

УДК 616.127-002-008.6-053.2-073.432.19

*К.В. Сергієнко, О.В. Ніколаєва, О.В. Морозов**Харківський національний медичний університет*

ТИПИ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ НЕРЕВМАТИЧНИМ МІОКАРДИТОМ І ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

В катamnезі обстежено 51 дитину із неревматичним міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією, які були встановлені в ранньому віці. Виділено типи міокардіальної дисфункції та виявлено ризик розвитку хронічної серцевої недостатності у майбутньому.

Ключові слова: діти, міокардит, кардіоміопатія, катamnестичне спостереження, хронічна серцева недостатність.

Серцева недостатність супроводжує захворювання серця як у дорослих, так і у дітей. Майже всі вроджені вади серця, запальні ураження міокарда, кардіоміопатії тощо завжди починаються з гостро розвиненої серцевої недостатності [1–3]. У дорослих пацієнтів більш актуальною є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка супроводжує ішемічну хворобу серця, атеросклероз тощо. Багато років вивчаються етіологічні фактори, патофізіологічні варіанти розвитку ХСН, особливості клінічного перебігу, розроблені критерії діагностики, сучасні принципи терапії, класифікації. Але особливої уваги вимагає дитячий вік, тому що існують захворювання, які дебютують у ранньому віці і вже на початку формується ХСН [4–6]. Сама ця когорта населення повинна підлягати найбільш ретельному катamnестичному спостереженню на предмет виявлення ознак, а в найкращому випадку – профілактиці розвитку ХСН в молодому віці.

Мета дослідження – удосконалення діагностики ранніх ознак ХСН у дітей, які в ранньому віці перенесли захворювання міокарда, на підставі вивчення типів міокардіальної дисфункції й визначення рівня натрійуретичного пептиду.

Матеріал і методи. Обстежені в катamnезі 51 дитина із дебютом захворювання міокарда у ранньому віці: неревматичний міокардит (НРМ) – 38 дітей, дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – 13 хворих. Серед обстежених переважали хлопчики – (59,0±4,4) %, $p < 0,01$. Більшість обстежених пацієнтів – діти раннього віку (до трьох років) – (57,8±4,2) %.

Термін катamnестичного спостереження склав від 1 до 20 років. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження: вивчення анамнезу, скарг, об'єктивне обстеження, ЕКГ, ДЕХОКГ, клінічне, біохімічне обстеження крові. В катamnезі у 27 пацієнтів із НРМ (n=23) і ДКМП (n=4) вивчали плазмову концентрацію мозкового натрійуретичного пропептиду (виробник ООО «БиoТехЛаб-С», США) імуноферментним набором для кількісного визначення NT-proBNP в сироватці людини. За норму були взяті показники натрійуретичного пептиду у дітей з нормальним функціональним станом серцево-судинної системи (n=7), який склав 145,57 фмоль/мл. ДЕХОКГ реєстрували на ультразвуковій діагностичній системі «PARTNER-3» фірми «ESAOT» (Італія).

Результати. При катamnестичному спостереженні перед нами стояла задача виявити зміни з боку серця у підлітків із захворюванням міокарда в анамнезі. Пацієнти з ДКМП мали на момент обстеження ознаки серцевої недостатності різного ступеня, поширення меж серцевої тупості, аускультативно – глухість серцевих тонів, систолічний шум. При обстеженні діти із перенесеним НРМ не скаржились, об'єктивно – змін з боку серцево-судинної системи ми не виявили. Морфометричні і гемодинамічні параметри серця, а також параметри діастолічної функції серця наведені в табл. 1.

© К.В. Сергієнко, О.В. Ніколаєва, О.В. Морозов, 2016

Таблиця 1. Морфофункціональні параметри серця у обстежених дітей за даними ЕхоКГ

Параметр	ДКМП (n=13)	НРМ (n=38)
ЧСС	100,1±12,1	99,8±3,1
Діастолічний діаметр лівого шлуночка (ДДЛШ)	159,5±14,4 P _{II} <0,01	110,9±1,9
Систолічний діаметр лівого шлуночка (СДЛШ)	199,9±23 P _{II} <0,01	119,9±3,9
Діастолічний діаметр правого шлуночка (ДПШ)	164,0±2,3 P _{II} <0,001	118,9±4,1
Діаметр лівого передсердя (ДЛП)	151±24,7	106,5±2,2
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ)	96,7±8,6	107,5±4,1
Товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШ)	122,9±8,0	112,1±4,5
Діастолічний об'єм лівого шлуночка (VдЛШ)	312,3±60,6 P _{II} <0,01	127,2±6,0
Систолічний об'єм лівого шлуночка (VсЛШ)	587,4±143,3 P _{II} <0,01	167,1±13,6
Ударний об'єм (УО)	114,8±11,4	106,6±4,5
Хвилинний об'єм (ХО)	150,8±37,3	106,5±4,9
Серцевий індекс (СІ)	177,8±17,1 P _{II} <0,001	107,6±5,7
Процент систолічного потовщення міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ΔD)	44,6±15,4 P _{II} <0,05	83,9±2,9
Фракція викиду (ФВ)	38,7±4,8 P _{II} <0,001	85,6±2,3
Раннє передсердне наповнення (Е)	98,4±10,7	99,3±2,5
Градiєнт раннього передсердного наповнення (градієнт Е)	92,2±18,5	93,1±4,1
Пізнє передсердне наповнення (А)	72,6±11,1	85,5±3,3
Градiєнт пізнього передсердного наповнення (Е/А)	37,6±10,4	66,9±5,5
Час ізоволюмічного розслаблення (IVRT)	156,3±15,8***	133,3±6*
RR	114,4±14	76,6±3,6
	99,5±2,7	116,6±4,1

Примітка. Достовірність різниці з нормативними показниками: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. p_I – порівняння з групою дітей з ДКМП; p_{II} – порівняння з групою дітей з НРМ.

Як видно із даних табл. 1, в катанезі у пацієнтів з ДКМП зберігалися дилатація порожнин серця, зниження систолічної функції серця. Також у обстежених дітей з ДКМП мало місце зменшення показника пізнього передсердного наповнення (А) на 27,4 %, а також пізнього градієнта передсердного наповнення (градієнт А) на 62,4 %. Найбільш інформативним виявився показник співвідношення піків раннього та пізнього передсердного наповнення (Е/А), який був збільшений у всіх пацієнтів на 56,3 %. Отже, дослідження дозволило встановити рестриктивний тип дисфункції у всіх хворих з ДКМП.

У дітей з НРМ покращилися морфометричні і гемодинамічні показники серця, хоча такі показники, як ФВ, ΔD та об'єми ЛШ залишалися дещо зміненими. Це обумов-

лено тим, що на момент обстеження в катанезі у (81,6±6,3) % пацієнтів мали місце залишкові зміни в серці, що, вірогідно, є проявами міокардіосклерозу. Серед дітей з НРМ порушення діастолічної функції було виявлено у 63,2 %, із них 23,7 % мали виключно діастолічну дисфункцію при збереженій скоротливій здатності міокарда. Індивідуальний аналіз показав, що серед усіх обстежених переважав рестриктивний тип діастолічної дисфункції (19 дітей), який вказує на зниження діастолічної податливості міокарда ЛШ і на можливе підвищення тиску в лівому передсерді. У п'яти обстежених спостерігався псевдонормальний тип дисфункції. Відомо, що рестриктивний тип діастолічної дисфункції має найгірший прогноз серед хворих і є важливим предиктором серцево-

судинної смертності. У наших хворих спостерігався саме цей тип дисфункції, вірогідно, обумовлений тривало існуючою дилатацією і, можливо, міокардіосклерозом після перенесеного запального ураження міокарда.

Індивідуальний аналіз груп показав, що серед усіх обстежених пацієнтів в катамнезі були виявлені різні типи міокардіальної дисфункції (табл. 2).

дисфункцію, 9 – систолодіастолічну дисфункцію. Проведений кореляційний аналіз рівня натрійуретичного пептиду і гемодинамічних показників серця показав середню силу кореляційного зв'язку з діаметром ЛШ в систолу ($r=0,33$) та діастолу ($r=0,40$), розміром лівого передсердя ($r=0,52$), масою міокарда ЛШ ($r=0,32$), показниками діастолічної функції серця: періодом пізнього діастолічного на-

Таблиця 2. Частота встановлення типів міокардіальної дисфункції при обстеженні хворих в катамнезі, ($M \pm m$) %

Міокардіальна дисфункція	ДКМП (n=13)	НРМ (n=38)
Систолічна	0	18,4±6,3
Діастолічна	0	23,7±6,9
Систолодіастолічна	100*	39,5±7,9
Відсутність змін	0	23,7±6,9

Примітка. * $p < 0,001$.

Як видно із даних табл. 2, найбільш несприятливий тип міокардіальної дисфункції спостерігався у пацієнтів з ДКМП (систолодіастолічна дисфункція). В групі з НРМ без міокардіальної дисфункції було лише 7 дітей.

Враховуючи той факт, що у більшості обстежених у катамнезі дітей з НРМ виявлені зміни морфології та функцій серця при відсутності проявів серцевої недостатності, ми вирішували питання щодо наявності стертих форм ХСН у наших пацієнтів. Тому було проведено дослідження рівня натрійуретичного пептиду в сироватці крові 23 дітей з НРМ. Підвищення цього показника було виявлено у 78,3 % пацієнтів, тобто діти мали ознаки доклінічної стадії серцевої недостатності. При аналізі показників ДЕхоКГ встановили, що 5 пацієнтів мали тенденцію до зниження систолічної функції серця, 4 – діастолічну

повнення А ($r=-0,61$) (зворотний зв'язок документує підвищення показника натрійуретичного пептиду при зменшенні піка А, тобто появу рестриктивного типу діастолічної дисфункції) та співвідношенням раннього та пізнього діастолічного наповнення Е/А ($r=0,68$). Індивідуальний аналіз показав, що найвищі показники натрійуретичного пептиду мали діти із порушенням діастолічної функції без клінічних проявів серцевої недостатності (рис. 1).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що визначення рівня натрійуретичного пептиду має суттєве значення для діагностики доклінічних форм ХСН у дітей із захворюванням міокарда [7, 8]. Особливо важливо контролювати рівень цього показника при катамнестичному спостереженні хворих, які перенесли НРМ в ранньому віці.

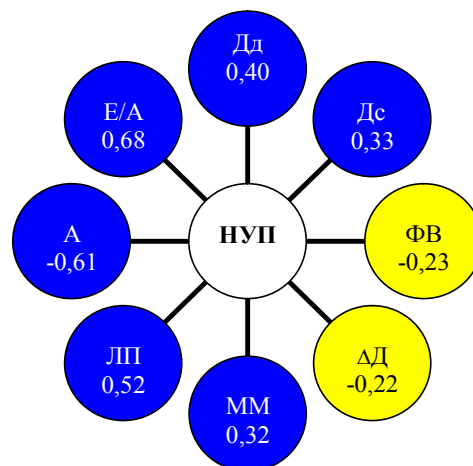


Рис. 1. Кореляційні зв'язки натрійуретичного пептиду (НУП) з гемодинамічними показниками

Порівняння середніх значень натрійуретичного пептиду в групах дітей з систолічною, діастолічною, комбінованою дисфункціями з нормативними показниками (діти, у яких в катамнезі не було виявлено змін з боку функціональної здатності міокарда) показало (рис. 2), що найвищі показники

типом). Серед дітей з неревматичним міокардитом були виявлені різні типи міокардіальної дисфункції, у 50 % таких дітей – рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

3. Визначення рівня натрійуретичного пептиду має суттєве значення для діагностики доклінічних стадій ХСН у дітей із захворю-

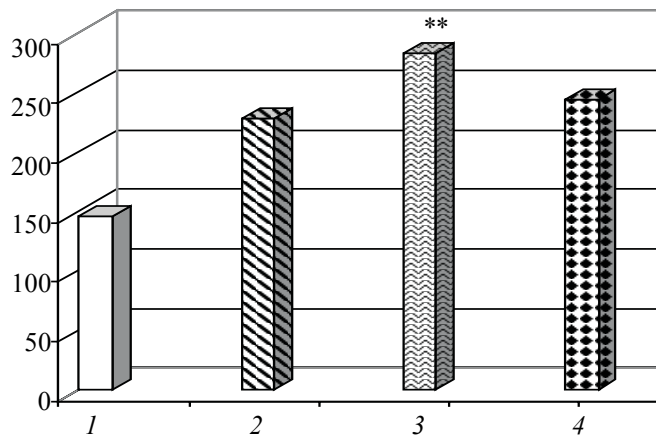


Рис. 2. Порівняння значень натрійуретичного пептиду у дітей з різними видами міокардіальної дисфункції:

1 – практично здорові; 2 – систолічна дисфункція; 3 – діастолічна; 4 – комбінована. ** $p < 0,01$

натрійуретичного пептиду мали діти із порушенням діастолічної функції, дещо нижче були показники у дітей із комбінованим типом дисфункції.

Висновки

1. Дилатаційна кардіоміопатія у дітей має несприятливий перебіг з подальшим розвитком морфофункціональних змін у серці та прогресуванням проявів серцевої недостатності. Серед дітей з перенесеним неревматичним міокардитом одужали 18,4 % пацієнтів. Інші мали різні типи міокардіальної дисфункції при відсутності проявів серцевої недостатності.

2. Всі пацієнти з дилатаційною кардіоміопатією мали порушення як систолічної, так і діастолічної функції (за рестриктивним

ванням міокарда. Особливо важливо контролювати рівень цього показника при катамнестичному спостереженні хворих, які перенесли неревматичний міокардит в ранньому віці.

Перспективність дослідження. Розвиток ХСН у пацієнтів молодого віку викликає багато труднощів і в діагностиці, і в лікуванні. Ретельне катамнестичне спостереження за пацієнтами, які в анамнезі мають будь-яке захворювання міокарда, дозволить знизити ризик виникнення ХСН. Найбільш ефективний метод – це спільна робота педіатрів і терапевтів. Також перспективним є подальше вивчення ранніх маркерів розвитку ХСН та впровадження в поліклінічну практику сімейної медицини.

Література

1. Диагностика сердечной недостаточности у детей и подростков / А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.С. Сенаторова, А.Ф. Шипко // Серцева недостатність. – 2015. – № 1. – С. 41–53.
2. Басаргина Е.Н. Миокардит у детей: трудности диагностики и лечения / Е.Н. Басаргина // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 152–164.
3. Outcomes of children following a first hospitalization for dilated cardiomyopathy / S.A. Hollander, D. Bernstein, J. Yeh, et al. // Circ. Heart Fail. – 2012. – № 5. – P. 437–443.
4. Национальные рекомендации ОССН РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81).
5. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study / J.W. Rossano, J.J. Kim, J.A. Decker, et al. // J. Card. Fail. – 2012. – Vol. 18. – P. 459–470.

6. Рак Л.І. Формування хронічної серцевої недостатності у дітей з патологією міокарда запального та незапального генезу / Л.І. Рак // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 2 (40). – С. 71–75.

7. Нагорная Н.В. Клиническое значение показателя натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.В. Нагорная, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 6–14.

8. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Шматкова, Т.В. Бердова, Е.Н. Басаргина и др. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 6–9.

Е.В. Сергиенко, О.В. Николаева, А.В. Морозов
ТИПЫ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С НЕРЕВМАТИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В катamnезе обследован 51 ребенок с неревматическим миокардитом и дилатационной кардиомиопатией, установленной в раннем возрасте. Выделены типы миокардиальной дисфункции и выявлен риск развития ХСН в молодом возрасте.

Ключевые слова: дети, миокардит, кардиомиопатии, катamnестическое наблюдение, хроническая сердечная недостаточность.

O.V. Sergienko, O.V. Nikolaeva, A.V. Morozov
TYPES OF MYOCARDIAL DISFUNCTION FOR CHILDREN WITH NON-RHEUMATIC MYOCARDITIS AND DILATACION CARDIOMIOPATHY

The 51 patients with pathology of the myocardium, which was diagnosed at an early age, were catamnestic examined. The cardiac remodeling myocardial variants in children with dilated cardiomyopathy and non-rheumatic myocarditis were established.

Key words: children, myocarditis, cardiomyopathy, catamnesis, remodeling myocardial.

Поступила 22.04.16

УДК 616.33-008.1

*С.Н. Смирнов, А.С. Смирнов, М.А. Мирзевасов**ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное*

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СТЕНКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННЫХ ИНГАЛЯЦИЯМИ ЭПИХЛОРИДИРИНА

В экспериментах на белых крысах-самцах изучали роль двухмесячного ингаляционного воздействия эпихлоргидрина в формировании изменений состояния желудка и оценивали эффективность применения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина в качестве корректоров возникающих изменений. С использованием морфометрических методов было установлено, что ингаляции эпихлоргидрина вызывали уменьшение толщины стенки пилорического отдела желудка крыс, которое сохранялось в течение 30 суток после их завершения. Применение экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина уменьшало выраженность и продолжительность уменьшения толщины стенки пилорического отдела желудка, вызванного эпихлоргидрином. Тиотриазолин проявлял более выраженный корригирующий эффект, чем экстракт эхинацеи пурпурной.

