. Significant processes of membranes damaging in the myocardium of animals against the background of blocker of the synthase of nitric oxide caused a compensatory increasing of activity of superoxide dismutase and catalase. The males animals were more sensitive to the effects of L-arginine and L-NAME. **KEY WORDS:** myocardium necrosis, SEX, nitrogen oxide, POL, AOX.

## АДАПТАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

©В. І. Черній<sup>1</sup>, А. В. Сидоренко<sup>1,3</sup>, К. В. Назаренко<sup>1</sup>,  
В. С. Костенко<sup>1,2</sup>, А. С. Сверстюк<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

<sup>2</sup>Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об'єднання

<sup>3</sup>Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства

<sup>4</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

**РЕЗЮМЕ.** З метою об'єктивізації клінічної оцінки показників функціонального стану організму вагітних з прееклампсіями (ПЕ) обстежені 122 жінки. Вивчені показники варіабельності серцевого ритму (BCP) у взаємозв'язку з типами центральної гемодинаміки. Також досліджені надповільний потенціал головного мозку – омегапотенціал (ОП), як показник стану центральної ланки регуляції серцевого ритму, і показник нелінійної динаміки BCP –  $\alpha 1$ , як параметр флуктуаційного аналізу з виключеним трендом (DFA – detrended fluctuation analysis). Ця залежність представляє досліджувані параметри як предиктори розвитку ускладнень вагітності і як показники ефективності терапії, що проводиться. В результаті проведеного дослідження комплекс досліджуваних показників об'єднаний в єдину структуру – матрицю адаптації функціональних систем вагітних до гестаційних патологічних чинників.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** прееклампсія, матриця адаптації, варіабельність серцевого ритму, омега-потенціал, Detrended Fluctuation Analysis,  $\alpha 1$ .

**Вступ.** Останнім часом значно розширені уявлення про фізіологію, патофізіологію та фармакологію вагітності як процесу, що перебігає на фоні адаптаційних і дизадаптаційних станів у жінок з супутньою акушерською патологією, зокрема з прееклампсією різного ступеня тяжкості [1]. Проте, існуючі методи оцінки функціонального стану організму вагітних жінок забезпечують дискретну оцінку тяжкості прееклампсії (ПЕ) без комплексної оцінки збалансованості патологічних процесів, що перебігають. В силу тісного взаємозв'язку центрального материнського і плацентарного кровообігу надається велике значення величині серцевого викиду як показника, що визначає перебіг і результат вагітності. У свою чергу серцевий викид визначається ритмом серця (PC) – одним з найбільш важливих гомеостатичних параметрів організму людини. Регуляція PC здійснюється як на місцевому (автоавтоматизм серця), так і на центральному рівні за допомогою керуючих впливів центральної нервової системи (ЦНС), що відображається у постійній мінливості міжсistolічних інтервалів – феномен, відомий як варіабельність серцевого ритму. Разом з тим, поки недостатньо окреслені критерії значимості тих чи інших параметрів кровообігу для гестаційного процесу. Мало вивчені взаємозв'язки центральної регуляції з боку ЦНС з домінуючим типом нейровегетативної регуляції у вагітних жінок. Зазначені питання є актуальними в оцінці ефективності проведеної терапії, прогнозуванні ускладнень і результатів вагітності у вагітних з ПЕ різного ступеня тяжкості.

**Мета роботи:** вивчити адаптаційні особливості організму вагітних з прееклампсією різного

ступеня тяжкості у взаємозв'язку з лінійними і нелінійними показниками BCP, типами центральної материнської гемодинаміки і надповільними потенціалами мозку, а також оцінки ефективності проведеної терапії та прогнозування динаміки гестаційної патології.

**Методи дослідження.** За період 2009–2011 рр. обстежено 122 вагітних жінок з прееклампсією різного ступеня тяжкості, які перебували на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства (ДРЦОМіД) і Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання (ДОКТМО) – основна група. Діагностика ступеня тяжкості прееклампсії здійснювалася на підставі загальноприйнятих критеріїв, регламентованих нормативними документами МОЗ України [Наказ № 676, від 31.12.2004]. У контрольну групу увійшли 20 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які перебували в пологовому відділенні ДОКТМО. Вік вагітних, в середньому, складав (25±4,2) років. Термін вагітності в середньому складав (31±8) тижнів. Всі вагітні основної групи були поділені на 3 групи. До групи 1 увійшли вагітні з прееклампсією легкого ступеня, групу 2 склали вагітні з прееклампсією середнього ступеня тяжкості, група 3 – вагітні з прееклампсією важкого ступеня. З урахуванням проведеної терапії вагітні 2 і 3 груп були поділені на підгрупи А і Б. У підгрупу А увійшли вагітні жінки, яким не проводилося лікування, а підгрупу Б склали вагітні, яким була розпочата інтенсивна терапія супутньої акушерської патології згідно з нормативними документами МОЗ України. Контрольну групу 0 склали 20

вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Залежно від клінічної ситуації дослідження проводились при поступленні, в перші 6 годин від початку лікування і далі в залежності від ефективності терапії. Профілактика розвитку синдрому нижньої порожнистої вени у вагітних під час дослідження здійснювалася за допомогою укладання їх з нахилом на 15° вліво. На першому етапі дослідження реєстрували 10–12 реографічних хвиль (за методикою Кубічек), які за допомогою аналого-цифрового перетворювача (АЦП, частота сканування 1 кГц) передавалися на персональний комп'ютер, у другому стандартному відведенні за допомогою монітора «UTAS 300ML» та апарату «Омега-4» реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) і омега-потенціал (ОП). Проба з навантаженням при дослідженні ОП (через 5 хвилин від початку дослідження) у вагітних здійснювалася за допомогою 10–12 глибоких самостійних вдихів, після чого проводилася тривала реєстрація омега-потенціалу протягом 20 хвилин. Для визначення типу центральної гемодинаміки з оцифрованих реограм після контурного кількісного аналізу розраховували: хвилинний об'єм серця (ХОС), серцевий індекс (СІ), ударний об'єм серця (УОС) і загальний периферійний опір судин (ЗПОС). При СІ менше 3,3 л/хв·м<sup>2</sup> тип центральної гемодинаміки характеризувався як гіпокінетичний і еукінетичний, при СІ більше 3,3 л/хв·м<sup>2</sup> – гіперкінетичний. Надалі еукінетичний тип гемодинаміки вирішено було не вказувати, оскільки для вагітних з фізіологічним перебігом вагітності характерні гіперкінетичні параметри центральної гемодинаміки і тому гемодинамічні параметри еукінетичного типу можуть бути для них недостатніми [2, 4]. Для оцінки ВСР використовувалися статистичні (time domain), амплітудно-частотні (frequency domain) і нелінійно-динамічні (nonlinear dynamical) показники ВСР. Частота ритму серця визначалася автоматично за сигналом ЕКГ. Серед показників time domain враховували середній RR-інтервал і середню різницю між максимальним і мінімальним RR в серії (RR max-min). У число показників frequency domain входили спектральні параметри ВСР (швидке перетворення Фур'є, біспектральне перетворення Фур'є (БПФ)). В якості характеристик нелінійної динаміки використовували параметр  $\alpha_1$  детрентного флуктуаційного аналізу (DFA) [7, 11, 12]. За даними БПФ використовували значення максимальної амплітуди спектральних піків (абсолютні одиниці спектральної щільності потужності, мс<sup>2</sup>/Гц) в частотних діапазонах HF (англ. «high frequency» – високочастотні коливання з довжиною хвилі близько 4 секунд), LF («low frequency» – низькочастотні коливання з 10-секундним періодом коливань) і VLF («very low frequency» – дуже низькочастотний діапазон з близькохвилинними коливаннями рит-

му серця) [6]. Додатково визначали вагосимпатичний індекс (VCI) як відношення LF/HF [3]. Характеристика нейрогуморальної регуляції в організмі вагітних ґрунтувалася на спектральних показниках ВСР за запропонованим алгоритмом А. Н. Флейшмана [6], адаптованим до контингенту вагітних [7, 8]. Даний підхід передбачає встановлення спектрального виду ВСР за прийнятою класифікацією з урахуванням співвідношення амплітуд основних компонентів (HF, LF, VLF) і загальної потужності (енергетики) коливань ритму серця. Оптимальними вважали спектри ВСР, які характеризуються співвідношенням HF/LF з пропорцією амплітуд зазначених компонентів ВСР від 1/5 до 1/25 в одиницях (мс<sup>2</sup>/Гц) на фоні досить вираженого розмаху коливань RR-інтервалу, що становить більше 50 мс. Ваготонічний вид відрізняється домінуючою спектральною потужністю HF-компонента ВСР, з розмахом коливань RR не менше 75 мс. У бародисфункціональному виді переважали 10-секундні коливання (LF-компонент). Для депресивного варіанту II типу характерно відносно переважання HF на фоні загального зниження коливань RR (нижче 50 мс), для депресивного варіанту I типу – поєднання загального зниження спектральної потужності ВСР з більш вираженим зниженням HF-компонента. Нарешті, гіперадаптивний вид ВСР характеризується високоамплітудними коливаннями в VLF-діапазоні. Адаптаційні резерви ЦНС оцінювалися за величиною ОП і характеризувалися рівнем бадьорості: при ОП – (-) 24 мВ – нормальний; при (-) 12 мВ – знижений і при (-) 32 мВ – високий [9, 10].

Всі розрахунки проводили на комп'ютері з використанням стандартного пакету програм «Microsoft Excel». Результати представлені у вигляді  $M \pm \delta$ , де M – середнє арифметичне значення,  $\delta$  – середньоквадратичне відхилення.

**Результати й обговорення.** Патологічні гестаційні впливи викликали велику частоту гіподинамічного типу кровообігу, що спостерігалися в групі вагітних з ПЕ тяжкого ступеня, особливо в підгрупі 3а, пацієнтки якої не отримували адекватної терапії. У той же час, в групі вагітних з прееклампсією легкого ступеня і контрольній групі переважав (85,7 % і 80 % відповідно) гіпердинамічний тип системної геодинаміки – як найбільш фізіологічний, для стану вагітності, що відображає нормальну адаптацію організму жінок при ПЕ легкого ступеня. Узагальнені дані щодо характеристики типу системного кровообігу за Савицьким М. М. у вагітних з прееклампсією різного ступеня тяжкості представлені в таблиці 1.

При вивченні показників ВСР, які відображають умови нейрогуморальної регуляції, отримані наступні результати: оптимальний вид варіабельності ритму серця, в цілому, переважав в групі 1 та



контрольній групі, в деякій мірі в підгрупі 2б і в одному випадку відзначений в підгрупі 2а; бародисфункціональний вид ВРС найбільш часто зустрічався в підгрупі 2б. Депресивний вид ВРС I типу значно частіше зустрічався в підгрупі 3б. У підгрупі 3а переважав гіперадаптивний і ваготонічний тип спектра ВРС. В підгрупах 3б і, особливо, 3а відзначено збільшення числа випадків зі зниженою спектральною потужністю HF-компонента ВРС (депресивний вигляд I типу), що, на наш погляд, відображає найбільш значні порушення вегетативного

балансу. Ознаки депресії високочастотного спектрального компонента ВРС (HF), як правило, асоціюються з клінічними ознаками гіпоергозу, астенії, зменшення або виснаження ресурсів енергетичного метаболізму. У свою чергу, гіпоергоз може супроводжуватися імунодепресією і підвищеним ризиком розвитку хронічної плацентарної недостатності.

Узагальнені дані щодо характеристики розподілу спектральних видів ВРС в досліджених групах вагітних представлені в таблиці 2.

Таблиця 1. Характеристики гемодинамічного профілю в групах вагітних з ПЕ різного ступеня тяжкості, (n=142)

Параметри розподілу	Групи пацієнтів					
	контрольна	легка прееклампсія	середня прееклампсія		тяжка прееклампсія	
Ступінь тяжкості ПЕ			2		3	
Групи дослідження	0	1	2		3	
Кількість в групі, n	20	21(17,2%)	56 (45,9%)		45 (36,9%)	
Підгрупи дослідження			2а	2б	3а	3б
Кількість в підгрупі, n			12	44	18	27
Гіпердинамічний тип	18 (80%)	18(85,7%)	8(66,7%)	36(81,8%)	6(33,3%)	21(75%)
Гіподинамічний тип	2 (20%)	3(14,3%)	4(33,3%)	8(18,2%)	12(66,7%)	6(22,2%)

Таблиця 2. Характеристики розподілу спектральних видів ВРС в групах вагітних з ПЕ різного ступеня тяжкості, (n=142)

Спектр ВРС	Групи пацієнтів					
	контрольна	легка прееклампсія	середня прееклампсія		тяжка прееклампсія	
Ступінь важкості ПЕ			2		3	
Групи дослідження	0	1	2		3	
Кількість в групі, n	20	21(17,2%)	56 (45,9%)		45 (36,9%)	
Підгрупи дослідження			2а	2б	3а	3б
Кількість в підгрупі, n			12	44	18	27
Оптимальний спектр ВРС	17 (85%)	18(85,7%)	1(8,3%)	4(9,1%)	-	-
Бародисфункціональний спектр ВРС	2 (10%)	3(14,3%)	4(33,3%)	28(63,6%)	3(16,7%)	6(22,2%)
Ваготонічний спектр ВРС	1 (5%)	-	6(50%)	12(27,3%)	6(33,3)	10(37,1%)
Депресивний варіант I типу	-	-	-	-	1(5,6%)	-
Депресивний варіант II типу	-	-	1(8,3%)	-	1(5,6%)	9(33,3%)
Гіперадаптивний тип ВРС	-	-	-	-	7(38,9%)	2(7,4%)

Вищевказаний аналіз підтверджує наявність якісно різних умов нейрогуморальної регуляції у вагітних досліджуваних підгруп, які відповідають різним типам центральної гемодинаміки. Збалансований тип регуляції в поєднанні з гіперкінетичним типом центральної гемодинаміки, як і очікувалося, найчастіше зустрічався в групах 0 і 1. Барорецепторна активація частіше поєднувалася з гіпокінетичним типом кровообігу, таке поєднання можна розглядати як фізіологічну реакцію на зниження загального периферійного опору судин. У той же час, в підгрупах 2а, 3а та 3б зазначалося, як уже підкреслювалося вище, в тій чи іншій мірі переважання ваготонічного виду ВРС на фоні гіпокінетичного кровообігу. Як відомо, переважання вагального тону сприяє не тільки підвищенню

скорочувальної діяльності матки, але і збільшенню нейрогенного запального потенціалу в тканинах [5]. Обидва зазначених процеси часто є причиною ускладнень вагітності, пов'язаних з недостатністю матково-плацентарного кровообігу та інфекційно-запальними факторами [6, 7].

Вивчення ВП показало, що у вагітних контрольної групи і групи 1 переважно спостерігався оптимальний рівень бадьорості. У вагітних групи 2 переважно спостерігалися підвищений і знижений рівні бадьорості, причому в підгрупах 2а і 2б переважав підвищений рівень бадьорості ОП. У вагітних групи 3 також переважно спостерігалися підвищений і знижений рівні бадьорості, але при цьому в підгрупах 3а та 3б переважав знижений рівень бадьорості ОП.

Стан показника ОП як індикатора адаптогенної регуляції з боку ЦНС у взаємозв'язку з не- лінійним параметром ВСР  $\alpha 1$  відображено в таблиці 3.

Таблиця 3. Характеристика нейрокардіальних взаємовідношень в групах вагітних з ПЕ різного ступеня тяжкості  $M \pm \delta$ , (n = 142)

Параметри	Групи пацієнтів					
	Контрольна	легка прееклампсія	середня прееклампсія		тяжка прееклампсія	
Ступінь тяжкості ПЕ						
Групи дослідження	Контрольна	1	2		3	
Кількість в групі, (n)	20	21(17,2%)	56 (45,9%)		45 (36,9%)	
Підгрупи дослідження			2а	2б	3а	3б
Кількість в підгрупі, (n)			12	44	18	27
Омега-потенціал:						
Оптимальний рівень бадьорості	18 (90%)	19(91%)	1(8,3%)	11(25%)	-	5(18,5%)
Підвищений рівень бадьорості	2(10%)	2(9%)	8(66,7%)	31(70,5%)	5(27,8%)	6(22,2%)
Знижений рівень бадьорості	-	-	3(25%)	2(4,6%)	13(72,2%)	16(59,3%)
DFA:						
alpha 1	0,59 $\pm$ 0,012	0,62 $\pm$ 0,014	0,73 $\pm$ 0,09	0,68 $\pm$ 0,09	0,78 $\pm$ 0,012	0,76 $\pm$ 0,012

Проведені дослідження показали чіткі реципротні зміни параметра детрентного флуктуаційного аналізу та ОП в групах вагітних з ПЕ різного ступеня тяжкості від збалансованого з нормоадаптацією (Alpha 1 - 0,62 $\pm$ 0,014 і оптимальний ОП) до декомпенсованого функціонального стану з дизадаптацією (Alpha 1 - 0,76 $\pm$ 0,012, знижений рівень бадьорості ОП). Разом з тим, отримані величини показників ВСР і типів гемодинаміки можна розцінювати як усереднення взаємних альтернативних тенденцій між групами вагітних в залежності від ступеня тяжкості ПЕ та ефективності проведеної терапії. Особливо ця тенденція помітна в розподілі типів гемодинаміки – гіперкінетичний тип характерний як для легкого, так і для середнього ступеня тяжкості ПЕ, ваготонічний тип ВСР переважає при середньому і тяжкому ступенях ПЕ, з елементами депресивного і гіперадаптаційного типів ВСР.

У результаті була розроблена матриця адаптації «вагітних до вагітності». В основу матриці покладена теорія функціональних систем академіка Анохіна П. К. [8] і характеристика нейрогуморальної регуляції в організмі вагітних жінок за запропонованим Флейшман А. Н. алгоритмом градацій ВСР, яка нами була доповнена комплексом показників надповільнохвильової активності головного мозку, що характеризують стан ЦНС – омега-потенціалом і фрактальними показниками ВСР, які враховують перехідні, нестационарні та нелінійні процеси в регуляції серцевого ритму (таблиця 4). З метою загальної характеристики функціонального стану організму та оцінки ефективності проведеної терапії вагітність визначена як кінцевий за часом процес з характерними показниками, що знаходяться в певному збалансованому стані.

Баланс забезпечується механізмами адаптації, стан яких відображають досліджувані біофізичні показники вагітних жінок з ПЕ різного ступеня тяжкості. Для інкапсуляції масиву цифрових даних, що реєструються при дослідженні функціонального стану, запропоновані комплексні категорії станів вагітних з прееклампсією різного ступеня тяжкості:

- збалансований функціональний стан з нормоадаптацією і гіперадаптацією.
- компенсований дисбаланс – з гіперадаптацією або гіпоадаптацією.
- декомпенсований дисбаланс – з гіпоадаптацією і дизадаптацією.

Відповідність комплексу досліджуваних даних певним категоріям у запропонованій нами матриці адаптації наведено в таблиці 4.

Моніторинг адаптаційного статусу в масштабі реального часу нелінійної динаміки ВСР в комплексі з оцінкою ОП сприяє об'єктивізації оцінки компенсаторних можливостей функціонального статусу організму вагітних з прееклампсією різного ступеня тяжкості, а також ефективності проведеної консервативної інтенсивної терапії.

**Висновки.** 1. Збалансований функціональний стан у вагітних з ПЕ легкого ступеня характеризується гіперкінетичним типом центральної гемодинаміки, оптимальним спектром ВСР, Alpha 1 – 0,62 $\pm$ 0,014, оптимальним рівнем ОП.

2. Збалансований функціональний стан у вагітних з ПЕ середнього ступеня важкості характеризується гіперкінетичним типом центральної гемодинаміки, з переважанням бародисфункціонального типу ВСР і, рідше, ваготонічного типу спектра ВСР, Alpha 1 – 0,73 $\pm$ 0,09 на фоні підвищеного рівня бадьорості за показниками ОП.

Таблиця 4. Матриця адаптації

Ступінь тяжкості ПЕ	Збалансований функціональний стан		Компенсований дисбаланс		Декомпенсований дисбаланс
	легкий ступінь	середній ступінь	середній ступінь	тяжкий ступінь	тяжкий ступінь
Тип гемодинаміки	нормоадаптація	гіперадаптація	гіпоадаптація	параадаптація	дизадаптація
Тип гемодинаміки	Гіперкінетичний тип кровообігу	Гіперкінетичний тип кровообігу	Гіпокінетичний тип кровообігу (67%) Гіперкінетичний тип кровообігу (33%)	Гіпокінетичний тип кровообігу	Гіпокінетичний тип кровообігу
Тип ВСР	Оптимальний спектр ВСР	Бародисфункціональний ВСР (86%) Ваготонічний спектр ВСР (14%)	Ваготонічний спектр ВСР (64%) Бародисфункціональний ВСР (36%)	Депресивний варіант I (11%), II (17%) Ваготонічний спектр ВСР (72%)	Гіперадаптивний тип ВСР (9%) Ваготонічний спектр ВСР (78%) Депресивний варіант I (13%)
Alpha 1	0,62±0,044	0,68±0,043	0,72±0,031	0,76±0,022	0,78±0,012
Рівень Омга-потенціалу	Оптимальний рівень бадьорості ОП	Підвищений рівень бадьорості ОП	Знижений рівень бадьорості ОП	Знижений рівень бадьорості ОП	Знижений рівень бадьорості ОП

3. Компенсований дисбаланс у вагітних з ПЕ середнього ступеня тяжкості характеризується як гіперкінетичним типом центральної гемодинаміки, так і гіперкінетичним, з переважанням ваготонічного типу спектра ВСР, Alpha 1 – 0,68±0,09 на фоні зниженого рівня бадьорості ОП.

4. Компенсований дисбаланс у вагітних з ПЕ тяжкого ступеня характеризується гіпокінетичним типом центральної гемодинаміки, ваготонічним і депресивними спектрами ВСР Alpha 1 – 0,78±0,012 на фоні зниженого рівня бадьорості ОП.

5. Декомпенсований дисбаланс у вагітних з ПЕ тяжкого ступеня також характеризується гіпокінетичним типом гемодинаміки, але при цьому виявляються гіперадаптивний тип ВСР зі збережен-

ням домінування ваготонічного і ознак депресивного типу (варіант I), а також Alpha 1 – 0,76±0,012 на фоні зниженого рівня бадьорості ОП.

6. У групах з ПЕ середнього та тяжкого ступенів є тенденція до зниження відсотка збалансованого (адаптованого) профілю вегетативної регуляції за даними ВСР матері. Динаміка вегетативного дисбалансу є предиктором ризику ускладнення перебігу ПЕ.

7. Диференціальним критерієм тяжкості розвитку патологічного процесу, що призводить до дострокового розродження, може бути динаміка нелінійного параметра (Alpha 1 детрентного флукуаційного аналізу ВСР матері) на фоні мінливого рівня бадьорості (за рівнем омгапотенціалу).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Торчинов А. М. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве / А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова, Д. Х. Сарахова, Г. Н. Джонбобова // Проблемы и решения (обзор литературы). Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 87–91.

2. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. Л.: Медицина, 1974. – 311 с.

3. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electro-physiology // Circulation. 1996. 93. 1043–1065.

4. Флейшман А. Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А. Н. Флейшман. – Новосибирск: Наука, 1999. – 266 с.

5. Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных: оценка течения и прогнозирование осложненной беременности: метод. пособие для практик. врачей / С. А. Клещеногов, А. Н. Флейшман. – Новокузнецк, 2003. – 40 с.

6. Клещеногов С. А. Нелинейная вариабельность ритма сердца матери в прогнозировании патологических исходов беременности / С. А. Клещеногов, О. И. Каньковска // Вестн. РАМН. – 2009. – № 7. – С. 3–8.

7. Клещеногов С. А. Динамический анализ вариабельности ритма сердца матери в прогнозировании спонтанных преждевременных родов / Мандрова Р. Р., Погорелова Л. И., Клещеногов С. А. // Сибирский медицинский журнал. – Т. 26, №3. – 2011. С. 61–75.

8. Хохлов В. П. Адаптационные и дизадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности / В. П. Хохлов:

Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2007.

9. СМФП в экспресс-оценке толерантности больных к операционному стрессу (методические рекомендации) / Заболотских И. Б., Власов Г. С. // Изд-во Кубанской медицинской академии. – Краснодар, 1994. – 33 с.

10. Заболотских И. Б. Основы гемостазиологии (справочник). / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков. – Краснодар : Изд-во Кубанской медицинской академии. 2002. 200 с.

11. Фрактальный анализ временных рядов / Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Чуприна Е. И. [и др.] В кн. : Применение

математических методов в исследованиях по физиологии человека / Под ред. В. Н. Казакова – серия «Очерки биологической и медицинской информатики». – Донецк : из-во ДонГМУ, 2000. – 84 с.

12. Показатель Херста при оценке variability сердечного ритма / [Лях Ю. Е., Выхованец Ю. Г., Гур'янов В. Г., Черняк А. Н.] // Международная конференция : Компьютерная медицина 2007. – Харьков, 2007. – С. 126–127.

## **ADAPTATION PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL SYSTEMS OF THE PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA OF THE VARYING SEVERITY DEGREE**

**© V. I. Cherniy<sup>1</sup>, A. V. Sydorenko<sup>1,3</sup>, K. V. Nazarenko<sup>1</sup>,  
V. S. Kostenko<sup>1,2</sup>, A. S. Sverstyuk<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Donetsk National Medical University by M. Horkyi*

<sup>2</sup>*Donetsk Regional Clinical Teritorial Medical*

<sup>3</sup>*Donetsk Regional Center of Mother and Child Care*

<sup>4</sup>*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** On purpose of a clinical estimation of indicators of functionally condition of an organism of pregnant women with preeclampsia (PE) are surveyed 122 women. Indicators of variability of a heart rhythm (HRV) in interrelation with types of central haemodynamics are studied. Also there are investigated superslow potential of a brain – omegapotential (OP), as an indicator of a condition of the central link of regulation of a heart rhythm and an indicator of nonlinear dynamics HRV –  $\alpha 1$ , as parameter of the fluctuation analysis with the excluded trend (DFA – detrended fluctuation analysis). Dependence between dynamics of studied indicators and a pregnancy outcome isn't – at positive dynamics against spent therapy term of pregnancy and quantity of independent sorts increased. As a result of the conducted research the complex of investigated indicators is united in uniform structure – a matrix of adaptation of functional systems of pregnant women to gestational pathological factors.

**KEY WORDS:** preeclampsia, matrix of adaptation, heart rate variability, omegapotential, Detrended Fluctuation Analysis,  $\alpha 1$ .

## ПАРАНОЇДНА ШИЗОФРЕНІЯ З КАРДІОЛОГІЧНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ: АСПЕКТИ СИНДРОМОПЛАСТИКИ, ДИНАМІКИ ТА ТЕРАПІЇ

©С. І. Шкробот, О. П. Венгер, О. Є. Смышна, Ю. І. Мисула, Я. М. Несторович

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** На основі клініко-психопатологічного, клініко-динамічного та експериментально-психологічного дослідження 63 пацієнтів, які страждали на параноїдну шизофренію, у 32 з яких мала місце супутня кардіологічна патологія, проаналізовано особливості патопластичного впливу соматичної коморбідності на клінічне оформлення симптоматики параноїдної шизофренії. Досліджено та обґрунтовано патогенетичні механізми, за якими реалізується синдромоутворення параноїдної шизофренії у періоді екзацербачії захворювання та на етапі формування ремісії. Також виділено типи клінічної синдромологічної коморбідності при поєднанні параноїдної шизофренії та серцево-судинної патології. Досліджені дані стали основою для оптимізації психофармакологічного та психотерапевтичного лікування даного контингенту пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** параноїдна форма шизофренії, синдромопластичний вплив, синдромогенез, кардіологічна коморбідність.

**Вступ.** Серед пацієнтів із шизофренією відмічається вищий рівень захворюваності та смертності, порівняно з загальним населенням. У метааналізі 18 міжнародних досліджень, 60 % смертності у пацієнтів, що страждають на шизофренію, спричинені коморбідними соматичними захворюваннями, а саме серцево-судинною патологією [9, 14, 15]. Вплив судинного фону на клінічну картину шизофренії проаналізовано в окремих роботах [6, 10, 13]. Цей вплив зводиться, з одного боку, до структурного спрощення, а потім і до редукції галюцинаторно-маячної симптоматики в міру наростання судинної енцефалопатії, а з іншого боку – до складної трансформації структури дефіцитарних розладів. При дослідженні клінічних характеристик параноїдної шизофренії у пацієнтів з коморбідною артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом автори [10, 15] вказують, що психопатологічні прояви параноїдної шизофренії характеризуються більшою гостротою стану, більшою поширеністю псевдоорганічного варіанта дефіцитарних розладів та вираженістю симптомів тривоги, депресії, нейрокогнітивного дефіциту.

Отже, дослідження клінічних особливостей параноїдної шизофренії, що перебігає з супутньою серцево-судинною патологією, є актуальним з позиції феноменологічного підходу, а також з огляду на потребу оптимізації психофармакотерапії даного контингенту пацієнтів.

**Мета дослідження.** На основі комплексного аналізу клініко-психопатологічних, експериментально-психологічних, клініко-динамічних характеристик пацієнтів дослідити закономірності синдромоутворення при параноїдній формі шизофренії та коморбідній патології серцево-судинної системи, виявити особливості нозо- та соматогенного впливу соматичного захворювання на клінічну симптоматику у пацієнтів з шизофренією. На основі отриманих даних оптимізувати підходи до пси-

хофармакологічного та психотерапевтичного лікування даного контингенту пацієнтів.

**Матеріал і методи дослідження.** Згідно з метою дослідження, на базі Тернопільської обласної клінічної комунальної психоневрологічної лікарні за період 2009–2011 рр. нами було обстежено 63 пацієнти, що лікувалися із діагнозом «Шизофренія, параноїдна форма», з них у 31 пацієнта була ізольована шизофренія та у 32 пацієнтів – поєднана із коморбідною патологією серцево-судинної системи. Нозологічна діагностика базувалась на критеріях МКХ–10. В дослідженні використовувалися методи: клініко-психопатологічний з використанням психометричних шкал PANSS та шкали Гамільтона, експериментально-психологічний (піктограми за Херсонським, опитувальник «SF-36 Health Status Survey»).

**Результати й обговорення.** Пацієнтів було поділено на дві групи. Перша група – контрольна, складалась з 31 пацієнта з ізольованими діагнозом шизофренії без соматичної коморбідності. Друга група – 32 пацієнти з параноїдною шизофренією та кардіологічною коморбідністю, з них 16 чоловіків, 16 жінок, середній вік пацієнтів 40,56 року. Середня тривалість захворювання на шизофренію – 14,58 року.

При дослідженні за шкалою оцінки позитивних та негативних симптомів шизофренії PANNS виявлено, що у періоді загострення у пацієнтів першої групи відмічалась більша (34,41 бала), порівняно з контрольною групою (30,5 бала), оцінка за підшкалою позитивної симптоматики, при майже однакових значеннях за підшкалами негативної симптоматики та загально-психопатологічних симптомів. Загальна оцінка за шкалою PANNS у періоді загострення була нижчою, порівняно з контрольною групою (122,8 бала – загальна оцінка у пацієнтів контрольної групи, 107,58 бала – у пацієнтів з супутньою кардіологічною патологією (табл. 1)).

Таблиця 1. Порівняльні результати обстеження пацієнтів за шкалою PANNS

	Фаза загострення		Фаза затухаючого загострення (становлення ремісії)	
	контрольна група, n-31	пацієнти з кардіологічною патологією, n-32	контрольна група, n-31	пацієнти з кардіологічною патологією, n-32
Позитивні симптоми	30,5	34,41	23,65	18,29
Негативні симптоми	31,55	30,59	31,2	28,35
Загальні симптоми	58,1	59,12	43,25	50,71
Загальна оцінка	122,8	107,58	105,9	97,35

У періоді формування ремісії виявлено, що оцінка загальних психопатологічних симптомів була вищою у пацієнтів з коморбідними захворюваннями серцево-судинної системи. Також у цих пацієнтів відмічалась краща редукція позитивної психотичної симптоматики (на 22,46 % у пацієнтів контрольної групи, на 46,85 % у пацієнтів з супутньою кардіологічною патологією), що може свідчити про вищу терапевтичну чутливість до антипсихотиків.

В результаті дослідження нами виявлено багатоваріантність коморбідних співвідношень та виділено три типи клінічної кардіологічної коморбідності. Автономний тип характеризувався одночасним співіснуванням завершених патогенетично однорідних психопатологічних синдромів власне ендегенного шизофренічного походження та психогенних (нозогенних) чи соматогенних. При такому типі синдромогенезу клінічну картину параноїдної шизофренії складали класичні нозоспецифічні синдроми ендегенного походження, типологія яких співвідносилась з періодом захворювання. Синергічно-патопластичний тип характеризувався утворенням атипових для шизофренії синдромів, які одночасно містили риси ендегенного, психогенного та (чи) соматогенного походження. Утворення синдромів при даному типі характеризувалися тим, що обов'язкові та провідні симптоми поєднувались з факультативними, які модифікували структуру синдрому і зумовлювали їх атиповість. При даному типі синдромогенезу межі між синдромами були стерті, не виражені, симптоми одного синдрому зумовлювали симптоми іншого, що призводило до формування комплексних багатосимптомних синдромів, які представляли одночасно порушення у різних сферах психіки. Дисоціативно-патопластичний тип синдромогенезу характеризувався утворенням складних комплексних синдромів і за механізмом синергії, а також за механізмом дисоціації всередині синдрому з випаданням характерних його складових. В результаті даного типу синдромоутворення формувалися атипові. Утворені синдроми втрачали нозоспецифіч-

ність і зумовлювали інтрасиндромальний клініко-психопатологічний патоморфоз шизофренії.

У періоді загострення у пацієнтів з кардіологічною коморбідністю переважали синергічно-патопластичний та дисоціативно-патопластичний типи коморбідності, а автономний тип достовірно частіше спостерігався у пацієнтів контрольної групи. На етапі формування ремісії синергічно-патопластичний тип достовірно частіше спостерігався у пацієнтів з супутніми кардіологічними захворюваннями. Отримані дані свідчать про модифікуючий вплив супутньої соматичної патології на клінічне оформлення шизофренічних порушень з тенденцією до формування мікст-синдромів ендегенного та сомато- чи нозогенного походження.

З урахуванням матеріалів власних досліджень і даних, отриманих з літературних джерел, нами сформульовані наступні рекомендації щодо проведення психофармакотерапії параноїдної шизофренії у даних пацієнтів: 1) При використанні нейрореплетиків пріоритетними є монотерапія та призначення малих та середніх терапевтичних доз; 2) Для мінімізації побічних явищ та встановлення індивідуальної переносимості збільшення добової терапевтичної дози препаратів проводиться поступово; 3) Враховувати можливість взаємодії нейрореплетиків з соматотропними препаратами та виникнення явищ «поведінкової токсичності»; 4) Пріоритет надається медикаментам, що не порушують але мають сприятливі соматотропні ефекти; 5) У пацієнтів з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи у фазі екзацербачії шизофренії спостерігалась тенденція до анозогностичної позиції щодо супутньої соматичної патології, що обумовлено вираженою продуктивною психопатологічною симптоматикою у вигляді агресивності, психомоторного збудження, маніакального синдрому, галюцинаторно-параноїдного синдрому, дезорієнтованості. З обережністю слід призначати зипразидол та сертіндол через імовірність виникнення прямих кардіотоксичних ефектів у вигляді подовження інтервалу QT та виникнення пірвотної тахікардії.