Ключевые слова: *желудок, изменение стенки желудка, эпихлоргидрин, экстракт эхинацеи пурпурной, тиотриазолин.*

Болезни органов пищеварительной системы, частота которых в последние годы продолжает расти, приводят к потере трудоспособности, снижению качества жизни, могут вызывать инвалидизацию и смерть. Среди этих заболеваний большой удельный вес принадлежит болезням желудка [1, 2]. Морфофункциональные перестройки желудка происходят по ряду причин, в том числе и под действием экзогенных факторов [3–5]. Спектр факторов химической природы, действующих на пищеварительную систему, весьма разнообразен [6, 7]. В условиях химического производства и в быту человек часто контактирует с эпоксидами и соединениями, имеющими в своем составе эпоксидную группу. Представителем таких соединений является эпихлоргидрин, поступающий в организм человека в основном ингаляционным путем. Известно, что поступление эпихлоргидрина в организм вызывает изменения со стороны глаз, дыхательных путей, кожи, репродуктивных органов, иммунной системы [8–10].

Вместе с тем действие эпихлоргидрина на желудок изучено недостаточно, что обуславливает необходимость проведения исследований в этом направлении. Распро-

страненность контактов с эпихлоргидрином людей, задействованных в химическом производстве, определяет актуальность установления закономерностей влияния эпихлоргидрина на состояние желудка и необходимость поиска перспективных методов коррекции изменений, обусловленных его действием.

Целью исследования было изучить роль ингаляционного воздействия эпихлоргидрина в формировании изменений состояния желудка и оценить эффективность применения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина в качестве корректоров возникающих изменений.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 180 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, которых разделили на шесть групп. Крысы 1-й группы служили контролем. Крысы 2-й группы 2 месяца 5 дней в неделю в течение 5 часов в день подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в дозе 10 ПДК (10 мг/кг). Крысы 3-й группы на протяжении двух месяцев по 5 дней в неделю через желудочный зонд получали экстракт эхинацеи пурпурной по 200 мг/кг массы тела. Крысам 4-й группы в течение двух месяцев 5 дней в

© С.Н. Смирнов, А.С. Смирнов, М.А. Мирзевасов, 2016

неделю внутрібрюшинно в дозі 117,4 мг/кг маси тіла вводили 2,5%-ний розчин тиотриазоліна. Крыси 5-ї групи отримували епіхлоргідрин і екстракт ехінацеї пурпурної. Крыси 6-ї групи піддавали впливу епіхлоргідрину і тиотриазоліна.

На 1-е, 7-е, 15-е, 30-е і 60-е дні після завершення двохмісячного впливу досліджуваних факторів методом декапітації під ефірним наркозом виводили з експерименту по 6 крыс з кожної експериментальної групи. Желудок отпрепарували і фіксували в 10%-ному розчині нейтрального формаліну. Гістологічну обробку виконували за стандартною методикою шляхом обезживання в розчинах етилового спирта, який потім видаляли за допомогою ксилола. Препарати заливали в парафін. Парафінові серійні срізи товщиною 4 мкм виготовляли на санному мікротомі. Для вивчення структури желудка його срізи фарбували гематоксилин-еозин і по ван Гізоні. Визначали товщину стінки пілорического відділу желудка. Отримані дані статистично обробили. Для визначення достовірності різниць використовували U-критерій Манна-Уїтні. Різниця вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати. Після завершення впливу епіхлоргідрину товщина стінки пілорического відділу желудка крыс виявилася менше, ніж у інтактних крыс контрольної групи, на 1-е дні дослідження на 19,2 % ($p < 0,01$), на 7-е – на 17,6 % ($p < 0,01$), на 15-е і 30-е – на 12,3 і 5,3 % відповідно ($p < 0,05$). З 1-х по 60-е дні спостереження товщина стінки желудка крыс, перенеслих вплив епіхлоргідрину, лінійно збільшилася на 21,5 % ($p < 0,05$), табл. 1.

Введення екстракту ехінацеї пурпурної супроводжувалося збільшенням товщини пілорического відділу желудка по відношенню до аналогічного показателя інтактних крыс контрольної групи на 1-е і 7-е дні спостереження на 5,6 і 7,5 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 1). Впродовж 60 днів після закінчення дії екстракту у крыс, отримавши його, відбувалося хвилясте зменшення товщини стінки пілорического відділу желудка, яке становило 5,5 % ($p < 0,05$).

На 15-е дні після завершення введення тиотриазоліна спостерігалося збільшення товщини стінки пілорического відділу желудка в порівнянні з такою у інтактних крыс контрольної групи на 6,7 % ($p < 0,01$), а на 30-е дні – на 3,9 % ($p < 0,05$). У крыс, отримавши тиотриазолін, досліджувані показували з 1-х по 15-е дні спостереження змінювалися статистично недостовірно, зате, з 60-м днем, лінійно знизилася на 4,8 % ($p < 0,05$), табл. 2.

Товщина стінки пілорического відділу желудка крыс на 1-е дні після припинення інгаляцій епіхлоргідрину і впливу екстракту ехінацеї пурпурної в порівнянні з товщиною стінки пілорического відділу желудка інтактних крыс контрольної групи виявилася менше на 10,4 %, на 7-е дні – менше на 11,8 %, на 15-е – менше на 5,0 % ($p < 0,01$) (см. табл. 1). В порівнянні з товщиною стінки пілорического відділу желудка крыс, яким проводили інгаляції епіхлоргідрину, у крыс, отримавши епіхлоргідрин на фоні введення екстракту ехінацеї пурпурної, значення даного показателя виявилися вище на 1-е, 7-е, 15-е і 30-е дні на 10,9 % ($p < 0,05$), 7,0 % ($p < 0,05$), 8,4 % ($p < 0,05$)

Таблиця 1. Товщина стінки пілорического відділу желудка крыс після інгаляцій епіхлоргідрину і впливу екстракту ехінацеї пурпурної ($n=6$)

Дні спостереження	Товщина стінки пілорического відділу желудка ($M \pm SKO$), мкм			
	контрольна група	після інгаляцій епіхлоргідрину	після впливу екстракту ехінацеї пурпурної	після впливу епіхлоргідрину і екстракту ехінацеї пурпурної
1-е	818,10±37,60	661,03±46,15*	864,21±33,14	732,78±30,75*
7-е	810,07±36,84	667,49±40,08*	870,87±26,52	714,21±31,84*
15-е	827,09±28,65	725,36±56,88*	814,26±30,01	786,14±19,42*
30-е	835,07±39,96	790,81±33,25*	849,74±27,73	786,14±19,42*
60-е	829,09±31,95	803,15±54,61 ^x	816,48±30,98 ^x	812,73±30,88 ^x

Примітка. $p < 0,05$; * достовірно в порівнянні з показателями крыс контрольної групи; # в порівнянні з показателями крыс, яким проводили інгаляції епіхлоргідрину; ^x в порівнянні з показателями крыс однієї експериментальної групи в різні терміни спостереження.

Здесь и в табл. 2.

Таблиця 2. Толщина стенки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия тиотриазолина (n=6)

Сутки наблюдения	Толщина стенки пилорического отдела желудка, (M±СКО) мкм			
	контрольная группа	после ингаляций эпихлоргидрина	после воздействия тиотриазолина	после воздействия эпихлоргидрина и тиотриазолина
1-е	818,10±37,60	661,03±46,15*	852,90±31,01	764,38±40,65**
7-е	810,07±36,84	667,49±40,08*	845,32±42,81	764,21±33,08**
15-е	827,09±28,65	725,36±56,88*	882,29±24,50*	842,67±42,81#
30-е	835,07±39,96	790,81±33,25*	867,73±24,59*	815,35±26,37
60-е	829,09±31,95	803,15±54,61 ^x	840,13±33,97 ^x	840,81±43,25 ^x

и 6,3 % ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 1). С 1-х по 7-е сутки наблюдения толщина стенки пилорического отдела желудка крыс, перенесших воздействие эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной, изменялась статистически недостоверно, однако в течение последующих 45 суток она волнообразно увеличивалась на 10,9 % ($p < 0,01$).

После завершения ингаляций эпихлоргидрина и воздействия тиотриазолина толщина стенки пилорического отдела желудка крыс уменьшалась в сравнении с толщиной стенки этого отдела органа у интактных крыс контрольной группы на 1-е и 7-е сутки на 6,6 и 5,7 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2). По отношению к соответствующему показателю у крыс, получавших эпихлоргидрин, толщина стенки пилорического отдела желудка крыс, на которых действовали эпихлоргидрин и тиотриазолин, увеличивалась на 1-е сутки наблюдения на 15,6 %, на 7-е – на 14,5 %, на 15-е сутки – на 16,2 % ($p < 0,01$). В период с 1-х по 60-е сутки после прекращения введения

эпихлоргидрина и тиотриазолина значение рассматриваемого показателя волнообразно возрастало на 10,0 % ($p < 0,05$).

Выводы

1. Ингаляции эпихлоргидрина вызывают уменьшение толщины стенки пилорического отдела желудка крыс, которое сохраняется в течение 30 суток после их завершения.

2. Применение экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина уменьшает выраженность и продолжительность уменьшения толщины стенки пилорического отдела, вызванного эпихлоргидрином. Тиотриазолин проявляет более выраженный корригирующий эффект, чем экстракт эхинацеи пурпурной.

Дальнейшие исследования влияния эпихлоргидрина на желудок позволят получить информацию о механизмах развития вызываемых им изменений состояния органа и создать экспериментальную базу для разработки действенных подходов к коррекции этих изменений.

Литература

1. *Беляева Ю.Н.* Мониторинг распространенности болезней органов пищеварения и смертности от них в Саратовской области с использованием ГИС-технологий / Ю.Н. Беляева, Г.Н. Шеметова, Д.П. Хворостухин // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3 (7). – С. 59–62.
2. *Бойко Т.Й.* Епідеміологія та чинники ризику хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника / Т.Й. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 4 (72). – С. 129–133.
3. *Смирнов С.М.* Вплив гіпертермії середнього ступеня важкості та інозину на стан головних клітин фундальних залоз шлунка щурів / С.Н. Смирнов, Т.В. Лежньова, А.С. Смирнов, Д.Ю. Маначенко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 103–107.
4. Параметры пролиферации и апоптоза эпителиальных клеток в слизистой оболочке желудка у коренных и некоренных жителей Хакасии с *Helicobacter pylori* положительной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В.В. Цуканов, О.В. Штыгашева, А.В. Васютин и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 158 (4). – С. 431–433.
5. *Kemmerly T.* Gastroduodenal mucosal defense / T. Kemmerly, J.D. Kaunitz // Curr Opin Gastroenterol. – 2014. – № 30 (6). – P. 583–588.
6. *Аминова А.И.* Причины развития хронических гастродуоденальных и костных расстройств у детей, проживающих под действием антропогенных экологических факторов (обзор литературы) / А.И. Аминова, Е.Ю. Минченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 95–101.

7. Yi S.W. Agent orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans: a prospective cohort study / S.W. Yi, H. Ohrr // *Cancer*. – 2014. – № 120 (23). – P. 3699–3706.

8. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина / Н.А. Тараненко, Н.М. Мещаква, О.М. Журба, В.В. Тележкин // *Гигиена и санитария*. – 2014. – № 4. – С. 47–51.

9. Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms / J.C. Luo, T.J. Cheng, H.W. Kuo, M.J. Chang // *J. Occup. Environ. Med.* – 2004. – № 46 (3). – P. 280–286.

10. One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / I.S. Shin, N.H. Park, J.C. Lee, et al. // *Drug. Chem. Toxicol.* – 2010. – № 33 (3). – P. 291–301.

С.М. Смірнов, А.С. Смірнов, М.А. Мірзєбасов

КОРЕКЦІЯ ЗМІН СТАНУ СТІНКИ ПІЛОРИЧНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА, ВИКЛИКАНИХ ІНГАЛЯЦІЯМИ ЕПІХЛОРГІДРИНУ

В експериментах на білих щурах-самцях вивчали роль двомісячного інгаляційного впливу епіхлоргідрину у формуванні змін стану шлунка і оцінювали ефективність застосування екстракту ехінацеї пурпурової і тіотриазоліну в якості коректорів виникаючих змін. З використанням морфометричних методів було встановлено, що інгаляції епіхлоргідрину викликали зменшення товщини стінки пілоричного відділу шлунка щурів, що зберігалось протягом 30 діб після їх завершення. Застосування екстракту ехінацеї пурпурової і тіотриазоліну знижувало ступінь і скорочувало тривалість зменшення товщини стінки пілоричного відділу шлунка, викликаного епіхлоргідрином. Тіотриазолін виявляв більш виражений коригуючий ефект, ніж екстракт ехінацеї пурпурової.

Ключові слова: шлунок, зміна стінки шлунка, епіхлоргідрин, екстракт ехінацеї пурпурової, тіотриазолін.

S.N. Smirnov, A.S. Smirnov, M.A. Mirsebasov

CORRECTION CHANGES OF STATE OF WALL PYLORIC DEPARTMENT OF STOMACH, CAUSED INHALATIONS OF EPIKHLORGIDRIN

White rats had inhalation of epichlorohydrin for two months. After this change of stomach had been examined. We evaluated the efficacy of the extract of *Echinacea purpurea* and Thiotriazoline as correctors by morphometric techniques. It was found epichlorohydrin induced decrease in wall thickness pyloric stomach of rats. This decrease maintained for 30 days after inhalation. The use of the extract of *Echinacea purpurea* and Thiotriazoline reduces the severity and duration of the stomach pyloric part wall thickness reduction caused by epichlorohydrin. Thiotriazoline showed a more pronounced correction effect than the extract of *Echinacea purpurea*.

Key words: stomach, change wall of stomach, epikhlorgidrin, extract of *Echinacea purpurea*, Thiotriazoline.

Поступила 26.04.16

УДК 612.826:577.112[616.831.45-008.64:612.273.2

И.Ю. Сопова, А.Г. Новлюк

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В БАЗАЛЬНЫХ ЯДРАХ МОЗГА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОФУНКЦИИ ЭПИФИЗА И ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Исследовали содержание окислительно-модифицированных белков в базальных ядрах (хвостатое ядро, бледный шар, прилежащее ядро перегородки, миндалина) в условиях сочетанного действия гипофункции эпифиза и острой гипоксии. Показано, что недостаточность функциональной активности пинеальной железы усугубляет действие острой гипоксии на базальные ядра, что сопровождается усилением процессов свободнорадикального окисления белков.

Ключевые слова: окислительно-модифицированные белки, базальные ядра, гипофункция эпифиза, острая гипоксия.

Снижение функциональной активности эпифиза в настоящее время уже не рассматривается как только возрастное изменение. Постоянное использование искусственного освещения в позднее вечернее время также снижает количество секретируемого мелатонина пинеальной железой и тоже может служить основой для повышения чувствительности организма к стрессу.

Известно, что накопление окислительно-модифицированных белков может свидетельствовать о поражении тканей под действием тех или иных факторов [1–3]. В связи с этим целью данной работы стало изучение изменения уровня окислительно-модифицированных белков под действием острой гипоксии в условиях гипофункции эпифиза в таких глубоких структурах головного мозга, как базальные ядра.

Материал и методы. Работа выполнена на 64 крысах-самцах. Гипофункцию эпифиза моделировали путем содержания половины животных в течение недели в условиях постоянного освещения. Контроль находился в обычном фотопериоде: естественная смена световой и темновой фаз. Часть контрольных и подопытных животных подвергали острой гипоксии, которую моделировали в модифицированной барокамере путем имитации

подъема крыс на высоту 12 000 м, на которой выдерживали до второго агонального вдоха, после чего «опускали на нулевую высоту» [4]. Через 30 мин после прекращения действия острой гипоксии проводили декапитацию животных.

Для исследования извлекали структуры мозга: хвостатое ядро, бледный шар (паллидум), прилежащее ядро (аккумбенс), амигдаларный комплекс (миндалина) [5]. Гомогенаты мозга готовили в 0,05 М трис-НСІ буфере (рН 7,4). Навески структур получали путем объединения проб от двух животных. Содержание окислительно-модифицированных белков определяли по содержанию альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера, которые регистрировали при 370 нм, и основного характера (430 нм) [6]. Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [7]. Статистически достоверными считали изменения при $p \leq 0,05$.

Эксперименты на животных проведены в соответствии с положениями Хельсинской Декларации 1975 г., пересмотренной и дополненной в 2002 г.

В работе соблюдены современные правила содержания и использования лабо-

© И.Ю. Сопова, А.Г. Новлюк, 2016

раторных животных, соответствующие принципам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986).

Результаты. Исследования показали, что снижение функциональной активности эпифиза приводит к значительному росту уровня окислительно-модифицированных белков в базальных ядрах мозга.

Так, если в условиях острой гипоксии в базальных ядрах наблюдался прирост альдегид- и кетонпроизводных нейтрального и основного характера только в прилежащем ядре перегородки (на 20,6 и 28,5 % соответственно) и паллидуме (на 30,6 и 48,2 %), то состояние гипофункции эпифиза характеризовалось высоким уровнем окисления белков во всех исследуемых структурах (таблица). Причем в отдельных ядрах, например,

Так, в прилежащем ядре перегородки содержание продуктов белковой пероксидации было выше на 47,8 %, чем при гипоксии, и на 43,2 % выше, чем при сниженной функции эпифиза.

Обсуждение результатов. Анализ результатов исследования показал, что острая, но непродолжительная гипоксия обуславливает выраженное повышение уровня окислительно-модифицированных белков, в первую очередь в наиболее чувствительных к недостатку кислорода структурах головного мозга (прилежащее ядро перегородки, бледный шар). Фотопериод однозначно модулирует функциональное состояние всех базальных ядер. Недостаточность функциональной активности пинеальной железы усугубляет действие острой гипоксии на базальные ядра, что сопровождается усилением процесса свободнорадикального окисления белков.

Содержание окислительно-модифицированных белков (ОМБ) в базальных ядрах мозга в условиях сочетанного действия гипофункции эпифиза и острой гипоксии (n=6-8)

Длина волны, нм	Группа животных	Содержание ОМБ в структурах мозга, (M±m) моль/г белка			
		прилежащее ядро	хвостатое ядро	бледный шар	миндалина
370	Контроль	7,8±0,32	8,3±0,30	7,4±0,39	7,5±0,30
	Гипофункция	9,7±0,33*	10,4±0,37*	11,3±0,80*	12,6±0,75*
	Гипоксия	9,4±0,48*	9,4±0,52	9,7±0,33*	7,9±0,34
	Гипофункция+ гипоксия	13,9±0,96**	10,3±0,55**	8,0±0,54	12,0±0,70**
430	Контроль	3,1±0,08	3,6±0,17	3,3±0,10	3,1±0,17
	Гипофункция	5,1±0,30*	4,9±0,22*	3,8±0,19*	5,1±0,26*
	Гипоксия	4,0±0,07*	3,9±0,10	4,9±0,15*	3,3±0,07
	Гипофункция+ гипоксия	5,0±0,24**	4,0±0,17	4,3±0,15**	3,4±0,14

Примечание. p<0,05 * по сравнению с контролем; # по сравнению с гипоксией.

в миндалине, содержание окислительно-модифицированных белков было намного выше, чем при действии гипоксии, в частности на 59,5 % (при 370 нм) и 54,5 % (при 430 нм).

Недостаточность активности пинеальной железы также усугубляла действие гипоксии. Хотя показатели белковой пероксидации в базальных ядрах в условиях сочетанного действия обоих факторов были в общем-то сопоставимы с уровнем окислительно-модифицированных белков в условиях гипофункции эпифиза, однако они были намного выше, чем при действии одной гипоксии, особенно уровень окислительно-модифицированных белков нейтрального характера (таблица).

Таким образом, эпифизарная гипофункция повышает чувствительность организма к действию патологических факторов. В частности, можно предположить, что отдаленные последствия действия острой гипоксии, что особенно важно, на фоне снижения функции эпифиза могут сопровождаться глубокими сдвигами метаболизма, особенно в структурах головного мозга.

Перспективность исследования. Учитывая то, что гипоксия является одним из распространенных патологических состояний, сопровождающих разнообразные заболевания человека, считаем целесообразным изучение влияния гипоксии на фоне действия других факторов на организм.

Литература

1. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.
2. Луцк В.І. Показники оксидативного стресу. 1. Тіобарбітурат-активні і карбонільні групи білків / В.І. Луцк, Т.В. Багнюкова, О.В. Луцк // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 136–141.
3. Zitnanova T. Protein carbonyls as a biomarker of hypoxic stress / T. Zitnanova, K. Sumegova, M. Simko // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40, № 8. – P. 567–570.
4. Пастушенков Л.В. Основные методы оценки протекторного действия антигипоксантов в эксперименте и особенности их влияния на обменные процессы в клетке / Л.В. Пастушенков // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: Медицина, 1989. – С. 118–124.
5. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М.: Медицина, 1989. – Т. 4. – 320 с.
6. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен // Буков. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
7. Гойко О.В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних / О.В. Гойко. – К., 2004. – 76 с.

И.Ю. Сопова, А.Г. Новлюк

ВМІСТ ОКИСНЮВАЛЬНО-МОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У БАЗАЛЬНИХ ЯДРАХ МОЗКУ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ГІПОФУНКЦІЇ ЕПІФІЗА ТА ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Досліджували вміст окиснювально-модифікованих білків у базальних ядрах (хвостате ядро, блідий шар, прилегле ядро перегородки, мигдаліна) за умов поєднаної дії гіпофункції епіфіза та гострої гіпоксії. Показано, що недостатність функціональної активності пінеальної залози посилює дію гострої гіпоксії на базальні ядра, що супроводжується посиленням процесів вільнорадикального окиснення білків.

Ключові слова: окиснювально-модифіковані білки, базальні ядра, гіпофункція епіфіза, гостра гіпоксія.

I.Yu. Sopova, A.G. Novliuk

OXIDATIVELY MODIFIED PROTEINS CONTENT IN THE BASAL GANGLIA OF BRAIN UNDER THE CONDITIONS OF PINEAL HYPOFUNCTION COMBINED WITH ACUTE HYPOXIA

A content of the oxidatively modified proteins in the basal ganglia (caudate nucleus, globus pallidus, nucleus accumbens, corpus amygdaloideum) under the conditions of pineal hypofunction combined with acute hypoxia was studied. It is shown that insufficiency of the functional activity of pineal gland aggravates effect of acute hypoxia on the basal ganglia, resulting in the intensification of free radical protein oxidation.

Key words: oxidatively modified proteins, basal ganglia, pineal hypofunction, acute hypoxia.

Поступила 12.05.16

УДК 616-001.14-092.9-091.8:612.017.1

*И.В. Сорокина, Т.В. Бочарова**Харьковский национальный медицинский университет***ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОГО СВЕТОВОГО СТРЕССА**

Изучены структурные особенности органов иммунной системы (тимус и селезенка) при длительном круглосуточном освещении в эксперименте на кроликах. Установлено, что изменения в тимусе возникают уже после двух месяцев эксперимента. Гистологически обнаружены гиперплазия коркового слоя, увеличение плотности клеток и нарушения процессов созревания и дифференцировки лимфоцитов. Изменения в селезенке обнаружены после четырех месяцев круглосуточного освещения. Наблюдались признаки гиперплазии белой пульпы и увеличение клеточности в Т- и В-зонах. После 6 месяцев эксперимента отмечается уменьшение массы тимуса и селезенки. Гистологически обнаружены гипоплазия белой пульпы, уменьшение размеров и количества лимфоидных фолликулов селезенки и тимических долек, снижение интенсивности пролиферативных процессов и усиление апоптоза. В тимусе и селезенке выявлено интенсивное формирование соединительной ткани, усиление инволютивных процессов и дистрофических изменений, свидетельствующих о преждевременной возрастной инволюции органов иммунной системы.

Ключевые слова: *тимус, селезенка, стресс, освещение.*

Умеренный стресс является необходимым условием существования человека. Однако в жизни часто возникают необычные и даже чрезвычайные ситуации, вызывающие продолжительный стресс. В результате такого воздействия нередко развивается патология сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма. Ослабленный организм может стать объектом воспалительных, опухолевых и других заболеваний, что, в конечном итоге, может послужить причиной смерти больного [1].

Общеизвестными на сегодняшний день патогенными факторами для организма человека являются хронический эмоциональный стресс, курение, алкоголизм, несбалансированное питание и др. Довольно безобидный на первый взгляд фактор, как искусственное освещение, которое является жизненно необходимым для современного человека, может стать причиной развития патологических состояний. Трудно себе представить современное общество без использования искусственных источников света. Однако проблема состоит не только в использовании таких источников, а в длительности нахождения человека в условиях искус-

ственного освещения. С каждым годом растет количество людей, которые предпочитают ночной образ жизни. Связано это в значительной мере с необходимостью работы в ночное время суток, просмотром телепередач или использованием интернета, а также с ростом количества людей, страдающих бессонницей. В данном случае, по мнению многих исследователей, длительное искусственное освещение может рассматриваться как хронический стрессовый фактор, способный привести к ускоренному старению и преждевременной смерти [2, 3].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о негативном влиянии длительного круглосуточного освещения на функционирование сердечно-сосудистой, эндокринной и половой систем, что связано в первую очередь с развитием недостаточности пинеальной железы [4, 5]. Несмотря на то, что в последние годы появились отдельные работы о влиянии стресса на органы иммунной системы [6], большой ясности в этом вопросе все же нет. Учитывая тот факт, что иммунная система отличается динамическим развитием в отдельные периоды онтогенеза и является чувствительной к действию различных стрес-

© И.В. Сорокина, Т.В. Бочарова, 2016

совых факторов, не следует исключать возможность негативного влияния хронического светового стресса на течение иммунных реакций в организме человека и животных.

Целью данного исследования явилось определение возможного влияния хронического светового стресса на морфофункциональное состояние центрального и периферического звена иммунной системы.

Материал и методы. Эксперимент проведен на молодых половозрелых кроликах породы шиншилла, находившихся на стандартном рационе в условиях вивария. Контрольные животные (7 особей) находились в естественных условиях смены дня и ночи. Подопытные животные (28 особей) содержались в условиях круглосуточного освещения (днем – естественное освещение, ночью – электрическое). Животные выводились из эксперимента поэтапно через 2, 4 и 6 месяцев.

Проведено морфологическое исследование вилочковой железы и селезенки. Органометрическое исследование включало определение массы органа и ее отношение к массе тела кролика. Кусочки органов фиксировали в 10%-ном формалине, проводили через спирты в нарастающей концентрации и заливали в парафин. После этого готовили серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по методу ван Гизона и Малори. Микроскопическое исследование было выполнено на микроскопе Olympus VX-41 (Япония). Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики, вероятность отличий между двумя средними в малых выборках определяли с помощью коэффициента Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что через 2 месяца эксперимента у подопытных животных отмечается увеличение массы тимуса, тогда как масса селезенки не отличается от таковой в группе контроля. Процентное отношение массы тимуса к массе кролика составило 0,16 %, что

выше, чем в контрольной группе (0,13 %). Через 4 месяца круглосуточного освещения увеличенной оказалась как масса тимуса, так и масса селезенки, а также процентное отношение массы органов к массе кролика по сравнению с группой контроля. Селезенка составила 0,1 % от массы кролика (контроль – 0,8 %), тимус – 0,15 % (контроль – 0,13 %). Через 6 месяцев эксперимента отмечено достоверное уменьшение массы тимуса и селезенки как по отношению к группе контроля, так и по отношению к группе кроликов через 4 месяца круглосуточного освещения (таблица). Процентное отношение массы органов к массе кроликов также было сниженным (тимус – 0,09 %, селезенка – 0,06 %).

При микроскопическом исследовании вилочковой железы кроликов после двух месяцев круглосуточного освещения определялись дольки различных размеров с признаками гиперплазии коркового вещества и усилением плотности клеточных элементов (рис. 1).

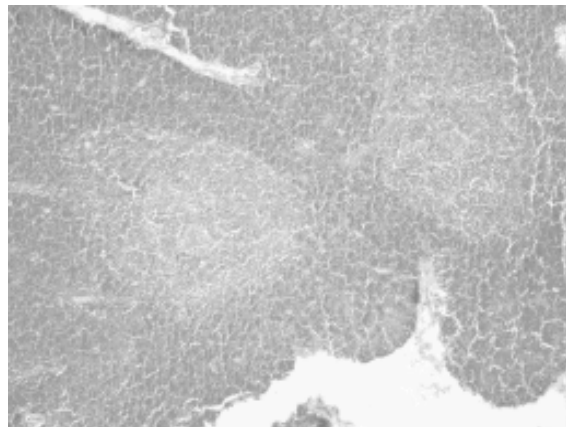


Рис. 1. Тимус кролика после двух месяцев круглосуточного освещения, окраска гематоксилин-эозином, х 200

В мозговом слое плотность расположения клеточных элементов была меньше, чем в корковом слое, тимические тельца практически не встречались. На фоне выра-

Масса подопытных кроликов, тимуса и селезенки в динамике эксперимента, (M±m) г

Вывод кроликов из эксперимента, через мес	Масса кролика	Масса тимуса	Масса селезенки
Контроль (n=7)	3676,0±146,9	4306,15±164,60*	3,26±0,13
2 (n=8)	3583,75±216,30	5,55±0,39	2,88±0,20
4 (n=7)	3948,57±301,10	6,01±0,46**	4,2±0,2**
6 (n=13)	4306,15±164,60*	3,98±0,25*	2,43±0,30*

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 в сравнении с контрольной группой.

женной гиперплазии лимфоидного компонента признаки акцидентальной трансформации не наблюдались. Возможно, это объясняется наличием большого количества незрелых или частично детерминированных лимфоцитов, которые не способны адекватно отвечать на антигенное воздействие. Отдельные исследователи отмечали активацию гормональной функции тимуса через 1–2 месяца круглосуточного освещения [7], а также усиление функциональной активности эпителиальных клеток и пролиферативных процессов в корковом веществе с увеличением массы органа [8].

В селезенке кроликов после двух месяцев круглосуточного освещения не выявлено гистологических отличий от группы контроля. Обнаруживались тонкая капсула и трабекулы. Белая пульпа была представлена крупными фолликулами с единичными реактивными центрами. Т – зона с высокой плотностью расположения лимфоцитов, В – зона более широкая, но менее клеточная. Центральная артерия располагалась преимущественно эксцентрично в фолликулах, местами стенка была несколько отечна, с четко обозначенным просветом. Структура красной пульпы не отличалась от таковой в группе контроля.

После четырех месяцев круглосуточного освещения в тимусе определялось резкое сужение коры как по отношению к предыдущей группе (после двух месяцев), так и по отношению к группе контроля. Однако деление на мозговой и корковый слои определялось четко. Плотность клеток как в коре, так и в мозговом веществе остается достаточно высокой, тельца Гассалья не встречаются. Признаки акцидентальной трансформации отсутствуют. В селезенке определялась гиперплазия белой пульпы с крупными лимфоидными фолликулами, преимущественно округлой формы. Вокруг центральных артерий определялась четко выраженная Т-зона. Характерной особенностью явилось большое количество фолликулов с выраженными герминативными центрами, что, возможно, является реакцией периферической иммунной системы на световую нагрузку (рис. 2). Подобные изменения могут быть следствием активации вилочковой железы, которую мы наблюдали в начале эксперимента, что привело к усилению миграции лимфоцитов в периферические органы иммунной системы [9]. В красной пульпе за-

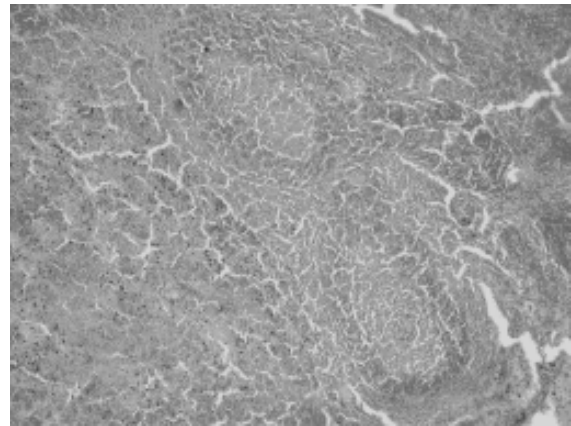


Рис. 2. Селезенка кролика после 4 месяцев круглосуточного освещения, окраска гематоксилин-эозином, х 200

метных отличий не обнаружено, однако определялось большое количество разрушенных эритроцитов. Между венозными синусами и периваскулярно выраженными выявлялись прослойки соединительной ткани, окрашенные по ван Гизону в красный цвет.

После 6-месячного воздействия круглосуточного освещения в вилочковой железе кроликов определяется выраженное уменьшение количества и размера долек по сравнению с предыдущими группами и контрольной. Визуально определяется явное преобладание стромы над паренхимой. Определяются обширные поля жировой трансформации. При окрашивании по ван Гизону определяются склеротические изменения, особенно выраженные периваскулярно (рис. 3).