**Висновки.** Загострення шизофренії у пацієнтів з супутньою кардіологічною патологією супроводжується вираженою продуктивною психотичною симптоматикою, а також глибшим ураженням когнітивних процесів, в результаті чого спостерігаються менша осмисленість діяльності та виражені поведінкові девіації. На етапі формування ремісії для клініки параноїдної шизофренії з супутньою патологією серцево-судинної системи характерне формування синдромів порушеної ефективності. Модифікуючий вплив кардіологічної патології на

клінічне оформлення шизофренічних порушень полягає у тенденції до формування мікст-синдромів ендogenous та сомато- чи нозогенного походження за механізмами синергії та дисоціації.

**Перспективи подальших досліджень.** У пацієнтів з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи при шизофренії перспективним є продовження вдосконалення методів лікування, віднаходження нових стратегій вирішення проблем хворих на шизофренію для мінімізації побічних явищ та встановлення індивідуальної переносимості.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бурлаков А. В. Психозы послеоперационного периода вмешательства на открытом сердце (аспекты клиники и терапии) [Текст] / А. В. Бурлаков // Психиатрия. – 2005. – № 3. – С. 45–51.
2. Гиндикин В. Я. Справочник. Соматогенные и соматоформные расстройства [Текст] / В. Я. Гиндикин. – М. : Триада -Х, 2000.— 255 с.
3. Дробижев М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) у больных соматической патологией [Текст] / М. Ю. Дробижев : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук. – М., 2000. – 54 с.
4. Ильина Н.А. Шизофренические нозогенные реакции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Аспекты типологии и предикции [Текст] / Н. А. Ильина, А. В. Бурлаков // Психиатрия. – 2005. – № 1. – С. 7–16.
5. Колотилин Г. Ф. Клинико-психопатологический патоморфоз параноидной шизофрении [Текст] / Г. Ф. Колотилин, М. В. Яковлева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 64–66.
6. Круглов Л. С. Оценка результатов многолетней психофармакотерапии в связи с задачами социально-трудовой компенсации при шизофрении с сопутствующей гипертонической болезнью [Текст] // Шизофрения: новые подходы к терапии : Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи) / под общ. ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка. — Харьков, 1995. — Т. 2. — С. 51–52.)
7. Морозова М. А. Динамика связи уровня когнитивного функционирования и психопатологических проявлений у больных параноидной шизофренией в состоянии психоза и при становлении ремиссии [Текст] / М. А. Морозова, В. В. Рубашкина, Т. А. Лепилкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 7. – С. 4–12.
8. Вильянов В. Б. Некоторые современные особенности динамики синдромокинеза у больных параноидной шизофренией [Текст] / В. Б. Вильянов, Б. Д. Цыганков // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 15-19. – Библиогр.: с. 19. – Реферирована. – ISSN 1560–957X.
9. Незнанов Н. Г. Проблема раннего выявления психических расстройств у пациентов общепрактикующих врачей [Текст] / Н. Г. Незнанов и соавт. // Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета. – 2000. – № 3. – С. 169–171.
10. Петрова М. М. Роль артериальной гипертонии в клинике и течении параноидной шизофрении [Текст] / М. М. Петрова, М. А. Березовская // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 5. – С. 7–10.
11. Рачкаускас Г. С. Особенности клинико-психопатологических проявлений современных форм шизофрении [Текст] / Г. С. Рачкаускас // Пробл. екологіч. та медичн. генетики і клініч. імунології : Зб. наук. пр. – Київ; Луганськ; Харків, 2001. – Вип. 6(38). – С. 134–170.
12. Смулевич А. Б. Соматопсихоз (коэнестезиопатические расстройства с явлениями экзистенциального криза) [Электронный ресурс] / А. Б. Смулевич и соавт. // Псих. расстройства в общей медицине. – 2007. – Т. 02, № 2 : Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/8802>
13. Третьяков А. Ю. Артериальная гипертония при шизофрении – модель доброкачественной трансформации соматической патологии [Текст] / А. Ю. Третьяков // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 51–53.
14. Brown S. Причины избыточной смертности при шизофрении (резюме) [Электронный ресурс] / S. Brown // Обзор современной психиатрии, вып.9, 2001 Режим доступа: <http://www.psychosor.org/1998/9/3-4.php>
15. Hennekens C. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia [Текст] / C. Hennekens // J. Clin. Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (suppl. 4) – P. 4–7.

**PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH CARDIOLOGIC COMORBIDITY:  
ASPECTS OF SYNDROMOPLASTIC, DYNAMIC AND THERAPY**

©**S. I. Shkrobot, O. P. Venher, O. Ye. Smashna, Yu. I. Mysula, Ya. M. Nestorovych**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

SUMMARY. The features of pathoplastic influence of somatic comorbidity on clinical representation of symptomatology of paranoid schizophrenia are analysed on the basis of clinical-psychopathological, clinical-dinamic and experimental-psychological research of 63 patients who suffered from paranoid schizophrenia (32 patient had concomitant cardiologic pathology). Patogenetic mechanisms of syndromogenesis of paranoid schizophrenia were investigated in the period of exacerbation of disease and on the stage of forming of remission. The types of clinical syndromological comorbidity are also distinguished. Investigational data became the basis for optimization of psychopharmacologocal and psychotherapeutical treatment of this contingent of patients.

KEY WORDS: paranoid schizophrenia, syndromolastic influence, syndromogenesis, cardiologic comorbidity.



## ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ПІВКУЛЬНИЙ ІНСУЛЬТ

©С. І. Шкробот, М. С. Мисула

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету у 82 хворих, що перенесли ішемічний півкульний інсульт. Аналіз виявлених порушень дозволяє стверджувати, що у даних хворих спостерігається достовірне пригнічення клітинного імунітету з одночасною активацією гуморального імунітету. Різноманітність імунологічних змін залежить від віку, статі пацієнтів, термінів післяінсультного періоду та наявності супутньої патології. З метою раннього виявлення імунологічних змін та для оптимізації патогенетично обґрунтованої терапії цій категорії пацієнтів показано імунологічне обстеження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічний інсульт, імунологічний статус, імуноглобуліни, Т- та В-лімфоцити

**Вступ** Цереброваскулярні захворювання головного мозку є однією з провідних проблем сучасної неврології [5]. Інсульти входять в число найбільш поширених неврологічних хвороб. Про актуальність проблеми гострих порушень мозкового кровообігу свідчить високий рівень розповсюдженості, а також те, що вони все частіше стають причиною інвалідизації та смертності населення [8].

Захворюваність на мозковий інсульт, у середньому, в економічно розвинених країнах становить 200 випадків на 100 тис. населення в рік, в Україні – близько 270 випадків на 100 тис. населення. В українській популяції гостре порушення мозкового кровообігу зустрічається майже втричі частіше, ніж інфаркт міокарда [7].

Дослідження наприкінці ХХ століття значно розширили уявлення про патогенетичні механізми гострих судинних захворювань мозку [4, 15]. Зокрема, доведена певна патогенетична роль нейроспецифічних імунних змін в еволюції інфаркту мозку і відтермінованому формуванні ряду деструктивних змін нервової тканини [2, 6, 10].

В наукових пошуках останніх років було встановлено, що обов'язковими патогенетичними ланками інсульту при артеріальній гіпертензії є імунний дисбаланс та гіперсимпатикотонія, яка в умовах зриву мозкової авторегуляції сприяє формуванню церебрального вазоспазму та погіршенню перфузії тканин мозку [14].

В умовах церебральної ішемії значно збільшується концентрація таких антигенів, як нейронспецифічна енолаза, основний білок мієліну та інші, порушується прохідність глімфобар'єру. Доведено, що відразу після інсульту антигени ЦНС можна виявити в тканині шийних лімфовузлів. Антигени ЦНС та лімфоцити сприяють розвитку автоімунної відповіді у післяінсультному періоді [12].

Відтерміноване пошкодження тканини мозку після фокальної ішемії пов'язане з процесами апоптозу, змінами астро- і мікрогліального клітинного

пулу, локальним запаленням в зоні інфаркту, порушенням мікроциркуляції і проникності гематоенцефалічного бар'єру [9, 11]. Ці процеси викликають довготривалі генералізовані зміни нейроімунної системи, патогенетично зв'язані з формуванням трофічної дисфункції тканини мозку і можливості нейронних сіток до модифікації або нейропластичності [16].

Відомим є той факт, що структури гіпоталамуса, гіпокампа, мигдалин, середнього мозку, блакитної ділянки беруть участь у реакції на імуноген [17]. На перебіг запального процесу, дистрофічних та репаративних процесів у мозку впливають порушення в системі імунітету. Так, активовані антигеном Т- і В-лімфоцити проникають через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою молекул адгезії, експресованих на ендотелії судин головного мозку. Імунокомпетентні клітини (макрофаги, Т- і В-лімфоцити, нейтрофіли) взаємодіють з антигенпрезентуючими клітинами мозку (мікроглією, астроглією), які індукують специфічну імунну відповідь [1, 13].

При вивченні стану нейроімунної активації за плазмовим вмістом рівнів медіаторів симпатичної нервової системи, трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  і сироваткових цитокінів у хворих з артеріальною гіпертензією, що перенесли ішемічний інсульт, були встановлені виражені процеси нейроімунної активації, що проявлялись дисбалансом імунних реакцій [3].

Отже, запально-деструктивний процес в центральній нервовій системі супроводжується зміною стану імунної системи, розвитком імунодисбалансу різного ступеня вираженості.

**Мета дослідження.** Вивчення клінічних особливостей та параметрів імунного статусу пацієнтів, які перенесли ішемічний півкульний інсульт. Для досягнення мети ми використовували клініко-неврологічні та лабораторні методи дослідження.

**Матеріал і методи дослідження.** Було проведено обстеження 81 хворого, що перенесли

ішемічний півкульний інсульт. II у правій СМА перенесли 37 (46 %), у лівій СМА – 44 пацієнти (54 %). Серед обстежуваних було 59 осіб чоловічої статі (73 %), та 22 особи жіночої статі (27 %). Пацієнти були віком від 42 до 71 років (середній вік склав  $56 \pm 2,7$  роки). Найчисельнішою була група хворих середнього віку (45 – 59 років) – 48 осіб (56 %), хворих молодого віку (до 45 років) було 8 (10 %), похилого віку (старше 60 років) – 25 (34 %). Вперше церебральний інсульт перенесли 90 % хворих, повторно – 10 %. За тривалістю післяінсультного періоду хворих, що перенесли ІПІ поділили на 4 групи (I – до 6 місяців, II – від 6 до 12, III – 1–3 роки, IV – понад 3 роки). I групу становили 21 (26 %), II – 20 (25 %), III – 26 (32 %), IV – 14 (17 %) пацієнтів. Групу контролю склали 20 здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю з досліджуваними пацієнтами.

Кількість  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{16}$ ,  $CD_{22}$  визначали методом імунофлуоресценції за допомогою набору моноклональних та поліклональних антитіл.

Оцінка гуморальної ланки імунітету проводилася за допомогою визначення концентрації Ig у сироватці (тест Манчіні).

Циркуючі імунокомплекси визначали за методикою Гашкової та співавторів [1986 р.].

**Результати й обговорення.** Нами було проаналізовано зміни імунного статусу шляхом визначення абсолютної кількості Т-лімфоцитів, показників їх регуляторної ланки (Т-хелпери, Т-супресори), рівня В-лімфоцитів, імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (табл. 1, 2). Групу контролю становили 20 здорових осіб аналогічного віку.

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих після перенесеного ішемічного інсульту

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі після перенесеного ІІ (n=81)
Т – загальні ( $CD_3$ ), %	64,621 $\pm$ 4,800	42,463 $\pm$ 4,398*
Т – хелпери ( $CD_4$ ), %	39,213 $\pm$ 3,101	29,429 $\pm$ 3,102*
Т – супресори / кілери ( $CD_8$ ), %	20,310 $\pm$ 2,104	12,964 $\pm$ 2,027*
NK ( $CD_{16}$ ), %	13,211 $\pm$ 1,471	10,810 $\pm$ 1,753*

Примітка: \* – достовірність між показниками контрольної групи і хворими після перенесеного ІІ ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 2. Показники гуморального імунітету у хворих після перенесеного ІПІ

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі після перенесеного ІІ (n=81)
В – лімфоцити ( $CD_{22}$ ), %	9,100 $\pm$ 0,277	11,083 $\pm$ 1,301*
Ig G, г/л	8,180 $\pm$ 0,418	11,302 $\pm$ 1,488*
Ig A, г/л	1,811 $\pm$ 0,183	2,230 $\pm$ 0,725*
Ig M, г/л	1,524 $\pm$ 0,103	2,926 $\pm$ 1,060*
ЦІК, ум.од.	62,561 $\pm$ 1,156	311,000 $\pm$ 177,569*

Примітка: \* – достовірність між показниками контрольної групи і хворими після перенесеного ІІ ( $p < 0,01$ ).

Проаналізувавши показники імунного статусу після перенесеного ІІ ми встановили, що мінімальні показники клітинного імунітету (табл. 1) зафіксовано у пацієнтів, які перенесли інсульт від 6 до 12 місяців тому. Зважаючи на вік хворих, найменші значення даних показників виявлено у віці від 45 років і старше, окрім NK – клітин, рівень яких був найнижчим у хворих до 45 років. Залежно від статі пацієнтів, різниці в показниках клітинного імунітету виявлено не було.

Аналіз рівня В-лімфоцитів (табл. 2) виявив тенденцію до його підвищення у всіх групах, проте, більше вираженого у пацієнтів з тривалістю післяінсультного періоду від 6 до 12 місяців, у молодшої вікової категорії і переважно у осіб чоловічої статі ( $p < 0,01$ ).

При аналізі рівня імуноглобулінів було виявлено наступні закономірності. Імуноглобуліни класу G більш активно реагували (збільшувались) у пацієнтів старшого та похилого віку, а імуноглобу-

ліни класів А та М – у молодшої вікової категорії. Концентрація імуноглобуліну М була дещо вищою у хворих, які перенесли ІІ до 6 місяців та 1–3 роки тому.

Елімінуючу функцію імунної системи оцінювали за показниками циркулюючих імунних комплексів, рівень яких був найбільшим у пацієнтів старшого та похилого віку, у осіб жіночої статі та у терміні після перенесеного інсульту до 6 місяців та 1–3 роки тому.

При аналізі зміни параметрів імунного статусу з урахуванням наявності супутньої патології внутрішніх органів було встановлено достовірне зменшення Т – загальних лімфоцитів та їх субпопуляцій у хворих, які перенесли ІІ та мають супутню патологію, порівняно з контрольною групою та з хворими, які перенесли ішемічний інсульт, але не мають супутньої патології. Показники NK-клітин у хворих обох груп були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчими за контрольні значення, проте практично не відрізня-

лися між собою. Рівень В-лімфоцитів був дещо вищим у групі хворих без супутньої патології. Незначно вищими були значення імуноглобулінів А, М та G за умови наявності супутньої патології, проте ця різниця не мала достовірного характеру. Дані ЦІК були достовірно вищими у хворих з супутньою патологією.

**Висновки.** У хворих, які перенесли ішемічний півкульний інсульт, встановлено достовірне ( $p < 0,01$ ) пригнічення клітинного імунітету з одночасною активацією гуморального імунітету. В результаті проведеного дослідження у хворих після

інсульту встановлено залежність імунологічних змін від віку пацієнтів, статі, термінів післяінсультного періоду а також наявності супутніх захворювань.

З метою раннього виявлення імунологічних змін та для оптимізації патогенетично обґрунтованої терапії цій категорії пацієнтів показане імунологічне обстеження.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Перспективним є дослідження імунологічного статусу у хворих, що перенесли ішемічний півкульний інсульт для удосконалення тактики та створення нових методів лікування.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Нейротропные естественные аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом / В. В. Алферова, А. Б. Гехт, А. Б. Полетаев [и др.] // Ж. неврол. и психиатр. – 2008. – № 1. – С. 56–60.
2. Боголепова А. Н. Проблема нейропластичности в неврологии / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 8. – С. 69–72.
3. Волошина И. Н. Состояние нейроиммунной активации у больных, перенесших ишемический инсульт / И. Н. Волошина // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 8. – С. 22–26.
4. Волошин П. В. Концепція ролі імунонейроендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології / П. В. Волошин, Т. М. Воробйова, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 3 (48). – С. 5–9.
5. Ганнушкина И. В. Патопфизиология нарушений мозгового кровообращения. – В кн.: Очерки ангионеврологии. – М.: Атмосфера. – 2005. – С. 21–39.
6. Гусев Е. И. Участие аутоиммунных реакций в формировании трофической дисфункции и повреждение ткани мозга. – В кн.: Ишемия головного мозга / Гусев Е. И., Скворцова В. И. – М.: Медицина. – 2001. – С. 130–154.
7. Дзяк Л. А. Инсульт у молодых пациентов / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко // Здоров'я України. – 2009. – № 5 (1). – С. 12–15.
8. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Украине / Т. С. Мищенко // Практична ангіоневрологія. – 2009. – № 1/1. – С. 5.
9. Состояние иммунной системы пациентов с ишемическим инсультом при транскраниальной электромагнитной стимуляции / Петров А. М., Столяров И. Д., Огурцов Р. П. [и др.] // Физиол. Чел. – 1999. – Т. 25, № 5. – С. 53–58.
10. Цимбалюк В. І. Порушення цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації / В. І. Цимбалюк, М. С. Бровченко // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 4(48). – С. 141–144.
11. Чернецова Л. Ф. Клинико-иммунологические параллели у больных ишемическим инсультом на этапе ранней реабилитации / Л. Ф. Чернецова, Т. В. Журавель. // Цитокины и воспаление – 2006. – № 3. – С. 35–38.
12. Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes in MS and EAE / M. van Zwam, R. Huizinga, M. J. Melief [et al.] // J. Mol. Med. – 2009.
13. Induction of immunologic tolerance to myelin basic protein prevents central nervous system autoimmunity and improves outcome after stroke / J. M. Gee, A. Kalil, M. Thullbery, K. J. Becker // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1575–1582.
14. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone / E. Hamel // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 100. – P. 1059–1064.
15. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / A. Liesz, E. Suri-Payer, C. Veltkamp [et al.] // Nat. Med. – 2009. Vol. 15. – P. 192–199.
16. Poletaev A. B. Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental and neurological disorders / A. B. Poletaev, S. G. Morozov, B. B. Gnedenko // Autoimmunity Rev. – 2003. Vol. 32. – P. 33–38.
17. Trakhtenberg E. F. "Immunology. Neuroimmune Communication" / E. F. Trakhtenberg, J. L. Goldberg Science (New York, N.Y.) 334.6052 (2011): 47-8. Print.

## **THE PARAMETER PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS OF PATIENTS WHO SUFFERED ISCHEMIC HEMISPHERE STROKE**

**©S. I. Shkrobot, M. S. Mysula**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The indexes of cell and humoral immune reaction of 82 patients who suffered ischemic hemisphere stroke were studied. The obtained results make it possible to confirm that in patients' reaction there is significant suppression of cellular immune and activation of humoral immune activity in the same time. Such immune changes can be related to age, sex and terms of after stroke period or existing pathological processes. The immunological examination is recommended for this category of patients for early investigation of immune changes and for therapy improvement and optimization.

**KEY WORDS:** ischemic stroke, immune status, immunoglobulins, T- and B-lymphocytes.

## **ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ПІД ВПЛИВОМ ЗОРОВИХ НАВАНТАЖЕНЬ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ**

©Н.Б. Бегош

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджувалась зміна біоелектричної активності мозку під впливом роботи за комп'ютером. Обстеження проводили у осіб з різними видами рефракції. Результати досліджень показали, що робота за монітором комп'ютера супроводжується ростом напруження в центральній нервовій системі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мозкова активність, персональний комп'ютер, зорові навантаження, особи молодого віку.

**Вступ.** Як відомо, у операторів персональних комп'ютерів у процесі роботи виникає зорова втома. Її розвиток пов'язаний як з порушенням функції периферійного апарату, так і зі зниженням активності центральних мозкових структур. На погіршення функціонального стану центральної нервової системи при розвитку зорового дискомфорту вказують характерні зміни параметрів зорових викликаних потенціалів, простої зорово-моторної реакції і інших показників, які залежать від рівня і тривалості зорового навантаження [1,2,3]. Питання про взаємозв'язок тривалості зорового навантаження та функціонального стану центральної нервової системи заслуговують особливої уваги, так як комп'ютеризація навчального процесу стає особливим фактором, який має несприятливий вплив на стан організму студентської молоді. У значній мірі це стосується зорового аналізатора, оскільки велика частина потоку інформації поступає саме через цю сенсорну систему. Це супроводжується його напруженою роботою та призводить до формування набутої короткозорості. Оскільки орган зору є частиною ЦНС, як головний компонент чутливої сфери мозку, тому тісний анатомічний і функціональний зв'язок ока і головного мозку викликає взаємообумовлені зміни у функціональних показниках роботи цих систем [4, 5]. В доступній нам літературі ми знайшли поодинокі публікації про функціональні зміни в організмі операторів старшого віку в процесі роботи за комп'ютером. Разом з тим, залишається мало вивченим питання про біоелектричну активність головного мозку у молоді з різними видами рефракції. Враховуючи результати наших попередніх досліджень [6] про зміну зорових функцій в процесі роботи за комп'ютером, актуальним є питання встановлення зв'язків між цими показниками та параметрами нейрофізіологічних механізмів мозкової активності у осіб молодого віку.

**Мета дослідження** – вивчення впливу роботи за комп'ютером, короткотривалого відпочинку та комплексу відновлювальних вправ на характер змін біоелектричних явищ кіркових центрів зору у осіб з еметропічною та міопічною рефракцією.

**Матеріал і методи дослідження.** В обстеженні взяли участь 120 студентів віком 17–19 років, які не мали досвіду користування комп'ютером. З них було сформовано дві групи. У першу групу ввійшло 60 практично здорових осіб молодого віку з еметропічною рефракцією без порушень з боку органа зору. У другу групу – відповідно також 60 студентів з набутою міопією слабого ступеня, без інших хвороб органа зору.

Вивчення біоелектричної активності кори головного мозку проводили з допомогою 16-канального комп'ютерного комплексу «DX-NT» (Харків). Під час дослідження обстежувані знаходились в стані спокійного неспання. Електроди розміщували за загальноприйнятою системою «10-20» в 10 симетричних проекціях лівої і правої півкулі: лобних (Fs, Fd), скроневих (Ts, Td), центральних (Cs, Cd), тім'яних (Ps, Pd), потиличних (Os, Od). Реєстрацію здійснювали монополярно у наступних експериментальних умовах: 1) стан функціонального спокою (стандартні умови) при закритих очах (фоновна ЕЕГ), 2) проба з відкриванням очей (тестування реакції ЕЕГ-активації).

Вивчення електричної активності головного мозку ЕЕГ як показника його функціонального стану проводилось до та після одно- та двогодинного зорового навантаження, через п'ятнадцять хвилин відпочинку (протягом якого пропонувалось спокійно сидіти в розслабленому стані із закритими очима) та після комплексу відновлювальних вправ. Для аналізу обрали величину амплітуди альфа- і бета-ритмів в потиличних відведеннях. Отримані результати статистично оцінювали з використанням t-критерію Стюдента.

**Результати й обговорення** У результаті проведених досліджень встановлено, що у стані функціонального спокою альфа-активність електроенцефалограми була більше виражена у всіх відведеннях, ніж бета-активність, незалежно від виду рефракції. Реєстрація ЕЕГ на початку обстеження показала, що середні показники амплітуди альфаритму в правій півкулі були трохи нижчими, ніж в лівій. Це може бути свідченням особливостей вищої нервової діяльності [7]. Встановлено, що фонові

ЕЕГ до зорового навантаження відповідають віковим нормам і статистично не відрізняються ( $p > 0,05$ ) між обстеженими з еметропією та міопією.

Робота за монітором комп'ютера супроводжувалась змінами інтенсивності електрогенезу мозку у першій та другій групах студентів. Частота альфа-і бета-ритмів не змінювалась, проте проведений

аналіз їх інтенсивності виявив ряд загальних та специфічних ЕЕГ-патернів.

Зокрема, в умовах реєстрації при закритих очах зразу після зорового навантаження потужність альфа-ритму у потиличних ділянках суттєво знижується (рис. 1).

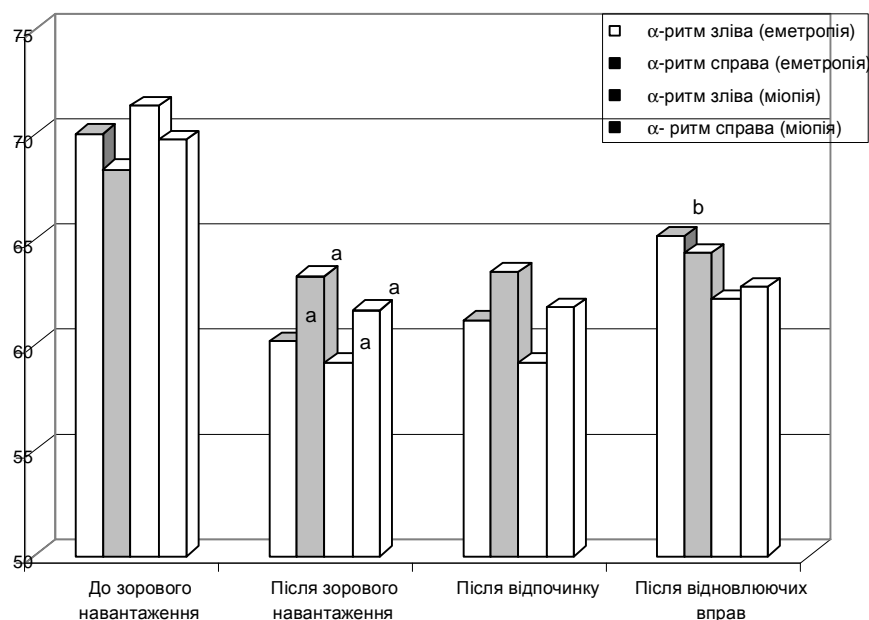


Рис.1. Середні значення амплітуди α-риму ЕЕГ в умовах реєстрації при закритих очах, мкВ.

Примітка: а – вірогідність наведених даних для обстежених з еметропією та міопією у порівнянні з показниками до зорового навантаження; б – вірогідність наведених даних для обстежених з еметропією та міопією у порівнянні з показниками після зорового навантаження.

Так, у осіб з еметропією суттєве падіння ( $p < 0,05$ ) відмічено в лівих потиличних ділянках на 14,4 % проти 7,5 % в правих після одногодинного зорового навантаження. В той же час, у другій групі осіб відмічено, що потужність альфа-ритму, записаного при фоновій пробі зразу після проведеного зорового навантаження знижується більше, ніж у здорових, відповідно на 17 % ( $p < 0,05$ ) в лівій півкулі та на 11 % ( $p < 0,05$ ) в правій, порівняно з даними на початок обстеження. Збільшення тривалості роботи за комп'ютером до двох годин супроводжувалось подальшим зниженням амплітуди в цьому діапазоні. Таким чином, результати наших досліджень узгоджуються з висновками авторів [8,9] про те, що підвищення рівня функціональної активності головного мозку (напружена увага, інтелектуальні навантаження, хвилювання) супроводжуються зменшенням амплітуди альфа-ритму. Крім того з'ясовано [10], що важливою закономірністю активності правої і лівої півкуль мозку та показників міжпівкульної функціональної асиметрії мозку у працівників операторських професій при наростанні втоми є зниження, в першу чергу, активності лівої півкулі, яке виникає в результаті

інформаційного перевантаження при роботі з високим психоемоційним напруженням. Встановлені нами дані корелюють з висновками вищевказаних авторів. Після дисплейного навантаження в умовах реєстрації при відкритих очах не виявлено суттєвих змін альфа-ритму.

При дослідженні бета-діапазону спостерігалось збільшення його амплітуди при записуванні ЕЕГ одразу після зорового навантаження. При цьому виявлено вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) в інтенсивності цього ритму в умовах реєстрації при відкритих очах у обох групах осіб, порівняно з даними на початку обстеження (рис. 2).

Встановлено, що в обох групах обстежених суттєве ( $p < 0,05$ ) зростання амплітуди бета-ритму в обох півкулях відмічається після різної тривалості зорового навантаження. У осіб з еметропією ці значення були більше виражені в лівих відведених (на 27,5 %), ніж в правих (на 15 %). У студентів з короткозорістю робота за комп'ютером супроводжувалась збільшенням амплітуди досліджуваного діапазону, порівняно з даними практично здорових, ще на 6,3 % в лівій та на 17,8 % в правій півкулі. При збільшенні тривалості роботи за комп'ютером

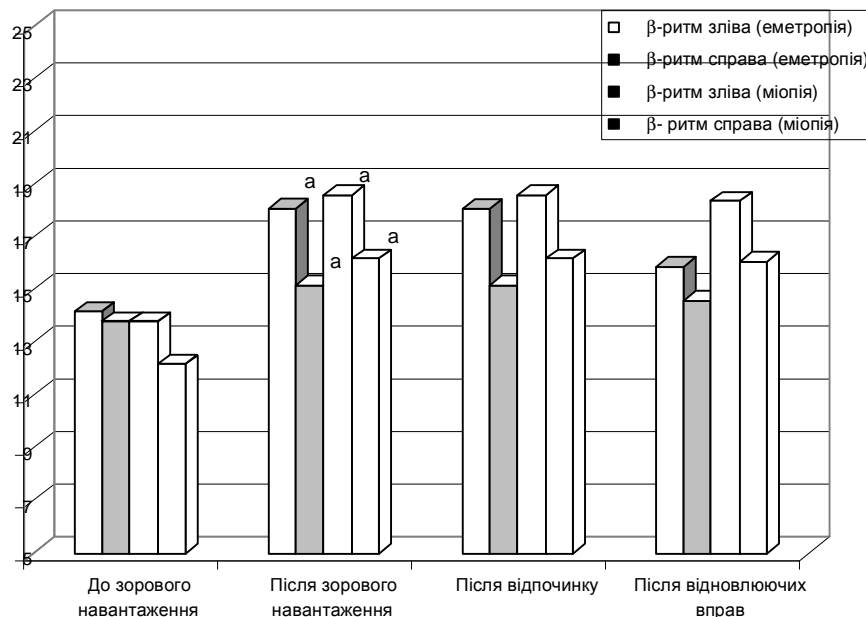


Рис. 2. Середні значення амплітуди β-риму EEG в умовах реєстрації при відкритих очах, мкВ.

Примітка: позначення такі, як на рис. 1.

до двох годин інтенсивність даного ритму залишалася підвищеною у всіх обстежених. Між тим, вірогідних відмінностей у показниках бета-діапазону при реєстрації із закритими очима після зорового навантаження, порівняно з даними на початку обстеження, не виявлено.

Відомо, що монотонність роботи за комп'ютером супроводжується зниженням рівня активації, проте виникає необхідність підтримання певного рівня уваги, необхідної для успішного виконання завдання. З фізіологічної точки зору вирішення цієї ситуації, без сумніву, призводить до росту напруженості в центральній нервовій системі. Доказом правомірності подібного судження є ріст «ритмів напруження» EEG [11]. Встановлено, що бета-активність має відношення до широкого кола когнітивних процесів [12]. У дослідженнях [13] збільшення бета-активності пов'язують з підвищенням рівня психічного напруження організму. Отримані нами дані повністю узгоджуються з висновками авторів.

Таким чином, виявлена перебудова електричної активності мозку під впливом роботи за комп'ютером свідчить про зростання напруженості в центральній нервовій системі. Короткотривалий відпочинок протягом 15 хвилин, проведений після зорових навантажень при реєстрації із закритими та відкритими очима, не впливає на зміну амплітуди ритмів EEG та свідчить про збереження виявлених змін. Суттєвий ріст амплітуди альфа-ритму на 8,3 % ( $p < 0,05$ ) та незначне зниження потужності бета-ритму відмічено у студентів з еметропічною

рефракцією після проведеного комплексу відновлювальних вправ. В осіб з міопією достовірних змін не відмічено. Можливо, це пов'язано з більшим напруженням циліарного м'яза в осіб з короткозорістю, що призводить до більшої активації мезенцефальних структур та необхідності тривалішого часу для відновлення показників до рівня на початку обстеження, порівняно зі здоровими.

Отримані результати свідчать, робота за монітором комп'ютера є несприятливим фактором і викликає небажані зміни нейрофізіологічного статусу, які потребують тривалого відновлювального періоду.

#### Висновки.

Зорові навантаження за монітором комп'ютера протягом однієї та двох годин супроводжуються ростом напруження в ЦНС, яке більше виражене в осіб з міопічною рефракцією. Проведення п'ятнадцятихвилинного відпочинку після зорового навантаження не впливає на зміну ритмів EEG. Комплекс реабілітаційних вправ, направлений на покращення функціонування органа зору, є ефективнішим в осіб еметропією, ніж з короткозорістю.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати доповнюють уявлення про немедикаментозні засоби корекції та їх ефективність при несприятливому впливі роботи за комп'ютером на зоровий аналізатор у осіб з різними рефракціями. У подальшому планується провести дослідження впливу збільшення тривалості зорових навантажень на біоелектричну активність мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Индивидуальные типологические характеристики деятельности оператора во время длительной монотонной работы на компьютере / В. Г. Григорян, А. Р. Агабабян, Н. А. Тароян, А. Н. Аракеян // Журн. высш. нервн. деятельности. им. И. П. Павлова. – 1996. – Т. 46, № 5. – С. 859–865.
2. Герасименко О. І. Гігієнічна діагностика психофізіологічної адаптації підлітків, що навчаються операторським спеціальностям : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.б.н :14.02.01. / О.І. Герасименко. – Київ, 2003. – 19 с.
3. The evaluation of central visual fatigue in computer terminal users by visual evoked potentials / M. Sobieszczanska, E. Salomon, L. Borodulin-Nadzieja [et al.] // Neurol. Neurochir. Pol. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 1369–1375.
4. Шевелев И. А. Временная переработка сигналов в зрительной коре / И. А. Шевелев // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 2. – С. 68–80.
5. Storfer M. Myopia, intelligence and expanding human neocortex: Behavioral influences and evolutionary implications / M. Storfer // International Journal of Neuroscience. – 1999. – 98(3–4): 153–276.
6. Бегош Н. Б. Особливості змін гостроти зору, контрастної чутливості та кольоровідчуття у молодих осіб з еметропічною рефракцією в процесі роботи за персональним комп'ютером / Н. Б. Бегош // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – № 1(14). – С. 33–36.
7. EEG correlates of a paper-and-Pencil test measuring hemisphericity / H. Merckelbach, P. Muris, R. Horselenberg, P. Jong // J. Clin. Psychology. – 1997. – Vol. 57, № 7. – P. 739–744.
8. Беляев В. В. Пространственно-временные отношения суммарной ЭЭГ и альфа-активности затылочных областей / В. В. Беляев, С. А. Туманян // Физиология человека. – 1981. – Т. 7, № 1. – С. 20–24.
9. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): Руководство для врачей / Л. Р. Зенков – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.
10. Овчинников Н. Д. Исследование изменений межполушарной функциональной асимметрии мозга и показателей профессиональной надежности операторов в процессе труда высокой нервно-эмоциональной напряженности / Н. Д. Овчинников // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 2. – С.74–79.
11. Колесов С. А. Физиологическая стоимость операторской работы в режиме ожидания и ее зависимость от личностных свойств человека / С. А. Колесов // Физиология человека. – 1993. – Т. 19, № 2. – С. 91–101.
12. Николаев А. Р. Спектральные характеристики ЭЭГ на первом этапе решения различных пространственных задач / А. Р. Николаев // Психол. журнал. – 1994. – Т.15, №6. – С.100–106.
13. Фарбер Д. А. Электрофизиологические корреляты индивидуальных особенностей умственной работы подростков / Д. А. Фарбер, В. И. Кирпичев // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1985. – Т.35, Вып.4. – С. 649–658.