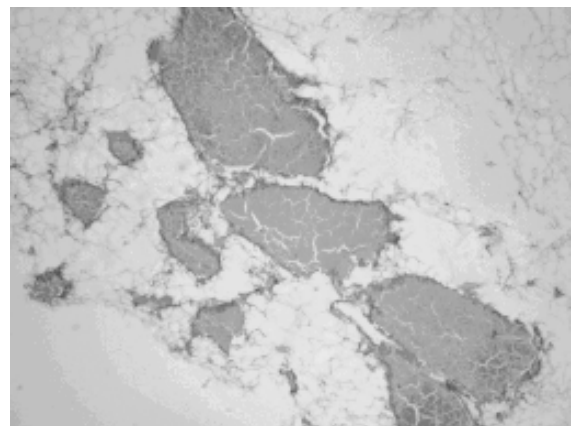


Рис. 3. Тимус кролика после 6 месяцев круглосуточного освещения, окраска по ван Гизону, х 100

Размеры коркового и мозгового слоев уменьшены, местами граница между мозговым и корковым веществом стерта. Плотность лимфоцитов визуально снижена как

в коре, так и в мозговом веществе, определяется значительное количество дистрофически измененных лимфоцитов, но тимические тельца все же не определяются. Отдельные авторы описывают подобные изменения в тимусе как стресс-индуцированную инволюцию и связывают ее развитие с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и действием эндогенных глюкокортикоидов, которые регулируют процессы клеточной дифференцировки и апоптоза в вилочковой железе [10, 11].

В селезенке у данной группы подопытных животных выявлены значительные гистологические изменения как по отношению к группе контроля, так и по отношению к предыдущей группе. Микроскопически капсула и трабекулы были значительно утолщены, представлены грубой соединительной тканью (рис. 4), резко фуксинофильной при окрашивании по ван Гизону.

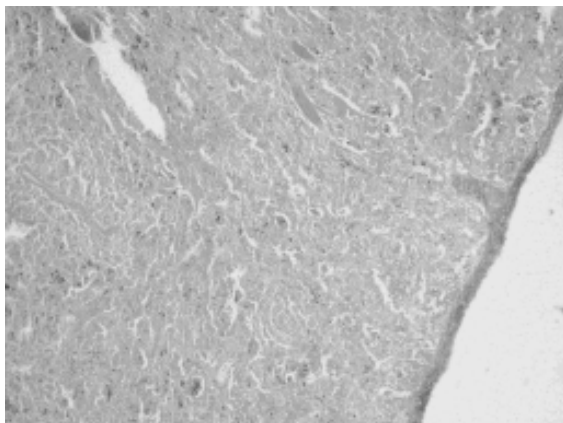


Рис. 4. Селезенка кролика после 6 месяцев круглосуточного освещения, окраска по Малори, х 100

В данном случае усиление склеротических процессов в селезенке может быть связано с преждевременной возрастной инволюцией органа [12]. Лимфоидные фолликулы белой пульпы мелкие, неправильной формы. Визуально определялось снижение плотности клеточных элементов как в Т-зоне, так и в В-зоне. Данное обстоятельство вероятнее всего обусловлено ослаблением процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, а возможно и их преждевременной гибелью, поскольку снижение пролиферативной активности лимфоцитов при

Литература

1. Сапин М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.

стрессе напрямую связано с активацией симпатической нервной системы, способной регулировать дифференцировку и миграцию иммуноцитов [13]. Местами определялись лимфоидные фолликулы без В-зоны, представленные лишь узкой периартериальной Т-зоной. В центральных артериях определялся выраженный периваскулярный склероз, местами с резким сужением просвета сосуда. В красной пульпе – большое количество разрушенных эритроцитов и гемосидерина, имеющего внеклеточную локализацию. Между венозными синусами утолщенные прослойки грубоволокнистой соединительной ткани.

Выводы

1. Морфологические изменения в органах иммунной системы под действием длительной световой нагрузки происходят не одновременно.

2. Структурные изменения в тимусе выявлены уже после двух месяцев эксперимента, определены увеличение массы органа, гиперплазия лимфоидной ткани на фоне незрелости лимфоидного компонента. Изменения в селезенке наблюдались только с четвертого месяца эксперимента, увеличение массы органа обусловлено гиперплазией Т- и В-зон на фоне увеличения клеточности.

3. После 6 месяцев эксперимента у подопытных животных выявлено снижение массы тимуса и селезенки, что обусловлено гипоплазией лимфоидного компонента органов на фоне выраженных инволютивно-склеротических изменений, что связано с негативным воздействием хронического светового стресса и свидетельствует о преждевременном старении всей иммунной системы в целом.

Перспектива дальнейших исследований: длительное круглосуточное освещение может использоваться в качестве моделирования возрастных нарушений иммунитета для выявления особенностей взаимоотношений центральных и периферических органов иммунной системы. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения органов иммунной системы с целью определения морфофункциональных изменений, обусловленных хроническим световым стрессом.

2. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения и преждевременной смерти / Л.А. Бондаренко, Л.Ю. Сергиенко, А.Р. Геворкян и др. // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 23–32.
3. Постоянное освещение как фактор преждевременного старения. Роль начала воздействия / Т.А. Лотош, И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов и др. // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 204–212.
4. *Бондаренко Л.О.* Динаміка добових ритмів гормональної активності щитоподібної залози при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням / Л.О. Бондаренко, Н.М. Сотник // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 4. – С. 71–77.
5. *Коркушко О.В.* Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование / О.В. Коркушко, Л.А. Бондаренко, В.Б. Шатило // Журнал АМН України. – 2008. – Т.14, № 2. – С. 373–381.
6. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J.M. Guerrero, P.J. Lardone, et al. // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 189–200.
7. *Лабунец И.Ф.* Влияние длительного круглосуточного освещения на суточный ритм эндокринной функции тимуса у кроликов / И.Ф. Лабунец, Л.А. Бондаренко // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 186–194.
8. *Киселева Н.М.* Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы / Н.М. Киселева, А.Н. Иноземцев // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 3. – С. 13–20.
9. *Волкова Л.В.* Морфофункциональные изменения в тимусе и селезенке при стрессовых воздействиях (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.02 «анатомия человека» / Волкова Л.В. – Москва, 1996. – 42 с.
10. *Ashwell J.D.* Glucocorticoids in T cell development and function / J.D. Ashwell, F.W. Lu, M.S. Vacchio // *Annual review of immunology*. – 2000. – № 18. – P. 309–345.
11. Restraint stress-induced thymic involution and cell apoptosis are depended on endogenous glucocorticoids / N. Tarcic, H. Ovadia, D.W. Weiss, et al. // *Neuroimmunology*. – 1998. – Vol. 82, № 1. – P. 40–46.
12. *Молдавская А.А.* Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А. Молдавская, А.В. Долин // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 15–18.
13. *Мураева Н.А.* Возрастные аспекты приспособления иммунной системы к действию хронического стресса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.00.25 «гистология, цитология, клеточная биология» / Мураева Н.А. – Волгоград, 2006. – 16 с.

Л.В. Сорокіна, Т.В. Бочарова

ДИНАМІКА ЗМІН ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПІД ДІЄЮ ХРОНІЧНОГО СВІТЛОВОГО СТРЕСУ

Вивчені структурні особливості органів імунної системи (тимус і селезінка) при тривалому цілодобовому освітленні в експерименті на кролях. Встановлено, що зміни в тимусі виникають вже після двох місяців експерименту. Гістологічно виявлено гіперплазію коркового шару, підвищення щільності клітин та порушення процесів дозрівання і диференціювання лімфоцитів. Зміни в селезінці виявлені після чотирьох місяців цілодобового освітлення. Спостерігалися ознаки гіперплазії білої пульпи та підвищення клітинності в Т- та В-зонах. Після шести місяців експерименту відзначалося зменшення маси тимуса та селезінки. Гістологічно виявлено гіпоплазію білої пульпи, зменшення розмірів і кількості лімфоїдних фолікулів селезінки та тимічних часточок, зниження інтенсивності проліферативних процесів і посилення апоптозу. В тимусі і селезінці виявлено інтенсивне формування сполучної тканини, посилення інволютивних процесів та дегенеративних змін, що свідчить про передчасну вікову інволюцію органів імунної системи.

Ключові слова: *тимус, селезінка, стрес, освітлення.*

I.V. Sorokina, T.V. Bocharova

CHANGES IN IMMUNE ORGANS IN CHRONIC LIGHT STRESS: A DYNAMIC STUDY

Structural peculiarities of immune organs (thymus and spleen) in a prolonged all-day illumination in an experiment on rabbits were explored. It was found that changes in the thymus have already appeared after two month of the experiment. Histological study of the thymus revealed hyperplasia of the cortex, increasing the cell density and disturbances of maturation and differentiation of lymphocytes. Structural changes in the spleen were found after four month of day and night illumination. The hyperplasia of the white pulp, and an increased number of cells in T- and B-zones were observed. After six month of the experiment, the weight of the thymus and the spleen reduced. Histological study revealed hypoplasia of the white pulp, reduction in the size and number of lymphoid follicles of the spleen and thymic lobules, decreasing of the proliferative activity and increasing of the apoptosis. An intensified formation of the connective tissue, amplification of involutive processes and degenerative changes of lymphocytes were found in the spleen and the thymus as result of the premature age involution in immune organs.

Key words: *thymus, spleen, stress, illumination.*

Поступила 27.04.16

УДК 616092:616-002-008.953-092:577.151.6

*В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Т.В. Мартинова, Н.В. Макогон**Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ*

**ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КЛІТИН
УРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІНГІБУВАННІ
ПОЛІ(АДФ-РИБОЗО)ПОЛІМЕРАЗИ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІМУНОКОМПЛЕКСНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

Досліджували вплив інгібітора полі(АДФ-рибозо)полімерази (ПАРП) 4-гідрокси-квіназоліну (4-ГК) на перитонеальні макрофаги й нейтрофіли крові мишей при імунокомплексній патології. Гіперімунокомплексемію моделювали шляхом довготривалої імунізації мишей лінії СВА зростаючими дозами бичачого сироваткового альбуміну. Імунізація призводила до значної активації клітин: за фагоцитарним показником в 1,7 раза, за відсотком формазанпозитивних клітин та цитохімічним показником в НСТ-тесті в 2,8 та 3,1 раза, а також за лізосомально-катіонним тестом в 4,8 раза. Введення імунізованим мишам 4-ГК (100 мг/кг, двічі на тиждень протягом 6 тижнів) призводило до зменшення всіх досліджуваних показників функціонально-метаболічної активності клітин уродженого імунітету до рівня контролю, що може бути важливим механізмом встановленої нами протективної дії інгібітора ПАРП при імунокомплексному ушкодженні.

Ключові слова: *миші, імунокомплексна патологія, полі(АДФ-рибозо)полімераза, нейтрофіли, макрофаги.*

Найбільш розповсюджений представник родини полі(АДФ-рибозо) полімерази (ПАРП) – ядерний фермент ПАРП-1 активується при ушкодженні ДНК, синтезує негативно заряджені ланцюги полімеру АДФ-рибози із НАД⁺ та приєднує їх до гістонів, білків репарації ДНК, транскрипційних факторів та ін. Така посттрансляційна модифікація білків задіяна в ремодельованні структури хроматину, репарації ДНК, регулюванні експресії генів, у поділі та загибелі клітин тощо [1, 2], що обумовлює фізіологічне значення ПАРП. Однак нині є експериментальні докази участі ферменту в патогенезі низки захворювань, у тому числі й пов'язаних із імунозапальними процесами [3, 4]. Основні ПАРП-опосередковані механізми в розвитку хвороб пов'язані: 1) з виснаженням клітинних ресурсів НАД⁺ і АТФ та збільшенням клітинної загибелі за прозапальним і імуногенним некротичним типом; 2) з посиленням активації прозапальних транскрипційних факторів, зокрема NF-κB та AP-1, оскільки ПАРП-1 є їх коактиватором. Активація ферменту значно посилює синтез залежних від даних транскрипційних факторів прозапаль-

них чинників [1, 3]. В результаті мають місце активація клітин уродженого й адаптивного імунітету, пролонгація і посилення імунного запалення. Переривання цих процесів шляхом генетичного або фармакологічного пригнічення ПАРП – малосуттєвий протективний ефект, що було доведено на моделях імуноопосередкованих хвороб, таких як експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний гепатит, ревматоїдний артрит, діабет 1-го типу, розлади репродуктивної функції [2, 3, 5, 6, 7]. Однак патогенетичну роль ПАРП і можливість терапевтичного застосування інгібіторів ферменту при захворюваннях, пов'язаних з утворенням і відкладанням імунних комплексів, практично не визначено. Такі дослідження є актуальними, оскільки процеси, спричинені імунними комплексами, у тій чи іншій мірі задіяні в ушкодження тканин при більшості імунних патологій [8, 9]. Представляє інтерес встановити ефекти застосування інгібіторів ПАРП за умов гіперімунокомплексемії, а також дослідити клітинні механізми їх дії, зокрема пов'язані з функціями клітин-ефекторів запалення. Тому метою роботи

© В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Т.В. Мартинова, Н.В. Макогон, 2016

було дослідити функціонально-метаболический стан клітин уродженого імунітету (нейтрофілів і макрофагів) при застосуванні інгібітора ПАРП 4-гідроксиквіназоліну (4-ГК) на тлі системного імунокомплексного ушкодження.

Матеріал і методи. Досліди проводили на статевозрілих самицях мишей лінії СВА масою 18–22 г. При роботі дотримувались Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Тварин розділили на три групи: I-ша – миші, яким моделювали імунокомплексне ушкодження шляхом імунізації бичачим сироватковим альбуміном (БСА, Sigma, США) один раз на тиждень протягом шести тижнів за схемою: I – введення – 150 мг БСА/кг; II – 175; III – 200; IV – 225; V – 250; VI – 275 мг/кг маси миші; 2-га група – миші, імунізовані БСА за схемою і яким введено блокатор ПАРП 4-ГК (100 мг/кг, Sigma, США) внутрішньоочеревинно, двічі на тиждень, при співпадінні з днем імунізації, за 1 год до застосування БСА; 3-тя – контрольна – введення ізотонічного розчину натрію хлориду у відповідному об'ємі. На 7-му добу після останньої імунізації тварин піддавали ефірному наркозу і вилучали матеріал для дослідження.

Фагоцитарну активність оцінювали за поглинанням часток латексу («ПанЕко», Росія) макрофагами перитонеального ексудату, як описано нами в роботі [10]. Життєздатність клітин у тесті з трипановим синім була не менше ніж 98 %. Розраховували фагоцитарний показник (ФП) – відсоток макрофагів, які поглинули частки латексу, від загального їх числа, а також фагоцитарне число (ФЧ) – середнє число часток латексу, що поглинуто одним макрофагом. Киснезалежний метаболізм нейтрофілів вивчали в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ), заснованому на здатності НСТ відновлюватися до темно-синього формазану під впливом активних форм кисню (АФК), продукованих активними фагоцитами. Оцінювали 100 нейтрофілів на препаратах крові мишей, із розрахунком відсотка формазанопозитивних клітин і цитохімічного показника (ЦХП) за формулою $ЦХП = (A \cdot 0 + B \cdot 1 + C \cdot 2 + D \cdot 3) / 100$, де А, В, С і Д – кількість нейтрофілів: А – без формазану або його дуже мало; В – площа відкладень формазану не перевищує 1/3 від ядра такої клітини; С – відкладення займають від 1/3 до усієї площі ядра клітини; Д – площа включень формазану більша за площу

ядра [11]. З метою оцінки функціонального стану нейтрофілів крові застосовували також напівкількісний лізосомально-катіонний тест із розрахунком середнього цитохімічного коефіцієнта [11].

Результати статистично обробили. Аналіз даних трьох груп проводили з використанням one-way ANOVA з подальшим множинним порівнянням за допомогою пост-хок тесту Newman–Keuls. Результати досліджень фагоцитозу, які не мали нормального розподілу, аналізували з використанням непараметричного аналога ANOVA – Kruskal–Wallis тесту з наступним порівнянням між групами за критерієм Данна. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Довготривала імунізація мишей за розробленою нами схемою спричиняє гіперімунокомплексемію [12], яка проявлялася в збільшенні вмісту циркулюючих імунних комплексів в крові, а також у відкладанні імунних комплексів в тканинах печінки, селезінки, аорти, нирок, матки [12–14]. За даних умов мали місце активація клітин уродженого та набутого імунітету, посилення їх апоптотичної та некротичної загибелі, а також системні патологічні зміни судин і паренхіми органів [13, 15]. Імунізація БСА призводила до значного посилення поглинальної здатності (фагоцитозу) макрофагів, виділених з черевної порожнини мишей: ФП збільшувався на 65 %, ФЧ – на 51 % від контрольних значень (таблиця). Таким чином, в даній роботі досліджували дію інгібітора ПАРП 4-ГК на тлі системного запалення імунокомплексного генезу з мультиорганною дисфункцією. Проведені раніше імуноцитохімічні дослідження [7] показали, що застосовані доза БСА і схема імунізації спричиняли виражену активацію ПАРП як в клітинах імунної системи, так і в тканинах організму мишей. Введення 4-ГК на тлі імунокомплексної патології в дозі 100 мкг/кг було ефективним і приводило до суттєвого пригнічення даного ферменту із встановленням значень імуноцитохімічних показників активності ПАРП, близьких до контрольних [7].

Одним із важливих механізмів ушкодження різних тканин за умов імунокомплексної патології є збільшення продукції біологічно активних речовин (включаючи АФК) в результаті надмірної неадекватної активації клітин-ефекторів запалення [8, 9]. Дослідження їх функціонально-метаболического стану показало наступне.

Імунізація БСА призводила до значного посилення поглинальної здатності макрофагів, виділених з черевної порожнини мишей: ФП збільшувався на 65 %, а ФЧ – на 51 % від контрольних значень (таблиця). За умов імунотоксичної патології також посилювалася

рольних мишей та при введенні 4-ГК на тлі гіперімунокомплексемії. Інгібітор ПАРП суттєво зменшував відсоток формазанпозитивних клітин ($p < 0,001$) у порівнянні з імунованими мишами, однак даний показник залишався більшим від контрольного ($p < 0,05$).

Показники функціонально-метаболическої активності клітин уродженого імунітету за умов гіперімунокомплексемії, викликані імунізацією мишей БСА (Імунізація), та при введенні 4-ГК на тлі імунізації (Імун+4-ГК)

Параметр	Показник	Контроль	Імунізація	Імун+4-ГК
Поглиналина здатність	Фагоцитарний показник, %	52,1±3,2 n=7	85,9±5,5* n=7	40,0±6,3## n=8
	Фагоцитарне число	6,5±0,1 n=7	9,8±0,8* n=7	6,0±0,4## n=8
НСТ-тест	% формазанпозитивних клітин	24,9±2,9 n=7	69,2±4,0*** n=7	39,6±5,3*### n=8
	Цитохімічний показник	0,30±0,03 n=7	0,92±0,08*** n=7	0,42±0,05### n=8
Катіонні білки	Середній цитохімічний коефіцієнт	0,068±0,003 n=7	0,33±0,05*** n=7	0,11±0,01### n=8
Нейтрофіли в крові, %	Загальна кількість	12,8±3,4 n=8	33,0±6,3** n=8	14,3±2,7## n=9
	Паличкоядерні нейтрофіли	4,8±1,5 n=8	9,3±1,2** n=8	2,9±0,7## n=9

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по відношенню до контрольної групи; # $p < 0,01$; ## $p < 0,001$ – по відношенню до групи Імунізація.

генерація АФК, таких як супероксид-радикал, на що вказує значне зростання відсотка формазанпозитивних клітин при проведенні НСТ-тесту і цитохімічного показника (який відображає активність процесів в окремій клітині) у 2,8 та 3,1 раза відповідно (таблиця). Паралельно підвищувалося значення середнього цитохімічного коефіцієнта реакції на вміст катіонних білків – лізосомально-катіонний тест. Як відомо, неферментативні катіонні білки лізосом, окрім антимікробної дії, мають властивості медіатора запалення й фактора вторинної альтерації, призводячи до збільшення проникності судин, хемотаксису та активації лейкоцитів. Подібна до виявленої нами інтенсифікація утворення АФК і збільшення показників лізосомально-катіонного тесту спостерігалися при моделюванні хронічного гіперімунокомплексного синдрому у щурів [8]. Застосований нами на тлі імунотоксичної патології інгібітор ПАРП мав виражений нормалізуючий ефект, зменшуючи відсоток нейтрофілів в крові, а також показники функціональних тестів (таблиця). Так, не було виявлено статистично значущих відмінностей значень показників фагоцитозу, лізосомально-катіонного тесту та цитохімічного показника (за НСТ-тестом) у конт-

Обговорення результатів. За даними літератури, інгібування ПАРП має виражений протективний ефект при деяких імунозапальних процесах, що свідчить про участь ферменту в патогенезі даних захворювань [2, 3, 5, 6]. Наші дослідження на моделі гіперімунокомплексемії також показали, що блокування ПАРП за допомогою 4-ГК мало цитопротективну дію, зменшувало утворення і відкладання імунних комплексів в кліренсних органах і аорті та покращувало морфофункціональний стан організму [7, 14]. Нині визнається наступна схема ПАРП-опосередкованого ушкодження із встановленням позитивних зворотних зв'язків самопідсилення. Розриви ДНК, спричинені, зокрема, активними формами азоту та кисню, активують ПАРП, що є необхідним для процесів репарації. Однак при значному ушкодженні ДНК надмірна активація ПАРП може призводити до низки патологічних подій, таких як значне збільшення синтезу прозапальних чинників (цитокінів, молекул адгезії, iNOS тощо) та посилення загибелі клітин по некротичному типу із розривом плазматичної мембрани. Вихід клітинного вмісту назовні, у свою чергу, сильно активує клітини-ефектори запалення, наслідком чого є синтез прозапальних цито-

кінів, генерація активних форм кисню та азоту, посилення генотоксичного стресу та активація ПАРП [2, 3]. В даній роботі встановлено, що інгібування ПАРП при дії 4-ГК супроводжувалося зменшенням функціональної активності клітин-ефекторів запалення, зокрема генерації АФК, до рівня інтактних тварин. Це може бути одним із механізмів протективної дії інгібіторів ПАРП, які здатні переривати порочне коло ПАРП-опосередкованого посилення імунзапальних процесів.

Висновки

Встановлено значне підвищення функціонально-метаболічної активності клітин вродженого імунітету (нейтрофілів і макрофагів) за умов експериментальної системної імунотоксичної патології. Введення інгібітора ПАРП 4-ГК на тлі гіперімунотоксичності сприяло зменшенню показників фагоцитозу, нітросинього тетразолію та лізо-

сомально-катіонного тесту до рівня контролю. Нормалізація активності клітин-ефекторів запалення, зокрема зменшення генерації активних форм кисню, може бути важливим механізмом протективної дії інгібітора ПАРП за умов імунотоксичного ушкодження.

Перспективність подальших досліджень. Нині активно вивчається можливість профілактичного і терапевтичного застосування інгібіторів ПАРП за різних патологічних умов. Зважаючи на фізіологічну роль ПАРП, перспективним і більш безпечним лікувальним підходом вважають часткове інгібування ферменту природними, натуральними модуляторами його активності, серед яких флавоноїди, активні форми вітаміну Д, поліфеноли червоного вина тощо, що потребує подальших досліджень на моделях імунотоксичних хвороб, зокрема імунотоксичного ушкодження.

Література

1. Роль PARP та процесу полі-ADP-рибозилування протеїнів у регулюванні клітинних функцій / В.Р. Дрель, І.О. Шиманський, Н.О. Сибірна, М.М. Великий // Укр. біохімічний журнал. – 2011. – Т.83, № 6. – С. 5–34.
2. Bai P. Biology of poly(ADP-Ribose) polymerases: The factotums of cell maintenance / P. Bai // Molecular cell. – 2015. – Vol. 58, № 6. – P. 947–958.
3. Макогон Н.В. Полі(АДФ-рибозо)полімераза-1: фізіологічна і патологічна роль / Н.В. Макогон, І.М. Алексеєва // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 95–112.
4. Banasik M. Natural inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase-1 / M. Banasik, T. Stedeford, R.P. Strosznajder // Molecular Neurobiology. – 2012. – Vol. 46, № 1. – P. 55–63.
5. Патогенетическая роль поли(АДФ-рибозо)полимеразы в развитии экспериментального иммунного повреждения яичников у мышей / Е.А. Шепель, Т.Ю. Вознесенка, Н.В.Макогон и др. // Проблемы репродукции. – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 35–42.
6. Poly (ADP-ribose)polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline exerts a protective effect against concanavalin A-induced hepatitis in mice / N. Grushka, N. Makogon, S. Pavlovych, et al. // J. Health Sciences. – 2013. –Vol. 3, № 11. – P. 463–468.
7. Lytvynenko A. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline exerts a protective effect on myometrial contractile activity in immune-complex mediated damage in mice / A. Lytvynenko // J. Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. 156–168.
8. Гіперімунотоксичний синдром в експерименті та клініці / В.В. Чоп'як, І.В. Вальчук, І.Г. Гайдучок та ін. // Вісник наук. досліджень. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
9. Шмагель К.В. Молекулярные основы иммунотоксичной патологии / К.В. Шмагель, В.А.Черешнев // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 5. – С. 581–592.
10. Мартинова Т.В. Функціональна активність перитонеальних макрофагів при ураженні печінки мишей конканаваліном А / Т.В. Мартинова, Л.І. Алексюк // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 47–52.
11. Кауров А.В. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – С. 651.
12. Пат. на корисну модель № 93351. Спосіб моделювання імунотоксичного ушкодження у мишей / Н.В. Макогон, Т.Ю. Вознесенська, С.І. Павлович та ін. Заявл. 25.09.2014. Бюл. № 18. – С. 4.
13. Імуноморфологічна характеристика моделі системної патології імунотоксичного генезу у мишей / С.І. Павлович, А.П. Литвиненко, Н.В. Макогон та ін. // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 496–500.

14. Вплив інгібування полі(АДФ-рибозо) полімерази на відкладання імунних комплексів та скоротливість матки у мишей за умов системного імунотоксичного ушкодження / А.П. Литвиненко, С.І. Павлович, Н.В. Макогон, Р.І. Янчій // Медична гідрологія та реабілітація. – 2014. – Т.12, № 1–4. – С. 15–21.

15. Генотоксичний стрес і шляхи загибелі клітин тимуса та лімфовузлів мишей за умов системної імунотоксичної патології / Н.Г. Грушка, С.І. Павлович, Т.М. Бризгіна та ін. // Фізіол. журнал. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 28–34.

В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Т.В. Мартынова, Н.В. Макогон

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛИМЕРАЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОКОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ

Исследовали влияние ингибитора поли(АДФ-рибозо)полимераза (ПАРП) 4-гидроксиквиназолина (4-ГК) на перитонеальные макрофаги и нейтрофилы крови мышей при иммунокомплексной патологии. Гипериммунокомплексемия моделировалась путем длительной иммунизации мышей линии СВА возрастающими дозами бычьего сывороточного альбумина. Иммунизация приводила к сильной активации клеток: по фагоцитарному показателю в 1,7 раза, по проценту формазан-положительных клеток и цитохимическому показателю НСТ-теста в 2,8 и 3,1 раза, а также по лизосомально-катионному тесту в 4,8 раза. Введение иммунизированным мышам 4-ГК (100 мг/кг, дважды в неделю в течение 6 недель) приводило к уменьшению всех исследованных показателей функционально-метаболической активности клеток врожденного иммунитета до уровня контроля, что может быть важным механизмом выявленного нами протективного действия ингибитора ПАРП при иммунокомплексном повреждении.

Ключевые слова: мыши, иммунокомплексная патология, поли(АДФ-рибозо)полимераза, нейтрофилы, макрофаги.

V.O. Sribna, N.G.Grushka, T.V. Martynova, N.V. Makogon

FUNCTIONAL ACTIVITY OF INNATE IMMUNITY CELLS UNDER POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITION IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL IMMUNE COMPLEX-MEDIATED PATHOLOGY

The influence of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 4-hydroxyquinazoline (4-HQ) on mice peritoneal macrophages and blood neutrophils under immune complex mediated injury was investigated. Hyperimmunocomplexemia was induced by a long-term immunization of CBA mice with increasing doses of bovine serum albumin. This immunization caused significant activation of cells: the percent phagocytosis was increased by 1.8-fold, the percentage of formazan-positive neutrophils and cytochemical index in NBT test by 2.8 and 3.1-fold, and cytochemical index of lysosomal-cationic test by 4.8 fold. Treatment of immunized mice with 4-HQ (100 mg/kg, twice a week during 6 weeks) resulted in decrease of all studied parameters of functional-metabolic activity of innate immunity cells to levels of control mice, that may be an important mechanism of protective action of PARP inhibitor on immune complex mediated injury.

Key words: mice, immune complex-mediated damage, poly(ADP-ribose) polymerase, neutrophils, macrophages.

Поступила 03.03.16

УДК 616.853-07

*О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов, Т.М. Муратова, С.О. Антоненко,
О.К. Бурля, С.М. Олійник*

Одеський національний медичний університет

КОМОРБІДНЕ ВЕГЕТАТИВНЕ СУПРОВОДЖЕННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Наведені дані клінічного обстеження вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих з посттравматичною епілепсією. Показано, що у пацієнтів з більш тяжким перебігом посттравматичної епілепсії спостерігається тенденція до переважання тону парасимпатичної ланки ВНС, підвищена реактивність і недостатньо забезпечена діяльність, що свідчить про виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів при збільшенні тяжкості перебігу посттравматичної епілепсії. Стан ВНС не має чіткої залежності від строків давності черепно-мозкової травми. Автори вважають, що у пацієнтів з переважанням тону парасимпатичної ланки ВНС, підвищеною реактивністю і недостатнім забезпеченням діяльності слід припускати більш важкий перебіг посттравматичної епілепсії, що важливо для розробки адекватних методів лікування з урахуванням корекції вегетативних дисфункцій.

Ключові слова: *посттравматична епілепсія, вегетативна нервова система, вегетативне супроводження, компенсаторно-приспосувальні механізми, латералізація патологічного процесу.*

В даний час різні аспекти віддалених наслідків травми головного мозку залишаються актуальними як для неврологів, нейрохірургів, психіатрів, лікарів загальної практики і лікарів багатьох інших спеціальностей. Одним з найбільш частих і загрозливих наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) є посттравматична епілепсія, яка частіше розвивається в терміни від 3 до 18 місяців від моменту травми, отриманої вперше або повторно [1–4]. У всьому світі ЧМТ є основною ідентифікованою причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці.

Поширеність ЧМТ в країнах СНД становить 4 випадки на 1000 населення. У чоловіків у віці 20–39 років ЧМТ зустрічається в 2–3 рази частіше, ніж у жінок. У структурі ЧМТ домінує струс головного мозку (81–90%), забиття головного мозку (5–12%), його здавлення (1–9%). Розвиток посттравматичної епілепсії внаслідок ЧМТ є однією з причин інвалідизації пацієнтів, що знаходяться в найбільш працездатному віці. Симптоматична посттравматична епілепсія розвивається у 11–20% людей, які перенесли ЧМТ; її частота і тяжкість залежать від тяжкості пер-

винної ЧМТ, локалізації посттравматичного вогнища, стану преморбідного фону [5–11].

Ряд патогенетичних аспектів, що зумовлюють розвиток посттравматичної епілепсії, вже вивчено, проте багато залишаються неясними. Відомий зв'язок клінічних симптомів віддалених наслідків ЧМТ, зокрема посттравматичної епілепсії, з особливостями функціональної діяльності ВНС в різні періоди після ЧМТ. Всі органи і системи людського організму знаходяться під постійним нервово-гуморальним контролем. Особлива роль ВНС полягає в адапційно-трофічному характері її впливу, збереженні сталості гомеостазу при різних змінах навколишнього середовища. Особливо яскраво виявляється участь ВНС у загальних реакціях організму в цілому і її пристосувальне значення в тих випадках, коли є загроза самому існуванню організму, наприклад при травматичному пошкодженні мозку та пошкодженні мозку внаслідок епілептичних нападів [12].

Зміни функціональних показників організму при посттравматичній епілепсії регулюються ВНС, передують початку нападів і свідчать про патогенетичний зв'язок між

залученням ВНС і перебігом посттравматичної епілепсії. Ймовірно, що початковий стан ВНС у пацієнтів, які перенесли ЧМТ, має значення у подальшому розвитку посттравматичної епілепсії і формує певні напрямки епілептогенезу. Відхилення, що виникають у регулюючих відділах ВНС, передують гемодинамічним, метаболічним, енергетичним порушенням і, таким чином, можуть бути найбільш ранніми прогностичними ознаками неблагополуччя пацієнта, підвищеної вірогідності розвитку посттравматичної епілепсії внаслідок перенесеної ЧМТ [7, 8, 12].

У практичному плані становить інтерес виявлення дисфункції ВНС, що виникає після перенесеної ЧМТ, а також залежності розвитку та особливості перебігу посттравматичної епілепсії від стану ВНС.

Мета даного дослідження – розуміння особливостей функціонування і закономірностей відповідної реакції ВНС у хворих з посттравматичною епілепсією для можливого прогнозування її розвитку, а також адекватної корекції вегетативних дисфункцій у людей, які перенесли ЧМТ.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 30 пацієнтів з посттравматичною епілепсією. Тривалість захворювання склала від 6 місяців до 18 років. Всі хворі були розділені на три групи відповідно до класифікації Г.А. Педаченка і Н.С. Рябоконя [13] за ступенем тяжкості. Церебрально-вогнищевий синдром домінував у 27,0 % пацієнтів. Ліквородинамічні розлади були констатовані у 6,7 %. Вестибулярний синдром спостерігався також у 6,7 % пацієнтів. Астенічний синдром був виявлений у 33,3 %, психоорганічний – у 13,3 %.

Характеристики «вегетативного портрету» вивчали згідно рекомендаціям [12], а також опитувальникам [14].