## CHANGES IN THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN IN YOUNG PEOPLE UNDER VISUAL LOAD AT THE COMPUTER

©N. B. Behosh

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The changes in the bioelectric activity of the brain under the influence of the computer was studied. The examination was conducted in patients with different types of refractive. The research results showed that work at the computer monitor increases the tension in the central nervous system.

**KEY WORDS:** brain activity, personal computer, visual load, young people.

## ДО ПИТАННЯ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ

©В. М. Творко

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

**РЕЗЮМЕ.** У роботі наведено короткий огляд літератури з проблеми вторинного остеопорозу при виразковій хворобі та власні дослідження стану мінеральної щільності кісткової тканини у гастроентерологічних хворих. Зроблено висновок про те, що зменшення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у вигляді остеопоротичного та остеопенічного ураження залежить від лікувальної тактики.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мінеральна щільність кісткової тканини, виразкова хвороба, методи лікування.

**Вступ.** Остеопороз – найпоширеніше захворювання скелета, яке, на думку експертів ВООЗ, займає третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності [4]. Це зумовлено великою частотою і тяжкістю його клінічних ускладнень – переломів шийки стегна, хребців, променевої кістки та ін., які призводять до страждань, інвалідизації [3, 6]. Останнім часом велика увага приділяється вивченню проблеми глюкокортикоїдіндукованого та постменопаузального остеопорозу, тоді як порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) при хронічних захворюваннях внутрішніх органів вивчені недостатньо [1, 2, 5, 7]. Враховуючи, що одним з факторів, котрий потенціює швидкість втрати кісткової маси, є ослаблення абсорбції кальцію, фосфору, вітаміну Д, ми поставили за мету вивчити стан МЩКТ у хворих з найбільш поширеною патологією органів травлення, що часто потребує оперативного лікування, такою як виразкова хвороба.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 49 пацієнтів, які перебували на лікуванні та диспансерному спостереженні у поліклінічному відділенні Тернопільської міської комунальної лікарні № 2. Серед хворих чоловіків було – 32, жінок – 17. Середній вік пацієнтів становив (55,79±9,79) року. Операція проведена з приводу виразки шлунка у 12 випадках, виразки дванадцятипалої кишки у 37 випадках. Тривалість післяопераційного періоду становила від 0,5 року до 5 років. У всіх хворих діагноз верифіковано на підставі клінічних даних, загальноприйнятих лабораторних обстежень, ендоскопічного дослідження. МЩКТ поперекового відділу хребта (ПВХ) вивчали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрії DPX – А виробництва «Lunar corporation» (США). Контролем МЩКТ була реферативна база фірми «Lunar corporation». Стан МЩКТ оцінювали за критеріями ВООЗ у регіоні дослідження L<sub>1</sub> - L<sub>4</sub> [4].

**Результати й обговорення.** Отримані основні антропометричні та денситометричні дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Основні дані антропометричного та денситометричного дослідження обстежених хворих (M±m)

Показник	Загальна група	Жінки (n=17)	Чоловіки (n=32)
Вік, роки	55,79±9,79	53,00±11,84	57,19±8,44
Маса тіла, кг	71,15±8,12	70,61±9,30	71,42±7,64
Зріст, см	166,82±6,94	162,53±4,13*	168,96±6,21
Мінеральна щільність (BMD) в L <sub>1</sub> - L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,09±0,15	1,04±0,19	1,11±0,13
Відсоток від пікової МЩКТ (Young), %	89,98±12,89	87,77±16,37	91,08±10,96
T (Adult), ум. од.	-1,00±1,29	-1,21±1,62	-0,91±1,11
Відсоток від пікової МЩКТ (Age), %	95,38±12,03	93,69±15,41	96,23±10,18
Z (Matched), ум. од.	-0,42±1,11	-0,55±1,37	-0,36±0,98
Вміст мінералів в L <sub>1</sub> - L <sub>4</sub> (BMC), г	64,34±13,80	55,93±12,06	68,54±12,73*

Примітка. \* – достовірна різниця між групами чоловіків і жінок (p<0,05).

Не виявлено достовірної різниці за більшістю основних показників між статевими групами. Відмінність між групами за зростом відображає загальнопопуляційні тенденції, що підтверджується і стосовно вмісту мінералів в хребцях ПВХ, маса яких у чоловіків вища, ніж у жінок [3]. Отримані

дані показали, що у 18 з 49 хворих, яким проводилося хірургічне лікування виразкової хвороби, що складає 36,73 % прооперованих хворих, виявлено зниження кісткової маси за показником T. Це наближається до рівня остеопенії ((-1) – (-2,5)) за рекомендаціями ВООЗ, 1994 р. Аналіз розподілу



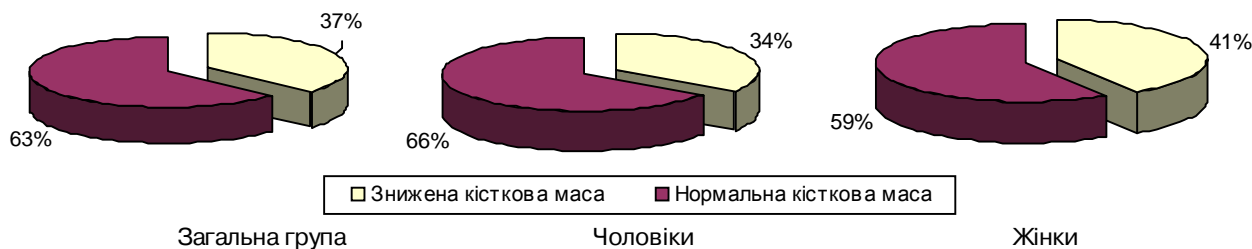


Рис. 1. Розподіл зниженої та нормальної мінеральної щільності кісткової тканини серед прооперованих хворих.

стану кісткової тканини (КТ) залежно від статі дозволив виявити відмінності у статевих групах при оперативному лікуванні виразкової хвороби (рис. 1) і стверджувати, що відсоток розповсюдження низької кісткової маси серед прооперованих хворих більший, ніж загалом серед популяції дорослих в Україні [4]. Відсоток розповсюдження низької кісткової маси серед чоловіків становив 34,38 %, а серед жінок – 41,17 %.

Аналіз якісних та кількісних змін дозволив ще раз переконатись у тому, що операція з приводу виразкової хвороби підвищує ризик розвитку остеопенічного синдрому та вторинного остеопорозу. Встановлено, що найбільші порушення мінерального обміну спостерігаються у жінок, у хворих з ба-

гаторічним стажем, при супутньому хронічному панкреатиті, при стенозуючих, пенетруючих виразках та у похилому віці. Кращі показники МЩКТ відмічались у хворих після органозберігаючих операцій.

**Висновки.** 1. Відсоток зниження кісткової маси у хворих, прооперованих з приводу виразкової хвороби, більший, ніж у дорослій популяції України взагалі і в кожній окремо взятій статевій групі. 2. Частіше зниження МЩКТ спостерігається у прооперованих жінок. 3. Органозберігаючі операції знижують ризик виникнення остеопенії у хворих.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані є перспективою для розробки програм виявлення та ранньої профілактики вторинного остеопорозу при патології органів травлення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Беденюк А. Д. Оцінка стану кісткової тканини після хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4(56). – С. 34–37.
2. Стан кальцієво-фосфорного обміну в пацієнтів з виразковою хворобою / Гошинський В.Б., Боровик І.О., Бабінець Л.С. та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету – 2008. – С. 214–215.
3. Коваленко В. М. Практична настанова / Коваленко В. М., Борткевич О. П. // Остеопороз. 3-тє вид., – К. : МОПІОН, 2010. – С. 608.
4. Поворознюк В. В. Остеопороз і вік // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 59–64.
5. Швед М. І. Мінеральна щільність кісткової тканини

у хворих на гелікобактерзалежний хронічний гастродуоденіт та виразкову хворобу / Швед М. І., Лихацька Г. В., Лихацька Т. В. // Шляхи оптимізації діагностики і лікування патології органів травлення, поєднаної з захворюваннями інших внутрішніх органів, в практиці сімейного лікаря: Матеріали наук.-практ. конф // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 4. – С. 13–14.

6. Dual-energy X-ray absorptiometry for histologic bone section / H. Denissen, J. De Bleeck, C. Klein [et all.] // J. Bone Miner. Res. – 1996. – Vol. 69. – P. 422–425.

7. Peptic ulcer disease and calcium intake as risk factors of osteoporosis in women / A. Sawicki, A. Regula, K. Godwod, A. Debinski // Osteoporos. Int. – 2003. – Vol. 14(12). – P. 983–986.

## THE ISSUE OF SECONDARY OSTEOPOROSIS AT PEPTIC ULCER

©V. M. Tvorko

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** In the work the short review of the literature on a problem of a secondary osteoporosis at a peptic ulcer and own researches of osteal tissue mineral density status in gastroenterologis patients is given. There was made the conclusion that the decrease of mineral density of an osteal tissue of a lumbar department of a backbone as osteoporotic and osteopenic lesion depends on medical tactics.

**KEY WORDS:** mineral density of an osteal tissue, peptic ulcer, methods of treatment.

## **КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРАДІОЛУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ВАРИКОЗНОМУ РОЗШИРЕННІ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК**

©А. М. Григоренко

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

**РЕЗЮМЕ.** В результаті проведеного дослідження показників експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону у жінок з варикозним розширенням вен малого таза встановлено, що як у жінок з ізольованим варикозним розширенням вен малого таза так і у пацієнок з дилатацією тазових вен і супутньою гінекологічною патологією мало місце підвищення рівня експресії рецепторів до естрадіолу та зниження рівня експресії рецепторів до прогестерону, що корелювало з рівнем стероїдних гормонів в плазмі крові.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варикозне розширення вен малого таза, експресія рецепторів до естрадіолу та прогестерону.

**Актуальність проблеми.** За даними літератури, частота варикозно розширених вен малого таза в гінекологічній практиці досить неоднорідна і коливається в межах від 1 до 50 %. З варикозним розширенням вен малого таза в 10–20 % випадків пов'язують синдром тазових болів [Семендяев А.А. с соавт., 2010]. Варикозне розширення вен малого таза може сприяти порушенню гормональної функції яєчників і репродуктивного здоров'я жінок. Розширення вен малого таза може проявлятися як самостійне захворювання – первинний флебостаз, або є ланкою ураження судинної системи в цілому [Орлова О. А., 2003, Семендяева М. А. с соавт., 2011].

Дилатація вен обумовлена анатомо-фізіологічними особливостями кровопостачання органів малого таза. Матково-півхове, міхурове і ректальні сплетення, які анастомозують між собою, несуть кров у внутрішню клубову вену, а також частково зливаються з гілками маткових вен верхньої третини тіла матки, вен круглої і широкої зв'язок матки, – до воріт яєчника, анастомозують з його венами, складаючи гроноподібне сплетення яєчника. Подальший відтік відбувається з декількох гілок яєчничової вени, яка справа, маючи анастомоз з верхньою мезентеріальною веною, впадає в нижню порожнисту вену, а ліворуч анастомозує з нижньою мезентеріальною веною – в ліву ниркову вену. Відтік крові від яєчника здійснюється як через однойменну вену, так і по яєчничовій гілці маткової вени, яка бере участь у формуванні матково-вагінального сплетення [Синельников Р.Д., 1973, Сапин М.Р., 1987]. Особливістю будови вен сплетень (за винятком міхура), що впадають у внутрішню клубову вену, є відсутність клапанів, які є в магістральних венах. Велика роль у підтримці судинного тону належить аферентно-еферентним зв'язкам симпатичної нервової системи, гормонів (зокрема, естрадіолу), вазоактивних речовин, кислотно-лужного балансу. Ймовірно, недостатньо приділено уваги морфологічним особливостям

перебігу варикозної хвороби малого таза, здатності впливу статевих стероїдів запускати каскад реакцій, що у результаті призводять до пошкодження венозної стінки. У свою чергу, зрозумівши, наскільки тонкі механізми розвитку і прогресування варикозної хвороби вен таза, необхідно обирати терапію і проконтролювати її результати на біохімічному і морфологічному рівнях [Мозес В. Г., 2005].

Клінічні та епідеміологічні дані останніх років, які стосуються варикозного розширення вен, свідчать, що статеві стероїди можуть прямо впливати на розвиток захворювання через їх внутрішньоклітинні рецептори, які локалізуються на стінках судин [Langeron P., 2005].

**Метою нашого дослідження**, в рамках вивчення патогенетичних взаємозв'язків виникнення варикозної дилатації тазових венозних колекторів та функціональної і органічної патології жіночої статеві сфери, стало визначення експресії рецепторів до стероїдних гормонів в стінці варикозно розширених гонадних вен.

**Матеріал і методи дослідження.** У 43 жінок з верифікованим за допомогою діагностично-лікувальної лапароскопії діагнозом – варикозне розширення вен малого таза, проводили дослідження показників експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону. Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартизованою методикою з використанням серійних парафінових зрізів товщиною 5 мкм з моноклональними антитілами до рецепторів естрадіолу (Clone SP1) та прогестерону (Clone Pg636) на автостейнері фірми DAKO. Використовували систему візуалізації EnVision FLEX+, High pH (Dako Autostainer Plus), Code K8024. Морфометричне дослідження включало підрахунок клітин за допомогою програми Software DP-SOFT. Використовували позитивні та негативні контролю відповідно до стандартних протоколів. Інтенсивність імуногістохімічної реакції до естрогену та прогестерону в ядрах клітин ендотелію оцінювали методом гістологічного підрахунку H-score за формулою:

$$S = 1a + 2b + 3c, \text{ де}$$

- a – відсоток слабо забарвлених ядер клітин;
- b – відсоток помірно забарвлених ядер клітин;
- c – відсоток сильно забарвлених ядер клітин.

Ступінь вираженості експресії рецепторів естрогену та прогестерону оцінювали за шкалою: 0–10 балів – відсутність експресії, 11–100 – слабка експресія, 101–200 – помірна експресія, 201–300 – виражена експресія. Порівняння даних рівня експресії рецепторів до стероїдних гормонів у обстежених нами жінок проводилося з даними, отриманими при дослідженні рецепторів нормальних тазових вен у 18 померлих жінок репродуктивного віку, які не мали патології статеві сфери.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми «Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

**Результати й обговорення.** Паралельно з дослідженням венозної системи малого таза інтраопераційно проводили оцінку морфофункціонального стану матки та її придатків. У 19 (44,2 %) випадках спостерігали ізольоване розширення вен малого таза, в 5 (11,6 %) – міоматозні вузли з суб-

серозним або субсерозно-інтрамуральним розташуванням, у 9 (20,9 %) пацієток мала місце мультифолікулярна структура яєчників, в 6 (13,9 %) випадках – функціональні кісти яєчників та в 4 (9,4 %) – поєднана патологія матки та її придатків. При аналізі імуногістохімічних реакцій з моноклональними антитілами до рецепторів естрадіолу в стінці варикозно розширених гонадних вен встановлено, що у жінок з ізольованим варикозним розширенням тазових вен спостерігався слабкий рівень експресії рецепторів, а саме (96,5±9,5). В випадках поєднання варикозного розширення вен таза з міомою матки, мультифолікулярними яєчниками та функціональними кістами яєчників діагностувалась помірна експресія рецепторів – (128,6±12,1), (196,9±14,6) та (138,6±16,4) відповідно. При варикозній дилатації вен та поєднаній патології матки та її придатків рівень експресії естрогенових рецепторів був вираженим – (233,1±4,2) відповідно оцінці H-score (табл. 1). При цьому показники рівня експресії рецепторів до естрадіолу у пацієток з варикозним розширенням вен та органічною патологією органів малого таза були статистично вірогідно більшими, ніж у жінок контролю. У пацієток з ізольованим варикозом вен таза показники рівня експресії рецепторів до естрадіолу хоча і були вищими, ніж в групі контролю, але ця різниця не була статистично достовірною.

Таблиця 1. Рівень експресії рецепторів до естрадіолу в стінці варикозно розширеної гонадної вени у прооперованих жінок (n=43)

Група жінок	Експресія рецепторів до естрадіолу
Ізольоване варикозне розширення вен таза без гінекологічної патології (n=19)	96,5±9,5*
Міома матки (n=5)	128,6±12,1 <sup>a</sup>
Мультифолікулярні яєчники (n=9)	196,9±14,6 <sup>a</sup>
Функціональні кісти яєчників (n=6)	138,6±16,4 <sup>a</sup>
Поєднана гінекологічна патологія (n=4)	233,1±4,2 <sup>a</sup>
Контроль (n=18)	77,8±11,6 <sup>a</sup>

Примітки: 1. \* – ізольований варикоз тазових вен/контроль (p>0,05); 2. <sup>a</sup> – варикоз тазових вен та гінекологічна патологія (p<0,05).

Щодо рівня експресії рецепторів до прогестерону в стінці варикозно розширених гонадних вен, то помірна експресія спостерігалась при варикозному розширенні вен малого таза та поєднаній гінекологічній патології – (111,7±4,2), у випадках наявності функціональних кіст яєчників – (137,4±4,3),

мультифолікулярних яєчників – (156,3±16,7) та міоми матки – (167,4±6,5), що було статистично вірогідно менше, ніж у жінок групи контролю – (247,4±7,2). У пацієток з ізольованим варикозом вен таза був виражений рівень експресії рецепторів до прогестерону – 209,8±11,6 (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень експресії рецепторів до прогестерону в стінці варикозно розширеної гонадної вени у прооперованих жінок (n=43)

Група жінок	Експресія рецепторів до естрадіолу
Ізольоване варикозне розширення вен таза без гінекологічної патології (n=19)	209,8±11,6
Міома матки (n=5)	167,4±6,5
Мультифолікулярні яєчники (n=9)	156,3±16,7
Функціональні кісти яєчників (n=6)	137,4±4,3
Поєднана гінекологічна патологія (n=4)	111,7±4,2
Контроль (n=18)	247,4±7,2

Примітки: 1. \* – ізольований варикоз тазових вен/контроль (p>0,05); 2. <sup>a</sup> – варикоз тазових вен та гінекологічна патологія (p<0,05).

При дослідженні кореляційного зв'язку між рівнем естрадіолу ( $37,32 \pm 3,21$  пг/мл) та експресією рецепторів до нього ( $233,1 \pm 4,2$ ) у жінок з варикозним розширенням вен малого таза та поєднаною гінекологічною патологією встановлено сильну пряму кореляцію -  $r = 0,83$  (рис. 1).

При аналізі рівня прогестерону ( $5,23 \pm 2,36$  нг/мл) та експресії прогестеронових рецепторів ( $111,7 \pm 4,2$ ) у жінок з варикозним розширенням вен таза та поєднаною гінекологічною патологією також має місце сильна пряма кореляція -  $r = 0,81$  (рис. 2).

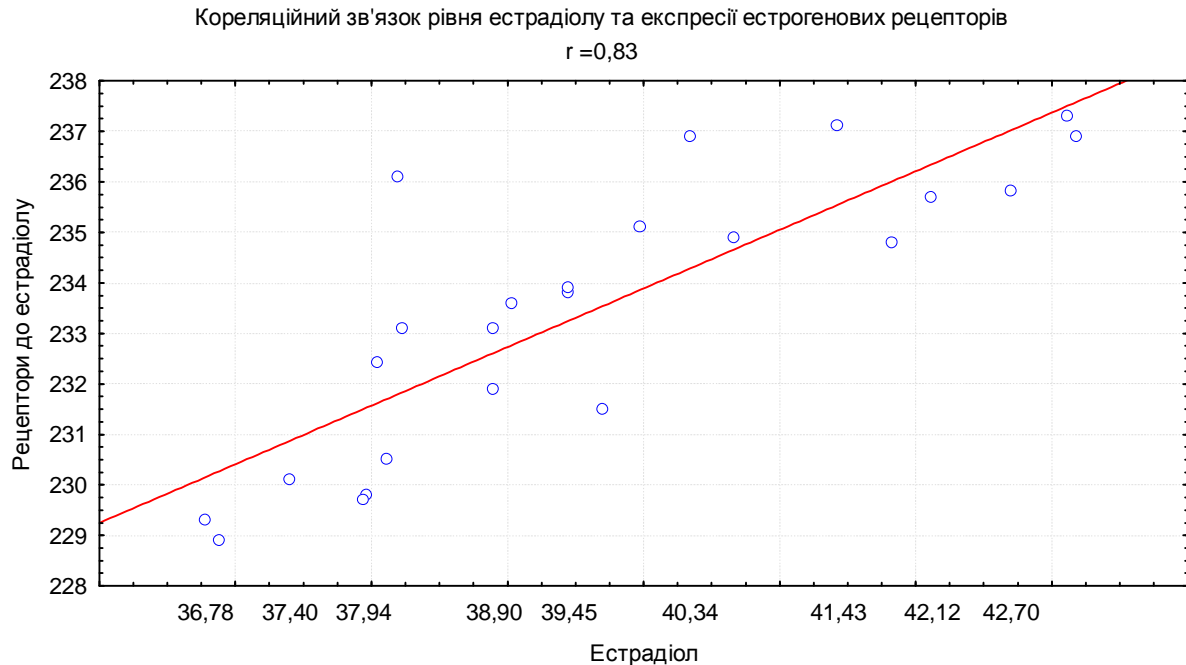


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу та експресією естрадіолових рецепторів.

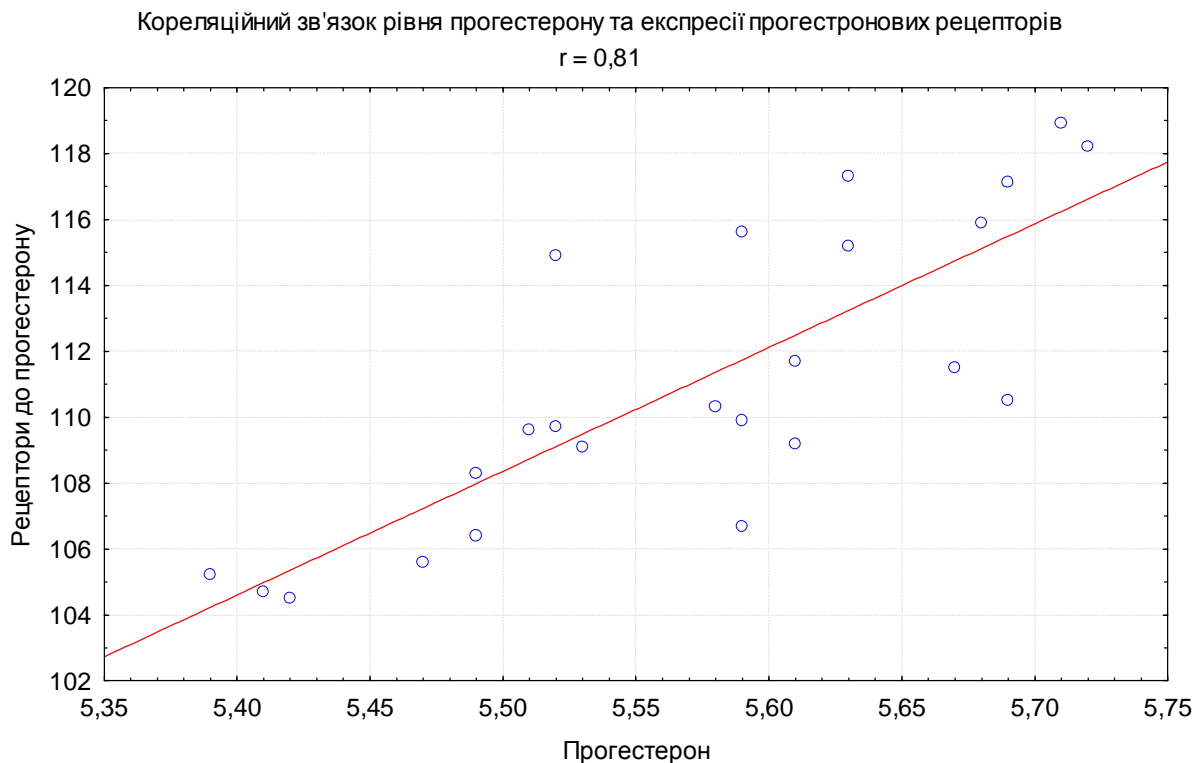


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем естрадіолу та експресією естрадіолових рецепторів.

Отже, в умовах гіперестрадіолемії та гіпопрогестеронемії, яка має місце у жінок з варикозним розширенням вен таза, збільшується кількість рецепторів до естрадіолу в стінці дилатованих тазових вен та знижується рівень експресії прогестеронових рецепторів, в результаті чого естрогени реалізують прямий дилатуючий вплив на судинну стінку за рахунок як безпосередньої взаємодії з своїми рецепторами, так і за рахунок дії на ендотелій судин та структуру колагенових волокон зі збільшення вивільнення біологічно активних речовин, які порушують процеси вазоконстрикції.

**Висновки.** За результатами проведеного дослідження встановлено, що у жінок як з ізольова-

ним варикозним розширенням вен малого таза, так і у пацієток з дилатацією тазових вен і супутньою гінекологічною патологією мало місце підвищення рівня експресії рецепторів до естрадіолу та зниження рівня експресії рецепторів до прогестерону, що корелювало з рівнем стероїдних гормонів в плазмі крові.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Проведене дослідження підтверджує гормональну теорію розвитку варикозної венозної трансформації та припускає ймовірність виникнення або прогресування останньої в умовах порушення гормонального балансу жіночих статевих гормонів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анатомия человека / под ред. М. Р. Сапина. – Т. 2. – М.: Медицина, 1987. – С. 227–235.
2. Возможности лапароскопии у пациенток с варикозной болезнью тазовых вен / М. А. Семендяева, А. А. Семендяев, М. Б. Хамошина, А. И. Гус // Матер. V Международного Конгресса по репродуктивной медицине: Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2011. – С. 195–196.
3. Клинико-лабораторные изменения при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А.А. Семендяев, М.Б. Хамошина, П.М. Самчук и др. // Бюл. Вост.-Сиб. научн. центра РАМН. – 2010. – № 6 (76). – Ч. 2. – С. 60–62.
4. Мозес В. Г. Оптимальный алгоритм диагностики варикозного расширения вен малого таза у женщин с синдромом хронических тазовых болей / В. Г. Мозес // Сибирский консилиум. – Новосибирск, 2005. – № 5 (46). – С. 21–23.
5. Орлова О. А. Система обследования и лечение больных с варикооовариоцеле: дис. канд. мед. наук. – М., 2003. – 131 с.
6. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека. – Т. 2. – М.: Медицина, 1973. – 468 с.
7. Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы / Пер. с франц. // Rhleologie, Annales Vasculaires. – 2005. – № 2. – P. 155–159 (Fr).

## **THE CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF INDICATORS OF RECEPTOR FOR EXPRESSION OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE FOR VARICOSE PELVIC VEINS IN WOMEN**

©А. М. Hryhorenko

*Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

**SUMMARY.** As a wrote result of the conducted reseach of indices of receptors for expression of estradiol and progesterone in women with varicose veins of the pelvis there was determined that both in women with varicose veins of the pelvis and in women with dilatation of pelvis and concominant ginecological pathology there was the increase of estradiol receptor expression and the decrease expression of progesterone receptors that was correlated with the level of steroid hormones in the plasma.

**KEY WORDS:** varicose veins of a small pelvis, receptor for expression of estradiol and progesterone.

## СТАН СУДИННОГО РУСЛА ТА ПАРЕНХИМИ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

©І. В. Пилипко

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** В експерименті на щурах проведено моделювання портальної гіпертензії за оригінальним способом з наступним вивченням особливостей морфофункціональної перебудови судинного русла і паренхіматозних елементів статевих залоз у самців як прояву порушення системної гемодинаміки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** портальна гіпертензія, яєчка, сім'яні канальці, спазм, стеноз.

**Вступ.** В економічно розвинених країнах цироз печінки входить до числа шести основних причин смертності у віці 35–60 років і становить від 14 до 30 на 100000 населення. У світі від цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми, що розвивається на тлі носіння вірусу гепатиту В, щорічно вмирають близько 40 млн. чоловік. Щодо України, то рівень захворювання інфекційними гепатитами у 1997–1999 роках складав 16,7–20,0 на 100 тис. населення. Мільйони носіїв вірусу гепатиту у найближче десятиріччя стануть тяжкими хворими, що обумовить подальше збільшення смертності від патології печінки [Левитан Б. Н., Харченко Н. В.].

Разом з тим відомо, що одним із основних проявів цирозу печінки буває портальна гіпертензія. Портальна гіпертензія (ПГ) – це стан, для якого характерне стійке підвищення тиску у басейні ворітної вени на 25–30 мм рт. ст. і більше (в нормі – 7–10 мм рт. ст.), зумовлене анатомічною або функціональною обструкцією кровотоку у системах ворітної вени, печінкових вен, а також нижньої порожнистої вени [Харченко Н.В., Хухліна О.С.]. Навіть тиск понад 12–20 мм рт. ст. вже може призводити до розширення ворітної вени. Основними клінічними ознаками портальної гіпертензії є варикозне розширення вен стравоходу, шлунка і передньої черевної стінки, стравохідні і шлунково-кишкові кровотечі, спленомегалія, асцит [Кушнір І.Э., Гарбузенко Д.В., Бюроуз Э.]. Також важливим критерієм ПГ є зниження лінійної швидкості ворітного кровотоку до рівня, меншого за 15 см/с, що є характерним, зокрема, для цирозу печінки (ЦП), згідно з даними ряду авторів [Conn H.O., Sherlock S.].

На сьогоднішній день також встановлено, що прогресування портальної гіпертензії при цирозі печінки супроводжується значними порушеннями системної гемодинаміки та розвитком низки тяжких ускладнень – ентеропатії, гепаторенального та гепатопульмонального синдрому, енцефалопатії, які виникають більш, ніж у 90 % хворих на ЦП і сприяють розвитку функціональної недостатності практично всіх органів та нерідко є причиною летального кінця [Волошин О. І., Присяжнюк В. П., Пентюк Н. А.].

Що стосується впливу гемодинамічної перебудови кровоносного русла на морфофункціональний стан зокрема яєчок, то ця проблема має виражений соціальний відтінок, бо за останні роки зростає кількість безплідних шлюбів, при цьому 30–60 % з них зумовлені розладами запліднювальної здатності чоловіка. Нерідко причиною зниження сперматогенної та ендокринної функцій яєчка і є якраз гострі та хронічні розлади кровообігу в ньому [Грицуляк Б. В.]. Тому проблема чоловічого безпліддя є постійно актуальною, що зумовлено високою чутливістю дозріваючих статевих клітин до впливу різних факторів зовнішнього середовища. Особливо чутливі структури яєчка до циркуляторної гіпоксії, яка якраз і має місце за умов портальної гіпертензії.

Водночас, як відомо, до регуляції руху крові, зокрема, по артеріях має відношення в першу чергу тонус гладкої мускулатури їх стінок [Александрин В. В.], а також різноманітні замикальні структури, скорочення і розслаблення яких позначається на пропускній здатності судин [Новиков Ю. В., Яльцев А. В.]. Тому встановлення характеру перебудови та особливостей ремоделювання судин за умов порушення гемоциркуляції є одним із пріоритетних завдань сучасної морфології [Шорманов І. С., Шорманов С. В.].

Проте слід зауважити, що в наявних наукових роботах основна увага приділяється вивченню морфофункціональних змін у органах черевної порожнини при ПГ, не беручи до уваги морфологічні прояви, зокрема судинні зміни та їх динаміку в органах сечостатевої системи, а саме – в яєчках.

**Мета дослідження:** встановити особливості динаміки морфофункціональних змін в паренхімі та кровоносних судинах яєчок щура при експериментальній портальній гіпертензії.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження було проведено на 36 білих статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г, з яких 6 склали контрольну групу. Іншим 30 щурам під кетаміновим знеболюванням моделювали портальну гіпертензію, шляхом звуження ворітної вени, дещо нижче від її біфуркації на 50 % за запропонова-

ним нами способом [Герасимюк, Пилипко, 2011]. З експерименту тварин виводили внутрішньоплевральним введенням великих доз концентровано-го тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

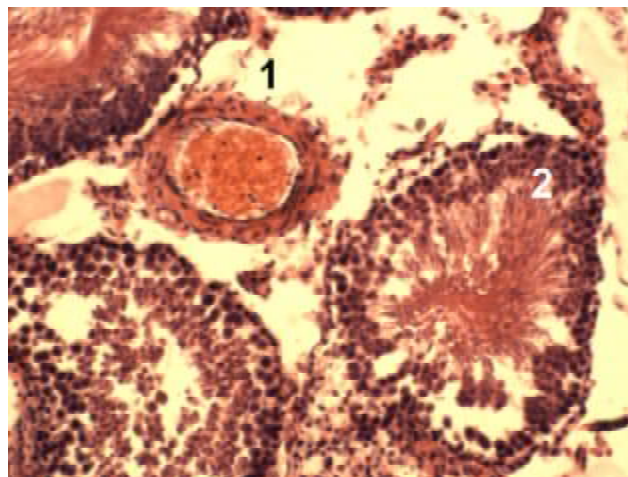
Забір морфологічного матеріалу проводили на 1, 3, 7, 14, 28 доби експерименту. Отримані шматочки з обох яєчок фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксилином та еозином, пікрофуксином за Вейгертом та за Ван-Гізона. Морфометричну оцінку інтраорганних судин здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15Ч. Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вирахування індексу Вогенворта (ІВ) [Автандилов, 1990].