На тлі наявності вегетативних дисфункцій у всіх обстежених згідно опитувальника О.М. Вейна виразний синдром вегетативної дистонії виявлений у 9 хворих (30 %). Він проявлявся як перманентними (вегетосудинними та вегетовісцеральними) розладами, так і пароксизмальними станами (панічними атаками). У цих хворих спостерігалася постуральна тахікардія, ортостатична нестабільність, розлади терморегуляції (субфібрилітет, термоасиметрія), парестезії, соматолгії. Пароксизмальні розлади змішаного (симптоадреналового і вагоінсулярного) характеру маніфестували загальною слабкістю,

головним болем, запамороченням, серцебиттям, лабільністю артеріального тиску, а також вітальним страхом. Наші спостереження не мають розбіжностей з даними інших авторів, що вказують на цей синдром як на психовегетативний варіант синдрому вегетативної дистонії.

Результати. При дослідженні у пацієнтів вегетативного тону виявлено його вагальну і змішану спрямованість. У всіх групах пацієнтів спостерігалася переважання впливу парасимпатичної ланки ВНС: у 1-й групі – 37,5 %, у 2-й – 50,0 %, у 3-й – 58,4 %. При обстеженні були виявлені пацієнти з ейтонією, які мали важкий перебіг посттравматичної епілепсії у 25,0; 20,0 та 8,3 % випадках, відповідно до обстежених груп.

Таким чином, виявлено переважання парасимпатичного впливу ВНС при посттравматичній епілепсії. Відмічено підвищення ваготонії при більш важкому перебігу посттравматичної епілепсії, а також зниження тенденції до ейтонії у пацієнтів з більш тяжким перебігом посттравматичної епілепсії на користь посилення парасимпатичної ланки.

При дослідженні вегетативної реактивності за допомогою очно-серцевого рефлексу Ашнера–Даньїні у пацієнтів з посттравматичною епілепсією відзначено переважання підвищеної вегетативної реактивності, що свідчить про переважання впливу трофотропної супрасегментарної системи. У всіх групах відзначається низька частота зустрічальності пацієнтів з нормальною вегетативною реактивністю. Значних відмінностей у групах пацієнтів не виявлено, однак відзначено тенденцію до підвищеної вегетативної реактивності у пацієнтів з важким перебігом епілепсії, а також відмічено, що спотворена вегетативна реактивність зустрічається рідше в групі пацієнтів з тяжкою посттравматичною епілепсією у порівнянні з групою хворих з легким перебігом посттравматичної епілепсії. Це свідчить про зниження симпатичного або ж посилення вагусного впливу у хворих з більш важким перебігом захворювання. Відмічено, що кількість хворих зі зниженою вегетативною реактивністю є приблизно однаковою у всіх групах з різним ступенем тяжкості посттравматичної епілепсії, що дозволяє віднести дану ознаку до найбільш стійких по відношенню до розвинутого вегетативного дисонансу.

Вивчення вегетативного забезпечення діяльності проводилося шляхом оцінки результатів ортокліностатичної проби; отримані результати, які відбили залежність вегетативного забезпечення діяльності від ступеня тяжкості посттравматичної епілепсії. Виявлено, що у пацієнтів з легким перебігом посттравматичної епілепсії переважає нормальне вегетативне забезпечення діяльності – у 75,0 %; у пацієнтів з посттравматичною епілепсією середнього ступеня тяжкості переважує надлишкове вегетативне забезпечення діяльності – у 50,0 %; при важкому перебігу посттравматичної епілепсії спостерігається недостатнє вегетативне забезпечення діяльності – у 50,0 %.

Отримані дані щодо функціонального стану ВНС за показниками вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності свідчать про виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів при більш важкому перебігу посттравматичної епілепсії.

Для виявлення залежності між давністю ЧМТ і станом ВНС усі пацієнти були розділені на дві групи: 1-ша – пацієнти з давністю травми менше 5 років – 10,0 % випадків; 2-га – пацієнти з давністю травми понад 5 років – 80,0 % випадків.

Порівнювалися показники, що відображають стан ВНС. Так, в 1-й групі відзначалося переважання парасимпатикотонії – 66,7 %, у 2-й групі парасимпатикотонії відзначалася у 70,3 % пацієнтів. При порівнянні пацієнтів з урахуванням розподілу за типом вегетативної реактивності також не виявлено значних відмінностей: в 1-й групі у 66,7 % була підвищена вегетативна реактивність, у 2-й – у 62,9 % пацієнтів.

Обговорення результатів. Значних відмінностей у досліджуваних групах не виявлено, що означає, що стан ВНС не має чіткої залежності від строків давності ЧМТ.

Також зіставляли тип перенесеної ЧМТ і стан показників ВНС. Згідно з анамнестичними, клінічними та інструментальними даними виділялося два клініко-патогенетичних варіанти ЧМТ – дифузне ураження речовини мозку та осередкове пошкодження. Враховуючи, що на вираженість вегетативних порушень впливає і латералізація патологічного процесу в півкулях мозку, пацієнтів розподілили на три групи: 1-ша – пацієнти з дифузним ураженням речовини мозку – 23,3 % ви-

падків; 2-га – пацієнти з правосторонньою локалізацією вогнищового пошкодження мозку – 43,3 % випадків; 3-тя група – пацієнти з лівосторонньою локалізацією вогнищового пошкодження мозку – 33,4 % випадків.

Виявлено, що дифузний процес, що викликає залучення різних структур ЦНС, супроводжується менш вираженими клінічними розладами з боку ВНС, ніж процес, що викликає осередкове пошкодження. Порівнюючи показники вегетативного тону, вегетативної реактивності, вегетативного забезпечення діяльності у пацієнтів, виявили, що вегетативно-вісцеральні розлади переважають при правосторонній локалізації вогнища uszkodження.

Отримані дані певним чином узгоджуються з результатами клінічних обстежень функціонального стану вегетативної системи у хворих з посттравматичною епілепсією. [15]. Автори відзначають приблизно однаковий ступінь ураження обох ланок вегетативної системи в обстежених хворих, проте відзначають частіше виявлення вегетативних параметрів (варіабельність серцевого ритму, електродермальна активність, психогенні не-епілептичні судоми) протягом інтеріктальних періодів.

Висновки

1. В результаті проведеного дослідження отримані нові дані про особливості стану ВНС у хворих на посттравматичну епілепсію: у пацієнтів з більш тяжким перебігом посттравматичної епілепсії спостерігається тенденція до переважання тону парасимпатичної ланки ВНС, підвищена реактивність і недостатнє забезпечення діяльності, що свідчить про виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів при збільшенні тяжкості перебігу посттравматичної епілепсії.

2. Знижена вегетативна реактивність є найбільш стійкою ознакою розвинутого вегетативного дисбалансу і не залежить від ступеня тяжкості посттравматичної епілепсії

3. Стан ВНС не має чіткої залежності від строків давності ЧМТ.

4. Дифузний процес, що викликає залучення різних структур мозку, супроводжується меншими вегетативно-вісцеральними розладами, ніж процес, що викликає осередкове роздратування. Вегетативно-вісцеральні розлади переважають при правосторонній локалізації вогнища uszkodження.

5. Отримані дані дають можливість в деякій мірі прогнозувати перебіг посттравматичної епілепсії: у пацієнтів з переважанням тону парасимпатичної ланки ВНС, підвищеною реактивністю і недостатнім забезпеченням діяльності слід припускати більш важкий перебіг посттравматичної епілепсії, що важливо для розробки адекватних методів лікування з урахуванням корекції вегетативних дисфункцій.

Перспективність дослідження. Частота епізодів травматичного ушкодження мозку, внаслідок яких розвивається пост-

травматична епілепсія, зростає, що зумовлює широкий спектр клініко-електрофізіологічних заходів, які мають бути застосовані для діагностики вказаної патології. Значущості набуває діагностичний аспект посттравматичної епілепсії, оскільки часто її клінічними проявами є вегетативні розлади протягом інтеріктальних періодів, що потребує роз'яснення фахівцям діагностичних заходів, які мають бути застосовані при обстеженні значного контингенту хворих з підозрою на посттравматичний судомний синдром.

Література

1. Мерцалов В.С. Нейротравматология: Справочник / В.С. Мерцалов. – М., 1999. – С. 314–316.
2. Коновалов А.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М.: Видар, 1997. – 472 с.
3. Коновалов А.Н. Нейротравматология: Справочник / под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – 2-е изд. — Ростов н/Д: Феникс, 1999. – 344 с.
4. Алексеенко Ю.В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики / Ю.В. Алексеенко // Медицинские новости. – 2006. – № 11. – 25–30.
5. Федорковский С.А. Особенности вегетативных нарушений у пациентов с последствиями легкой черепно-мозговой травмы в отдаленном периоде / С.А. Федорковский, С.В. Стасюк // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 3 (57). – С. 23–26.
6. Гусев Е.И. Эпилепсия: социальные аспекты, консервативное и хирургическое лечение / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт // Материалы 2-й Восточно-Европейской конференции «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». – Гурзуф: Изд. Запорожск. госуниверситета, 2000. – С. 170–174.
7. Авакян Г.Н. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации / Г.Н. Авакян, В.О. Генералов, О.М. Олейникова. – М., 2004. – 26 с.
8. Борисенко В.В. Питання прогнозування перебігу посттравматичної епілепсії / В.В. Борисенко // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, № 1 (додат.). – С. 27–28.
9. Клинико-эпидемиологическая характеристика посттравматической эпилепсии у взрослых / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Е.С. Ряскова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – Т. 43. – № 2. – С. 49–52.
10. Posner E. Posttraumatic Epilepsy / E. Posner, N. Lorenzo // Medicine / Neurology [Electronic resource] / Ed.: J. Hulihan, F. Talavera, J. Cavazos et al. – 2005; April 29. – Mode of access: www.emedicine.com
11. Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance / H. Wiedemayer, K. Triesch, H. Schafer, D. Stolke // Brain Injury. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 323–330.
12. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / под. ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 725 с.
13. Педаченко Г.А. Травматическая эпилепсия. Руководство по нейротравматологии / Г.А. Педаченко, Н.С. Рябоконт. – М.: Медицина, 1978. – С. 460–467.
14. Курако Ю.Л. Солярний синдром (нові аспекти діагностики, клініки, лікування) / Ю.Л. Курако, А.Н. Стоянов // Одеський медичний журнал. – 1997. – № 1 (42). – С. 13–15.
15. Autonomic changes in psychogenic nonepileptic seizures: toward a potential diagnostic biomarker? / C. Reinsberger, R. Sarkis, C. Papadelis et al. // Clin. EEG Neurosci. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 16–25.

А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов, Т.Н. Муратова, С.А. Антоненко, А.К. Бурля, С.М. Олейник
КОМОРБИДНОЕ ВЕГЕТАТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Приведены результаты клинического обследования вегетативной нервной системы (ВНС) у больных с посттравматической эпилепсией. Показано, что у пациентов с более тяжелым течением посттравматической эпилепсии наблюдается тенденция преобладания тонуса парасимпатического звена ВНС, повышенная реактивность и недостаточное обеспечение деятельности, что свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов при увеличении тяжести посттравматической эпилепсии. Состояние ВНС не имеет четкой зависимости от сроков давности черепно-мозговой травмы. Сделан вывод о том, что у пациентов с преобладанием тонуса парасимпатического звена ВНС, повышенной реактивностью и недостаточным обеспечением деятельности следует предполагать более тяжелое течение посттравматической эпилепсии, что важно для разработки адекватных методов лечения с учетом коррекции вегетативных дисфункций.

Ключевые слова: *посттравматическая эпилепсия, вегетативная нервная система, вегетативное сопровождение, компенсаторно-приспособительные механизмы, латерализация патологического процесса.*

A.N. Stoyanov, R.S. Vastyanov, T.N. Muratova, S.A. Antonenko, A.K. Burlya, S.M. Oleynik
COMORBIDIVE VEGETATIVE SUPPORT OF POSTTRAUMATIC EPILEPSY

Submit the results of clinical examination of the autonomic nervous system (ANS) in patients with post-traumatic epilepsy (PTE). It has been shown that patients with more severe PTE trend dominance of parasympathetic tone of VNS, increased responsiveness and lack of maintenance of activity, which indicates that the depletion of the compensatory-adaptive mechanisms with increasing severity of PTE. Status VNS is not clear, depending on the timing of head injury years ago. The authors concluded that in patients with a predominance of parasympathetic tone of VNS, hyperreactivity and lack of maintenance activities should assume a more severe course of PTE, which is important for the development of adequate therapies taking into account the correction of autonomic dysfunction.

Key words: *posttraumatic epilepsy, vegetative nervous system, vegetative support, compensatory-adaptive mechanisms, lateralization of pathological process.*

Поступила 13.05.16

УДК 616.441-002-092.18-092.9:615.21

*І.О. Сулхдост**Харківський національний медичний університет*

ДІЯ СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ОПІОЇДНИХ κ -РЕЦЕПТОРІВ НОРБІНАЛТОРФІМІНУ НА ІМУНОГІСТОХІМІЧНУ ЗМІНУ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ЗАПАЛЕННІ

Вивчено морфофункціональний стан селезінки на моделі карагієнового гострого асептичного запалення з використанням селективного блокатора опіоїдних κ -рецепторів норбіналторфіміну. Показано, що посилені клітинні і ослаблені гуморальні імунні реакції, зменшена хелперна і ще більше супресорна активність. Результати свідчать про те, що в природних умовах запалення опіоїдні пептиди через κ -рецептори обмежують функціональну активність селезінки, міграцію В- і Т-лімфоцитів, послаблюють клітинні і підсилюють гуморальні імунні реакції, збільшують хелперну і ще більше супресорну активність.

Ключові слова: запалення, імунна система, опіоїдні пептиди, норбіналторфімін.

Опіоїдні пептиди є поширеним і останніми роками активно досліджуваним класом регуляторних пептидів. Беручи участь у регуляції функцій нервової, імунної, серцево-судинної, ендокринної, видільної, дихальної систем і являючись компонентом антиноцицептивної системи, опіоїдні пептиди регулюють усі види обміну, функцій та поведінки [1]. Особливий інтерес мають дані літератури про причетність опіоїдних пептидів до захисних факторів організму. Зараз енкефаліни розглядаються як можливі трансмітери між нервовою та імунною системами [2]. Дані про вплив опіоїдів на імунологічну реактивність суперечливі, але незважаючи на це, ендогенні опіоїдні пептиди визнаються фізіологічними регуляторами імунної відповіді [3]. Висунута гіпотеза про існування в організмі функціональної системи захисту, ефекторами якої є органи імуногенезу, а регуляційні механізми включають, зокрема, ендогенні опіоїдні пептиди [4]. Оскільки опіоїдні пептиди під дією ендопептидаз швидко розчиняються, є припущення, що вони мають тригерну дію, тобто виконують «запуск» захисних механізмів організму, після чого він знаходиться в режимі самостійного функціонування [5]. Можна вважати доведеним існування опіоїдних рецепторів на мембранах регуляційних і ефекторних імунокомпетентних клітин [6].

Метою дослідження стало вивчення впливу опіоїдних κ -рецепторів на реакції в селезінці при запаленні.

Матеріал і методи. Експеримент провели на 54 щурах-самцях популяції WAG/G Sto масою 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та харчів. Моделлю запалення став гострий асептичний перитоніт, викликаний внутрішньочеревним введенням 5 мг λ -карагієну (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [7]. В динаміці запалення починаючи з 3-ї години та по 10-ту добу досліджували селезінку на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм. Імуногістохімічні досліді проводили прямим методом Кунса за методикою Brosman [8]. Імунні клітини диференціювали за допомогою щурячих моноклональних антитіл (МКА) з різноманітними типами клітин (фірми Serotec, Велика Британія). Використовували МКА до CD3-антигенів (загальні Т-лімфоцити), CD4 (Т-лімфоцити-хелпери), CD8 (Т-лімфоцити-супресори), CD45RA (В-лімфоцити), ED1 (макрофаги). Підраховували співвідношення CD4/CD8 (імунорегуляторний індекс). В якості люмінесцентної мітки використовували F(ab)-2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Препарати розглядали в люмінесцентному мікроскопі ЛЮМАМ-І2 з використанням наступних фільтрів світла: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

В якості блокатора κ -опіоїдних рецепторів використовували норбіналторфімін, який у дозі 50 мкг вводили підшкірно за 15 хв до відтворення запалення [9].