Для морфометричного вивчення внутрішньорганних галузень яєчкові артерії за калібром і топографічним розміщенням були поділені на три групи: артерії білкової оболонки (АБО), середні артерії (СА) та дрібні артерії (ДА). Подібні градації судинних русел ми знаходимо і в інших авторів [Шорманов, 2004].

Отриманий при проведенні морфологічних і функціональних досліджень цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з використанням Microsoft Excel for Windows 98 із визначенням середніх величин та їх стандартних похибок.

**Результати й обговорення.** За умов експериментальної портальної гіпертензії нами були встановлені певні особливості морфологічної перебудови та морфометричних змін внутрішньорганних яєчкових судин. Причому ступінь цих змін залежав від тривалості експерименту. Так, на 1-шу добу моделювання портальної гіпертензії морфологічна перебудова в судинному руслі яєчок проявлялася помірним розширенням та повнокров'ям артерій білкової оболонки з одночасним незначним спазмом артерій дрібного калібру. Щодо артерій більшого калібру, то вони були дещо розтягнутими та виповненими еритроцитами, в судинах середнього розміру, крім наявності в їх просвіті скупчень еритроцитів, інших суттєвих

змін виявити не вдалося (рис. 1). Разом з тим, дрібні артерії мали помітно звужений просвіт за рахунок підвищення тону гладком'язових клітин середньої оболонки та відповідного потовщення стінки. Виявлені структурні зміни розвивалися на тлі досить вираженого венозного повнокров'я і підтверджувалися даними морфометричного дослідження (табл. 1, 2, 3).



Інтраорганна гілка яєчкової артерії, заповнена еритроцитами – 1, сім'яний каналець.

Рис. 1. Гістологічний зріз тканини яєчка щура через 1 добу після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 240.

На 1-шу добу моделювання портальної гіпертензії для артерій білкової оболонки було характерним деяке зменшення товщини медії (ТМ) із одночасним збільшенням внутрішнього діаметра (ВД) на 5 % та відповідним зниженням на 7 % індексу Вогенворта. У той же час індекс Вогенворта для середніх артерій залишався на рівні контрольних величин, а в дрібних артеріях спостерігалось його достовірне збільшення (на 12 % у порівнянні з контролем), що й було першим підтвердженням реакції яєчкових судин на гемодинамічні зрушення. Виявленні судинні зміни за своїм характером свідчать про посилення артеріального притоку по яєчкових артеріях з одночасним зниженням пропускної здатності та посиленням судинного опору

Таблиця 1. Морфометричні показники артерій білкової оболонки яєчка щура при портальній гіпертензії (M±m)

Тривалість спостереження	Артерії білкової оболонки (126–250 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	179,83±2,77	110,16±2,17	34,83±0,35	166,59±2,68
1 доба	184,67±2,05	115,67±1,74	34,50±0,26	154,99±2,48*
3 доби	186,67±1,74	117,83±1,18*	34,42±0,34	150,97±1,33**
7 діб	179,50±1,96	110,17±1,77	34,67±0,15	165,61±2,86
14 діб	176,67±1,25	105,67±1,14	35,50±0,18	179,61±2,48*
28 діб	174,17±1,77	103,17±1,34*	35,50±0,26	185,07±2,04**

Примітки: 1.\* – p < 0,05; 2.\*\* – p < 0,01.

Таблиця 2. Морфометричні показники середніх артерій яєчка щура при портальній гіпертензії (M±m)

Тривалість спостереження	Середні артерії (51–125 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	96,50±2,24	57,83±1,61	19,33±0,35	178,63±3,39
1 доба	96,17±2,35	57,67±1,78	19,25±0,30	178,42±3,98
3 доби	97,17±2,35	58,17±1,61	19,50±0,41	179,24±3,32
7 діб	95,67±1,70	55,50±1,14	20,08±0,34	197,26±3,55*
14 діб	95,17±1,01	56,17±0,48	19,50±0,34	187,14±3,54
28 діб	96,00±1,32	58,17±1,01	18,92±0,27	172,69±3,84

Примітки: 1.\* – p < 0,05; 2.\*\* – p < 0,01.

Таблиця 3. Морфометричні показники дрібних артерій яєчка щура при портальній гіпертензії (M±m)

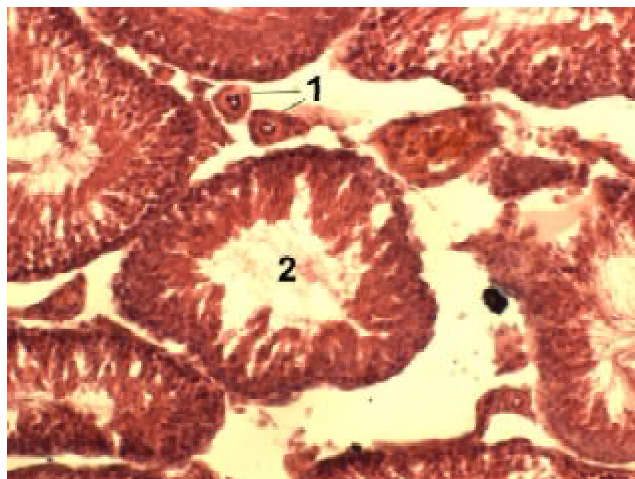
Тривалість спостереження	Дрібні артерії (26–51 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	35,83±1,95	16,67±0,94	9,58±0,53	371,98±8,66
1 доба	34,83±1,80	15,33±0,87	9,75±0,47	416,99±8,64*
3 доби	33,33±1,74	14,33±0,79	9,50±0,48	441,46±9,90**
7 діб	35,00±1,32	15,33±0,61	9,83±0,36	421,74±6,28**
14 діб	35,83±1,38	16,83±0,75	9,50±0,34	355,11±11,70
28 діб	35,50±1,26	17,00±0,63	9,25±0,34	336,76±9,10*

Примітки: 1.\* – p < 0,05; 2.\*\* – p < 0,01.

їх кінцевих гілок, яке може бути захисною реакцією, спрямованою на попередження гідродинамічного перевантаження гемомікроциркуляторного русла. Венозне русло яєчок при цьому також було помітно повнокровним, із одночасним помірним стазом у капілярах. Щодо паренхіматозних елементів яєчок, то просвіт їх сім'яних каналців був заповнений кількома шарами клітин сперматогенного епітелію. Власна ж оболонка сім'яних каналців та структура інших складових яєчка залишалися без істотних змін.

На 3-тю добу експерименту середні за калібром артерії продовжували зберігати свій попередній морфофункціональний стан. Водночас зберігалася і навіть дещо посилювалося звуження просвіту дрібних артерій (рис. 2) з наростанням тону м'язової мускулатури та одночасним набряком судинної стінки, що може в подальшому служити зниженню кровотоку і причиною ішемії тканини яєчок. Приріст індексу Вогенворта в дрібних артеріях на цей час вже складав 19 %. Для артерій білкової оболонки і далі характерним було зменшення цього показника на 9 %, що вказує на подальше розширення просвіту судин та зниження тону їх стінки. Зберігається і помірно венозне повнокров'я з розширенням просвіту вен та стоншенням їх стінок, що разом із численними капіляростазми може бути ще одним підтвердженням сповільнення кровотоку. Сім'яні каналці на цей термін експерименту були виповнені клітинами сперматогенного епітелію з дещо потовщеною власною оболонкою.

Через тиждень експериментальних досліджень морфофункціональна картина продовжува-

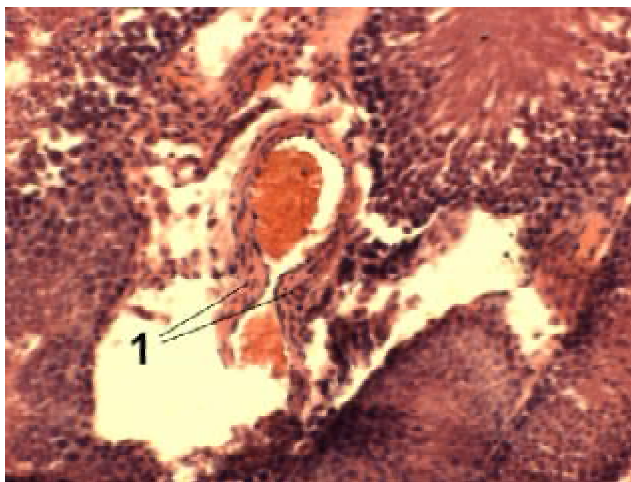


Артерії малого калібру з потовщеними стінками і звуженим просвітом – 1, сім'яний каналець – 2.

Рис. 2. Гістологічний зріз тканини яєчка щура через 3 доби після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 280.

ла змінюватися. До виявлених попередньо змін приєднувалося наростання звуження просвіту середніх артерій з приростом в них ІВ на 10 % за рахунок потовщення середньої оболонки і посилення тону її гладком'язових елементів, на що вказувала виражена складчастість внутрішніх еластичних мембран. Про регуляторні реакції судинного русла свідчило порівняно частіше, ніж у контрольних тварин, виявлення підвищеного тону м'язово-еластичних сфінктерів в устях бокових відгалужень артерій (рис. 3). Для дрібних артерій індекс Вогенворта, порівняно з 3-ю добою експе-





Підвищення тону м'язово-еластичного сфінктера в усій боковій відгалуження внутрішньоорганної гілки яєчкової артерії – 1.

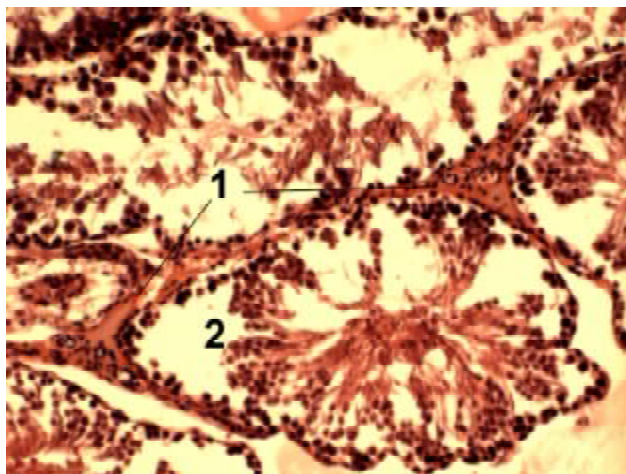
Рис. 3. Гістологічний зріз тканини яєчка щура через 7 днів після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 240$ .

риму, дещо знизився і його приріст становив лише 13 %. Щодо артерій білкової оболонки, то для них характерним було повернення показників ІВ до вихідних значень. Венозне ж повнокров'я і надалі продовжувало посилюватися, з одночасним розширенням зон капіляростазів. Крім того, в сім'яних канальцях на цей термін спостереження виявлялася частина клітин з ознаками каріопікнозу, каріорексису, вакуолізації і гіперхромності цитоплазми, відбувалося злушення клітин в просвіт канальців, виникав набряк їх власної оболонки, що вказує на розвиток дистрофічних змін.

Розширення крупних судин яєчок, характерне для 1 та 3 доби експерименту, на 14 добу змінювалось звуженням просвіту цих судин з деяким потовщенням стінок, на що, знову ж таки, вказує збільшення показника ІВ на 8 % в порівнянні з контролем, а також посилення складчастості аж до гофрованості внутрішніх еластичних мембран. Для середніх артерій було характерним часткове відновлення вихідного стану, на що вказує перевищення ІВ контрольних величин лише на 5 %. Дрібні ж артерії за індексом Вогенворта повністю повернулися до рівня, зафіксованого перед початком експерименту. Значне розширення яєчкових вен з вираженим повнокров'ям та капіляростазом в цей час поєднувалося з помітною гістолімфоцитарною інфільтрацією периваскулярної локалізації. Зберігалися і дистрофічні зміни в сім'яних канальцях, на що вказували каріопікноз, каріорексис, точкові вкраплення в цитоплазмі епітеліоцитів. Власна оболонка сім'яних канальців була нерівномірно потовщена, розшарована і на різну глибину проникала в щілини між клітинами. Частина клітин сперматогенного епітелію відрізнялася явищами

дегенерації та відшаруванням від власної оболонки канальців, місцями була порушена їх цілісність.

На 28 добу експерименту в артеріях білкової оболонки зростання індексу Вогенворта продовжувалося, і він вже достовірно на 11 % перевищував контрольний рівень, що вказує на прогресуюче звуження просвіту і зниження пропускної здатності судин даної градації галузження. В середніх артеріях яєчок ІВ за своїм цифровим значенням був близьким до вихідних даних, а от для дрібних артерій характерним було його достовірне зниження на 9 %, що вказувало на наростаюче розширення просвіту даних судин. Щодо системи венозного дренажу, то тут венозне кровонаповнення судин помітно знижувалося. Водночас периваскулярна поліморфноклітинна інфільтрація зберігалася на рівні попереднього терміну експерименту. Разом з тим, спостерігалось посилення розвитку сполучної тканини, що підтверджувалося виявленням вогнищ периваскулярного фіброзу. Дистрофічні зміни в сім'яних канальцях також помітно наростали (рис. 4). Власна оболонка сім'яних канальців при цьому була потовщена, між самими канальцями були добре виражені прошарки сполучної тканини. Значна гістолімфоцитарна інфільтрація виявлялася в місцях найбільших дистрофічних змін паренхіми і нерідко переходила в фіброblastичну реакцію та склероз інтерстицію. Розростання сполучної тканини спостерігалися разом з атрофією та спустошенням сім'яних канальців яєчок.



Сполучнотканинні прошарки між сім'яними канальцями – 1, дистрофія і злушення сперматогенного епітелію – 2. Рис. 4. Гістологічний зріз тканини яєчка щура через 28 днів після експериментального моделювання портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 240$ .

Результати проведеного дослідження дозволяють прийти до висновку, що при портальній гіпертензії яєчка страждають від суттєвих розладів як центральної, так і обумовленої її станом органної гемодинаміки. Однак, ступінь ушкодження судин і паренхіми яєчок неоднаковий у різні періоди

ди експерименту. Порушення органного яєчкового кровообігу на фоні ПГ спочатку призводить до звуження дрібних артерій та одночасної вазодилатації крупних судин з наступним переходом до поступової вазоконстрикції артерій білкової оболонки та вазодилатації середніх та дрібних артерій, починаючи з 14 доби експерименту. Звуження артерій білкової оболонки починається на 14 та 28 добу експерименту. Розширення середніх артерій починається з 28 доби, а дрібних артерій з 14 доби експериментального спостереження. Така динаміка судинних змін може бути обумовлена тим, що перша хвиля посилення притоку крові до яєчка з одночасним зниженням інтенсивності відтоку від нього за умов портальної гіпертензії викликає адаптаційне зниження пропускної здатності дрібних судин, як прояву відомої вено-артеріальної реакції з одночасним компенсаторним збільшенням ємності судин більшого калібру з метою попередження гемодинамічного перевантаження кровоносного мікроциркуляторного русла. У другій частині експерименту ситуація може дещо вирівнюватися за рахунок розвитку порто-кавальних анастомозів і часткової стабілізації центральної гемодинаміки. Однак повної компенсації не відбувається про що свідчить збереження підвищеного тону в артеріях білкової оболонки. Водночас поряд з цим відбувається гіпоксична вазодилатація артеріол і артерій малого калібру.

В сім'яних каналцях в результаті описаного ремоделювання судинного русла яєчок і розвитку у зв'язку з цим гіпоксії спочатку виникають дистрофічні зміни, які супроводжуються гістіолейкоцитарною інфільтрацією, а потім поступово переходять у фібробласичну перебудову та склероз інтерстицію. Причому розростання сполучної тканини спо-

стерігалися разом з атрофією та спустошенням сім'яних каналців яєчок. Найбільш виражені склеротичні зміни відмічаються на 28-му добу експерименту.

Все це збігається з сучасними уявленнями про вплив гемодинамічних змін на перебудову структурних елементів органів і тканин. На даний час встановлено, що погіршення яєчкового кровообігу внаслідок підвищення тиску в системі ворітної вени призводить до виражених дистрофічних змін в сім'яних каналцях та склерозу інтерстицію. При ПГ були також встановлені значні дистрофічні зміни сім'яних каналців, фібробласична реакція, склероз інтерстицію та його гістіолімфоцитарна інфільтрація.

#### **Висновки.**

1. Портальна гіпертензія викликає зміни центральної гемодинаміки, які приводять до структурно-функціональної перебудови судин чоловічих статевих органів у вигляді висхідної вазоконстрикції і венодилатації, спрямованих на збереження оптимального кровообігу на рівні обмінної ланки судинного русла.

2. Тривала гіпоксія, яка виникає в результаті зниження артеріального притоку, сприяє розвитку дистрофічних і склеротичних процесів у паренхімі і стромі яєчок.

3. При розвитку порто-кавальних анастомозів можливе часткове відновлення кровообігу в чоловічих статевих залозах, однак збереження підвищеного тону судин білкової оболонки сприяє хронізації процесу гіпоксії і може проявити своє негативне значення у віддалені терміни.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Отримані результати можуть бути використані для розробки та оцінки нових методів корекції портальної гіпертензії.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 382 с.  
2. Александрин В. В. Возможности линейной зависимости между напряжением сосудистой стенки и объемом кровотоком на уровне прекоортальных артериол / В. В. Александрин, П. Н. Александров // Бюл. экпер. биол. – 2002. – Т. 133, Вып. 4. – С. 399–401.  
3. Бюрроуз Э. Портальная гипертензия / Э. Бюрроуз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11 – № 4. – С. 74–75.  
4. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевт. арх. – 2007. – № 2. – С. 73–77.  
5. Грицуляк Б. В. Вплив гострої та хронічної механічної травми сім'яників на сперматогенез / Б. В. Грицуляк, В. Б. Грицуляк., І. Й. Івасюк // Галицький лікарський вісник. – 2003. – № 2. – С. 76–79.  
6. Кушнір І. Э. Портальная гипертензия: от патофизиологии к лечению / И. Э. Кушнір // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1. – С. 86–92.

7. Левитан Б. Н. 50-летний опыт клинического изучения цирроза печени / Б. Н. Левитан, А. В. Дедов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 1. – С. 76–79.  
8. Новиков Ю. В. Регуляторные структуры артерий головного мозга и почек при экспериментальной гипотензии / Ю. В. Новиков, А. В. Яльцев // Бюл. экперим. биол. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 219–221.  
9. Пат. 58427 Україна, МПК 2011,01 Пристрій для дозованого звуження судин / Н. І. Герасимюк, І. В. Пилипко, Л. О. Островська; заявник і власник патенту Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 201011700; заявл. 01.10.10; опубл. 11.04.11, Бюл. № 7.  
10. Харченко Н. В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы / Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 50–54.  
11. Хухліна О. С. Портальная гипертензия / О. С. Хухліна // Гастроэнтерология. – 2008. – № 3/1.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення

12. Шорманов И. С. Сосудистая система почек при стенозе легочного ствола с различным уровнем компенсации кровообращения / И. С. Шорманов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 3. – С. 332–335.
13. Шорманов С. В. Полиповидные подушки артериального русла и их роль в регуляции регионального кровообращения / С. В. Шорманов, А. В. Яльцев, И. С. Шорманов и др. // Морфология. – 2007. – Т.131, № 1. – С. 44–49.
14. Conn H. O. Portal hypertension, varices and transjugular intrahepatic portosystemic shunts / H. O. Conn // Clin. Liver Dis. – 2000. – Vol. 4. – № 1. – P. 133–150.
15. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System / S. Sherlock, J. Dooley / Oxford, UK: Blackwell Science, 2002. – 864 p.

## **STATE OF GONADS' VASCULAR CHANNEL AND PARENCHYMA AT SIMULATION PORTAL HYPERTENSION IN RATS**

©**I. V. Pylypko**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** In the experiment on rats there was conducted simulation of portal hypertension by the original method with the following study characteristics of morphofunctional restructuring vascular and parenchymal elements of the gonads in males as a manifestation of systemic hemodynamics violation.

**KEY WORDS:** portal hypertension, testicular, seminiferous tubules, spasm, stenosis.

## ВІДНОВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

©А. О. Голяченко

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

**РЕЗЮМЕ.** В статті узагальнений досвід застосування засобів відновного лікування у хворих з патологією серцево-судинної системи на різних етапах медичної реабілітації.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серцево-судинні захворювання, медична реабілітація.

**Вступ.** Кардіологічні захворювання зумовлюють основні проблеми громадської охорони здоров'я. Вони є основною причиною смертності, захворюваності та інвалідності населення [1, 4, 7, 12]. Останнє десятиліття відзначається епідемічним характером наростання хвороб системи кровообігу [1, 2, 4, 13].

В Україні проводиться комплекс заходів, спрямованих на створення системи реабілітації серцево-судинних хворих як доповнення до системи лікувально-профілактичної допомоги, однак чимало питань потребують подальшого вивчення і вдосконалення на практиці. Це – відпрацювання наступності в організації лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів, вдосконалення структури реабілітаційних відділень і наповнення їх комплексом засобів відновного лікування, впроваджен-

ня сучасних моделей профілактики, лікування і реабілітації хворих з оцінкою соціальної, медичної і економічної ефективності [8, 5, 9, 10, 14].

**Мета дослідження.** Узагальнення досвіду реабілітації серцево-судинних хворих на рівні багатопрофільних лікарень і санаторно-курортних закладів.

**Матеріал і методи дослідження.** Вивчено організацію реабілітації серцево-судинних хворих, яка здійснюється у відповідних відділеннях Тербовлянської ЦРЛ, Микулинецької обласної фізіотерапевтичної лікарні реабілітації та в санаторії «Медобори» Тернопільської області.

**Результати й обговорення.** Загальна захворюваність на хвороби системи кровообігу, згідно з даними нашого дослідження, була такою (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна захворюваність на хвороби системи кровообігу за статтю і віком (2009–2011 рр., ‰)

Стать	Вік	Захворюваність
Чоловіки	0-19	33,8±12,0
	20-39	44,5±12,1
	40-59	435,3±27,8
	60 і старше	1602,5±50,7
	Разом	494,4±15,3
Жінки	0-19	36,1±12,7
	20-39	84,0±14,4
	40-59	726,4±21,9
	60 і старше	1887,0±46,2
	Разом	784,5±10,9
Разом	0-19	35,4±8,7
	20-39	78,6±10,5
	40-59	600,0±18,1
	60 і старше	1784,6±34,7
	Разом	664,3±9,5

Як видно із таблиці 1, загальна захворюваність на хвороби системи кровообігу у жінок була на 58,7 % вищою, порівняно з чоловіками, і ця перевага спостерігалась у всіх вікових групах: відповідно у віці 0–19 р. – на 12,7 %, 20–39 р. – 88,8 %, 40–59 р. – 66,9 % і 60 р. та старше – 17,8 %. З віком поширеність хвороб системи кровообігу стрімко наростала, так що у віці 60 років і старше

вона була у 50,4 раза більшою, порівняно з 0–19 р., особливо стрімко наростала поширеність у віці 40–59 р., коли вона збільшилась у 7,6 раза, порівняно із попереднім віком 20–39 р. У чоловіків, порівняно з жінками, темпи зростання захворюваності на серцево-судинну патологію були дещо повільнішими: у 60 р. і старше порівняно з віком 0–19 р. ріст у чоловіків склав 47,4 раза, у жінок – 52,3 раза.

В таблиці 2 представлена потреба у медичній реабілітації пацієнтів з хворобами системи кровообігу та ступінь її задоволення. 41,3 % пацієнтів з хворобами системи кровообігу потребують медичної реабілітації, але отримують її лише 40,8 % від потреби. У жінок потреба задовольняється дещо більше, порівняно із чоловіками (на 11,1 %). Аналіз задоволення потреби у віковому розрізі вказав, що найбільше вона задовольняється в середньому працездатному віці (40–59 р. – наполовину) і найменше – в похилому віці.

Таблиця 2. Потреба в медичній реабілітації населення з хворобами системи кровообігу в різних статеві-вікових групах та ступінь її задоволення

Стать	Вік	Потреба в медичній реабілітації (на 100 хворих)	Задоволення потреби (на 100 хворих)	Частка задоволених, %
Чоловіки	20-39	28,5±12,5	11,0±8,7	38,5
	40-59	36,0±4,1	19,7±3,4	54,8
	60і ст.	39,7±2,8	13,5±2,0	34,0
	Разом	38,2±2,3	14,6±1,6	38,1
Жінки	20-39	25,6±10,9	11,6±8,0	45,4
	40-59	38,3±2,8	18,5±2,2	48,2
	60і ст.	58,2±1,8	21,6±1,5	37,1
	Разом	44,3±1,5	18,7±1,1	42,2
Разом	20-39	26,7±8,2	11,3±5,9	42,3
	40-59	37,4±2,3	18,9±1,9	50,5
	60і ст.	45,9±1,5	16,6±1,1	36,2
	Разом	41,3±1,3	16,9±0,7	40,8

Найбільш загальними і масовими методами немедикаментозного реабілітаційного впливу при гіпертонічній хворобі (ГХ) та інфаркті міокарда (ІХС) є: санітарна освіта та пропаганда здорового способу життя, заходи, спрямовані на нормалізацію режиму праці, побуту і відпочинку хворих, усунення, по можливості, різних факторів ризику, зокрема, таких як надлишкова вага, гіподинамія, паління, психічна перенапруга, уживання алкоголю, надмірне вживання солі, порушення ліпідного й вуглеводного обміну. Цьому сприяє впровадження активного відпочинку, фізичної культури, подальше удосконалення роботи системи профілактики, санаторіїв, будинків відпочинку.

Згідно з нашими даними, найбільш ефективним психотерапевтичним впливом при ГХ та ІХС було поєднання раціональної індивідуальної та групової психотерапії, дієтотерапії і аутогенного тренування. Важливу роль у комплексному лікуванні та реабілітації наслідків стабільної ГХ та ІХС відіграла лікувальна фізкультура. Руховий лікувальний режим хворих складався із занять ранковою гігієнічною рухавкою та лікувальною гімнастикою, дозованою ходьбою, прогулянками. Підбір раціонального рухового режиму проводився з урахуванням індивідуальних особливостей хворих: статі, віку, вихідного фізичного стану і підготовки, рівня попередньої фізичної активності. Найбільш ефективними засобами лікувальної фізкультури при ГХ та ІХС були дихальні, гімнастичні вправи на розслаблення, ходьба, біг, рухові й спортивні ігри, плавання.

При проведенні занять з лікувальної фізкультури велика увага приділялась вправам, що поліпшують мозковий кровообіг, гімнастичним вправам, що тренують вестибулярний апарат (круговий рух, перевороти, вправи для очей), дихальним вправам з подовженим видихом і затримкою видиху, плаванню кролем. Після досягнення оптимального фізичного стану особам з гіпертонічною хворобою проводили заняття фізичною культурою в тренувальному режимі, давали навантаження, що розвивають витривалість.

Виражену позитивну дію у хворих з приграничною гіпертонією мали гальванізація шийних симпатичних вузлів і всієї комірцевої зони, а також методи лікувального електрофорезу, особливо із застосуванням препаратів бромю, малої концентрації йоду, магнію, β-адреноблокаторів.

При лікуванні серцево-судинних хворих застосовувався арсенал бальнеотерапії (сірководневі та натрій-хлоридні йодо-бромні ванни, душі, перлинні ванни), загальні прісні ароматичні ванни. Важливим фізіотерапевтичним методом була також сауна. Сприятливий вплив на серцево-судинну систему здійснювали різні види масажу і голкотерапія.

Одним із методів реабілітації застосовувалась фітотерапія: вживались такі трави, як настій квіток глоду, настоянка евкаліпта, екстракт магнолії рідкий, валеріановий чай за Вотчалом.

Представлені фітопрепарати мають заспокійливу дію. Призначення їх проводилось за наявності суб'єктивної симптоматики в ситуаціях, що могли стати причиною загострення хвороби,

відсутності гіпотензивного ефекту від застосування інших немедикаментозних методів лікування. Тривалість лікування складала 2–3 тижні.

Характеризуючи немедикаментозні методи реабілітації пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи необхідно ще раз підкреслити важливість комплексного підходу, раціонального поєднання різних методів, максимального використання природних факторів, широкого застосування санаторно-курортного лікування, кліматотерапії тощо.

**Висновки.** Серцево-судинна патологія залишається основною причиною смертності, захворю-

ваності і інвалідності населення. Основними реабілітаційними факторами при серцево-судинних захворюваннях є утвердження здорового способу життя, усунення факторів ризику, впровадження раціонального рухового режиму, упорядкування ліпідного й вуглеводного обміну, застосування курортних факторів лікування.

**Перспективою подальших досліджень** є розробка та впровадження нових методик відновного лікування на різних етапах реабілітації кардіологічних хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Агарков В. І. Методологічний аналіз і напрямки розвитку сучасних систем охорони здоров'я / В. І. Агарков, І. І. Грищенко, Г. К. Северин // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2006. – № 3. – С. 80–85.

2. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України в 2010 р. : Статистичний бюлетень. – К. : Держкомстат України, 2011. – 81 с.

3. Вороненко Ю. В. Інформація та наукове забезпечення охорони здоров'я / Ю. В. Вороненко, Н. М. Лещук // Оцінка виконання міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки. – К., 2006. – С. 107–110.

4. Лехан В. М. Обмеження життєдіяльності та соціальної недостатності інвалідів: загальні закономірності / В. М. Лехан, А. В. Іпатов // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2005. – № 2. – С. 41–46.

5. Бабов К. Д. Итоги и перспективы функционирования реабилитационной медицины в Украине / К. Д. Бабов, А. Г. Литвиненко, Г. А. Дмитриева // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2002. – № 1. – С. 7–9.

6. Медицинская реабилитация / Под ред. В. М. Боголюбова. Книга III. - Изд. 3-е, испр. и доп. – М. : Издательство БИНОМ, 2010. – 368 с.

7. Каусова Т. К. Профилактика первичной инвалидности вследствие основных сердечно-сосудистых заболеваний // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 2003. – №1. – С. 21–23.

8. Пузин С. Н. Потребность больных ишемической болезнью сердца в различных видах медико-социальной реабилитации / С. Н. Пузин Л. Е. Кузьмишин, А. А. Бетремеев // Мед. соц. экперт. и реабил. – 2003. – № 4. – С. 29.

9. Поздняков Ю. М. Реабилитация больных инфарктом миокарда в больничной фазе // Практическая кардиология (справочное пособие). – М., 2004. – С. 40–42.

10. Медична реабілітація: сучасні стандарти, тести, шкали та критерії ефективності. Низькоінтенсивна резонансна фізіотерапія і її застосування в реабілітаційній медицині: Посібник / В. П. Лисенюк, І. З. Самосюк, Л. І. Фісенко та ін. – К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2007. – 264 с.

11. Бабов К. Д. Клинико-функциональные особенности течения восстановительного периода у больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии на этапе санаторно-курортной реабилитации / К. Д. Бабов, Е. А. Даниленко, Ю. Т. Кизим // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2005. – № 4(44). – С. 5–7.

12. Beilin Z. Epidemiology of hypertension / Z. Beilin // Med. Int. – 2009. – № 89. – P. 2856–2856.

13. Lenfant C. Can we prevent cardiovascular diseases in low and middle income countries / C. Lenfant // Bull. WHO. – 2011. – Vol. 89, № 10. – P. 980–982.

14. 33-rd Bethesda preventive cardiology // Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 218–224.

## RESTORATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH PATHOLOGY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

©A. O. Holyachenko

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

**SUMMARY.** The article summarizes the experience of the use of funds for rehabilitation of cardiovascular diseases in a multidisciplinary hospital and sanatorium.

**KEY WORDS:** cardiovascular disease, medical rehabilitation.

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ  
ЗА УМОВ ДІЇ НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ»**

*10-11 ЛИСТОПАДА 2011 р.*

*м. Тернопіль*

## **ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВГО СТАТУСУ ПРИ ГОСТРОМУ АПЕНДИЦИТІ**

**©В. М. Акімова<sup>1</sup>, Л. Є. Лаповець<sup>1</sup>, Н. Є. Лаповець<sup>2</sup>, М. П. Залецький<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>ДУ «Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України»

У патогенезі гострого апендициту безпосередню участь бере імунна система. Протягом останніх років у центрі уваги фундаментальної та клінічної імунології перебуває вивчення цитокінів, як основних медіаторів імунної системи. Характерною особливістю цитокінів є їх функціональна плейотропія. Рівні цитокінів у сироватці крові віддзеркалюють функціональний стан імунної системи та можуть бути маркерами дизрегуляції. Метою роботи було визначення цитокінового спектра сироватки крові хворих на гострий флегмонозний та гангренозний апендицит. Із метою вивчення цитокінового профілю було досліджено кров 60 хворих на гострий апендицит. Першу групу склали 40 хворих на флегмонозний апендицит (ФА), другу групу – 20 хворих на гангренозний апендицит (ГА), контрольну групу – 20 практично здорових осіб. Середній вік обстежених становив  $36,11 \pm 2,48$  років.

У результаті наших досліджень виявлено виражене зростання рівня IL-1 $\beta$  у групі хворих на

ФА порівняно з групою здорових осіб (в 20 разів,  $p < 0,05$ ), у той час як у групі хворих на ГА цей цитокін зріс вдвічі. У групі хворих на ФА IL-6 вірогідно ( $p < 0,05$ ) зріс у 8 разів, а у групі хворих на ГА зріс у 4 рази відносно контролю. Встановлено, що при ФА спостерігаються вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищі рівні IL-1 $\beta$  та IL-6 порівняно з групою хворих на ГА. У той же час концентрація IL-10 в сироватці крові хворих на ФА зростає вдвічі, а у групі хворих на ГА – у 9,5 раза відносно групи здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Спостерігається більш виражене вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання концентрації IL-10 при ГА порівняно з ФА. Отже, при ФА переважає зростання рівня прозапальних інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6), надлишкова продукція яких сприяє поширенню деструктивних процесів червоподібного відростка. При ГА спостерігається більш виражене зростання IL-10, який синтезується на пізніх стадіях запалення і пригнічує продукцію прозапальних цитокінів. Таким чином рівень цитокінів корелює з важкістю деструктивних процесів червоподібного відростка.

## **ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА СИСТЕМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ РЕПЕРFUЗІЙНОГО СИНДРОМУ, ОБТЯЖЕНОГО РАДІАЦІЙНИМ УРАЖЕННЯМ**

**©Л. Л. Алієв, В. З. Харченко, А. В. Кубишкін**

*Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського, Сімферополь*

Небезпека виникнення техногенних катастроф на атомних об'єктах обумовлює необхідність детального вивчення молекулярних механізмів дії на організм іонізуючого випромінювання, а також його комбінації з впливом патогенних факторів непроменевої природи, таких як ішемія і реперфузія тканин. Відомо, що інтенсифікація вільнорадикальних процесів є провідним механізмом деструктивної дії гострої променевої патології, а також реперфузійного синдрому, поєднання яких істотно підвищує навантаження на ендогенні механізми антиоксидантного захисту що, врешті-решт, призводить до їх виснаження.

У зв'язку з цим, метою дослідження було встановити динаміку змін основних показників системи антиоксидантного захисту в крові шурів при

моделюванні реперфузійного синдрому, обтяженого впливом іонізуючого випромінювання, та експериментально обґрунтувати застосування антиоксиданту корвітину.

Експериментальні дослідження проведені на 52 білих щурах-самцях лінії Вістар. Контроль складался з 12 інтактних тварин. Перша експериментальна група ( $n=20$ ) підлягала одноразовому тотальному  $\gamma$ -опроміненню в дозі 6 Гр з наступним накладанням гумових джгутів на обидві задні кінцівки тварин на рівні пахової складки строком на 6 годин. Друга експериментальна група ( $n=20$ ) складалася з шурів з аналогічною комбінованою моделлю, однак за 30 хвилин до ревазуляризації тварини підлягали одноразовому інтраперитонеальному введенню корвітину в дозі 10 мг/кг маси



Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» тіла. Кров для досліджень одержували шляхом декапітації через 12 годин після зняття джгутів. Визначали: каталазоподібну (КПА) пероксидазоподібну (ППА) активності, активність супероксиддисмутази (СОД) в гемолізаті та рівень церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові.

В результаті проведених досліджень було виявлено, що через 12 годин після зняття джгутів активність каталази в гемолізаті щурів першої експериментальної групи знизилась на 66,7 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем, тоді як на тлі впливу корвітину цей показник знизився лише на 40,5 % ( $p < 0,05$ ). Зміни активності пероксидази мали аналогічну динаміку. Так, ППА в крові щурів першої та другої експериментальних груп знизилась порівняно з контрольними значеннями на 55,8 %

( $p < 0,001$ ) і 36,3 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Рівень супероксиддисмутази знизився в 1,5 раза порівняно з контролем. При цьому різниця між групою, яка отримувала корвітин, та тою, що залишалася без корекції, була статистично недостовірною. В сироватці крові корвітин істотно впливав на рівень церулоплазміну. В щурів першої експериментальної групи цей показник був на 66 % ( $p < 0,001$ ) нижче за контрольні значення, в другій – лише на 18 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, моделювання реперфузійного синдрому, обтяженого впливом іонізуючого випромінювання, супроводжується різким зниженням як внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів, так і основного сироваткового антиоксиданту церулоплазміну. На тлі застосування корвітину вказані зміни мають значно менш виразний характер.

## **ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ВІДТВОРЕННЯ ЕЛЕКТРОСУДОМНОГО ШОКУ (ЕСШ)**

**©Л. І. Антоненко, Л. Л. Аршиннікова**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ*

Незважаючи на успіхи сучасної неврології, багато питань епілепсії залишаються актуальними. Зокрема, недостатньо вивчені проблеми серцевої патології. Мета даної роботи – дослідження особливостей змін ЕКГ у 30 щурів в динаміці ЕСШ, який моделювали дією електричного струму силою 50 мА впродовж 0,5 с. 1 раз на тиждень протягом 3-х місяців. ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні на Мінгографі-34 (Siemens).

Через 1 міс. після відтворення ЕСШ виявлено зниження амплітуди зубців Р на 60 %, R на 20 %, підвищення висоти зубця Т на 14 %, збільшення ширини зубця R на 300 % та подовження інтервалів QRS на 73 % і RR на 9 %. Форма зубців та інтервали відповідали вихідним даним. Через 2 міс. відмічено деяке покращення окремих змінених показників порівняно з 1-місячним строком: на 75 % підвищилася амплітуда зубця Р, на 55 % зменшилася ширина зубця R. Разом з тим, в 2 рази

вище контролю продовжував залишатися інтервал QRS. Через 3 міс. достовірні зміни торкнулися більшої кількості показників: збільшилася ширина зубців R на 70 % і T на 30 %, подовжилися інтервали PQ на 71 %, QRS на 54 %, RR на 18 %.

Отже, моделювання ЕСШ у щурів впродовж 3-х міс. супроводжувалося достовірними порушеннями окремих показників ЕКГ. З подовженням строку та ускладненням патологічного процесу такі зміни посилювалися. На ранньому етапі (1–2 міс.) вони були менш значними за рахунок компенсаторних можливостей серцево-судинної системи. Через 3 міс. порушення визначалися більш суттєвими і охоплювали переважно провідну систему серця. Скорочувальна функція зазнала значно менших змін. Порушення біоелектричної активності міокарда можна розглядати як результат нервово-гуморально-ендокринних зрушень в організмі.

## МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗА СУДОМНОГО СИНДРОМУ

©Л. Л. Аршиннікова, Л. І. Антоненко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Епілепсія належить до числа найбільш поширених нервово-психічних захворювань, які характеризуються складним механізмом розвитку та синдромологічною неоднорідністю. Незважаючи на фундаментальність досліджень, багато аспектів патогенезу судомного синдрому вивчені недостатньо.

Метою даної роботи було дослідження особливостей енергетичного обміну в міокарді 28 щурів у динаміці електросудомного шоку (ЕСШ), який моделювали шляхом дії електричного струму силою 50 мА впродовж 0,5 с. 1 раз на тиждень протягом 3-х місяців. Рівень аденілових нуклеотидів (АН) визначали методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. Аденілатний енергетичний заряд Аткинсона (АЕЗ) розраховували за формулою:  $АЕЗ = (АТФ + 1/2 АДФ) / (АТФ + АДФ + АМФ)$ . Індекс фосфорилування (ІФ) – за співвідношенням:  $ІФ = АТФ / (АДФ + АМФ)$ .

Через 1 місяць після відтворення ЕСШ рівень АТФ, АДФ і АМФ не змінюється. Тим не менше, достовірно знижені майже всі розрахункові показники: АТФ/АДФ (на 33 %), АЕЗ (на 11 %), ІФ (на 35 %) порівняно з контролем. Через 3 місяці після моделювання ЕСШ відмічено значне достовірне зменшення кількості АТФ (на 43 %) і суми АН (на 28 %) порівняно з інтактною групою, та зниження АДФ (на 21 %) і суми АН (на 16 %) порівняно з групою тварин через 1 місяць після відтворення ЕСШ.

Таким чином, в міокарді щурів при експериментальному ЕСШ виявлено пригнічення енергетичного обміну та виснаження запасів АТФ, що свідчить про роз'єднання окиснення і фосфорилування в дихальному ланцюзі мітохондрій та про активацію менш ефективних шляхів вироблення енергії. Найбільш значні порушення біоенергетичних процесів спостерігаються через 3 місяці після моделювання патологічного процесу.

## ВИВЧЕННЯ ЧАСТОТИ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ПРОМОТОРУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ (MGP) У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ (ГКС) В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

©О. В. Атаман, В. Ю. Гарбузова, Є. І. Дубовик

Сумський державний університет

Хвороби серця, зумовлені атеросклеротичними ураженнями вінцевих судин, належать до категорії мультифакторіальних (полігенних), у виникненні яких важливе значення мають як дія несприятливих чинників довколишнього середовища, так і спадкова схильність. До вивчення останньої прикута сьогодні увага багатьох лабораторій світу, що вивчають роль поліморфізму генів у виникненні патологічних процесів і хвороб.

Метою нашого дослідження став пошук зв'язку між різними алельними варіантами промотору гена MGP і ймовірністю розвитку ГКС. Дослідження проведено із використанням венозної крові 115 хворих з гострим коронарним синдромом (81,7 % чоловіків і 18 % жінок) віком від 40 до 83 років (середній вік  $58,5 \pm 0,7$  роки) і 110 практично здорових донорів. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори «Изоген» (Росія). Методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом дов-

жини рестрикційних фрагментів визначали T<sup>-138</sup>>C поліморфізм промотору. Для цього ампліфікували ділянку промотору вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-AAGCATACGATGGCCAAAACCTTCTGCA-3' і зворотного (antisense) – 5'-GAACTAGCATTGGAACCTTTCCCAACC-3'. Ампліфікація фрагмента промотору складалася з 33 циклів: денатурація – 94 °C (30 с), гібридизація праймерів – 57 °C (1 хв) і елонгація – 72 °C (1 хв). 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °C протягом 18 годин з 3 ОД рестриктази *BseNI*. Якщо в -138 позиції гена MGP містився тимін, ампліфікат, який складався з 142 пар основ, розщеплювався рестриктазою *BseNI* на два фрагменти – 118 і 24 пари основ. У разі заміни тиміну на цитозин сайт рестрикції для *BseNI* втрачався і утворювався один фрагмент розміром 142 пари основ. Алельний поліморфізм промотору гена MGP G<sup>-7</sup>→A визначали також шляхом ампліфікації фрагмента і наступної

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» рестрикції. Послідовність нуклеотидів у специфічних праймерах була такою: прямий (sense) – 5'-CTAGTTCAGTGCCCAACCCCTTCCCCACC-3', зворотний (antisense) – 5'-TAGCAGCAGTAGGGAGAGAGGCTCCCA-3'. Ампліфікація фрагмента, що містив стартову ділянку, складалася з 33 циклів: денатурація – 94 °C (50 с), гібридизація праймерів – 64,5 °C (45 с) і елонгація – 72 °C (1 хв). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °C протягом 18 годин з 2 ОД рестриктази *NcoI*. Якщо в –7 позиції гена *MGP* містився гуанін, ампліфікат, який складався з 500 пар основ, розщеплювався рестриктазою *NcoI* на два фрагменти – 240 і 260 пар основ. У разі заміни гуаніну на аденін сайт рестрикції для *NcoI* втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 500 пар основ. Одержані результати опрацьовували статистично з використанням програми Excel 2000. При цьому достовірність відмінностей визначали за  $\chi^2$ -критерієм. Значення  $P < 0,05$  вважали достовірним. Генотипування хворих із ГКС по двох сайтах гена *MGP* і порівняння одержаних даних з результатами рестрикційного аналізу в контрольній групі дало змогу встановити, що співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і гомозигот із мінорним алелем при аналізі T<sup>-138</sup>→C поліморфізму промотору складало у хворих з ГКС: 59,8 %, 32,7 %, 7,5 %, а в контрольній групі – 58,7 %, 36,7 %, 4,6 % ( $P > 0,05$ ). Частота алельних варіантів при вивченні G<sup>-7</sup>→A поліморфізму становила, відповідно, 42,1 %, 45,6 %, 12,3 % і 41,8 %, 54,5 %, 3,6 % ( $P < 0,05$ ). Таким чином, достовірні відмінності при порівнянні з контрольною групою було встановлено лише для G<sup>-7</sup>→A поліморфізму промотору. У хворих з ГКС мінорний («патологічний») варіант A/A виявляли в 3,4 раза частіше, ніж у здорових донорів. Одержані дані дозволяють стверджувати, що A/A-варіант промотору гена *MGP* (G<sup>-7</sup>→A поліморфізм) асоційований зі збільшення ризику розвитку гострого коронарного синдрому в українській популяції. Отримані результати можуть бути покладені в основу виявлення людей, схильних до розвитку ГКС, з метою своєчасної профілактики цієї хвороби і запобігання розвитку її ускладнень.

## ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ПАТОГЕНЕЗІ ДІЇ СВИНЦЮ

©О. Л. Апихтіна<sup>1</sup>, А. В. Коцюруба<sup>2</sup>, Ю. П. Коркач<sup>3</sup>, Л. М. Сокурєнко<sup>4</sup>,  
Т. Р. Скибінська<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

<sup>2</sup>Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України

<sup>3</sup>Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України

<sup>4</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

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.

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

Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 160–180 г. Щурам дослідних груп щоденно вводили 1,53 мг/кг ацетату свинцю на фізіологічному розчині внутрішньоочеревинно протягом 1 місяця, тваринам контрольної групи – фізіологічний розчин. Після припинення експозиції половину тварин знеживлювали шляхом декапітації та проводили дослідження, а реш-

ту утримували в умовах віварію протягом 1 місяця (постекспозиційний період). Після розтину відразу видаляли аорту. У гомогенаті аорти проводили визначення біохімічних показників: пероксиду водню, супероксид-аніону та сечової кислоти. Результати дослідження обраховані на комп'ютері за допомогою стандартного пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 (S/N 74017-40-000010-57409).

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

тварин. Одним із важливих ферментних систем, за участю яких відбувається генерування АФК, є ксантиноксидаза, яка займає центральне місце в окисленні 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-аніону. Відомо, що в 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 ендотеліальної дисфункції, зокрема за показниками ендотеліальної дисфункції, зокрема за показниками ендотеліальної дисфункції, зокрема за показниками ендотеліальної дисфункції.

Узагальнюючи результати проведених досліджень механізмів розвитку вазотоксичної дії свинцю, можна зробити такі висновки:

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

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

3. При дії свинцю в організмі створюються передумови до утворення високотоксичного пероксинітриду внаслідок взаємодії АФК із оксидом азоту та виникнення 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.

## **ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У БРОНХАХ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ**

©М. Л. Байда

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Захворювання бронхолегеневого апарату займають значну питому вагу в клініці внутрішніх хвороб, серед яких чільне місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт (АА). Це захворювання важко піддається діагностиці та лікуванню, а також є не до кінця вивченим його патогенез, зокрема роль процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в механізмах розвитку АА. Тому метою нашого дослідження було вивчення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) в бронхах морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту (ЕАА). Дослідження проводилося на 50 морських свинок (самцях). Виділяли дві групи тварин; перша – 10 морських свинок (контроль), друга – 40 тварин на 24-ту, 34-ту, 44-ту, 54-ту доби ЕАА. Алергічний альвеоліт (АА) відтворювався за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова (1985). ДК в бронхах визначали

за методом В. Г. Гаврилова, М. И. Мишкорудной (1989). Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили за методом Стьюдента. Результати проведених експериментальних досліджень показали, що у тварин на 24-ту і 34-ту доби ЕАА спостерігається зростання ДК і МДА, відповідно, на 23,6 % ( $P<0,05$ ), 25,8 % ( $P<0,05$ ) і 20,3 % ( $P<0,05$ ), 21,5 % ( $P<0,05$ ) навпроти контрольних величин. Пізніше, на 44-ту добу експерименту виявлено також підвищення рівня ДК на 24,8 % і МДА на 25,4 %, а на 54-ту добу АА встановлено подальше зростання вмісту ДК на 34,2 % ( $P<0,05$ ) і МДА на 30,3 % ( $P<0,05$ ) у бронхах порівняно з групою інтактних тварин.

Таким чином, одержані дані свідчать про активізацію вільнорадикального окиснення ліпідів у бронхах морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліту.

## **РЕГУЛЯТОРНІ І ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У МОЛОДИХ ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ В УМОВАХ ПОГОДИ РІЗНОГО ТИПУ**

**©С. Н. Вадзюк, А. Л. Каграманян, І. Я. Папінко, І. Б. Паньків**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Артеріальна гіпертензія, як причина розвитку серйозних серцевих та судинних захворювань, вимагає ранньої діагностики та профілактики у людей молодого віку, що схильні до підвищеного артеріального тиску (АТ).

Реакція організму на різні типи погоди проявляється активацією автономної нервової системи, що впливає на роботу серцево-судинної системи. Тому дослідження автономної регуляції, а також реакції центральної та периферичної гемодинаміки у молодих людей, схильних до підвищеного АТ, на нашу думку, є актуальним та першочерговим завданням.

Нами було обстежено 60 осіб чоловічої статі віком 18–20 років, з них 30 студентів ввійшло до контрольної групи з оптимальним і нормальним АТ (за класифікацією ВООЗ, 1999 р.) та 30 – з підвищеним АТ.

Для оцінки змін балансу автономної нервової системи при різних типах погоди використовували спектральний аналіз серцевого ритму. Стан центральної і периферичної гемодинаміки визначали за допомогою реографії з використанням комп'ютерного програмного комплексу «Реоком».

Проведені нами дослідження свідчать, що у молодих людей з підвищеним АТ при III типі погоди в регуляції серцевого ритму домінуючими були впливи симпатичної нервової системи та гуморальних факторів. Гемодинаміка у цих обстежених характеризувалася підвищенням показників постанавантаження лівого шлуночка, збільшенням індексу скоротливості, подовженням фази ізометричного скорочення і зменшенням тривалості періоду вигнання, при значному зростанні загального периферичного опору порівняно з контрольною групою.

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ТА СТАНОМ ПАРОДОНТА У ШКОЛЯРІВ**

**©С. Н. Вадзюк, Б. О. Паласюк, О. І. Паласюк**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Відомо, що серед факторів, які мають вирішальний вплив на адаптацію організму людини до екстремальних впливів, важлива роль належить психологічним особливостям особи і, насамперед, рівню особистісної тривоги. Якщо підвищена тривожність, спричинена ситуативною загрозою, є постійною рисою особи, це суттєво знижує адаптаційні особливості організму і призводить до розвитку різних захворювань.

Ми досліджували взаємозв'язок індивідуальних психологічних характеристик учнів зі станом їх пародонта.

У процесі виконання роботи обстежено 150 школярів віком 7–17 років (71 хлопець і 79 дівчат) – учнів загальноосвітньої школи № 2 I–III ступенів м. Тернопіль, які були поділені на групи залежно від стану тканин пародонта та наявності загальної стоматологічної патології.

Аналіз захворювань тканин пародонта проводили за класифікацією, прийнятою ХІ Пленумом ВНТС (1983).

Стан тканин пародонта оцінювали на підставі наявності або відсутності гіперемії, набряку, пародонтальних кишень, кровоточивості при зондуванні. Для кількісної оцінки клінічних ознак патології пародонта використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс за Parma (РМА).

Ступінь запального процесу в яснах визначали за допомогою проби Шіллера-Писарева. Гемодинаміку пародонта вивчали методом реопародонтографії. Реопародонтограми (РПГ) реєстрували на реографі РГ 4-01.

Вивчали якісну характеристику РПГ та кількісні показники: реографічний індекс, показник тону судин (ПТС), індекс периферійного опору, площу реограми.

Індивідуальні психологічні особливості учнів оцінювали на підставі аналізу шкали проявів тривоги за J.Taylor, визначаючи коефіцієнти загальної тривоги, нейрогенної, соціально-психічної та соматичної тривожності.

Тестування учнів проводили у звичних умовах без впливу стресогенних факторів.

Дослідження виявили, що учні із захворюваннями ясен більш тривожні, ніж особи з інтактним пародонтом. Порівняно із практично здоровими хлопцями, у школярів із папілітами та гінгівітами на фоні соматичної патології встановлено високі коефіцієнти соціальної, нейрогенної та соматичної тривоги. Слід зазначити, що запальні процеси в яснах у дівчат супроводжуються зростанням коефіцієнтів соціальної тривоги, тоді як при інтактному пародонті рівень тривоги низький. В учнів групи ризику

зафіксовані вищі значення рівнів тривоги, ніж у практично здорових осіб, але ця різниця не є статистично достовірною.

Наведені дані свідчать, що психологічні характеристики людини відіграють важливу роль у виникненні та розвитку патологічного процесу у пародонті. Дослідження ряду авторів підтвердили, що при формуванні дезадаптації часто відбувається підсилення характерних рис, властивих особі, а прояв тривоги різного ступеня є основним клінічним виявом синдрому психоемоційного напруження.

## ДОСЛІДЖЕННЯ THR<sub>83</sub>® ALA ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ (MGP) У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

©В. Ю. Гарбузова, О. А. Обухова, О. І. Матлай

Сумський державний університет

З впровадженням методів молекулярної генетики в медичну практику стало можливим вивчення генетичних маркерів, які обумовлюють виникнення тих чи інших хвороб. Одним з генів-кандидатів, поліморфізм яких може бути пов'язаний зі спадковою схильністю до цілого ряду серцево-судинних захворювань, є матриксний Gla-протеїн (MGP). Основним ефектом MGP як *in vitro*, так і *in vivo*, є його антикальциногенна дія – він перешкоджає відкладанню солей кальцію в м'яких тканинах, зокрема в артеріальній стінці. Цей ефект обумовлений наявністю в молекулі MGP Gla-залишків, здатних взаємодіяти з іонами кальцію і кристалами гідроксиапатиту. Ген MGP у людини знаходиться в 12-ій хромосомі (12p13.1-p12.3) і складається з 4 екзонів, розділених трьома інтронами. Thr<sub>83</sub>→Ala поліморфізм локалізований у четвертому екзоні, що кодує Gla-місткий домен, і обумовлює заміну амінокислоти в цьому протеїні.

Метою нашого дослідження стало вивчення частоти алельних варіантів 4 екзона гена MGP (rs4236) у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС). Дослідження проведено з використанням венозної крові 115 хворих з ГКС (81,7 % чоловіків і 18 % жінок) віком від 40 до 83 років (середній вік 58,5±0,7 роки) і 110 практично здорових донорів. Контрольна група і група хворих не відрізнялися за віком і співвідношенням осіб різної статі (P>0,05 за  $\chi^2$ -критерієм). ДНК з крові виділяли, використовуючи набори «Изоген» (Росія). Для визначення поліморфізму 4-го екзону Thr<sub>83</sub>→Ala гена MGP використовували пару специфічних праймерів: прямий (sense) – 5'-TCAATAGGGAAGCCTGTGATG-3' і

зворотний (antisense) – 5'-AGGGGGATACAAAATCAGGTG-3'. Програма ампліфікації: денатурація – 94 °C (50 с), гібридизація праймерів – 64,5 °C (45 с), елонгація – 72 °C (1 хв), разом 33 цикли. У подальшому 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °C протягом 18 годин з 3 ОД рестриктази *Eco477* у буфері R такого складу: 10 мМ трис-НСІ (pH 8,5), 10 мМ хлориду магнію 100 мМ хлориду калію і 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 3748 позиції гена MGP аденіну перешкоджає рестрикції, а при заміні аденіну на тимін рестриктаза розщеплює ампліфіковану ділянку 4-го екзону (довжина – 173 пари азотистих основ) на два фрагменти: 127 і 46 пар основ. Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 20 хв. Одержані результати опрацьовували статистично з використанням програми Excel 2000. При цьому достовірність відмінностей визначали за  $\chi^2$ -критерієм. Значення P<0,05 вважали достовірним. Генотипування хворих із ГКС і порівняння одержаних даних з результатами рестрикційного аналізу в контрольній групі дало змогу виявити, що співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і гомозигот із мінорним алелем при аналізі поліморфізму Thr<sub>83</sub>→Ala становить 42,6 %, 43,5 %, 13,9 % і 43,9 %, 45,9 %, 10,2 % відповідно (P>0,05). Таким чином, розподіл алельних варіантів 4-го екзону гена MGP у хворих з ГКС і практично здорових донорів достовірно не відрізняється, що свідчить про відсутність зв'язку Thr<sub>83</sub>→Ala поліморфізму з розвитком гострого коронарного синдрому в українській популяції.

## **ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ТА ДІЇ НА ОРГАНІЗМ СОЛЕЙ КАДМІЮ**

©Т. І. Гаргула, М. С. Гнатюк

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

В останні десятиріччя особливу екологічну стурбованість викликають солі важких металів, а особливо кадмій – елемент, що став одним із широко розповсюджених забруднювачів довкілля і є одним із найнебезпечніших серед антропогенних токсикантів. Він відомий як тіолова отрута, зумовлює зміни як на клітинному, так і на молекулярному рівнях. Найбільше кадмію надходить в організм людини з продуктами харчування, однак в літературі відсутня інформація про зміни в органах шлунково-кишкового тракту і особливо в стінці дванадцятипалої кишки, які виникають в умовах дії хлориду кадмію при виразковій хворобі.

Мета роботи – з'ясувати особливості структурних змін дванадцятипалої кишки при виразковій хворобі та дії на організм хлориду кадмію.

Дослідження проведено на 25 статевозрілих свинях–самцях в'єтнамської породи, які були розділені на 3 групи. 1-а група нараховувала 7 інтактних, практично здорових свиней, 2-а – 8 свиней із змодельованою хронічною виразкою дванадцятипалої кишки, 3-я – 10 свиней із хронічною виразкою дванадцятипалої кишки, яким внутрішньоочеревинно вводили 0,5 % розчин хлориду кадмію у дозі 7 мг/кг. Евтаназію тварин проводили кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Шматочки дванадцятипалої кишки фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом. На мікропрепаратах визначали товщину слизової, м'язової, серозної оболонок, підслизової основи, висоту епітеліоцитів ворсинок, крипт, їх ширину та структуру, відносні об'єми ушкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів.

Результати та їх обговорення. Аналізом отриманих результатів встановлено, що у тварин 2-ої групи із хронічною виразкою дванадцятипалої кишки характерні дистрофічні зміни слизової обо-

лонки, спостерігаються ділянки слизової з поверхневими ерозіями. В слизовій оболонці вкорочуються та деформуються ворсинки і зменшується глибина крипт, за рахунок чого вона стоншується. У ворсинках виражений набряк строми і збільшена кількість келихоподібних клітин. Власна пластинка слизової оболонки та підслизова основа набрякли. Визначається посилена лімфоплазмочитарна інфільтрація слизової оболонки і підслизової основи. Стоншується м'язова пластинка слизової оболонки. У м'язовій оболонці набряк строми, лімфостаз. Серозна оболонка звичайної структури. Суттєво зростають відносні об'єми ушкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів.

При інтоксикації кадмієм погіршується перебіг виразки дванадцятипалої кишки. У слизовій оболонці зростає кількість десквамованих, некротизованих епітеліоцитів. Зменшується висота епітеліоцитів ворсинок, збільшується відстань між ворсинками та їх діаметр. Кількість келихоподібних клітин у ворсинках виразково зміненої дванадцятипалої кишки при кадмієвій інтоксикації знижується, а у криптах – зростає. У мікросудинах гемомікроциркуляторного русла спостерігається звуження артеріол, прекапілярів, капілярів, розширення посткапілярів та венул. У останніх відмічалися повнокрів'я, стази, тромбози, периваскулярні крововиливи, набряк, розволокнення перивазальних структур. У строми ворсинок та крипт виявлялися розростання сполучнотканинних елементів та поодинокі скупчення лімфоцитів. Спостерігаються дистрофічні та некробіотичні зміни гладких міоцитів у м'язовій оболонці, збільшуються відносні об'єми ушкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів, порівняно з 2-ю групою спостереження.

Отже, при інтоксикації солями кадмію погіршується перебіг виразки дванадцятипалої кишки, про що свідчать виражені судинні розлади, наростання інфільтративних, дистрофічних, некробіотичних, склеротичних процесів в стінці органа.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ЛЕГЕНЕВОМУ СЕРЦІ**

**©М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Слабий**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Легеневе серце (ЛС) обумовлене ураженням паренхіми легень і/або їх судинного русла і нерідко трапляється у клінічній практиці. Патогенез ЛС складний і багатогранний, що ускладнює адекватну та своєчасну його діагностику. Структурна перебудова кардіоміоцитів (КМ) відіграє важливу роль в пато-, морфо- танатогенезі ЛС, яка вивчена недостатньо. Мета роботи – інформаційний аналіз структурної перебудови КМ при ЛС.

Дослідження проведені на 60 щурах-самцях, які були розділені на 3 групи: 1 – 15 інтактних тварин, 2 – 33 щури з артеріальною легеневою гіпертензією (ЛГ) і компенсованим ЛС, 3 – 12 аналогічних тварин з декомпенсованим ЛС. ЛГ моделювали виконанням у щурів правосторонньої пульмонектомії. Через 3 міс. від початку дослідження здійснювали евтаназію тварин кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Частини серця досліджувалися гістологічно, гістохімічно, електронномікроскопічно та морфометрично. Кількісні величини обробляли статистично. Морфометрично встановлено

збільшення розмірів КМ, їх ядер у частинах серця з домінуванням гіпертрофічних процесів у правому шлуночку і правому передсерді та при декомпенсації ЛС. За допомогою інформаційного аналізу з'ясовано, що виявлені структурні зміни КМ призводили до зростання ентропії (Е), відносної ентропії (ВЕ) та зниження надмірності (Н). Сильний позитивний зв'язок існував між Е, ВЕ та відносними об'ємами строми, уражених КМ і ендотеліоцитів у правому шлуночку і аналогічний негативний взаємозв'язок між вказаними морфометричними параметрами та Н. Останній носій біологічної інформації свідчив про істотне зниження адаптаційних резервів у частинах ЛС.

Отримані результати проведеного дослідження свідчать, що інформаційний аналіз структурної перебудови кардіоміоцитів при легеневому серці дозволяє адекватно визначити направленість пристосувально-компенсаторних процесів та встановити адаптаційні резерви відділів ушкодженого міокарда.

## **ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ**

**©Л. М. Головатюк**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Токсичні гепатити нерідко трапляються у клініці і мають тенденцію до зростання. Відомо, що при ураженні печінки в патологічний процес втягаються також тонка і товста кишки. Локальний імунний гомеостаз відіграє важливу роль у захисті слизових оболонок дихальних шляхів та травного тракту від різних ушкоджень. Проте особливості змін локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки при токсичних гепатитах повністю не досліджені.

Тому метою даної роботи стало вивчення змін локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки при токсичному гепатиті.

В експерименті використано 62 білих статевозрілих щурів-самців, які були поділені на 4 групи: 1-а група (контрольна), включала 15 інтактних тварин, 2-а – 17 щурів із змодельованим токсичним

гепатитом, евтаназію яких здійснювали через добу від початку дослідження, 3-я – 14 тварин з токсичним гепатитом, товсту кишку яких вивчали через 7 діб від початку дослідження, 4-а – 16 щурів з гепатитом, евтаназію яких виконували через 14 діб від початку експерименту. Токсичний гепатит моделювали за допомогою внутрішньошлункового введення чотирьохкислого вуглецю. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Вирізали шматочки товстої кишки, які фіксували та проводили за загальноприйнятими методами. У слизовій оболонці товстої кишки за допомогою імунофлюоресценції підраховували на 1 мм<sup>2</sup> тканини плазматичні клітини з Ig A, IgM, IgG та IgE та рівень секреторного Ig A.

Встановлено, що вже через добу після моделювання токсичного гепатиту нерівномірно, дис-



Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» пропорційно зростала кількість плазмочитів з перерахованими класами імуноглобулінів, що свідчило про напруженість та нестабільність локальних імунних реакцій. Найбільш виражені зміни у локальному імунному гомеостазі відмічені через 7 діб від початку гепатиту, які характеризувалися ще більш вираженою диспропорційністю та нерівномірністю співвідношень між плазматичними клітинами з різними класами імуноглобулінів. Рівень секреторного Ig A при цьому збільшився на 33,3 %. В стромі слизової оболонки товстої кишки та у стінці судин мікро-

геоциркуляторного русла з'являлися імунні комплекси. На 14-у добу експерименту локальні імунні реакції були менш вираженими порівняно з попередньою групою спостережень. Варто також зазначити, що ступінь змін локальних імунних реакцій корелював з вираженістю патологічних пошкоджень у стінці товстої кишки при токсичному гепатиті.

Результати проведеного дослідження свідчать, що локальні імунні реакції відіграють важливу роль у морфогенезі уражень товстої кишки при токсичному гепатиті.

## ВИВЧЕННЯ ВАЗОТОКСИЧНОЇ ДІЇ НИЗЬКИХ ДОЗ СВИНЦЮ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

©І. В. Губар<sup>1</sup>, А. С. Поночовна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут медицини праці АМН України», Київ

<sup>2</sup> ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини», Київ

Хронічна інтоксикація (зокрема солями свинцю) в умовах виробництва, як правило, супроводжується змінами серцево-судинної системи. Відомо, що важкі метали можуть викликати токсичні ефекти при відносно низьких рівнях дії. На сьогодні актуальним є вивчення особливостей реагування організму на вплив токсичних чинників залежно від віку.

Метою нашого дослідження було вивчення на експериментальній моделі субхронічної інтоксикації вікових особливостей вазотоксичної дії малих доз свинцю. При проведенні досліджень використані білі статевозрілі щурі лінії Вістар двох вікових груп (3–3,5 та 22–23 місяці) по 8 тварин в кожній, яким щодня (5 днів на тиждень) протягом 70 днів в черевну порожнину вводили розчин ацетату свинцю в дозі 1/50 LD<sub>50</sub>. Контрольні тварини відповідних вікових груп (по 8 в кожній) аналогічним чином отримували ін'єкції фізіологічного розчину. Після закінчення чергового терміну (50 та 70 введень) проводилась реєстрація показників гемодинаміки тварин різних вікових груп на реографічному комплексі DX-NT Regina-2002 методом біполярної реовазографії.

Найбільш інформативними і значимими при проведенні наших досліджень виявились наступні показники: максимальна швидкість прискореного наповнення (МШПН), що відображає швидкість кровонаповнення великих артеріальних судин і стан тонусу їх стінок; середня швидкість повільного наповнення (СШПН), яка характеризує швидкість кровонаповнення артеріальних судин середнього та малого калібру та стан тонусу їх стінок;

дикротичний індекс (ДІ), що дозволяє судити про стан тонусу судин малого калібру, рівень тонусу початкової частини мікроциркуляторного русла (артеріол і прекапілярів) та діастолічний індекс (ДСІ), що є показником стану тонусу кінцевої частини мікроциркуляторного русла (посткапілярів, венул, вен) і визначає стан відтоку крові. Отримані в процесі досліджень дані були оброблені методами варіаційної статистики з використанням критерію вірогідності Стьюдента.

На підставі проведених експериментальних досліджень було встановлено, що вплив ацетату свинцю викликає у щурів молодого віку збільшення швидкісних показників (МШПН, СШПН), особливо при тривалому введенні токсиканта. У старих же тварин спостерігалась двофазна динаміка: збільшення швидкості кровотоку по закінченні першого етапу введення солі свинцю з подальшим її зниженням в кінці експерименту.

В ході експерименту нами виявлені односпрямовані зміни показників дикротичного та діастолічного індексу у щурів різних вікових груп на токсичний вплив ацетату свинцю, однак у старих тварин раніше реєструвались статистично значимі зміни ДІ та ДСІ відносно контролю, і їх величини на кожному з етапів експерименту були достовірно вищими.

Аналіз динаміки реографічних показників у експериментальних тварин дозволив дійти висновку про те, що низькі дози свинцю переважно впливають на показники судинного тонусу (ДІ та ДСІ), дещо менше – на швидкісні показники кровотоку (МШПН та СШПН).

Встановлено, що вік експериментальних тварин при затравці сіллю свинцю має негативний потенціуючий ефект на серцево-судинну систему:

токсична дія на тонус судин у старих щурів (переважно у вигляді реакції ангіоспазму) наступає швидше (на 50-й день).

## **СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА У ТВАРИН**

**©О. В. Денефіль, О. М. Васильців**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Патологія серцево-судинної системи є важливою медико-соціальною проблемою, а захворювання серця, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії (Оганов Р. Г., 2006). Гіпоксія (Маркова О. О., 1997), стрес (Меерсон Ф. З., 2001), фізичне перевантаження (Whyte G., 2005) викликають пошкодження міокарда внаслідок прямого токсичного впливу катехоламінів (Katayama T., 2004), розвитку енергодефіциту (Мисула І. Р., 1996) тощо.