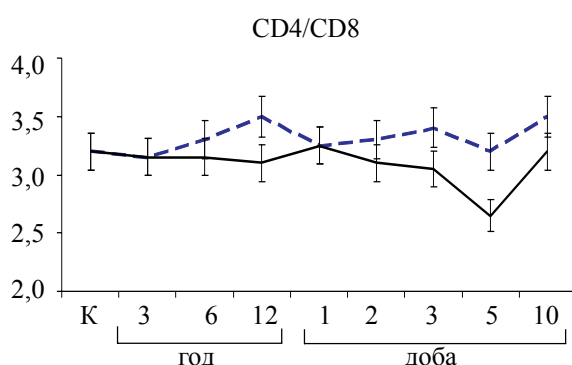
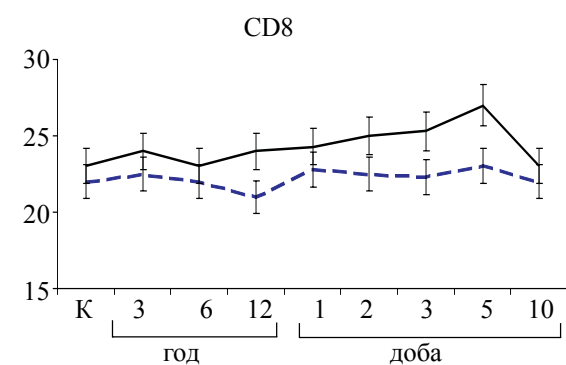
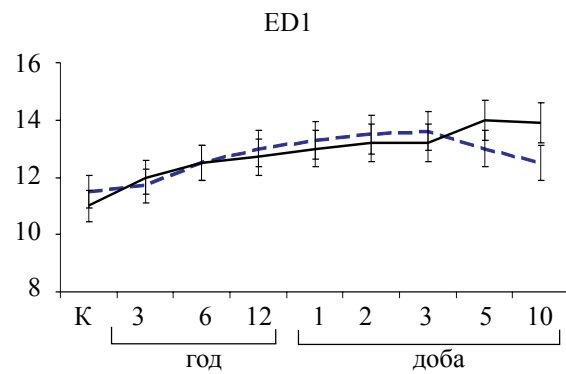
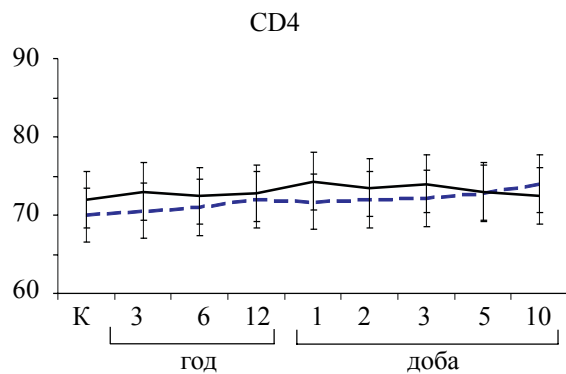
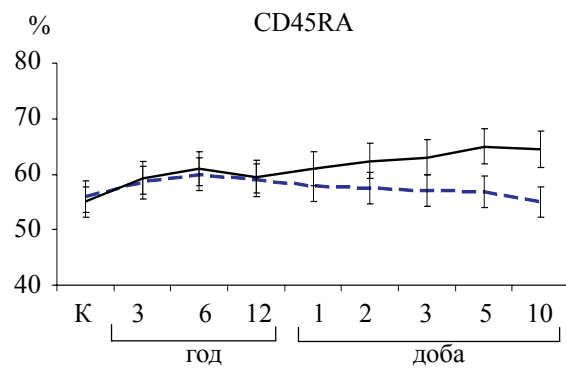
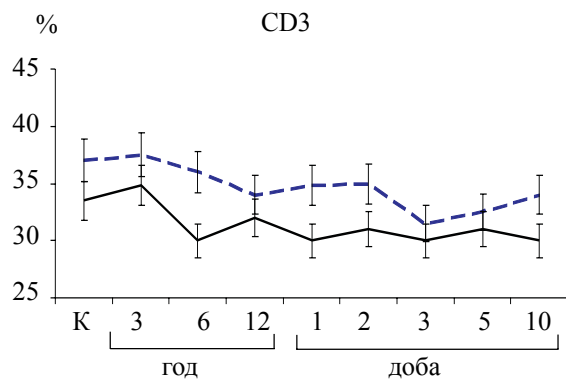
© І.О. Сулхдост, 2016

Утримання тварин та експерименти було проведено згідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистичну обробку результатів проводили за непарним критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. При запаленні на фоні дії норбіналторфіміну в порівнянні з контролем відмічається зниження вмісту CD3⁺-клітин мінімум на 3-тю добу та поступове зростання кількості CD4⁺-лімфоцитів до 10-ї доби, при цьому вміст CD8⁺-клітин практично не змінюється; імуноре-

гуляторний індекс значно зростає, особливо на 12-ту год та 10-ту добу. Дещо збільшується кількість CD45RA⁺- та ED1⁺-клітин (рисунок).

При природному перебігу запалення вміст CD3⁺-лімфоцитів дещо збільшений протягом усього дослідження, а кількість CD4⁺- та CD8⁺-клітин знижена, що доводить зменшену хелперну та супресорну активність на фоні вираженої гіперплазії. В більшій мірі знижується супресорна активність, відповідно зростає імунорегуляційний індекс достовірно на 6-ту та 12-ту год та з 2-ї по 10-ту добу. Кількість CD45RA⁺-лімфоцитів дещо знижена, ED1⁺-клітин – змінюється мало, трохи знижуючись, як і CD45RA⁺-лімфоцитів, на 5-ту – 10-ту добу.



Відносні обсяги основних клонів імунних клітин у селезінці у щурів при запаленні на тлі дії норбіналторфіміну: — запалення; - - - норбіналторфімін+запалення

При запаленні на фоні дії норбіналторфіміну посилені клітинні та послаблені гуморальні імунні реакції, зменшена хелперна та ще більше супресорна активність. Результати свідчать про те, що в природних умовах запалення опіоїдні пептиди через κ-рецептори зменшують функціональну активність селезінки, міграцію В- та Т-лімфоцитів, послаблюють клітинні та посилюють гуморальні імунні реакції, по-

силюють хелперну та ще більше супресорну активність.

Таким чином, гальмуюча дія опіоїдних пептидів на реакції імунної системи при запаленні в основному опосередкована до їх κ-рецепторів.

Перспективи подальших досліджень: вивчення питання про рецепторний механізм впливу опіоїдних пептидів на імунну систему при запаленнях.

Література

1. Гольдберг Е.Д. Роль опіоїдних пептидов в регуляції гемопоеза / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, О.Ю. Захарова // НИИ фармакологии Томск. научн. центра АМН СССР. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1990. – 135 с.
2. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы / И.Г. Акмаев // Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 1. – С. 3–7.
3. Ушко Я.А. Функціональні реакції системи неспецифічного захисту та імунної системи при стресі за умов блокади опіоїдних рецепторів : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я.А. Ушко. – К., 2006. – 21 с.
4. Зозуля А.А. Значение регуляторных пептидов в функционировании иммунной системы / А.А. Зозуля, Э. Пацакова // Иммунология. – 1986. – № 2. – С. 10–14.
5. Беседин Д.О. Иммунотропные эффекты опіоїдних пептидов / Д.О. Беседин, О.Б. Сеин. // Вестн. Курск. гос. сельскохоз. академии. – 2009. – № 5. – С. 74–77.
6. Enkephalin receptors and receptor-mediated signal transduction in cultured human lymphocytes / C.W. Neagy, E. Teng, P. Lopez, R.W. Finberg // Cell Immunol. – 1999. – Vol. 191, № 1. – P. 34–48.
7. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
8. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formalfinovego material / M. Brosman // Cs. Patol. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215–220.
9. Schafer M. Intrleukin 1β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opіoids from immune cells in inflamed tissue / M. Schafer, L. Carter, C. Stein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 4219–4223.

И.А. Сулхдост

ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ОПИОИДНЫХ К-РЕЦЕПТОРОВ НОРБИНАЛТОРФИМИНА НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

Изучено морфофункциональное состояние селезенки на модели карагиненового острого асептического воспаления с использованием селективного блокатора опіоїдних κ-рецепторов норбіналторфіміна. Показано, что усилены клеточные и ослаблены гуморальные иммунные реакции, уменьшена хелперная и еще больше супресорная активность. Результаты свидетельствуют о том, что в естественных условиях воспаления опіоїдних пептиды через κ-рецепторы ограничивают функциональную активность селезенки, миграцию В- и Т-лимфоцитов, ослабляют клеточные и усиливают гуморальные иммунные реакции, увеличивают хелперную и еще больше супресорную активность.

Ключевые слова: воспаление, иммунная система, опіоїдних пептиды, норбіналторфімін.

I.O. Sulhdost

EFFECT OF SELECTIVE BLOCKERS OPIOID κ-RECEPTOR NORBINALTORFIMINE ON IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGING SPLEEN DURING ACUTE INFLAMMATION

The morphofunctional state of the spleen in the model of carrageenan-induced acute aseptic inflammation with using a selective blocker of opіoid norbinaltorfimine κ-receptors was studied. The strengthened cellular and weakened humoral immune responses reduced helper and suppressor activity even more was shown. The results indicate that under in vivo inflammation opіoid peptides through κ-receptors limit the functional activity of the spleen, migration B- and T-lymphocytes, decrease cellular but increase humoral immune responses, enhance the helper activity and the suppressor activity even more.

Key words: inflammation, immune system, opіoid peptides, norbinaltorfimine.

Поступила 08.04.16

УДК 618.179-036.88:616.151.5-07

*Д.Ш. Таравнех**Харківський національний медичний університет***СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТОК З ТРОМБОФІЛІЄЮ ТА НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ В АНАМНЕЗІ**

Обстежені 62 жінки з невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі, тромбофілією та трубно-перитонеальним фактором безпліддя, що склали основну групу. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок. Результати дослідження показали, що у жінок з тромбофілією і невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі відбувається патологічна активація системи гемостазу, що грає істотну роль в патогенезі невдалих спроб ЕКЗ. При тромбофілії розвивається субклінічна форма хронічного дисемінованого тромбофілічного згортання крові, провідною ланкою в розвитку якого є активація тромбоцитарно-судинного гемостазу з подальшим залученням до процесу коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

Ключові слова: *тромбофілія, система гемостазу, екстракорпоральне запліднення, безпліддя.*

Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) є одним із найбільш перспективних методів лікування безпліддя. У зв'язку з широким розповсюдженням допоміжних репродуктивних технологій особливої актуальності набуває питання підвищення їх ефективності [1].

Незважаючи на великий інтерес до проблеми діагностики тромбофілії і профілактики тромбозів у пацієнток з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, ще залишається недостатньо вивченим механізм тромбоутворення у пацієнток з дефектами гемостазу, не встановлені ранні маркери тромбогенних ускладнень гестації, відсутні методи скринінгової діагностики порушень системи гемостазу [2].

Відомо, що система гемостазу є збалансованим процесом механізмів коагуляції та фібринолізу, і на будь-якому з етапів, що включають каскад гемокоагуляційних реакцій, можливі зриви і прояви дезадаптації системи механізмів згортання та протизгортання [3].

Важливу роль у формуванні стану тромбоцитарної готовності організму має надлишкова генерація тромбіну [4]. При тромбофілії у пацієнток підвищується ризик розвитку внутрішньосудинного згортання крові з утворенням в неї безлічі мікрозгортків фібрину і агрегатів клітин крові (тромбоцитів, ери-

троцитів), які блокують мікроциркуляцію в органах і тканинах, у тому числі в матці і ендометрії [5].

Функціонально-дистрофічні зміни супроводжуються активацією і виснаженням плазмових ферментних систем (згортання, фібринолітичної, калікреїн-кінінової) і тромбоцитарного гемостазу [6].

Всі ці процеси мають велике значення для з'ясування основних показників системи гемостазу при проведенні допоміжних репродуктивних технологій та визначення патологічних маркерів, оскільки відсутність чітких уявлень про патофізіологічні процеси, що відбуваються у пацієнток з тромбофілією, призводять до неадекватної терапії і невдалих спроб ЕКЗ [7].

Метою дослідження було визначення стану в системі гемостазу і патофізіологічних механізмів формування тромбозів у пацієнток з генетичною і набутою тромбофілією.

Матеріал і методи. У дослідження були включені 62 жінки з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, з трубно-перитонеальним фактором безпліддя і тромбофілією, які склали основну групу. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок. Всі жінки були репродуктивного віку, від 21 до 43 років, у середньому – (26,3±0,6) років.

© Д.Ш. Таравнех, 2016

В усіх обстежених жінок збирали анамнез за спеціально розробленою картою, в якій фіксували усі результати проведених досліджень.

У пацієнток основної групи в анамнезі вагітностей не спостерігалось, однак у кожної з них були 2 і більше невдалі спроби ЕКЗ в анамнезі.

Обстеження щодо причин безпліддя і невдачі ЕКЗ включало гормональні, генетичні дослідження, HLA-типівання, УЗД, гістеросальпінгографію, визначався інфекційний профіль. Обстеження проводили за показаннями, залежно від клінічної ситуації.

Методи дослідження тромбофілії вибирали відповідно до рекомендацій з лабораторної діагностики системи гемостазу [8]. Пацієнтки були обстежені на наявність антифосфоліпідного синдрому і спадковий поліморфізм генів схильності до тромбофілії. Діагностику антифосфоліпідного синдрому здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням діагностичних наборів компанії ТОВ «НВО ДНК-Технологія» (Росія). Антифосфоліпідні антитіла визначали методом непрямого твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-систем фірми Orgentec (Німеччина).

Дослідження системи гемостазу проводили за такими показниками: загальний коагуляційний потенціал крові, час рекальцифікації плазми, протромбіновий час згортання (ПТЧЗ), тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), що визначали за допомогою наборів реактивів науково-виробничої фірми «Simko-LTD», м. Львів. Кількість тромбоцитів у капілярній крові підраховували за методикою З.С. Баркаган [9]. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. При вивченні системи регуляції агрегатного стану крові як стабілізатор використовували 3,8%-вий розчин цитрату натрію. Для визначення розчинних комплексів фібрин-мономерів, продуктів деградації фібриногену-фібрину та фібринолітичної активності плазми крові користувалися інструкціями до відповідних наборів реактивів науково-виробничої фірми «Simko-LTD». Антитромбін III (АТ-III) в плазмі визначали шляхом інкубації розведеної цитратної плазми зі стандартною кількістю тром-

біну, потім за часом згортання фібриногену визначали залишкову активність тромбіну.

Всі обстежені жінки підписали інформовану згоду щодо можливості їх обстеження.

Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. При вивченні структури тромбофілії у пацієнток основної групи ($n = 62$) було встановлено, що найчастішою формою тромбофілії є антифосфоліпідний синдром, який був діагностований у 26,4 % випадків. Високим залишався відсоток поєднаних форм тромбофілії (генетичних і антифосфоліпідного синдрому), який склав 27 %. Поліморфізм в гені метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR-C677) був діагностований у 14,5 % пацієнток, що є одним з найбільш значущих спадкових фолатдефіцитних станів, які призводять до істотного підвищення гомоцистеїну в крові. У 11,5 % випадків визначалася мутація в гені фібриногену (FGB-455), в 9,3 % поліморфізм в гені інгібітора активатора плазміногену (PAI-1), в 5,5 % мутація в гені протромбіну (F2-20210), в 4,6 % поліморфізм в гені рецептора мембрани тромбоцитів (ITGB3) і в 1,2 % випадків гетерозиготна форма мутації Лейдена (F5).

Вовчаковий антикоагулянт був виявлений в усіх обстежених пацієнток основної групи з різними формами тромбофілії на рівні високого ризику тромбозів. Отримані результати дозволили припустити, що вовчаковий антикоагулянт є не тільки маркером антифосфоліпідного синдрому, але й відображає сумарні коагулопатичні зміни у пацієнток з різними формами тромбофілії.

Було проведено дослідження системи гемостазу у пацієнток з усіма формами тромбофілії з метою уточнення характеру коагулопатії і порівняння цих показників з показниками контрольної групи.

Загальний коагуляційний потенціал у жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКО в анамнезі порівняно з такими жінок контрольної групи наведений в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, кількість тромбоцитів крові та час рекальцифікації плазми в основній групі були вірогідно знижені й склали $(220,1 \pm 1,7) \cdot 10^9/\text{л}$ та $(89,2 \pm 3,1)$ с відповідно; у контрольній групі – $(242,3 \pm 2,1) \cdot 10^9/\text{л}$ та $(95,2 \pm 3,5)$ с, що характеризує внутрішній шлях згортання крові, який мав тенденцію до незначного зниження у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Показники загального коагуляційного потенціалу в крові обстежених пацієнток

Показник	Основна група (n=62)	Контрольна група (n=30)
Тц, $\cdot 10^9/\text{л}$	220,1 \pm 1,7*	242,3 \pm 2,1
Час рекальцифікації плазми, с	89,2 \pm 3,1*	95,2 \pm 3,5
Протромбіновий час згортання, с	22,4 \pm 1,3	22,9 \pm 2,1
Тромбіновий час, с	19,9 \pm 1,1*	16,2 \pm 1,2
Активованій частковий тромбoplastиновий час, с	26,9 \pm 1,7**	42,1 \pm 2,1
АТ-III, %	72,0 \pm 2,2**	82,6 \pm 2,1

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; достовірність різниці між основною і контрольною групами.

Протромбіновий час згортання, що відбиває активність факторів зовнішнього шляху згортання крові, у жінок основної групи практично не змінювався у порівнянні з контролем.