Метою роботи було вивчити структурні та ультраструктурні особливості пошкоджувального впливу адреналіну на міокард щурів самців і самиць. Адреналінове ураження міокарда викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла тварини. Така доза адреналіну викликає мінімальну смертність серед тварин при наявності дрібновогнищевих некрозів (Маркова Е. А., 1992). Дослідження проводили через 1 год після введення адреналіну.

При оглядовій мікроскопії (забарвлення гематоксилін-еозином) виявлено, що адреналін викликав неспецифічні та гетерогенні зміни, ступінь яких залежав від статі тварини. У самців відмічено вогнища стромального набряку, стази, некробіотичні зміни кардіоміоцитів, явища дистрофії, зміни архітектоники. Судинні зміни проявлялися периваскулярним набряком, потовщенням стінки. У самиць відмічено такі ж порушення, але їх вираженість

була меншою. При забарвленні препаратів за Генденгайном спостерігалось пошкодження кардіоміоцитів. При підрахунку площі некрозів виявлено більшу їх площу у самців, порівняно з самицями.

Електронномікроскопічне дослідження міокарда шлуночків серця встановило зміни структурної організації кровоносних капілярів та кардіоміоцитів. Спостерігалось кровонаповнення гемокapілярів, периваскулярний набряк. Потовщена базальна мембрана місцями була нечітко контурована. Цитоплазма ендотеліальних клітин виглядала вогнищевато просвітленою, включала деструктивно змінені органели. Більшість ядер кардіоміоцитів були змінені, мали інвагінації каріолеми, збільшений перинуклеарний простір. Каріоплазма включала гетерохроматинові ділянки. Скоротливий апарат мав вогнища пошкоджених міофібрил, погано виражені Z-лінії. Стоншення та лізис міофіламентів, встановлений більше у самців, поєднувався з розширенням та вакуолізацією цистерн саркоплазматичного ретикулу. Зміни в мітохондріях характеризувалися гіпертрофією частини з них, округленням, просвітленням матриксу, руйнуванням частини крист. Поряд зі зміненими мітохондріями спостерігали інші, зі збереженими кристами, що свідчило про менший ступінь їх деструкції. Кількість пошкоджених мітохондрій, ступінь деструкції ядра та саркоплазматичного ретикулу були меншими в міокарді самиць, вираженіші зміни спостерігали в міокарді самців.

## **ПОРУШЕННЯ СТАНУ ПРОТЕЇНАЗ-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

©Ю. А. Єрмола

*Кримський державний університет імені С. І. Георгіївського, м. Сімферополь*

Актуальність проблеми перитоніту визначається значною поширеністю захворювання, частотою розвитку тяжких ускладнень і високими показниками летальності. Вважається, що висока летальність багато в чому пов'язана з генералізацією процесу, який може проявлятися сепсисом і септичним шоком. Враховуючи роль протеїназ і їх інгібіторів у формуванні запалення, можна припустити, що компоненти протеїназно-інгібіторних систем можуть брати участь як в процесах перитонеальних змін, так і сприяти генералізації.

Метою нашого дослідження стало вивчення стану протеїназ-інгібіторної системи при моделюванні експериментального перитоніту і оцінка ефективності поєднаного застосування антиоксиданта корвітину і інгібітора протеїназ гордоксу.

Експериментальні дослідження проведені на 50 білих щурах масою 180–200 г.

У першій (n=10) і другій (n=10) групах тварин моделювали експериментальний перитоніт інтраперитонеальним введенням 0,5 мл 10 % і 15 % калової суспензії на 100 гр маси тіла тварини. В третій (n=10) і четвертій (n=10) групах моделювання перитоніту каловою суспензією відповідно поєднували із спільним інтраперитонеальним введенням корвітину в дозі 10 міліграм/кг маси і гордоксу в дозі 20000 КИОД/кг маси тіла. Контролем служили 10 інтактних тварин. У сироватці крові і перитонеальному вмісті вивчали трипсиноподібну (ТПА), еластазоподібну (ЕПА), антитриптичну ак-

тивності (АТА) і рівень кислотостабільних інгібіторів протеїназ (КСІ).

При вивченні стану місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу в перитонеальному вмісті було виявлено, що при моделюванні перитоніту трипсиноподібна і еластазоподібна активність, порівняно з контролем, різко збільшилася. При цьому антитриптична активність і рівень кислотостабільних інгібіторів теж збільшилися, але менше, ніж активність протеїназ. Виражена локальна активація протеїназ призводила до активації протеїназ і їх інгібіторів на системному рівні, що проявлялося збільшенням в сироватці крові ТПА і ЕПА і фазними змінами активності.

Інтраперитонеальне введення тваринам корвітину і гордоксу призводило до зниження біохімічних змін в перитонеальному вмісті і сироватці крові. Застосування препаратів проявлялося зниженням протеолітичної активності і збільшенням інгібіторів протеїназ в перитонеальному вмісті.

Зменшення реакції в перитонеальному змиві поєднувалося з менш вираженим проявом гострофазної реакції протеїназ і їх інгібіторів в сироватці крові.

Таким чином, розвиток експериментального перитоніту призводить до порушення рівноваги в протеїназ-інгібіторній системі, а поєднане застосування корвітину і гордоксу сприяє відновленню балансу цієї системи як на місцевому, так і на системному рівні.

## **РЕАКЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕПЕРФУЗІЙНОГО СИНДРОМУ, УСКЛАДНЕНОГО КРОВОВТРАТОЮ**

©Г. О. Жукова

*Кримський Державний медичний університет імені С. І. Георгіївського*

Патогенетичні механізми розвитку реперфузійного синдрому продовжують активно вивчатися у зв'язку з поширенням цієї патології. Особливу увагу привертають ситуації, коли реперфузійний синдром ускладнюється крововтратою, що пов'язано

зі значним поширенням операцій з приводу гострої і хронічної ішемії нижніх кінцівок. Причому летальність від реперфузійних і ішемічних ускладнень в постопераційному періоді у таких хворих залишається високою та становить від 5 до 10 %.

Метою нашої роботи є вивчення прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі при моделюванні реперфузійного синдрому, ускладненого крововтратою.

Дослідження проводили на 40 білих щурах лінії Вістар, поділених на 4 групи. Контрольна група складалася з 10 інтактних тварин. У щурів 2 групи (n=10) моделювали ішемію шляхом накладання гумових джгутів на обидві задні кінцівки. У щурів 3 групи (n=10) моделювали реперфузійний синдром шляхом формування 6-годинної ішемії задніх кінцівок з подальшою їх ревазуляризацією. У тварин 4 групи (n=10) моделювали реперфузійний синдром, ускладнений крововтратою. Гостру крововтрату викликали з шляхом забору крові з хвостової вени із розрахунку 10 % від ОЦК, після чого моделювали реперфузійний синдром як описано вище. Забір матеріалу у 2 групі здійснювали до ревазуляризації кінцівок, в 3 і 4 групах – через 12 годин після ревазуляризації кінцівок. Критерієм інтенсивності процесів перекисного окиснення був вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) в сироватці крові. Про стан механізмів антиоксидантного захисту судили за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталазоподібної (КПА), пероксидазоподібної (ППА) активності в гемолізаті і вмістом церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові. В ході проведених досліджень було виявлено підвищення рівня ТБК-АП у щурів 2 групи на 11,36 % (p>0,5), у щурів 3 групи – на 80,91 % (p<0,001), у щурів 4 групи – на 91,69 % (p<0,001) порівняно з контрольними

значеннями. При цьому в сироватці щурів з моделлю ішемії була виявлена активація антиоксидантної системи, яка проявлялася у підвищенні рівня внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів: СОД- на 86,01 % (p<0,001), КПА – на 83,87 % (p<0,001), ППА – на 74,35 % (p<0,001) порівняно з контролем. При моделюванні реперфузійного синдрому було виявлено зниження рівня всіх антиоксидантних ферментів: СОД – на 52,51 % (p<0,01), КПА – на 19,35 % (p>0,5), ППА – на 45,75 % (p<0,01), ЦП – на 47,22 % (p<0,01). У тварин з моделлю реперфузійного синдрому, ускладненого крововтратою, спостерігалось більш істотне зниження рівня антиоксидантних ферментів: СОД – на 63,55 % (p<0,001), КПА – на 25,81 % (p<0,05), ППА – на 55,56 % (p<0,01), ЦП – на 63,55 % (p<0,01) порівняно з контрольними показниками. Таким чином, було встановлено, що при моделюванні ішемії накладання джгутів викликає збільшення рівня антиоксидантних ферментів, які, однак, не в змозі повністю пригнічувати інтенсифікацію ПОЛ. Цю реакцію організму можна охарактеризувати як адаптаційну до впливу патогенних факторів, при розвитку реперфузійного синдрому та реперфузійного синдрому, ускладненого крововтратою відбувається інтенсифікація вільнорадикального окиснення, яка супроводжується зниженням активності антиоксидантних ферментів, що свідчить про важливу роль дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи в патогенезі розвитку цих патологічних станів.

## РОЛЬ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ЛЕГЕНЕВОГО УШКОДЖЕННЯ

©Л. М. Заяць, І. П. Кліщ

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ*

У хворих з гострою нирковою недостатністю (ГНН) порушуються процеси деактивації токсичних речовин з накопиченням їхніх метаболітів, продуктів проміжного та кінцевого обміну, які спричиняють ендogenous інтоксикацію (ЕІ) організму. Такі зміни перш за все відображаються на респіраторній системі легень, супроводжуючись гострим легеневим ушкодженням і, як наслідок, розвитком дихальної недостатності. Одним з критеріїв оцінки ЕІ є визначення показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в сироватці крові, що мають високу токсичну дію.

Метою нашої роботи було вивчити роль ендogenous інтоксикації у розвитку гострого легеневого ушкодження при експериментальній ГНН.

Дослідження проводили на 30 щурах-самцях масою 180–220 г. ГНН моделювали внутрішньом'язовим введенням 50 % р-ну гліцеролу з розрахунку 10 мл/кг. Забір легеневої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводився під кетаміновим наркозом через 12, 24, 48 год. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікроскопі "Tesla BS-490", вивчали в електронному мікроскопі "ПЕМ-125К". Забір крові проводили з черевної аорти через 12, 24 та 48 год. Оцінку процесів ПОЛ проводили шляхом визначення

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» в сироватці крові вмісту дієнових кон'югат та ТБК-активних продуктів.

Проведений аналіз результатів дослідження показав, що вже протягом перших 12 годин відмічається суттєве збільшення в сироватці крові вмісту продуктів ПОЛ. Зокрема, рівень дієнових кон'югат та ТБК-активних продуктів в сироватці крові збільшувався майже вдвічі ( $P < 0,05$ ), порівняно з контролем. Наростання інтенсивності процесів ПОЛ супроводжувалося ушкодженням мембранних структур та збільшенням проникності судинної стінки. Так, при електронномікроскопічному дослідженні на даний період дослідження в аль-

веолоцитах I, II типів та ендотелію гемокапілярів спостерігалися явища гіпергідратації. В просвіті окремих гемокапілярів визначалися еритроцитарні складжі і тромболойкоцитарні агрегати. Внаслідок набряку ендотеліоцитів та агрегації формених елементів відмічалася звуження гемокапілярів, що приводило до порушення трофіки легеневої тканини.

Таким чином, отримані результати дослідження показали, що гостра експериментальна ниркова недостатність супроводжується ендогенною інтоксикацією, яка призводить до виражених ультраструктурних змін респіраторного відділу легень.

## **СТАН КЛІТИННИХ КОМПОНЕНТІВ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ L-АРГІНІН-ІНДУКОВАНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

**©Л. М. Заяць, В. В. Черкасова**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

На сьогодні відомо, що однією із основних патогенетичних ланок у розвитку захворювань бронхолегеневої системи при панкреатиті є порушення поверхневої активності сурфактанту легень, синтез і секреція якого здійснюється альвеолоцитами II типу (А-II).

Мета роботи полягала у вивченні ультраструктурних змін альвеолоцитів II типу при експериментальному гострому L-аргінін-індукованому панкреатиті.

Експерименти виконані на 40 білих щурах-самцях масою 180–220 г. Гострий експериментальний панкреатит відтворювали двома внутрішньоочеревинними ін'єкціями 20 % розчину L-аргініну в сумарній дозі 5 г/кг з одногодинним інтервалом. Забір легеневої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом через 12, 24, 48 годин. Матеріал фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікроскопі «Tesla BS-490» вивчали в електронному мікроскопі «ПЕМ-125К».

Проведені електронномікроскопічні дослідження виявили зміни структурної організації альвеолоцитів II типу вже протягом перших 12 годин.

На апікальній поверхні А-II спостерігається зменшення кількості мікрворсинок. Ядра овальної форми з рівномірно розміщеним хроматином, хоча в окремих випадках визначається його локалізація по периферії каріоплазми. Ядерна оболонка утворює неглибокі інвагінації. Перинуклеарний простір дещо розширений. У ділянці перикаріона відмічається апарат Гольджі, який представлений помірно розширеними цистернами із вмістом низької електроннооптичної щільності, гладкими дрібними пухирцями та вакуолями. Цистерни і каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, кількість рибосом на їх мембранах зменшена. У навколядерній зоні та апікальній частині цитоплазми визначаються пластинчасті тільця кулястої або овальної форми із порушеною структурою концентричних чи паралельних осмієфільних пластинчастих утворень. В окремих альвеолоцитах II типу спостерігається потовщення базальної мембрани. З продовженням експерименту (24–48 год) явища гіпергідратації в А-II прогресують.

Висновок. Проведені дослідження показали, що гострий L-аргінін індукований панкреатит супроводжується вираженими змінами ультраструктурної організації альвеолоцитів II типу, що сприяє виникненню порушень у сурфактантній системі легень.

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТИПУ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АВТОНОМНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВИКОНАННІ РОЗУМОВИХ ТА ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У СТУДЕНТІВ МОЛОДШИХ КУРСІВ**

©К. Б. Ківежді, Ю. М. Савка, В. В. Бернарда, О. Ю. Райко

*Ужгородський національний університет*

Різка зміна характеру та інтенсивності фізичних навантажень та навчального процесу пред'являє підвищені вимоги до адаптаційних можливостей організму. Особливо у студентів молодших курсів існує ризик виникнення передпатологічних та патологічних станів вісцеральних систем, і в першу чергу – серцево-судинної системи (Березін Ф. Б., 1994., Булатецький С. В., 2001). З розвитком нових методичних підходів до вивчення серцево-судинної системи з'являється можливість диференційовано підходити до оцінки реакції центральної гемодинаміки на різні типи навантажень. В якості критеріїв, що визначають належність людини до певного гемодинамічного типу, використовували індекс хвилинного об'єму крові (ХОК %), індекс периферичного опору судин (ІПО%) та індекс середнього артеріального тиску (САТ%). Відомо, що адаптація гемодинаміки до різноманітних стресових навантажень суттєво залежить від стану автономної нервової системи (Ратман С. М., 1992, Баєвський Р. М., 1997, Спіцин А. В., 2000 та інші). Для характеристики стану АНС використовували показники варіабельності серцевого ритму (BCP). В результаті обробки кардіосигналів визначалися статистичні і спектральні показники BCP, які характеризують різні ланки АНС: мода –  $M_0$  (мс); амплітуда моди –  $A_m$  (%); варіаційний розмах –  $BP$  (мс) та ін. Аналізували потужність хвиль високої частоти –  $HF$  ( $mc^2$ ); потужність хвиль низької частоти –  $LF$  ( $mc^2$ ); потужність хвиль наднизької частоти –  $VLF$  ( $mc^2$ ); сумарна енергія спектра частот серцевого ритму –  $TP$  ( $mc^2$ ); симпато-парасимпатичний баланс –  $LF/HF$ .

Найбільшої інформативності набувають показники BCP при їх реєстрації під час виконання функ-

ціональних проб, які дозволяють оцінити не тільки стан АНС, але й функціональні резерви організму. Дослідження проводили на 50 студентах молодших курсів медичного факультету. Показники центральної гемодинаміки отримували методом диференціальної грудної тетраполярної реографії. Типи гемодинаміки визначали за модифікованою схемою Н. І. Арінчина. Стан АНС оцінювали кардіоінтервалографією. У якості показників АНС використовували статистичні і спектральні характеристики варіабельності серцевого ритму. Всі дані отримували в стані спокою досліджуваних та при виконанні ними функціональних проб: тілт-тесту, арифметичних тестів та тривалих фізичних навантажень різної спрямованості. В результаті досліджень встановлено, що реакція серцево-судинної системи на дозовані навантаження суттєво залежить від типу гемодинаміки. Виражені гіпокінетичні та гіперкінетичні типи гемодинаміки характеризувались активацією сегментарних рівнів автономної нервової системи, що свідчить про напружений стан регуляторних механізмів організму. Психофізіологічні навантаження при виконанні арифметичної проби призводили до суттєвого зсуву симпато-парасимпатичного балансу на користь симпатичної ланки автономної нервової системи в представників всіх типів гемодинаміки. Динаміка показників системного кровообігу впродовж навчального року засвідчила, що найвище функціональне напруження серцево-судинної системи спостерігається у студентів з хорошою або ж низькою успішністю. В той же час у студентів контрольної групи з середньою успішністю гемодинамічне забезпечення розумових навантажень є більш економним.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК З ВИКОРИСТАННЯМ ЛЕЙКАФЕРЕЗУ**

©Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, О. А. Якимчук

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Постановка проблеми. Реперфузія після ревазуляризації має два корисні наслідки для ішемізованих тканин: відновлення надходження енергії

і видалення токсичних метаболітів. Проте повернення ендотоксинів у системну циркуляцію іноді призводить до посилення проявів ішемії. Своєчас-

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» на та адекватна корекція адгезивно-агрегаційних змін формених елементів крові, стану реології плазми дозволить нормалізувати взаємини судинного ендотелію з тромбоцитами і лейкоцитами.

Мета роботи. Вивчення ефективності еферентної терапії при реконструктивних операціях в умовах хронічної критичної ішемії.

Матеріали і методи. Обстежено 98 хворих з атеросклеротичною оклюзією аорто-стегново-підколінного сегмента. Виділено контрольну групу (51 чоловік), у якій проводили лікування за стандартною схемою, та групу з використанням лейкаферезу (47 чоловік). Всім хворим були виконані реконструктивні оперативні втручання. Активність системної запальної відповіді визначали за кількістю фібриногену, лактату, С-реактивного білка. Стан ендотоксемії визначали за даними показників лейкограми, гематологічних індексів інтоксикації, цитокінів.

Результати досліджень та їх обговорення. Оперативне втручання спровокувало підвищення вмісту фібриногену в сироватці крові до лікування на 5–31 % ( $P < 0,05$ ). Вміст в плазмі крові фібриногену після використання лейкаферезу зменшився на 12,4–4,8 % ( $P < 0,05$ ) по відношенню до контрольної групи. До лікування рівень лактату був підвищений у 1,7–2,2 раза по відношенню до норми. Подібна ситуація спостерігається і при дослідженні С-реактивного білка. Застосування лейкаферезу дозволило знизити вміст в крові лактату на 10 % ( $p < 0,05$ ), вміст в крові С-реактивного білка – в 1,2–1,7 ( $p < 0,05$ ) раза. Це дає право стверджувати, що передопераційна підготовка з включенням лейка-

ферезу ефективно корегує маркери системної запальної відповіді. Найбільш ефективними в оцінці синдрому системної запальної відповіді є лейкоцитарний індекс (ЛІ) та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). Системна передопераційна підготовка з включенням лейкаферезу дала можливість знизити вміст лейкоцитів у крові пацієнтів. Відповідно до цього, спостерігалось зниження ЛІІ в 1,7–2,5 раза ( $p < 0,05$ ), а ЛІ – в 1,3–2 ( $p < 0,05$ ) раза. В хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок активація нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів і клітин ендотелію в умовах ішемії супроводжується виділенням із них протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ- 4, ФНП- $\alpha$ ). Дисбаланс цитокінової мережі існує у бік переважання цитокінів прозапального характеру (зростання на 50 %). Курс лікування лейкаферезом приводить до зниження концентрації прозапальних цитокінів на 12–15 %

Аналізуючи отримані результати, відмічено зменшення кількості ускладнень – у контрольній групі прояви реперфузійного синдрому відмічені в 12 % випадків, а в групі з використанням лейкаферезу цих ускладнень не було.

Висновки. Завдяки використанню лейкаферезу вдалось знизити рівень прояву системної запальної відповіді, особливо відчутно в післяопераційному періоді, знизити рівень показників ендотоксемії інтоксикації у післяопераційному періоді, зменшити кількість ускладнень.

Перспективи. Планується подальше вивчення впливу еферентних методів лікування у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок.

## **ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ ТА ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА РОЗВИТОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

**©І. Б. Кремінська, Л. М. Заяць**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ*

Метою даного дослідження було вивчення порушення функції ендотелію кровеносних судин через визначення вмісту основних продуктів його синтезу (ендотеліну-1 та нітрит-аніона) в плазмі крові при експериментальній гіперхолестеринемії (ГХЕ), фізичних навантаженнях високої інтенсивності (ФНВІ) та помірної інтенсивності (ФНПІ) і їх комбінації.

Дослідження проведені на 40 безпородних білих щурах-самцях масою 180–240 г.

Встановлено, що у плазмі крові тварин з ГХЕ, порівняно із контрольною групою, в 2,8 раза збільшується концентрація ендотеліну-1, а вміст нітрит-

аніона знижується в 1,4 раза. Таке явище пояснюється виникненням атеросклеротичних ушкоджень ендотелію. Аналогічна тенденція спостерігається і при ФНВІ, коли рівень ендотеліну-1 зростає в 2,5 раза, а рівень нітрит-аніона зменшується приблизно в 1,3 раза, що можна пояснити токсичним впливом на ендотелій катехоламінів, концентрація яких у крові зростає в результаті активації симпатоадреналової системи при значних фізичних навантаженнях.

Помірні фізичні навантаження, які є більше характерними для рухової активності тварин, позитивно впливають на функціональний стан судин-

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів»

ного ендотелію, що підтверджується збільшенням продукції нітрит-аніона, вміст якого у плазмі крові зростає в 1,1 раза. Недостовірне ж збільшення концентрації ендотеліну-1 при цьому пояснюється виникненням у тварин, що перебувають певний час у незвичних умовах тредбану, легкої форми стресу.

При поєднанні ГХЕ і ФНВІ відбувається максимальне збільшення концентрації ендотеліну-1 у плазмі крові (в 3,1 раза, порівняно з контролем). Вона є більшою, ніж при окремо взятих ГХЕ і ФНВІ, відповідно, у 1,1 і 1,2 раза. Водночас максимально пригнічується синтез нітрит-аніона. Його вміст у плазмі крові, порівняно з контролем, зменшується в 1,8 раза, а у порівнянні з ГХЕ і ФНВІ – відповідно у 1,3 і 1,45 раза. Отже, поєднання ГХЕ і ФНВІ є найбільш небезпечним станом, який характери-

зується значним порушенням регуляції тону судин та прогресуванням їх атеросклеротичних ушкоджень.

При ГХЕ і ФНПІ, незважаючи на те, що рівень ендотеліну-1 в плазмі крові залишається високим (у порівнянні з контролем в 1,78 раза), а вміст нітрит-аніону є нижчим в 1,1 раза, все ж концентрація першого компонента у порівнянні з ГХЕ знижується в 1,6 раза, а у порівнянні з ГХЕ у поєднанні з ФНВІ – в 1,7 раза, тоді як концентрація другого компонента за вищезгаданих умов зростає відповідно в 1,2 раза та в 1,6 раза.

Отже, при гіперхолестеринемії та атеросклеротичному ушкодженні ендотелію судин помірні фізичні навантаження приводять до вираженого покращення ендотеліальної функції.

## СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

©В. І. Кривенко, М. Ю. Колесник, Я. Ю. Різник

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя*

**Актуальність.** Стан вегетативної регуляції серця (ВРС) є одним з чинників, що може впливати на толерантність до фізичного навантаження як у нормі, так і при кардіальній патології. **Метою дослідження** стало вивчення взаємозв'язку між параметрами вегетативної регуляції серця (ВРС) та толерантності до фізичного навантаження у практично здорових молодих чоловіків. Обстежено 40 практично здорових чоловіків (середній вік  $(21,5 \pm 0,43)$  роки). Всім учасникам дослідження проводилась навантажувальна ЕКГ-проба на тредмілі за протоколом Bruce. ВРС досліджували методом кардіоінтервалометрії на апараті «Cardiolab» («ХАІ-Медика», Україна). За показником LF/HF визначали рівень симпатовагальної рівноваги. Ре-

зультати дослідження оброблені за допомогою пакета програм Statistica 6.0 («Statsoft», США). Всі учасники продемонстрували високу толерантність до фізичного навантаження ( $(14,7 \pm 0,43)$  METs). За індексом вегетативної рівноваги обстежені розподілились наступним чином – 42,5 % мали ваготонічний тип, у 32,5 % домінувала симпатична регуляція, лише 25 % учасників продемонстрували збалансовану вегетативну регуляцію. При цьому не було виявлено достовірних відмінностей між показниками толерантності до фізичного навантаження у осіб з різними типами ВРС ( $p > 0,05$ ). Отже стан ВРС не впливає на толерантність до фізичного навантаження у практично здорових чоловіків молодого віку.

## МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ЗМІН КАРДІОМІОЦИТІВ ЧАСТИН СЕРЦЯ

©С. О. Коноваленко

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Морфометричним методом проводилося дослідження кардіомиоцитів частин серця 62 білих статевозрілих щурів-самців, які були поділені на дві експериментальні групи. Перша група вклю-

чала 30 інтактних практично здорових тварин віком 8 місяців, друга – 32 щури віком 24 місяці. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах кетамінового наркозу. Серце



Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» розрізали за методикою Г. Г. Автандилова (2002). Вирізалися шматочки певних розмірів з передньої і бокових стінок лівого і правого шлуночків, лівого і правого передсердь та міжшлуночкової перегородки, які фіксувалися в 10 % нейтральному розчині формаліну, проводилися через етилові спирти значної концентрації та поміщалися у парафін. Мікромомні зрізи забарвлювали гематоксилином-еозином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом. Морфометрично визначали діаметри кардіоміоцитів, їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах та стромально-кардіоміоцитарні відношення у частинах серця. Кількісні показники обробляли статистично. Встановлено, що з віком виникає гіпертрофія кардіоміоцитів, що підтверджува-

лося суттєвим зростанням їх діаметрів та ядер. Ядерно-цитоплазматичні відношення в серцевих м'язових клітинах при цьому не порушувалися. В частинах серця відмічено зростання стромальних елементів, про що свідчило збільшення співвідношень між сполучнотканинними структурами та серцевими м'язовими клітинами. Більш виражений ступінь гіпертрофії та зростання кількості стромальних структур виявлені у лівому шлуночку.

Таким чином, отримані результати проведеного дослідження свідчать, що з віком у частинах серця виникає гіпертрофія кардіоміоцитів та їх ядер, збільшення кількості строми. Виявлені структурні зміни домінують у лівому шлуночку серця.

## **СТАН ПСИХОМОТОРНИХ ФУНКЦІЙ ШКОЛЯРІВ МОЛОДШОГО ВІКУ З НЕЙРОСЕНСОРНОЮ ПРИГЛУХУВАТІСТЮ**

**©М. І. Кліщ**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Вивчення становлення та розвитку багаторівневої структури психомоторної організації людини є одним з найважливіших напрямків сучасної психології. Досліджуються взаємозв'язок розвитку рухових якостей і психічних процесів, інтелекту і фізичної підготовленості, вплив підвищеного рухового режиму на розумову працездатність. Результати свідчать про тісний зв'язок психомоторного і психічного розвитку, про те, що високому рівню психомоторного розвитку відповідає більш високий рівень психічного. Однак шляхи такого впливу не завжди зрозумілі і вимагають подальшої розробки. Багатьма авторами відзначається, що, незважаючи на тривалий період вивчення психомоторики, багато питань залишаються відкритими.

У віковій і педагогічній психології молодший шкільний вік займає особливе місце: в цьому віці освоюється навчальна діяльність, формується довільність психічних функцій, виникають рефлексія, самоконтроль, а дії починають співвідноситися з внутрішнім планом. Зважаючи на це, нами було вивчено особливості психомоторних функцій дітей молодшого шкільного віку з нейросенсорною приглухуватістю.

Встановлено, що за методикою «Перебір пальців» у 42,8 % дітей з нейросенсорною приглухува-

тістю спостерігався низький рівень розвитку тонко координованих рухів. Цим дітям притаманне індуктивне, глобальне сприймання моделі дії, що лишає її просторово-часових координат. У них недостатньо розвинена здатність створювати перцептивно-рухові ансамблі, яка проявляється у невмінні виконувати рухи у певній серії. Усі рухові порушення пов'язані з пірамідальною, екстрапірамідальною і мозковою недостатністю.

За методикою «Реципрокна координація рухів» встановлено, що у 46,4 % дітей цієї категорії порушено послідовне відтворення, що найбільше пов'язане з невмінням уявити модель виконання завдання в цілому, тобто здійснити попередню аперцепцію і розуміння. У них спостерігались явища дезавтоматизації і порушення координації на виснаженні.

При застосуванні методики «Асиметричне постукування (2-1)» у 54,4 % дітей з нейросенсорною приглухуватістю виявився низький рівень координації і відчуття ритму, що зумовлено сенсорним дефіцитом, який заважає відтворити рухи за наочним зразком у заданому ритмі, а також уповільнення рухів при виконанні, наявність пропульсивних ударів і схожості рухів обома руками. У цілому було визначено, що причиною порушення рухів є недорозвиток премоторних зон кори головного мозку.

## **СТАН СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ І ТИПУ**

©Б. М. Кіщук, Л. М. Заяць

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

Цукровий діабет (ЦД) є однією з основних проблем сучасної медицини. У патологічний процес при ЦД втягаються всі системи та органи організму. На сьогодні маловивченими залишаються зміни легеневої системи.

Мета роботи полягала у вивченні субмікроскопічних змін альвеолоцитів II типу (А-II) при експериментальному стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті I типу.

Для проведення експерименту було використано 40 білих щурів-самців масою 180–220 г. ЦД моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотину фірми «Sigma» (США) з розрахунку 60 мг/кг маси тіла. Розвиток захворювання контролювали за зростанням в крові тварин рівня глюкози. Забір легеневої тканини для електронно-мікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом через 6, 8, 10 тижнів після введення стрептозотину. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікромомі «Tesla BS-490» вивчали в електронному мікроскопі «ПЕМ-125К».

Проведений аналіз результатів субмікроскопічного дослідження показав, що найбільш вира-

жені зміни в А-II спостерігаються через 10 тижнів після початку експерименту. Ядра А-II кулястої або овальної форми. Каріоплазма заповнена дрібнозернистим матриксом із скупченням по периферії гранул хроматину. Мітохондрії з матриксом низької електроннооптичної щільності і поодинокими редукованими кристами. У ряді клітин набряк мітохондрій супроводжується повним лізисом крист, але без розривів зовнішньої мембрани. Апарат Гольджі складається із везикулярно розширених цистерн. Цистерни і каналці гранулярної ендоплазматичної сітки вакуолізовані. Кількість рибосом на їх мембранах зменшена. У результаті набряку пластинчасті тільця збільшені за розмірами, інколи вони утворюють порожнини з фрагментами осмієфільних пластин всередині. Зустрічаються також окремі А-II з гомогенними середньої електроннооптичної щільності ліпідоподібними включеннями. Базальна мембрана у багатьох клітин потовщена з нечіткими контурами.

Таким чином, проведені дослідження показали, що стрептозотоциніндукований діабет супроводжується вираженими змінами субмікроскопічної будови альвеолоцитів II типу, що сприяє порушенню поверхневої активності сурфактанту легень.

## **NF-κB-ОПОСЕРЕДКОВАНІ ЕФЕКТИ NO-СИНТАЗ У ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ НАДЛИШКОВОМУ УТВОРЕННІ ОКСИДУ АЗОТУ**

©В. О. Костенко, Н. В. Соловйова, Т. Г. Діхтенко, О. А. Левченко, Л. І. Ляшенко, Б. В. Сорокін, О. А. Стасюк, Б. О. Шаталін

*ДВНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава*

Оксид азоту (NO) відомий як важливий біорегулятор, виконує роль як внутрішньоклітинної, так і позаклітинної сигнальної молекули. В останні роки виявлено, що про- та протизапальний характер дії NO залежить від його здатності впливати на NF-κB-залежні процеси. Ядерний фактор NF-κB грає важливу роль в регуляції експресії багатьох генів, що беруть участь у виживанні клітин, імунитеті, запаленні, активує індукцибельну NO-синтазу (iNOS). З іншого боку, NO безпосередньо впливає на експресію NF-κB-залежних генів.

При моделюванні різних патологічних процесів (метаболічного синдрому, ранового процесу, експериментального остеопорозу, хронічного сіаладеніту, хронічного пародонтиту), що перебігають на тлі збільшення утворення NO в організмі (гіперекспресія iNOS, модель хронічної інтоксикації нітратом натрію), нами були відмічені неоднозначні ефекти NO, що утворюється з різних джерел (у ході ферментативного та неферментативного відновлення нітрат- і нітрит-іонів, активності індукцибельної та конституційних NO-синтаз). NO, який вироб-

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів»

ляється конституційними NO-синтазами, на відміну від такого, що продукується індукцією, здатний обмежувати NF-κB-залежну продукцію супероксиду мітохондріями та мікосомами. Виявлена суттєва патогенетична роль NO-синтазного шляху утворення оксиду азоту при моделюванні патології на тлі введення екзогенних донаторів NO.

Таким чином, зниження активності конституційних NO-синтаз за умов продукції великої кількості NO з екзогенного попередника та гіперекспресії iNOS супроводжується активацією NF-κB-залежних шляхів порушення окиснювального метаболізму.

## **МІКРОЦИРКУЛЯТОРНІ ЗМІНИ В ҐЕНЕЗІ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ**

**©Т. В. Куцуль, Л. М. Заяць**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

На сьогодні відомо, що при лікуванні злоякісних утворень і лейкозів однією з найбільш ефективних груп препаратів є антрациклінові антибіотики (АА). Одним з АА, який найчастіше використовується в онкогематології, є доксорубіцин. Метаболічні порушення серця при використанні АА викликають ішемічні зміни міокарда з порушенням енергетичного гомеостазу в кардіоміоцитах та погіршенням скоротливої функції серця.

Мета даної роботи полягала у вивченні ультраструктурних змін мікроциркуляторного русла міокарда на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії.

Експерименти проводилися на 60 білих щурах-самцях масою ( $200 \pm 20$ ) г. Тварин було поділено на 3 групи: 1 – інтактні щури; 2 – контрольна група щурів, яким вводили фізіологічний розчин натрію хлориду; 3 – щури з моделлю доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП). Експериментальну ДКМП моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину (Україна, ВАР "Київ-медпрепарат") в дозі 5,0 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень впродовж 4 тижнів.

Забір серцевої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом через 7, 14, 21 і 28 діб після введення доксорубіцину. Матеріал фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікротомі «Tesla BS-490», вивчали в електронному мікроскопі «ПЕМ-125К».

Проведений аналіз результатів субмікроскопічного дослідження показав, що найбільш виражені зміни мікроциркуляторного русла спостерігаються через 28 діб після першого введення доксорубіцину. Встановлено, що суттєву роль у розвитку мікроциркуляторних порушень відіграє ендотелій гемокapілярів. Ядра ендотеліоцитів набрякли з нуклеоплазмою низької електронної щільності. Каріолема має звивисті контури та утворює інвагінації. Мітохондрії з просвітленим матриксом і редукованими кристами. У навколяядерному просторі відмічається дезорганізація складових компонентів апарату Гольджі. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, кількість рибосом на їх мембранах значно зменшена. На люмінальній поверхні ендотеліоцитів часто визначаються мікроворсинки і мікровирости. У гемокapілярах спостерігається сладж еритроцитів, агрегація та адгезія лейкоцитів і тромбоцитів. Набряк ендотеліальних клітин та агрегація формених елементів крові призводить до звуження просвіту мікросудин, погіршення перфузійності капілярів та порушення трофіки тканини.

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про важливу роль гемомікроциркуляції у формуванні доксорубіцинової кардіоміопатії.

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про важливу роль гемомікроциркуляції у формуванні доксорубіцинової кардіоміопатії.

## ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА АСИМЕТРІЇ СУДИННОГО РУСЛА

©М. О. Левків

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Характеристика судинних систем є визначальною при оцінці морфологічного і функціонального стану органів. Більшість способів оцінки асиметрії судинного русла полягає в проведенні морфометричних вимірів діаметрів, довжини судинних стовбурів і гілок на які вони розділяються, кутів відходження останніх від провідної осі основного стовбура. На основі цього вираховують довжинно-діаметральні, міждіаметральні співвідношення та кути галузнення судин. Нами запропоновано на основі морфометричних вимірювань та встановлення кутів галузнення судинних порядків, після визначення показника асиметрії за перерізом тоншої гілки судинної біфуркації та кута її відхилення від провідної осі основного стовбура, проводити оцінку асиметрії судинного русла на порядку галузнення за інтегральним коефіцієнтом асиметрії, який визначають за формулою:

$$I_{ac} = \sqrt{H_{\phi} \cdot H_d}$$

де:  $H_d$  – показник асиметрії за поперечним перерізом гілок;

$H_{\phi}$  – показник асиметрії за кутами галузнення гілок.

Показники асиметрії вираховуються наступним чином: показник асиметрії за поперечним перерізом гілок ( $H_d = D_2^2 / (D_1^2 + D_2^2)$ ), показник асиметрії за кутами галузнення гілок ( $H_{\phi} = \phi_2^2 / (\phi_1^2 + \phi_2^2)$ ). За

даним способом проведена оцінка асиметрії судинного русла привушної залози в умовах експериментального обтураційного холестазу.

Встановлено, що зі збільшенням терміну механічної жовтяниці та холемії спостерігається зменшення загальної ємності артеріального русла у судинних порядках артерій малого калібру. При цьому має місце наростання асиметрії судинних галузень, причому, якщо в ранні терміни механічної жовтяниці ці явища проявляються у внутрішньоорганних артеріях дрібного калібру, то у тварин з тривалою біліарною гіпертензією і холемією вони переходять на артерії середнього і великого калібру. Загальний інтегральний коефіцієнт асиметрії знижується і корелює з морфологічним станом судинних стінок. У венозному руслі привушної залози спостерігається інша картина. Не дивлячись на порушення морфологічного стану наростає інтегральний коефіцієнт асиметрії вен, що характеризує компенсаторно-приспосувальні механізми перебудови архітектоники за рахунок зміни симетричності злиття венозних колекторів.

Таким чином, застосування інтегрального коефіцієнта асиметрії в оцінці архітектоники судинного русла дає можливість визначити залежність дезорганізаційних явищ останнього від структурно-просторової організації.

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ПРОНИКНОСТІ БІОЛОГІЧНИХ БАР'ЄРІВ КИШКИ ДЛЯ ЕНДОГЕННИХ НАТИВНИХ ГЛОБУЛІНІВ ЗА УМОВ ПОРУШЕННЯ СИМПАТИЧНОЇ ТА ПАРАСИМПАТИЧНОЇ ІННЕРВАЦІЇ

©Л. Ю. Литовченко

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

Проникність внутрішніх та зовнішніх бар'єрів дванадцятипалої кишки має велике значення для її нормального функціонування та суттєво впливає на життєдіяльність організму в цілому. Якщо проникність підвищується, можуть виникнути алергічні реакції, інфекційні захворювання, аутоімунні ураження епітелію слизових оболонок, токсичне ураження печінки. Зниження транспорту імуноглобулінів також може призводити до інфекційних захворювань травного каналу. Окрім того, проникність бар'єрів суттєво впливає на ефективність ліку-

вання захворювань, оскільки більшість ліків надходять у кров, всмоктуючись у травному каналі. Метою дослідження було порівняння основних закономірностей змін проникності біологічних бар'єрів для нативних глобулінів при порушенні симпатичної та парасимпатичної іннервації у дванадцятипалій кишці щурів. Досліди поставлені на 45 щурах лінії Вістар. Порушення симпатичної іннервації отримали шляхом щоденного підшкірного введення ізобарину («Пліва», Болгарія) у добовій дозі 20 мг/кг протягом перших 30 днів після наро-

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» дження. Порушення парасимпатичної іннервації відтворили шляхом двосторонньої піддіафрагмальної резекції 5 мм блукаючого нерва під ефірним наркозом. Проникність бар'єрів для нативних глобулінів досліджували прямим методом гістоімунофлуоресценції за Кунсом з подальшою фазовоконтрастною мікроскопією для ідентифікації структур. При неонатальній хімічній десимпатизації у дванадцятипалій кишці значно зменшуються товщина м'язової оболонки та кількість залоз у слизовій оболонці. Сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки атрофована, набрякла, волокон та клітин мало. У порожнині кишки небагато аморфних грудок, які складаються із злущених клітин. Автогенні нативні глобуліни проникають у сполучну тканину ендомізію у вигляді дрібних гранул, а також у власну пластинку слизової оболонки у вигляді тонкої сітки вздовж залишків волокон та навколо клітин. Специфічна флуоресценція виявлена у залишках епітелію між клітинами, але у цитоплазмі ентероцитів та бокалоподібних клітин сироваткові білки відсутні. Лімфоїдних клітин у слизовій оболонці не виявлено. Через 2 тижні після двосторонньої піддіафрагмальної стовбурової ваготомії у дванадцятипалій кишці добре виражені всі шари стінки. Слизова оболонка та дуоденальні залози виражені добре, але порожнина кишки заповнена злущеним епітелієм та слизом.

Автогенні глобуліни виявлені у вигляді гомогенної зеленої флуоресценції у злущеному епітелії та грудках слизу у порожнині кишки. У цитоплазмі ентероцитів сироваткові білки виявляються у вигляді слабкої рівномірної флуоресценції. Яскрава зелена флуоресценція вздовж волокон сполучної тканини між залозами, у власній пластинці слизової та між ацинусами брунерових залоз. У ендомізії білків мало, виявляються не у всіх місцях. У мезотелії яскрава флуоресценція.

Висновки: 1. Неонатальна хімічна десимпатизація призводить до зменшення, а стовбурова ваготомія – до підвищення проникності епітелію дванадцятипалої кишки для ендогенних нативних глобулінів. 2. При порушеннях вегетативної іннервації зменшується транскapілярний транспорт білків у ендомізії м'язової оболонки дванадцятипалої кишки. 3. При порушеннях вегетативної іннервації проникність зовнішнього бар'єру порушується значно сильніше, ніж проникність гемато-паренхіматозних бар'єрів. 4. Зміни проникності бар'єрів при порушеннях вегетативної іннервації найбільші у слизовій оболонці, найменші – у серозній.

## ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА: ФІЛОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХРЕБЕТНИХ

©Ю. В. Ломакіна, С. В. Скоропляс, В. П. Пішак

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

*Вступ.* Епіфіз (шишкоподібна, або пінеальна, залоза) – невелике утворення, розташоване в хребетних під шкірою голови або в глибині мозку; функціонує або в якості сприймаючого світло органа або як залоза внутрішньої секреції, активність якого залежить від освітленості. У деяких видів хребетних обидві функції поєднані. У людини це утворення за формою нагадує соснову шишку, звідки й одержало свою назву (грец. epi-physis – шишка, нарід).

*Мета.* Вивчити розвиток шишкоподібної залози від найпростіших хребетних до ссавців шляхом аналізу та систематизації літературних джерел.

*Матеріали та методи.* Аналіз та систематизація літературних джерел.

*Результати.* Круглороті – це особлива, найпримітивніша група сучасних хребетних. У однієї з груп круглоротих, міксин, шишкоподібне тіло відсутнє і зустрічається тільки на ранніх стадіях онтогенезу. Друга група, міноги, і в личинковому і дорослому періодах мають парапінеальний орган – рудимент

тім'яного ока і пінеальний орган – шишкоподібне тіло. Риби – найбільш стародавні первинно водні щелепнороті хребетні. Шишкоподібне тіло риб, як і інших хребетних, є похідним проміжного мозку – самої верхньої частини епіталамуса і входить до складу заднього діенцефалона. У хрящових риб шишкоподібне тіло прикріплюється до поверхні проміжного мозку. Земноводні, порівняно з рибами, наступний етап еволюційного розвитку хребетних. Шишкоподібне тіло земноводних досить великих розмірів, трубчастої будови, без помітної часточковості, густо пронизане кровоносними судинами і тісно зв'язане з епендимою і хоріоїдним сплетенням. Плазуни – це перший тип справжніх наземних хребетних. Шишкоподібне тіло має складну часточкову дещо фестончасту будову, з добре розвинутими ніжками та епендимальними тяжами. В однорідній за щільністю цитоплазмі містяться пінеалоцити та велика кількість тканинних базофілів.

У птахів, що є наступною гілкою еволюції, шишкоподібне тіло буває двох форм: кулястої і труб-

частоті. Шишкоподібне тіло виступає як високоактивний нейроендокринний орган, в якому інтенсивно перебігають гормоноутворювальні і окиснювальні процеси. Ссавці – найбільш організовані хребетні тварини, які перебувають на вищій стадії розвитку і поширені по всій земній кулі. Шишкоподібне тіло у ссавців є нейроендокринною залозою, що розміщується в каудальній частині III шлуночка. За морфологічними критеріями розрізняють декілька типів: целюлярний, трабекулярний, альвеолярний, ретикулярний та змішаний тип будо-

ви. Шишкоподібне тіло складається зі строми і паренхіми. Крім того, розрізняють кіркову і мозкову речовину.

Проведені філогенетичні паралелі дозволяють дійти висновку, що: 1) у всіх нижчих хребетних функціонує циркадіанна вісь, до складу якої входить сітківка, пінеальний орган і супрахіазматичні ядра гіпоталамуса; 2) у багатьох хребетних шишкоподібне тіло є фоторецептором і циркадіанним осцилятором; 3) у всіх нижчих хребетних існують екстраретинальні й екстрапінеальні циркадіанні фоторецептори.

## **ДИНАМІКА ВМІСТУ IL-1 $\beta$ В СЛИНІ ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНІ ПЕРЕЛОМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ**

**©У. Д. Матолич, Л. Є. Лаповець**

*Національний медичний університет імені Данила Галицького*

Переломи нижньої щелепи займають перше місце серед травм щелепно-лицевої ділянки, високою залишається і кількість ускладнень при цій травмі. Зміни цитокінового статусу хворих із переломами нижньої щелепи найбільш тонко віддзеркалюють стан імунного захисту слизових, що дозволяє прогнозувати виникнення ускладнень у таких пацієнтів.

Ми проводили визначення рівня IL-1 $\beta$  в слині 52 хворих із ранніми (РУ) та у 34 хворих з пізніми ускладненнями (ПУ) перелому нижньої щелепи, а також у 20 осіб контрольної групи. Дослідження вмісту імуноглобулінів проводилось в динаміці: на 1-2, 7, 14, 21 добу після іммобілізації уламків.

У пацієнтів із РУ переломів нижньої щелепи спостерігалось зростання рівня IL-1 $\beta$  до (469,2 $\pm$ 5,5) пг/мл, що у 90 разів перевищує норму (p<0,05). На 7 добу рівень IL-1 $\beta$  знизився, порівняно з 1 добою, у 5 разів (p<0,05). На 14 добу рівень IL-1 $\beta$  продовжу-

вав знижуватись і становив (52,2 $\pm$ 1,2) пг/мл (p<0,05), на 21 добу – знизився до (18,05 $\pm$ 0,91) пг/мл (перевищував у 3,7 раза показники контролю (p<0,05)).

При ПУ переломів нижньої щелепи рівень IL-1 $\beta$  в слині зростав на 1 добу до (220,68 $\pm$ 5,5) пг/мл (у 44 рази перевищував показники контролю), але був вірогідно нижчим порівняно із хворими на РУ (p<0,05). На 7 добу рівень IL-1 $\beta$  зріс на 50 %, порівняно з попереднім показником (p<0,05), найбільший його рівень спостерігався на 14 добу і досягав (519,63 $\pm$ 8,3) пг/мл. На 21 добу концентрація IL-1 $\beta$  знизилась на 50 %, залишаючись вірогідно вищою від вихідного рівня (p<0,05).

Отже, виявлені динамічні зміни рівня IL-1 $\beta$  у слині обстежених пацієнтів свідчать про важливість цього інтерлейкіну для прогнозування виникнення запальних ускладнень відкритих переломів нижньої щелепи.

## **АКТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКА ПОШКОДЖЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ В КРОВІ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ**

**©С. І. Нестерук**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Незважаючи на багатолітні дослідження пневмонії, у проблемі патогенезу цього захворювання залишається багато незрозумілого та нез'ясованого.

Тому метою дослідження було вивчення показника пошкодження нейтрофілів (ППН) на ранніх (1 доба) та пізніх (6 доба) періодах розвитку експериментальної пневмонії (ЕП) в умовах

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів»

імобілізаційного стресу. Експериментальну пневмонію відтворювали шляхом інтраназального зараження тварин культурою *Staphylococcus aureus* за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова, С. А. Степанова, імобілізаційний стрес – за методом Сельє. Потім тварин декапітували і визначали у крові ППН за методом В. А. Фрадкіна. Експерименти були проведені на 50 мурчаках, поділених на 5 груп по 10 в кожній: 1 – інтактні тварини; 2 – тварини із ЕП через добу; 3 – тварини із ЕП через 6 діб; 4 – тварини із ЕП в умовах імобілізаційного стресу через добу; 5 – тварини із ЕП в умовах імобілізаційного стресу через 6 діб.

На 1-шу добу ЕП (2-а група) встановлено у сироватці крові збільшення ППН на 50 %, з подальшим наростанням на 6 добу (3 група) на 75 %, порівняно з 1 групою.

За умов поєднаних патологічних процесів – ЕП та імобілізаційного стресу – вже на ранньому періоді (1 доба) розвитку захворювання (4 група) спостерігається зростання ППН на 60 %, а на 6 добу (5 група) – на 100 % відносно першої групи.

Таким чином, активація метаболічних процесів в нейтрофільних гранулоцитах відбувається разом із процесами їх ушкодження внаслідок мікробного переважання за умов розвитку пневмонії та наявності імобілізаційного стресу.

## **СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОГО УВЕДЕННЯ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ НАТРІЮ НІТРИТУ**

**©Л. О. Пацкань**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Необґрунтоване, а часто і безконтрольне використання медикаментозних засобів – одне з основних джерел, що спричиняють токсичне ураження організму людини. Потрапляючи в організм, хімічні сполуки викликають ушкодження різних органів і тканин, в тому числі найважливіших біоструктур: мембран і генетичного апарату. Оскільки основним бар'єром, що нейтралізує токсичні чинники в організмі людини, є печінка, то проблема її токсичного ураження ліками набуває особливої гостроти і актуальності. У більшості випадків під впливом гепатотоксичних ксенобіотиків відбувається її ураження, що супроводжується некротичними змінами, жировою дистрофією, порушенням білоксинтезувальної, детоксикувальної та інших функцій.

Одним з найбільш вживаних медикаментозних засобів в Україні та світі є парацетамол (ацетамінофен), який вважають найбезпечнішим серед обширної групи засобів з анальгетичною/антипіретичною дією. Разом з тим відомо, що передозування, а також застосування його за дії ряду провокуючих чинників може викликати некротичні зміни в печінкових клітинах. Зважаючи на це, ми поставили собі за мету вивчити вплив парацетамолу на окремі ланки метаболічних процесів у печінці за попереднього введення нітритів, які на даний час є чи не найбільш поширеними полютантами.

Гостре токсичне ураження білим щурам-самцям масою 180–200 г викликали шляхом внутрішньошлункового введення субстанції парацетамолу в дозі 1250 мг/кг у вигляді суспензії у 2 % розчині крохмалю протягом 2-ох діб. Перед цим тваринам вводили натрію нітрит в дозі 25 мг/кг внутрішньошлунково протягом 7-ми діб.

Нами встановлено, що попереднє 7-ми денне введення натрію нітриту призводить до потенціювання токсичної дії парацетамолу на показники глутатіонової ланки антиоксидантної системи. Зокрема, активність глутатіонпероксидази на 1-шу добу в 1,4 раза перевищувала аналогічний показник тварин з парацетамоловим ураженням, а до 5-ої доби вона ще більше знижувалась і була нижчою за аналогічний показник у 2,5 раза. Глутатіонредуктазна активність мала аналогічну тенденцію і була нижчою в 1,5 та 1,6 раза на 1-шу і 5-у доби від показників тварин з токсичним ураженням парацетамолом. Як наслідок, достовірно знижувався вміст відновленого глутатіону і становив відповідно 74,2 і 90,5 % від аналогічного показника тварин, яким моделювали гостре ураження парацетамолом.

Таким чином, попереднє введення тваринам натрію нітриту потенціює негативний вплив парацетамолу на показники глутатіонової ланки антиоксидантної системи.

## **СТАН ФЕРМЕНТНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ**

©Х. В. Погорецька

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Серед чинників, що спричиняють токсичне ураження організму людини, чільне місце займає необґрунтоване, а часто і безконтрольне використання медикаментозних засобів. Основним бар'єром, який нейтралізує токсичні сполуки, є печінка, тому актуальним є вивчення механізмів її токсичного ураження.

Одним з найбільш вживаних медикаментозних засобів в Україні та світі є парацетамол (ацетамінофен), який вважається найбільш безпечним серед обширної групи засобів з анальгетичною/антипіретичною дією. Разом з тим відомо, що токсичні метаболіти парацетамолу утворюються внаслідок його метаболічної трансформації ферментами цитохром Р450-залежної монооксигеназної системи. Активність цих ферментів різна у різні вікові періоди, тому ми поставили собі за мету вивчити вплив парацетамолу на стан ферментної ланки антиоксидантної системи у щурів різного віку.

Гостре токсичне ураження викликали шляхом введення білим щурам-самцям різного віку – статевонезрілим (молодим, віком 3 місяці), статевозрілим (дорослим, віком 6–8 місяців) і старим (віком 18–24 місяці) субстанції парацетамолу в дозі 1250 мг/кг у вигляді суспензії у 2 % розчині крохмалю протягом 2-ох діб.

Нами встановлена наявність вікових відмінностей дії парацетамолу на показники ферментної ланки антиоксидантної системи. Зокрема, активність супероксиддисмутази в крові на 1-шу добу після останнього введення парацетамолу у молодих тварин становила 59,3 % від норми, статевозрілих – 77,4 %, а старих – 32,4 %, а до 5-ої доби показники становили відповідно 82,2 %, 46,8 % і 31,1 %. Ще більшого пригнічення зазнавала каталазна активність крові і становила на 1-шу добу у дорослих тварин 66,7 % від інтактних, молодих – 67,4 %, старих – 34,2 %, а на 5-ту відповідно 50,1 %, 40,4 % і 31,1 %. Аналогічних змін зазнавала концентрація основного антиоксиданта плазми крові – церулоплазміну. Вона достовірно знижувалась і становила відповідно 74,9 % у дорослих, 71,1 % у молодих і 42,4 % у старих тварин. До 5-ої доби вміст церулоплазміну становив відповідно 58,3%, 46,2 і 38,8 %.

Якщо провести розрахунок відносно статевозрілих тварин, то можна констатувати, що показники молодих і старих тварин достовірно відрізняються від аналогічних показників дорослих тварин.

Ці дані свідчать, що існують вікові особливості впливу парацетамолу на показники ферментної ланки антиоксидантної системи.

## **ФАРМАКОНАГЛЯД ЯК ДЕРЖАВНА СИСТЕМА МОНІТОРИНГУ БЕЗПЕЧНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

©К. А. Посохова, О. М. Олещук

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Фармаконагляд – державна система збирання, наукової оцінки та контролю інформації про побічні реакції лікарських засобів в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих в країні лікарських засобів (наказ МОЗ України № 898). Нормативна база здійснення фармаконагляду в Україні: Закон України «Про лікарські засоби» 1996 р., зі змінами і доповненнями – 1998 р., Накази МОЗ України № 898 від 27.12.2006 р., № 531 від 24.07.2009 р., № 654 від 01.09.2009 р., № 736 від 31.08.2010. У Тернопільській області із 128 закладів

охорони здоров'я тільки 28 надають карти-повідомлення про побічні реакції лікарських засобів (21,8 %), що є вкрай недостатнім. Часто подаються неякісно оформленні вищезазначені карти-повідомлення. Типовими є такі помилки, які виявляються при аналізі: відсутність відповідності між початком лікування та виникненням ПР (ПР не може виникати раніше, ніж розпочато застосування ЛЗ); неадекватність патологічного стану пацієнта та способу введення ЛЗ для корекції ПР; невідповідність способу введення ПЛЗ і його лікарської форми (таблетки не вводяться парентераль-



Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» но); зазначення стану пацієнта, пов'язаного з основним захворюванням, а не наслідком ПР (пацієнт знаходився на лікарняному чи був госпіталізований, а не ПР викликала госпіталізацію чи тимчасову непрацездатність); не зазначаються дати відміни супутніх ЛЗ; невідповідність між клінічним діагнозом та показаннями до застосування; використовуються карти-повідомлення старого взірця. Термі-

ни подання інформації про побічну реакцію лікарських засобів: тяжкі побічні реакції – не пізніше 48 годин з моменту розвитку, решта – протягом 15 днів з моменту розвитку.

Отже, ретельне проведення практичними лікарями моніторингу побічних реакцій лікарських засобів сприятиме безпечній фармакотерапії.

## **ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ І АМІНОГУАНІДИНУ НА СТАН НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ**

**©К. А. Посохова, В. В. Черняшова**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Дослідження проводили на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях. Перитоніт моделювали внутрішньоочеревинним одноразовим введенням 5 % калової суміші. L-аргініну-L-глутамат (45 мг/кг маси) і аміногуанідин (10 мг/кг маси) вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання патології. У гомогенатах нирок визначали: вміст ТБК-активних продуктів (ТБП), гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), кількість відновленого глутатіону (ВГ), стабільного метаболіту NO нітрит-аніону (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦХО). У сироватці крові визначали вміст сечовини і молекул середньої маси (МСМ<sub>1</sub>, МСМ<sub>2</sub>).

Встановлено, що при перитоніті у гомогенатах нирок зростає вміст ГПЛ та ТБП відповідно на

68 і 66 %. Це поєднується із зростанням у сироватці крові МСМ<sub>1</sub> і МСМ<sub>2</sub> на 64 і 60 % і вмісту сечовини на 43 %. При цьому знижується активність СОД і КТ на 44 і 40 % та активність СДГ і ЦХО на 37 і 11 %. Вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup> зменшується на 38 % і ВГ на 37 %.

Комбіноване введення L-аргініну-L-глутамату (LALГ) і аміногуанідину (АГ) супроводжується зменшенням кількості ГПЛ і ТБП (на 12 і 16 %), зниженням кількості МСМ<sub>1</sub> і МСМ<sub>2</sub> (на 20 і 15 %), збільшенням активності СОД і КТ на – 45 і 20 %, СДГ і ЦХО на – 18 і 15 %, зростанням вмісту NO<sub>2</sub><sup>-</sup> на 27 % і ВГ на 14 % та вмісту сечовини на 15 %.

Отже, при поєднаному застосуванні LALГ і АГ проявляють лікувально-профілактичну активність, покращуючи стан нирок при експериментальному перитоніті.

## **ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СТІНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ**

**©А. М. Пришляк, М. С. Гнатюк**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Сьогодні дослідники все частіше використовують морфометричні методи дослідження, які дозволяють кількісно оцінити зміни в клітинах, тканинах, органах при різних патологічних та фізіологічних станах і логічно пояснити їх.

Метою дослідження було встановити та проаналізувати зміни структурної організації стінки товстої кишки при ураженні печінки у білих щурів-

самців, які досліджували на 2, 7 та 14 добу токсичного гепатиту.

Структурні зміни стінки товстої кишки білих щурів-самців при токсичному гепатиті вивчалися за допомогою морфометричних методів дослідження.

Нами встановлено, що при токсичному гепатиті в патологічний процес втягується також товс-

та кишка. При змодельованому патологічному стані в досліджуваному органі виявлялися виражені судинні розлади, альтеративні та інфільтративні процеси. Широке застосування при цьому морфометричних методів дослідження дозволило отримати усесторонню та об'єктивну інформацію про особливості морфогенезу товстої кишки при токсичному гепатиті. Встановлено, що при змодельованих патологічних умовах виникає істотна структурна перебудова стінки товстої кишки, яка характеризується нерівномірними диспропорційними змінами просторових характеристик її оболонки, крипт, некробіотичними процесами в епітеліоцитах, гладких міоцитах, ендотеліоцитах, стромальних елементах, морфологічними змінами в стінках судин та гемомікроциркуляторного русла.

При цьому найбільш виражена структурна перебудова стінки товстої кишки виявлена на 7-у добу токсичного гепатиту. В змодельованих експериментальних патологічних умовах товщина слизової оболонки збільшилася на 12,0 %, підслизової основи – на 15,5 %, м'язової оболонки – на 5,6 %. Нерівномірне диспропорційне зростання просторових характеристик слизової оболонки, підслизової основи та м'язової оболонки товстої кишки призводило до істотних порушень співвідношень між ними, що адекватно відображали відносні морфометричні параметри: підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. При цьому підслизово-м'язовий індекс збільшився майже на 6,4 %, а слизово-м'язовий індекс знизився на 3,8 %. Знайде-

на зміна співвідношень між морфометричними параметрами оболонки стінки товстої кишки при токсичному гепатиті свідчила про виникнення порушень в органічному структурному гомеостазі. В змодельованих умовах патології зміненим виявився також тканинний структурний гомеостаз, що адекватно підтверджувалось суттєвими змінами відносних об'ємів капілярів, епітеліоцитів, порушенням капілярно-епітеліальних відношень. Останні на 7-у добу токсичного гепатиту знизилися на 8,7 %, що свідчило про погіршення кровопостачання досліджуваних структур. На істотні зміни клітинного структурного гомеостазу вказувала динаміка ядерно-цитоплазматичних відношень в покривних епітеліоцитах. Даний морфометричний параметр на 7-у добу токсичного гепатиту зріс на 3,5 %. В досліджуваній період експерименту глибина крипт товстої кишки збільшилася на 11,9 %, а ширина – на 15,9 %, відносний об'єм пошкоджених покривних епітеліоцитів товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту у 2,25 рази, а на 7-у добу – у 11,6 рази.

На основі отриманих та проаналізованих даних можна зробити висновок, що описана та морфометрично доведена незбалансована просторова перебудова оболонки ураженої товстої кишки при токсичному гепатиті могла ускладнитися порушенням кровопостачання, іннервації досліджуваних структур, а також змінити клітинну полярність. Остання істотно впливає на оксидні процеси, електричні потенціали, перепади кальцію, зв'язаного з плазматичними мембранами, рН в цитоплазмі клітини.

## **ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ КАТАЛАЗИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

**©М. М. Регада**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Відомо з літературних джерел (Ковалишин О.А., 2009; Огоновський Р.З., 2011), що процеси перекисного окиснення ліпідів беруть активну участь в патогенезі запальних та алергічних захворювань. Не до кінця з'ясовано стан антиоксидантного захисту при пневмонії, тому метою нашого дослідження було вивчити активність каталази (КТ) в легенях тварин при експериментальній пневмонії. Об'єктом дослідження були 50 морських свинок (самців), поділених на 5 дослідних груп. Перша група – інтактні тварини (контроль), друга, третя, четверта і п'ята групи – тварини з експериментальною пневмонією відповідно на 1-у, 3-у, 5-у і 7-у доби.

Експериментальну пневмонію (ЕП) відтворювали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова, С. А. Степанова (1988). Вміст каталази в легенях визначали за методом R. Holmes, S. Masters (1970). Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Проведені дослідження показали, що на 1-у добу ЕП спостерігалось зростання активності каталази в легенях на 24,8 % ( $P < 0,05$ ), а пізніше, на 3-ю добу цієї експериментальної моделі хвороби, відбувалося подальше підвищення КТ на 27,3 % ( $P < 0,05$ ), порівняно з контролем. Встановлено, що на 5-у і 7-у доби експериментальної пневмонії активність каталази в легенях знижувалася відпо-

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» відно на 16,8 % ( $P < 0,05$ ), 17,9 % ( $P < 0,05$ ) проти величин інтактної групи тварин.

Таким чином, дослідження активності каталази в легенях показали, що на початку розвитку

(1-а і 3-я доби) ЕП виявлено її зростання з подальшим зниженням КТ на 5-у і 7-у доби цієї моделі хвороби.

## **СТАН АЛЬВЕОЛЯРНИХ МАКРОФАГІВ ПРИ ДІЇ АЕРОПОЛЮТАНТІВ**

**© Р. М. Савчук, Л. М. Заяць**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

Протягом останнього десятиліття проблема забруднення атмосферного повітря та його впливу на стан здоров'я населення стала особливо актуальною. Встановлено, що забруднення атмосферного повітря призводить до розвитку багатьох, і, перш за все, бронхолегеневих захворювань.

Мета роботи полягала у вивченні ультраструктурних змін альвеолярних макрофагів (АМ) легень при дії забруднювачів атмосферного повітря.

Експерименти проводилися на 60 білих щурах-самцях масою 180-220 г протягом 30, 60 і 90 діб в 2-х зонах. Екологічна зона I – сільська місцевість, зона II – частина міста з розвинутою промисловістю. Для характеристики забруднення навколишнього середовища (ЗНС) визначали наступні показники: оксиди азоту, діоксид сірки, оксид вуглецю, пил, сірководень. Дані щодо ЗНС отримані в лабораторії СЕС.

Забір легеневої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікротомі "Tesla BS-490" вивчали в електронному мікроскопі "ПЕМ-125К".

Проведений аналіз показників ЗНС показав перевищення їх гранично допустимих концентрацій (ГДК) в екологічній зоні II. В екологічній зоні I показники ЗНС не перевищували ГДК. Результати електронномікроскопічного дослідження свідчать про порушення ультраструктурної організації альвеолярних макрофагів легень у тварин, які знаходилися в екологічній зоні II. Через 30 діб в альвеолах відмічалася підвищена кількість АМ, серед яких переважали клітини з ознаками підвищеної функціональної активності. У багатьох АМ ядра неправильної форми, з інвагінаціями нуклеолеми. У цитоплазмі таких клітин визначалася велика кількість мітохондрій, первинних лізосом, фаголізосом, гетерогенних за будовою, формою і розмірами. Складові компоненти апарату Гольджі та ендоплазматичної сітки розширені. Через 60-90 діб після початку експерименту серед активно фагоцитуючих макрофагальних елементів відмічалися АМ з дистрофічними і деструктивними змінами.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про шкідливий вплив забруднювачів атмосферного повітря на субмікроскопічну організацію альвеолярних макрофагів.

## **СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ**

**© С. Б. Семененко**

*Буковинський державний медичний університет*

Одним із найбільш перспективних напрямків, що роблять істотний внесок у вирішення актуальних проблем сучасної нефрології, є дослідження хроноритмічної організації функцій нирок, зокрема участь у ній монооксиду нітрогену.

Метою нашого дослідження було з'ясувати особливості хроноритмічних перебудов екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок у щурів при гіпофункції шишкоподіб-

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів»

ної залози (ШЗ) за умов блокади синтезу монооксиду нітрогену (NO).

В контрольних тварин функції нирок підпорядковані чіткій циркадіанній організації. Навколдобові ритми показників ниркових функцій є свідченням взаємоузгодженої впорядкованості ренальних процесів.

Блокада синтезу NO і гіпофункція ШЗ призводять до зниження середньодобового рівня ритму сечовиділення, концентрації іонів калію в сечі та їх екскреції у всі періоди спостережень, швидкості клубочкової фільтрації, рівня екскреції білка у сечі.

Підвищення натрійурезу та натрійемії, натрій/калієвого коефіцієнта, зниження реабсорбції цього катіона, пригнічення процесів проксимального та дистального транспорту іонів натрію, кліренсу безнатрієвої води, істотне зниження мезору рН сечі, амонійного коефіцієнта, екскреції кислот, що титруються, та аміаку є наслідком поєднаної дії блокади синтезу NO і гіпофункції епіфіза мозку.

Наведені факти переконують у визначній інтегруючій ролі епіфіза мозку, а також не менш важливій ролі внутрішньоклітинного месенджера – NO, у цих процесах.

## **АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

**©А. О. Скрут**

*Національний медичний університет імені Д. Галицького, Медичний інститут, м. Львів*

Проблема патогенезу, діагностики і лікування пневмонії за останні роки є актуальною і набула соціально-економічного значення. На сьогодні етіологія пневмонії уже відома, проте механізми формування її до кінця не з'ясовані, зокрема повністю не вивчені процеси ліпопероксидації і стан антиоксидантної системи та їх роль в патогенезі пневмонії. Тому метою нашого дослідження було вивчити активність супероксиддисмутази в легенях на 1, 7 і 14 доби розвитку експериментальної пневмонії (ЕП). Дослідження були проведені на 40 морських свинках, поділених на чотири групи. Перша група тварин складала – контроль (інтактні тварини), друга, третя і четверта – морські свинки з експериментальною пневмонією (по 10 тварин у кожній групі) відповідно на 1, 7, і 14 доби спостереження. Модель експериментальної пневмонії відтворювали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова (1888). Активність супероксиддисмутази

(СОД) в легенях визначали за методом R. Fried (1975). Статистичне опрацювання отриманих цифрових результатів дослідження проводили за методом Стьюдента. Результати дослідження показали, що на 1 добу розвитку ЕП спостерігалось підвищення активності СОД на 24,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з контролем. Пізніше, на 7 добу цієї експериментальної моделі хвороби, встановлено зниження показника супероксиддисмутази на 18,8 % ( $P < 0,05$ ), а на 14 добу спостереження виявляли подальше падіння активності СОД на 21,8 % ( $P < 0,05$ ) проти показника групи інтактних тварин.

Одержані дані показують, що спочатку (на 1 добу) ЕП відбувається компенсаторне зростання активності СОД в легенях, а надалі (7 і 14 доби) цей показник зазнає протилежних змін – знижується, що свідчить про виснаження антиоксидантного захисту за умов формування експериментальної пневмонії.

## **ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ТИМОЦИТІВ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, ОБТЯЖЕНИМ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

© **О. В. Ткачук**

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

Продукти деструкції нервової тканини, які утворюються за умов ішемії-реперфузії головного мозку, проникаючи в системний кровообіг призводять до ініціації автоімунних процесів. У патогенезі цукрового діабету (ЦД) 1 типу автоімунним механізмом також належить ключова роль, тому обтяження цієї патології ішемією-реперфузією головного мозку може поглиблювати існуючу імунну дизрегуляцію. Порушення автотолерантності значною мірою визначається співвідношенням проліферації та апоптозу тимоцитів, однак подібні дослідження при ускладненні ЦД ішемічно-реперфузійним ушкодженням мозку в літературі відсутні. Ми поставили за мету вивчити вплив ішемії-реперфузії головного мозку на експресію ядерного антигена клітинної проліферації PCNA в тимоцитах та структуру PCNA<sup>+</sup>-тимоцитів у тварин із ЦД. Дослідження проведено на шестимісячних білих щурах контрольної групи та тваринах того

ж віку з чотиримісячним стрептозотоцин-індукованим ЦД, яким здійснювали 20-хвилинне кліпсування сонних артерій із наступним відновленням кровотоку. Тварин виводили з експерименту на 12 добу після ішемії-реперфузії мозку. Визначення ядерного антигена клітинної проліферації PCNA проводили імуноцитофлуоресцентним методом. Встановлено, що в контрольних щурів ішемія-реперфузія головного мозку посилює проліферативну активність усіх досліджених класів тимоцитів кіркової та мозкової зон залози. Ішемія-реперфузія головного мозку у тварин із ЦД пригнічує експресію PCNA в усіх класах тимоцитів мозкової зони залози та в лімфообластах і великих лімфоцитах – кіркової, що на тлі зниження сумарної кількості клітин у кірковій зоні та малих тимоцитів – у кірковій і мозковій свідчить про пригнічення проліферації найбільш зрілих функціонально активних класів клітин.

## **ЗМІНИ ДЕЯКИХ ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ЕМЕТРОПІЧНОЮ РЕФРАКЦІЄЮ ПРИ РОБОТІ ЗА ПЕРСОНАЛЬНИМ КОМП'ЮТЕРОМ**

© **Н. Я. Ульяницька**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Стрімкий розвиток і розповсюдження інформаційних технологій призводить до того, що постійно збільшується кількість дітей, які використовують комп'ютер у школі на уроках інформатики та для підготовки домашніх завдань, а також проводять за ним частину свого вільного часу. Це викликає зміни у функціонуванні різних органів і систем, але найбільше впливає робота з відеодисплейними терміналами насамперед на орган зору.

Мета даної роботи – виявити вплив безперервного одногодинного зорового навантаження у процесі роботи за комп'ютером, 15-ти хвилинного відпочинку та комплексу вправ на гостроту зору, контрастну чутливість, кольоровідчуття у дітей старшого шкільного віку з еметропією.

Було встановлено, що гострота зору після зорового навантаження знизилась як у правому, так і

у лівому оці. Відпочинок протягом 15 хвилин суттєво не впливає на відновлення даної функції. Проте виконання профілактичних вправ дало суттєвий ефект.

Годинна робота за персональним комп'ютером вела до зниження контрастної чутливості очей, що обумовлює зменшення можливості виконання зорової роботи в умовах зміни яскравості зображення. 15-ти хвилинний відпочинок не сприяв відновленню даної функції. Суттєве покращення контрастної чутливості спостерігалось після комплексу профілактичних вправ.

Сприйняття довгохвильової частини спектра погіршувалося після одногодинного зорового навантаження. Використання профілактичних вправ сприяло лише наближенню показників кольоровідчуття по синьому та зеленому кольорах до вихідних даних.

## **ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ТА ШОКУ**

**©І. І. Фомочкіна, А. В. Кубишкін**

*Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського*

В даний час пильна увага патофізіологів, реаніматологів і фахівців з інтенсивної терапії екстремальних станів прикута до вивчення синдрому системної запальної реакції (ССЗР). Вже встановлена неспецифічність його проявів, фазовість перебігу; важливе значення у формуванні поліорганної недостатності, істотна участь біологічно активних речовин (БАР) в генезі його виникнення і прогресу. Поряд з продукцією цитокінових чинників при ССЗР відбувається вивільнення великої кількості ефекторних чинників, що безпосередньо беруть участь в процесах альтерації при запаленні. До таких чинників, поза сумнівом, можна віднести протеїнази гранулоцитів, які є однією з ключових ланок запалення. При порушенні рівноваги між про- і протизапальними медіаторами запальний процес ускладнюється поліорганною недостатністю.

Багатолітнє вивчення екстремальних станів дозволило нам побачити багато загальних характеристик в шоку і ССЗР. Відсутність єдиних підходів до діагностики і низька специфічність критеріїв ССЗР послужила спонукальним мотивом для розробки підходів до використання показників протеїназ-інгібіторної системи як критеріїв перебігу ССЗР.

Експериментальні дослідження проведені на 350 білих щурах-самцях лінії «Wistar», масою 180–200 грамів. Зміни в протеїназ-інгібіторній системі при екстремальних станах розглядали на прикладі синдрому ішемії-реперфузії, який моделювали шляхом накладання гумових джгутів на обидві задні кінцівки тварин на рівні пахової складки під легким ефірним наркозом. Реваскуляризація кінцівок проводилася через 6 годин. Тварини були поділені на три групи. Перша, контрольна група, складалася з інтактних тварин, що містилися в стандартних умовах віварію. Щури другої і третьої експериментальних груп піддавалися моделюванню реперфузійного синдрому з подальшим узяттям біологічного матеріалу для досліджень через 6 і 12 годин після ревазуляризації кінцівок відповідно. Враховуючи критерії діагностики ССЗР, у всіх

тварин другої і третьої експериментальних груп через 6 годин після ревазуляризації реєстрували два з чотирьох клініко-лабораторних параметрів ССЗР, що дозволило підтвердити у них наявність ССЗР. Визначали трипсиноподібну (ТПА), еластазоподібну (ЕПА), антитриптичну (АТА) активності і рівень кислотостабільних інгібіторів (КСІ) в сироватці крові.

Встановлено, що в патогенезі метаболічних порушень при екстремальних станах велике значення має системна активація протеолітичних ферментів, що супроводжується зниженням природного інгібіторного потенціалу. Враховуючи патогенетичне значення зрушень в протеїназ-інгібіторній системі, дані, отримані в експерименті при моделюванні ССЗР, дозволяють розглядати зміни протеїназ-інгібіторної системи, як критерії перебігу ССЗР. Показники, використовувані для встановлення ССЗР, легко визначаються, тому запропоновані критерії можуть бути використані в повсякденній клінічній практиці.

Аналіз літературних даних і отримані результати дозволили сформулювати нову класифікацію шоку: з первинним розвитком ССЗР, коли активація БАР первинна, циркуляторні розлади (дезінтеграція кровообігу) вторинні (інфекційно-токсичний, турнікетний, ішемія-реперфузія, анафілактичний) і з вторинним розвитком ССЗР, при якому дезінтеграція кровообігу первинна, ССЗР вторинний (травматичний, опіковий, геморагічний, кардіогенний, гіповолемічний, нейрогенний). На підставі даної класифікації, клініко-лабораторних даних, включаючи особливості змін в системі гемокоагуляції, може бути отримана цілісна картина стадійної діагностики екстремальних станів, що дозволить оптимізувати лікувальну тактику. Так, при шоці з первинним розвитком ССЗР – основна увага має бути направлена на терапію системного запалення і профілактику циркуляторних розладів, при шоці з вторинним розвитком ССЗР основна увага повинна бути направлена на нормалізацію циркуляторних розладів, профілактику ССЗР.

## **СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ЧУТЛИВОСТІ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПЕРТИРЕОЗІ**

©М. Р. Хара, В. А. Гаврицьо

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Роботами останніх років доведено, що до найхарактерніших проявів гіпертиреозу належать розлади ритму, насамперед – синусова тахікардія, ступінь якої залежить від тяжкості ендокринопатії. Із поглибленням гіпертиреозу переважають адренергічні регуляторні впливи, порівняно з холінергічними, що формуються внаслідок різноспрямованих зрушень обох відділів вегетативної нервової системи. Статистика ВООЗ та дані наукових досліджень свідчать про суттєву роль статі у розвитку патології міокарда різного ґенезу, зокрема тиреоїдного. З огляду на це, доцільним є ширше вивчення ролі естрогенів та андрогенів у перебігу тиреоїдної міокардіопатії. Метою дослідження було вивчення особливостей вегетативної регуляції серця та чутливості холінорецепторів за умов гіпертиреозу залежно від статі.

Досліди провели на 48 статевозрілих самців та самиць щурів. Гіпертиреоз (ГТ) відтворювали шляхом щоденного згодовування L-тироксину (500 мг/кг) протягом 15 днів. Регуляцію серця вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму (за Р. Баєвським) на основі оцінки показників моди ( $M_0$ , с), амплітуди моди ( $AM_0$ , %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ДХ, с), індексу напруження (ІН) через 5, 10 та 15 днів від початку експерименту. У тварин також вивчали чутливість міокардіальних холінорецепторів до екзогенного та ендогенного ацетилхоліну (АХ).

Аналіз отриманих результатів показав, що підвищення функціональної активності щитоподібної залози у тварин викликало різної спрямованості та інтенсивності зміни параметрів кардіоінтерва-

лограм, що суттєво залежало від статі. У самців зростання ЧСС на ранньому етапі розвитку ГТ змінювалося її відновленням до 15 доби спостереження. За таких умов спостерігали зменшення впливів адренергічної ланки автономної нервової системи (АНС) через гуморальні канали, посилення – через нервові, зменшення впливу блукаючого нерва на серцевий ритм. У самиць ЧСС достовірно наростала лише до 15 доби експерименту, що відбувалося на тлі не лише активації адренергічного контролю діяльності серця через нервові канали, а й обмеження холінергічного.

У динаміці розвитку гіпертиреозу достовірно зменшувалася чутливість серця до подразнення блукаючого нерва, що свідчило про зменшення запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі. Через 10 днів спостереження це було суттєвішим у самців, а через 15 днів – у самиць. Реакція постсинаптичного відділу холінорецепторів змінювалася подібно. У ранні терміни експерименту (5 та 10 днів) в самиць такі зрушення компенсувалися зростанням чутливості холінорецепторів синусового вузла. Незважаючи на це, через 15 днів відтворення гіпертиреозу чутливість серця самиць до стимуляції блукаючого нерва була достовірно меншою, ніж у самців, що за умов відсутності такої різниці за чутливістю постсинаптичних холінорецепторів свідчило про суттєвіший дефіцит парасимпатичного медіатора в пресинаптичному відділі.

Отримані дані показують більш суттєві зміни холінергічної регуляції серця у самиць щурів при експериментальному гіпертиреозі.

## **СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ТВАРИН ПРИ ЙОГО АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ НА ТЛІ L-АРГІНІНУ**

©М. Р. Хара, О. В. Кузів, К. Є. Юрїїв, В. Є. Пелих

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

На сьогоднішній день широко досліджується вплив статевих гормонів на стан серцево-судинної системи та збільшення ризику виникнення патології при їх недостатності. Згідно з даними

ВООЗ, простежується чітка відмінність між рівнем захворюваності серед чоловіків та жінок. Відомо, що статеві гормони суттєво впливають на діяльність серця в умовах стресу, але недостатньо вивчений

їх вплив на автономну регуляцію та стан стрес-лімітуючих систем організму, зокрема систему оксиду азоту. Метою дослідження було з'ясувати вплив дефіциту статевих гормонів на автономну регуляцію серцевого ритму при пошкодженні серця адреналіном на тлі L-arginine. Досліди провели на статевозрілих самцях (♂) і самках (♀) щурів зі збереженими (ЗГ) та видаленими (ГЕ) гонадами. Автономну регуляцію серця вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму. Аналізували частоту серцевих скорочень (ЧСС), моду (Мо), амплітуду моди (АМо), варіаційний розмах кардіоінтервалів ( $\Delta X$ ), індекс напруження регуляторних механізмів (ІН). Адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) викликали введенням адреналіну (1 мг/кг).

Отримані результати показали, що розвиток АПМ на тлі L-arginine в ЗГ♂ характеризувався збільшенням ЧСС на 20 % на 1 год АПМ, а на 24 год АПМ – на 26 %. Показник Мо на 1 год патології зменшувався на 17 %, на 24 год – на 21 %. АМо за таких умов зростала на 31 % на 1 год АПМ та на 108 % на 24 год експерименту. Отримані дані свідчили про активацію симпатичної ланки автономної нервової системи (АНС) через гуморальні та нервові канали. Зменшення при цьому величини  $\Delta X$  на 1 год АПМ на 30 %, а на 24 годину на 65 % демонструвало дефіцит холінергічного контролю з боку АНС, що підтверджувалося зростанням індексу напруження (ІН) на 1 год АПМ у 2,1 раза, а на 24 год АПМ – в 3,5 раза.

Розвиток АПМ на тлі L-arginine у ЗГ♀ викликав зростання ЧСС, що на 1 год АПМ становило 22 %, на 24 год АПМ – 31 % порівняно з контролем. Значення Мо на 1 год АПМ зменшилося на 17 %, на 24 год АПМ – на 21 %. Зростання показника АМо відмічалось на 1 та 24 год АПМ і становило 31 % в обох випадках. Ці зміни свідчили про посилення адренергічних впливів АНС через гуморальний та нервовий канали. Зміни величини  $\Delta X$  були хвилеподібними, зокрема на 1 годину АПМ відмічалось зменшення показника проти контролю на 28 % та його відновлення через 24 год спостереження. Підвищення за таких умов ІН, що на 1 год АПМ становило 2,2 раза, відображало переважання адренергічного контролю діяльності серця з боку АНС,

а зменшення в 1,4 раза на 24 год АПМ – про посилення холінергічних впливів.

У групі ГЕ♂ на 1 год АПМ, що розвивалося на тлі L-arginine, відбувалося зростання ЧСС на 9 %, однак на 24 год АПМ даний показник не відрізнявся від контролю. За таких умов величина Мо на 1 год АПМ зменшилася на 8 % та відновилася до 24 год спостереження, що свідчило про зменшення адренергічних впливів на серце з боку АНС через гуморальні канали. Достовірних змін показників АМо та  $\Delta X$  на 1 годину АПМ не було, зважаючи на динамку аналогічних показників у ЗГ♂, свідчило про інертність пристосувальних механізмів в умовах гіперадреналінемії

Зменшення на 24 год АПМ величини АМо на 23 % у тварин цієї групи відображало зменшення активності адренергічної ланки автономної регуляції за інертності холінергічної, останнє підтверджувалося адинамічністю  $\Delta X$ . Про порушення вегетативної регуляції серця та зниження протекторного впливу L-arginine свідчили відсутність динаміки ІН на 1 год АПМ та його зменшення в 1,6 раза – на 24 год експерименту.

У ГЕ♀ на 1 год АПМ, що перебігала на тлі L-arginine, ЧСС зменшувалася на 7 %, а Мо збільшилася на 8 % проти контролю. На 24 год спостереження дані показники були аналогічними таким у контролі. Достовірних змін АМо в групі ГЕ♀ на 1 год АПМ не було, а на 24 год він зменшився відносно контролю на 25 %. Достовірних змін  $\Delta X$  не було. Отримані дані показали, що розвиток АПМ на тлі L-arginine в ГЕ♀ відбувається за умов значної інерції пристосувальних регуляторних реакцій з боку обох ланок АНС, що свідчить про дисфункцію останньої.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що динаміка показників, які відображають активність обох ланок автономної нервової системи у регуляції ритму серця, демонструє значну роль андрогенів і естрогенів у реалізації кардіопротекторного впливу донатора синтезу оксиду азоту та холінергічних впливів на міокард зокрема, що підтверджується незначними їх змінами в гонадектомованих особин та демонструє інертність пристосувальних адаптаційно-компенсаторних реакцій за відсутності гормонопродукуючої функції гонад.



## **ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМУ СЕРЦЯ ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ**

©М. Р. Хара, В. М. Михайлик

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Статеві відмінності розвитку різних соматичних захворювань є предметом активного дослідження експериментальної медицини в силу того, що з'являється все більше даних про участь як чоловічих, так і жіночих статевих гормонів у регуляції метаболізму різних органів, непричетних до репродуктивних процесів. Серед ендокринопатій, які показують таку залежність, є патологія щитоподібної залози. За даними статистики, жінки старшого віку частіше, ніж чоловіки, страждають на гіпотиреоз різної етіології. Розуміння сутності такої різниці вимагає наукових досліджень, пов'язаних із встановленням особливостей функціонування різних органів залежно від статі та рівня статевих гормонів. Метою дослідження було вивчити статеві особливості регуляції серця та його метаболізму при розвитку мерказолілового гіпотиреозу.

Експерименти провели на 48 статевозрілих самцях та самках щурів, у яких відтворювали гіпотиреоз введенням мерказолілу (75 мг/кг, щоденно протягом 15 днів). Через 5, 10 та 15 діб експерименту проводили математичний аналіз серцевого ритму, вивчали чутливість холінорецепторів синусового вузла, в міокарді шлуночків визначали вміст дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів, ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активність ферментів антиоксидантної системи (АОС), зокрема супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР), стан енергозабезпечення оцінювали за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ) та цитохромоксидази (ЦО).

Встановили, що наростаючий дефіцит тиреоїдних гормонів викликав розвиток брадикардії, дисфункцію вегетативної регуляції серця, що проявлялося ослабленням адренергічних та посилен-

ням холінергічних впливів автономної нервової системи на синусовий вузол. Ступінь регуляторного дисбалансу в самок був суттєвішим, ніж у самців, незважаючи на дещо відстрочений у часі прояв. У щурів незалежно від статі збільшувалася чутливість серця до екзогенного ацетилхоліну та електричного подразнення блукаючого нерва, що у самок проявлялося інтенсивніше, ніж у самців. Синусова брадикардія, що супроводжувала розвиток гіпотиреозу, була результатом зростання чутливості холінорецепторів до функціональних парасимпатичних впливів і меншою мірою накопиченням медіатора в пресинаптичному відділі.

Розвиток експериментального мерказолілового гіпотиреозу викликав накопичення в міокарді ДК, ТК та ТБК-АП, що в самців було більш суттєвим лише на ранньому етапі розвитку патології (5 днів згодовування мерказолілу). Прогресування дефіциту тиреоїдних гормонів викликало пригнічення активності ферментів АОС. Суттєвішими такі зміни були в самок тварин лише через 5 днів спостереження. Відсутність подальшої (10 та 15 днів експерименту) відмінності між самцями і самками за вмістом продуктів ліпопероксидації була результатом кращого у самців функціонування системи антиоксидантного захисту. Прогресування гіпофункції щитоподібної залози викликало пригнічення активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, що більшою мірою проявлялося в самок.

Таким чином, отримані результати показали суттєву статеву відмінність у функціональних та метаболічних порушеннях в серці при розвитку мерказолілового гіпотиреозу, що свідчить про доцільність продовження досліджень на гонадектомованих тваринах.

## **ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ**

©М. Р. Хара, С. О. Росоловська

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Зі збільшенням тривалості життя зростає актуальність проблеми його якості. Відомо, що з віком відсоток хворих, які страждають пародонтозом, суттєво збільшується і серед ймовірних причин – порушення гормонопродукуючої функції статевих залоз, що виникає в результаті патології та при старінні. Метою дослідження було встановлення впливу гонадектомії та замісної гормонотерапії на метаболічні процеси в тканинах пародонта. Дослідди провели на статевозрілих самцях і самках щурів з видаленими гонадами, яких спостерігали через 8 тижнів після оперативного втручання. З метою корекції використали 3 види замісної терапії: 1 – замісна гормонотерапія, яка передбачала введення статевих гормонів (естроген з прогестероном самкам, тестостерон – самцям) щоденно протягом 4 та 8 тижнів; 2 – введення протягом зазначених вище термінів препарату кальцію та вітаміну Д; 3 – замісна гормонотерапія та препарат кальцію і вітаміну Д. У слизовій пародонта вивчали вміст первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активність антиоксидантної системи (АОС), у кістках верхньої та нижньої щелеп – вміст органічних та неорганічних (Са, Р, Mg, Mn, Fe, Cu) речовин. Проведені дослідження показали, що різке зниження гормонопродукуючої активності гонад викликало нагромадження дієнових (ДК) та трієнових кон'югатів (ТК) і малонового діальдегіду (МДА) в крові самців і самок. Реакція АОС проявилася більш суттєвою депресією у гонадектомованих самок, порівняно

з самцями. У слизовій пародонта гонадектомованих самців відбувалося зниження вмісту усіх досліджуваних метаболітів ПОЛ, а в самок – лише МДА. Активність ферментів АОС знижувалася, що у самок було суттєвішим, ніж у самців. Тривалий дефіцит статевих гормонів мав наслідком суттєве зменшення в кістках щелеп частки неорганічних та органічних речовин кісток, вмісту кальцію та фосфору при збереженні вмісту мікроелементів (Mg, Mn, Fe, Cu), що свідчило про розвиток атрофії кістки. Дані зміни були підтверджені морфологічно. Застосування з коригувальною метою різних видів замісної терапії показало, що відновлення балансу активності систем, які забезпечують ліпопероксидацію та антиоксидантний захист в слизовій пародонта, було найкращим при поєднанні замісної гормонотерапії з препаратом кальцію та вітаміну Д. Аналогічна закономірність стосувалася досліджуваних кісток. Слід зауважити, що вміст неорганічних та органічних компонентів верхньої та нижньої щелеп самців достовірно не відрізнявся від такого у контрольних тварин. У самок, незважаючи на корекцію, вміст кальцію та фосфору залишався достовірно меншим. Найкраща ефективність щодо стану метаболізму в тканинах пародонта була зафіксована за умов отримання тваринами комбінованої замісної гормонотерапії та препарату кальцію з вітаміном Д протягом 8 тижнів. Меншу ефективність 4-тижневого застосування цих препаратів стосовно стану кісток можна пояснити меншою швидкістю метаболічних процесів у них.

## **ЗМІНА ВМІСТУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В СЕРЦІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В УМОВАХ БЛОКАДИ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ГЛІБЕНКЛАМІДОМ**

©М. Р. Хара, Р. С. Усинський

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце за захворюваністю та смертністю населення економічно розвинених країн. Серед факторів ризику – належність до чоловічої статі. Останніми роками привертає увагу постаріння населення на землі та збільшення цієї патології серед жінок, особливо менопаузального віку. На

даному етапі розвитку медицини більше уваги приділяється дослідженням тонких механізмів регуляції серця в умовах його пошкодження з метою пошуку ефективних способів чи засобів кардіопротекції, які здатні змінювати активність кардіоміоцитів на рівні іонних каналів. Серед останніх важливу роль в реалізації стрес-лімітуючих ефектів

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» відіграють K-АТФ-канали, участь яких у холінергічних процесах недостатньо вивчена. Метою дослідження було вивчити вплив блокатора K<sup>+</sup>-АТФ каналів глібенкламід (ГЛ) на вміст ацетилхоліну (АХ) в міокарді передсердь та шлуночків статевозрілих щурів і провести аналіз результатів з урахуванням їх статі. В експериментах використали 24 тварини (170–200 г). Глібенкламід вводили внутрішньочеревно. Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом через 2 години після введення препарату.

Отримані результати показали, що вміст АХ в шлуночках самців після введення ГЛ зменшився

на 21 %, а в самок зріс на 7 %, що демонструвало різні ефекти впливу препарату залежно від статі. У передсердях картина була діаметрально протилежною. Блокада АТФ-чутливих калієвих каналів у самців викликала зростання вмісту АХ в передсердях на 9 %, тоді як в самок його кількість зменшувалася на 39 %. Привертає увагу факт, що при введенні ГЛ вміст ацетилхоліну змінювався залежно від статі та відділів серця, що може суттєво визначити стійкість міокарда до ушкоджувальних впливів. Враховуючи це, доцільним є вивчення статевого аспекту даної проблеми в умовах розвитку некротичного процесу в серці.

## ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ СУДИННОЇ СТІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ D-ВІТАМІННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

©Я. В. Хижня

*Сумський державний університет, медичний інститут*

Серед універсальних механізмів ушкодження клітин чільне місце посідає ПОЛ – процес вільнорадикального окиснення ненасичених жирних кислот, що входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран.

Метою нашого дослідження було визначення інтенсивності ПОЛ в тканинах аорти щурів за умов гіпервітамінозу D.

Дослідження виконано на 18 щурах віком 6–7 місяців масою від 200 до 240 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Досліди здійснювали відповідно до «Правил проведення робіт з експериментальними тваринами» з дотриманням Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р.). Тварин було поділено на дві групи: інтактні і дослідні щури. Останнім протягом 37 діб щодоби вводили вітамін D у вигляді 0,125 % олійного розчину ергокальциферолу (ЗАТ «Технолог», Україна) у шлунок через зонд з розрахунку 300000 МО/кг. Тварин забивали шляхом швидкої декапітації.

Вивчення ферментної активності проводили в стінках грудної аорти, позбавленої навкружної жирової тканини і адвентиції. Накопичення ГПЛ у полієнових ліпідах тканин кровоносних судин оцінювали спектрофотометрично за характерним для

дієнових кон'югатів УФ-спектром поглинання розчину ліпідів у метанол-гексані (5:1). Вміст ШО у стінках кровоносних судин визначали за допомогою флуоресцентного аналізу.

Увесь цифровий матеріал опрацьовано методами статистики з використанням критерію t Стьюдента та непараметричних статистичних методів (критерію Вілкоксона-Манна-Вітні).

Проведені дослідження виявили, що вміст ГПЛ в стінці аорти інтактних тварин становив  $(8,8 \pm 1,3)$  нмоль/мг ліпідів. Вміст ШО складав  $(1,63 \pm 0,3)$  відн. од./мг ліпідів. За умов уведення вітаміну D на 3 добу експерименту відбувається активація процесів ПОЛ: рівень ГПЛ збільшився в 2,6 раза, ШО в 3,2 раза. Вміст кінцевих продуктів ПОЛ - ШО – на цій стадії проведення дослідів достовірно змінювався проти контролю. На 7 добу проведення дослідів збільшення кількості ГПЛ тривало у аорті і становило  $(56,4 \pm 4,6)$  нмоль/мг ліпідів. Вміст ШО з 1 до 7 доби експерименту збільшився в грудній аорті в 7,7 раза.

Таким чином, введення тваринам високих доз вітаміну D супроводжується зростанням вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ в стінках кровоносних судин, що є доказом ініціації пероксидних механізмів ушкодження в тканинах організму у відповідь на дію високих доз ергокальциферолу.

## **ВПЛИВ ДОЗОВАНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПЕРОКСІЇ НА ВМІСТ КОЛАГЕНУ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ**

© **О. Г. Чака, Р. В. Янко**

*Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ*

Сполучна тканина в організмі складає більше ніж 50 % загальної маси тіла. Одним з основних компонентів сполучної тканини є колаген. На відміну від інших білків організму, для колагену характерний високий вміст оксипроліну (до 10 %), концентрація якого в біологічних тканинах відображає кількість колагену. В організмі колагенові волокна, крім виконання опорної та структурної функції, беруть участь у процесах регенерації. Показано, що гіпероксія здійснює стимулюючий вплив на біосинтетичні та регенераторні процеси (Д. П. Саливончик, 2008). Під впливом гіпероксичних газових сумішей у хворих спостерігали прискорення регенерації кісткової та м'язової тканини, більш швидке загоєння поранень (Лукич В. Л. і др., 1986). Багато досліджень присвячено вивченню фізіологічних механізмів лікувального впливу гіпербаричної гіпероксії на організм. Проте літературних даних про вплив нормобаричної гіпероксії на організм обмаль.

Метою проведеної роботи було вивчити вплив дозованої нормобаричної гіпероксії на вміст колагену в легенях щурів різного віку. Експерименти проведено на 80 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 та 12 місяців. Щурів утримували на стандартному раціоні харчування. Гіпероксичну газову суміш (ГГС), що містила 40 % кисню, подавали протягом однієї години щодня. Загальна тривалість експерименту становила 14 та 28 днів. При отриманні нормобаричної ГГС тварини знаходились в герметичній камері. Виведення тварин з експерименту проводили під ефірним наркозом з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин.

Для досліджень брали третину лівої частки легень. Вміст колагену в легенях оцінювали за концентрацією загального оксипроліну. Для визначення оксипроліну зразок легень гідролізували у 6 N роз-

чині хлористоводневої кислоти. Кількісне визначення оксипроліну проводили методом окиснювання гідроксипроліну в його реакції з хлораміном Т (за методом Bergman, Loxley, 1961) в модифікації Кузнецова Т. П. (1982). Вірогідність різниці між контрольними і піддослідними групами оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними серіями дослідів при  $P < 0,05$ .

Проведені нами дослідження показали, що кількість оксипроліну, а отже і колагену, в легенях збільшується з віком. Так, у легенях 12-місячних щурів вміст оксипроліну був на 10 % більшим, ніж у 3-місячних тварин. В групі 3-місячних щурів, які отримували ГГС з 40 % вмістом кисню протягом 14 днів, вміст оксипроліну у легенях залишався на рівні контролю. Тоді, як після 28 днів експерименту цей показник мав тенденцію до збільшення на 24 %, порівняно з контролем. У 12-місячних тварин, після впливу ГГС з 40 % вмістом кисню, спостерігали тенденцію до збільшення концентрації оксипроліну в легенях на 19 % (після 14 днів експерименту) та 25 % (після 28 днів експерименту), порівняно з контролем. Збільшення концентрації оксипроліну свідчить про збільшення вмісту колагену в легенях. Була встановлена позитивна кореляція між концентрацією оксипроліну та площею пневмофіброзу у легенях (Узленкова Н. Е. і др., 2007). Згідно з літературними даними (Дука Е. Д. і др., 2010) під впливом нормобаричної гіпероксії зростає товщина міжальвеолярної перетинки, що може бути наслідком збільшення вмісту колагенових волокон. Такі зміни знижують функціональну еміність легень, погіршують їх еластичність.

Проведені нами дослідження показали, що дихання нормобаричною гіпероксичною газовою сумішшю з 40 % вмістом кисню призводить до збільшення вмісту колагену в легенях як молодих, так і дорослих щурів.

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів»

## **ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ НАТРІЮ НУКЛЕІНАТУ**

© **О. М. Шевченко, Л. І. Коваленко**

*Харківський державний медичний університет*

Запалення складає основу більшості хвороб людини. Гострі запальні процеси зустрічаються все частіше і частіше набувають затяжного перебігу. Зростає кількість первинно хронічних запальних захворювань. Це, очевидно, пов'язано з погіршенням екологічної ситуації, змінами запальної та імунологічної реактивності через несприятливий вплив факторів зовнішнього середовища. Мета дослідження – з'ясувати особливості вторинно хронічного запалення на тлі введення натрію нуклеїнату. Експерименти виконані на щурах – самцях лінії Wistar вагою 180–200 г. Моделлю запалення було карагіненове асептичне запалення, викликане підшкірним уведенням 5мл  $\lambda$ -карагінену (Sigma, США) в 1мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Досліджувалися морфологічні та клітинні реакції вогнища запалення з 6 години до 28 доби. Показано, що при введенні відповідно тільки карагінену та карагінену в поєднанні з натрію нуклеїнатом, розвивається спочатку гостре асептичне

гнійне запалення з перевагою альтеративних та ексудативних реакцій, обумовлене накопиченням нейтрофільних, базофільних і еозинофільних лейкоцитів в перші дві-три доби, слідом за яким виступає на перший план проліферація клітинних і тканинних елементів. Запалення набуває характеру проліферативного з формуванням гранульом, що підтверджується накопиченням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів і гістіоцитів з найбільшою їх концентрацією в периферійних зонах. Однак одні і ті ж етапи розвитку гранулематозного запалення в цих групах спостерігаються в різні терміни. У групі на тлі натрію нуклеїнату, порівняно з групою тварин з карагіненовим запаленням, морфологічна та клітинно-тканинна динаміка хронічного гранулематозного запалення розгортається в більш короткі терміни та інтенсивніше перебігає процес організації. Перспектива подальших досліджень полягає в удосконаленні патогенетичної терапії запалення.

## **ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

**С. І. Шкробот, З. В. Салій**

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

Віддалені наслідки черепно-мозкової травми є доволі динамічним патогенетично багаторівневим процесом травматичної хвороби головного мозку. Одним із доступних методів об'єктивного дослідження функціонального стану головного мозку при різноманітних патологічних станах є електроенцефалографія (ЕЕГ).

Метою даної роботи було дослідження особливостей змін електричної активності головного мозку у хворих з наслідками черепно-мозкової травми.

Було обстежено 32 хворих, які знаходилися на лікуванні в неврологічних відділеннях. Середній вік пацієнтів становив  $(40,3 \pm 2,1)$  року, чоловіків було 97 %. Травма була отримана внаслідок ДТП (37 %), падіння з висоти (25 %), в побуті (29 %), у решти (9 %) – внаслідок виробничої та військової діяльності. В гострому періоді забій головного мозку тяжкого ступеня поєднувався з: субарахної-

дальним крововиливом (22 %), субдуральною (28 %) та епідуральною (15 %) гематомами.

У переважної більшості (84 %) хворих ЕЕГ мала однотипні характеристики: альфа-ритм слабо модульований, частково десинхронізований з незначною передньо-задньою диференціацією, дельта-ритм – несинхронізований, симетричний переважав у передніх відділах головного мозку, тета-ритм – у задніх відділах. Гіпервентиляція провокувала посилення основного ритму. У решти 16 % пацієнтів діагностували судомну готовність головного мозку з високим (13 %) та низьким (1 %) порогом збудливості нейронів.

Таким чином, виявлені відхилення у хворих з наслідками тяжкої черепно-мозкової травми підтвердили порушення функціонального стану головного мозку з домінуванням подразнення мезодіенцефальних і медіобазальних структур.

## 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 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 CD у форматах \*.doc, \*.docx, \*.rtf.

Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, CDR, надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу. 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 редактор формул Microsoft Equation.

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 болу, 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 висновки 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 плюс ПДВ 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”**, видавництво ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”, майдан Волі, 1, 46001, Тернопіль, Україна.

13. Оплату за статті переказувати на розрахунковий рахунок:

**Одержувач платежу: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»**

**КОД 02010830**

**р/р 31252273210444 в ГУДКУ в Тернопільській обл.,**

**МФО 838012**

**“За друкування статті”.**