Стосовно тромбінового часу, діагностична цінність якого полягає у визначенні стану фібриногенезу, цей показник вірогідно збільшувався у жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Активованій частковий тромбoplastиновий час, що вважається найбільш чутливим тестом відображення коагуляційної активності крові [10], навпаки, був коротший в порівнянні з групою контролю, що свідчило про збільшення потенціалу гемокоагуляції при тромбофілії.

Більш виражене зниження активованого часткового тромбoplastинового часу в основній групі пацієнток свідчить про явний розвиток перманентної гіперкоагуляції: (26,9 \pm 1,7) с і в контролі (42,1 \pm 2,1) с ($p < 0,01$).

При дослідженні головного компонента протизгортальної системи АТ-III відзначали зниження його активності в основній групі пацієнток ($p < 0,01$).

Отже, аналіз проведених досліджень показав, що пацієнтки з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі мають підвищений загальний коагуляційний потенціал. Крім того, у них розвивається субклінічна форма хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Можна припустити, що ініціюючі механізми розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в основній групі обстежених пов'язані з порушенням в інших ланках системи регуляції агрегатного стану крові, що супроводжується активацією первинного гемостазу [11].

Показники первинного гемостазу у жінок основної групи склали: індекс спонтанної агрегації тромбоцитів – 18,9 \pm 1,7; кількість адгезивних тромбоцитів – (75,8 \pm 3,3) %; у контролі – 5,4 \pm 1,7 та (43,6 \pm 3,9) % відповідно, $p < 0,05$.

Показники як індексу спонтанної агрегації тромбоцитів, так і відсотка адгезивних тромбоцитів у жінок з тромбофілією були значно більшими, ніж у жінок контрольної групи.

Стан внутрішньосудинної гемокоагуляції оцінювали за концентрацією в плазмі крові патологічних гемокоагулянтів – розчинних комплексів фібрин-мономерів і продуктів деградації фібриногену-фібрину.

У жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі вміст у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономерів складав (33,3 \pm 1,9) мкг/мл і був у 3,8 раза більший у порівнянні з контрольною групою. Концентрація продуктів деградації фібриногену-фібрину при цьому збільшувалася у жінок основної групи у 8 разів порівняно з нормальними показниками і складала (0,9 \pm 0,05) мкг/мл.

Отримані результати свідчать про високий рівень тромбемії та внутрішньосудинної активації згортання крові при тромбофілії з реалізацією розвитку субклінічної форми хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і, можливо, як одну з причин невдалих спроб ЕКЗ завдяки підвищеному тромбоутворенню в ендометрії ($p < 0,01$).

Характер функціонування фібринолітичної системи крові оцінювали на підставі визначення сумарної фібринолітичної активності, потенційної активності плазміногену, концентрації фібриногену, Хагеман-залежного фібринолізу.

Сумарна фібринолітична активність в плазмі крові достовірно збільшувалася у

пацієнок основної групи до (17,1±0,8) Е440/мл/год, в контролі була (9,6±0,5) (p<0,01).

Потенційна активність плазміногену та концентрація фібриногену у пацієнок з тромбофілією збільшувалися незначно: до (20,14±1,05) Е440/мл/год та (3,80±0,29) г/л проти (20,54±1,03) Е440/мл/год та (3,12±0,27) г/л відповідно у контролі (p>0,5), а значення Хагеман-залежного фібринолізу досягало ступеня вірогідності (p<0,05) і складало (18,34±1,87) та (2,14±1,43) хв відповідно в основній і контрольній групі.

Антиплазміновий потенціал крові у обстежених у жінок з тромбофілією характеризувався збільшенням антиплазміну зі (107,96±2,14) % в контролі до (120,16±3,01) %, тобто на 12,2 % (табл. 2). Це було зумовлено

швидкодіючого антиплазміну чи повільно діючого антиплазміну в основній групі.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що у жінок з тромбофілією та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі відбувається патологічна активація системи гемостазу, що відіграє роль у патогенезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. При цьому наявність у крові всіх пацієнок основної групи вовчакового коагулянта дозволяє припустити, що він є не тільки маркером антифосфоліпідного синдрому, але відображає та впливає на сумарні коагулопатичні зміни у пацієнок з різними формами тромбофілії. У жінок з тромбофілією та невдалими спробами екстракорпорального заплід-

Таблиця 2. Показники антиплазмінового потенціалу крові у обстежених пацієнок, (M±m) %

Показники	Основна група (n=62)	Контрольна група (n=30)
Активність плазміногену	120,16±3,01**	107,96±2,14
Швидкодіючий антиплазмін	118,46±1,58*	99,08±1,24
Повільно діючий антиплазмін	102,05±2,31*	108,37±2,16

Примітка. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; достовірність різниці між основною і контрольною групами.

зниженням повільно діючого антиплазміну, тому що активність швидкодіючого антиплазміну у пацієнок основної групи була підвищена на 19,3%.

Отримані результати свідчать про активацію антиплазмінової системи у обстежених жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі без чіткої переваги

нення в анамнезі розвивається субклінічна форма хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, провідною ланкою в розвитку якого є активація тромбоцитарно-судинного гемостазу з наступним залученням у процес коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

Література

1. Охтырская Т.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Охтырская. – М., 2011. – 19 с.
2. Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О.Бицадзе. – М.: РУССО, 2011. – 704 с.
3. Тромбофилии в акушерской практике : метод. рекомендации / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, М.Л. Степанян и др. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2015, 40 с.
4. Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, И.А. Шапошников. – М.: Практич. медицина, 2007. – 335 с.
5. Bick R.L. Disorders of thrombosis and hemostasis. Clinical and laboratory practice / R.L. Bisk. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2012. – 446 p.
6. Boda Z. Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy / Z. Boda, P. Laszlo, G. Pfliegler, et al. // Orvosi Hetilap. 2013. – Vol. 139. – P. 3113–3116.
7. Пилипенко М.А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Пилипенко. – Омск, 2009. – 20 с.

8. Сидельникова В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенко. – М.: Триада-Х, 2004. – 231 с.

9. Баркаган З.П. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома / З.П. Баркаган, А.П. Момот, Л.П. Цывкина // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 47–51.

10. Баркаган З.С. Новые методы диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания : метод. рекомендации / З.С. Баркаган. – М., 2009. – 26 с.

11. Грицюк А.И. Практическая гемостазиология / А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк. – К.: Здоров'я, 2014. – 256 с.

Д.Ш. Таравнех

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ И НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

Обследованы 62 женщины с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе, тромбофилией и трубно-перитонеальным фактором бесплодия, составивших основную группу. В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин. Результаты исследования показали, что у женщин с тромбофилией и неудачными попытками ЭКО в анамнезе происходит патологическая активация системы гемостаза, что играет существенную роль в патогенезе неудачных попыток ЭКО. При тромбофилии развивается субклиническая форма хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ведущим звеном в развитии которого является активация тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с последующим вовлечением в процесс коагуляционного потенциала, обусловленного снижением показателей противосвертывающей системы крови.

Ключевые слова: *тромбофилия, система гемостаза, экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие.*

D.Sh. Tarawneh

THE STATUS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA AND UNSUCCESSFUL EXTRACORPORAL FERTILIZATION ATTEMPTS IN THE ANAMNESIS

The state of the hemostasis system in 62 women with thrombophilia studied. Women with unsuccessful extracorporal fertilization attempts in anamnesis and tubo-peritoneal factor of infertility, compose the main group. The control group consisted of 30 healthy women. The results of study showed that women with thrombophilia and unsuccessful IVF attempts in anamnesis had abnormal activation of the hemostatic system, which plays a significant role in the pathogenesis of unsuccessful IVF attempts. At the same time thrombophilia leads to development of subclinical chronic blood disseminated intravascular coagulation syndrome (DICS), the leading element in the development is the activation of platelet-vascular hemostasis with subsequent involvement in the process of coagulation potential caused by a decrease in blood anticoagulation system.

Key words: *thrombophilia, hemostasis system, in vitro fertilization, infertility.*

Поступила 25.05.16

УДК 618.2-008.9-056.5

*К.В. Тарасенко, А.М. Громова**ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава***ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ВАГІТНИХ ЖІНОК
З ОЖИРІННЯМ III СТУПЕНЯ**

У вагітних жінок з ожирінням III ступеня чутливість клітин до інсуліну знижена порівняно з вагітними з фізіологічною масою тіла, що супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією. Ожиріння у вагітних сприяє розвитку гіпертригліцеридемії і підвищенню атерогенного потенціалу організму, а також погіршує адаптивні можливості вагітних та підвищує частоту акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, акушерські ускладнення.

Медико-соціальна значущість ожиріння у вагітних жінок полягає у великій частоті акушерських ускладнень (невиношування вагітності, гестози, плацентарна дисфункція, аномалії пологової діяльності, акушерські кровотечі), інфекційних та екстрагенітальних захворювань [1–3].

Серед багатьох факторів, що ініціюють інсулінорезистентність, провідним є патогенетичний механізм розвитку ожиріння, основну роль в якому відіграє споживання висококалорійної їжі та обмеження фізичної активності.

Інсулінорезистентність – це зниження чутливості тканин до біологічних ефектів інсуліну, що супроводжується зменшенням проникності глюкози в клітини. Для кількісної оцінки інсулінорезистентності використовують модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment) з визначенням глюкозоінсулінових параметрів – індексів НОМА-IR або CARO, тобто враховується один із головних механізмів дії інсуліну – регуляція глікемії.

При обґрунтуванні патогенетичної ролі ключового механізму – інсулінорезистентності у розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок з ожирінням необхідно враховувати, що вагітність – це фізіологічний стан, який пов'язаний з адаптацією організму до нових умов життєдіяльності. Одним із проявів адаптації вагітних жінок з нормальною масою тіла є фізіологічна інсулінорезистентність [4, 5].

З метою вивчення патогенетичної ролі інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням нами проведено співставлення індексу НОМА-IR в ранні і пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням III ступеня та жінок з фізіологічною масою тіла.

Матеріал і методи. Обстежені 101 вагітна жінка віком від 18 до 35 років, які розподілені на дві групи: 1-ша – 38 вагітних з ожирінням III ступеня (дослідна), 2-га – 63 вагітних з фізіологічною масою тіла (контрольна). Ступінь тяжкості ожиріння у вагітних визначали з урахуванням співвідношення маси тіла, зросту, віку та терміну вагітності, використовуючи розрахункові таблиці [6].

Інсулінорезистентність оцінювали на підставі глюкозоінсулінового параметра – індексу НОМА-IR (Homeostasis Model Assesment):

$$\text{Індекс НОМА-IR} = \frac{\text{рівень інсуліну (МО/мл)} \times \text{глюкоза крові (ммоль/л)}}{22,5}$$

Індекс НОМА-IR, що перевищує 2,77, розцінювали як підвищений рівень інсулінорезистентності [7].

Концентрацію імунореактивного інсуліну в сироватці крові жінок визначали методом ELISA – імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми DRG Instrument GmbH (Німеччина) згідно інструкції виробника, вміст глюкози – глюкозооксидазним методом. Вміст тригліцеридів в сироватці крові визначали ферментативно колориметричним методом за допомогою набору діагностичних реагентів виробництва HUMAN

© К.В. Тарасенко, А.М. Громова, 2016

Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Germany).

Результати досліджень обробили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У вагітних жінок з ожирінням III ступеня в I триместрі показник інсулінорезистентності індекс НОМА-IR достовірно підвищився в 2,4 рази порівняно з індексом НОМА-IR у вагітних з фізіологічною масою тіла (таблиця). Підвищення індексу НОМА-IR у вагітних з ожирінням відображає зниження чутливості клітин до інсуліну та зменшене надходження глюкози в цитозоль клітин уже в ранньому терміні вагітності порівняно з групою жінок з фізіологічною масою тіла. Індекс НОМА-IR у жінок контрольної групи в пізні терміни вагітності підтримувався в межах нормальних величин. В пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням III ступеня індекс НОМА-IR перевищував в 1,8 рази відповідний показник в контрольній групі вагітних (таблиця).

тинами підшлункової залози [8]. В пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням III ступеня, на відміну від вагітних контрольної групи, спостерігалось достовірне зростання на 11,1 % вмісту глюкози в крові, що є показником послаблення інкреторної функції підшлункової залози внаслідок зниження чутливості клітин до інсуліну (таблиця). Цьому сприяє більш інтенсивний темп росту плода в пізні терміни вагітності, що підвищує потреби організму матері в енергетичному забезпеченні.

Інсулін є універсальним регулятором всіх видів обміну речовин. Існує думка про те, що інсулінорезистентність в першу чергу відображає патологію метаболізму ліпідів, а в другу – патологію метаболізму вуглеводів [9]. За наявності інсулінорезистентності за механізмом саморегуляції внаслідок активації ліполізу підвищується концентрація вільних жирних кислот в сироватці крові [10]. Даний процес відіграє компенсаторну роль при порушенні метаболізму глюкози як джерела енергії [11]. В літературі є дані про те, що

Метаболічні показники у вагітних жінок з ожирінням III ступеня та з фізіологічною масою тіла в I і III триместрах (M±m)

Показники	Ожиріння III ступеня		Контрольна група	
	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр
Інсулін, мкМО/мл	20,93±7,41* (n=9)	28,20±6,05* (n=16)	9,43±1,28 (n=31)	13,97±2,02 (n=21)
Глюкоза, ммоль/л	4,12±0,19 (n=9)	4,67±0,26* (n=16)	4,12±0,09 (n=31)	4,19±0,07 (n=21)
Індекс НОМА-IR	4,10±1,68* (n=9)	4,63±0,68* (n=16)	1,70±0,23 (n=31)	2,57±0,42 (n=21)
Тригліцериди, ммоль/л	1,49±0,101* (n=9)	2,23±0,14* (n=29)	1,16±0,11 (n=30)	1,39±0,09 (n=32)

Примітка. * достовірні відмінності між показниками вагітних з ожирінням III ступеня та вагітних з фізіологічною масою тіла в I та III триместрах ($p < 0,05$).

Отже, перебіг вагітності у жінок з ожирінням, на відміну від вагітних з фізіологічною масою тіла, відбувається на фоні зниженої чутливості клітин до інсуліну та обмеження проникності глюкози в цитозоль клітин, що погіршує їх енергетичне забезпечення.

Звертає на себе увагу підвищення вмісту інсуліну в сироватці крові жінок з ожирінням III ступеня, яке прогресує протягом вагітності, перевищуючи в 2,2 та 2,0 рази рівень гормону в сироватці крові вагітних контрольної групи в ранні та пізні терміни гестації (таблиця). Компенсаторну гіперінсулінемію розцінюють як критерій інсулінорезистентності, обумовлений підвищенням синтезу інсуліну β-клі-

вільні жирні кислоти інгібують окиснення глюкози в м'язовій тканині *in vivo* та гальмують синтез АТФ в мітохондріях [12].

За нашими даними, ожиріння у вагітних жінок супроводжувалось підвищенням рівня тригліцеридів в 1,3 та 1,6 рази в ранні і пізні терміни вагітності порівняно з контрольною групою жінок (таблиця). Гіпертригліцеридемія характеризує підвищену мобілізацію ліпідів із жирової тканини, яка є мішенню впливу інсуліну, та свідчить про зростання атерогенного потенціалу у вагітних з ожирінням.

Отже, метаболічні зміни у жінок з ожирінням погіршують умови перебігу вагітності уже в ранньому терміні.

Адаптивні можливості організму вагітних з ожирінням характеризують як метаболічні зміни, так і перебіг вагітності, пологів та характер і тяжкість акушерських ускладнень. Частота пізніх гестозів у жінок з ожирінням III ступеня в 7,2 раза перевищувала відповідний показник контрольної групи жінок (50,0 та 6,9 %, $p < 0,02$). Помірну асфіксію у новонароджених жінками з ожирінням III ступеня відмічали частіше, чим у дітей, народжених жінками з фізіологічною масою тіла (10,86 та 3,03 % відповідно, $p > 0,05$).

Таким чином, у вагітних з ожирінням погіршуються умови надходження енергетичних субстратів у тканини внаслідок прогресування інсулінорезистентності та гіпертригліцеридемії, що в цілому відображає зниження адаптаційних можливостей вагітних з ожирінням внаслідок енергетичної недостатності організму.

Література

1. Луценко Н.С. Акушерские аспекты ожирения / Н.С. Луценко. – Запорожье: Просвіта, 2000. – 160 с.
2. Дубоссарская З.М. Роль ожирения в структуре невынашивания беременности / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 9–11.
3. Шелестова Л.П. Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституціональним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень) : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.П. Шелестова. Нац. мед. акад. післядипломн. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2012. – 40 с.
4. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 5. – С. 61–66.
5. Клебанова Е.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин, В.М. Креминская // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 20–27.
6. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н.С. Луценко. – К.: Здоров'я, 1986. – 112 с.
7. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терап. архив. – 2009. – № 11. – С. 59–63.
8. Jung K.Y. Therapeutic Approaches for Preserving or Restoring Pancreatic β -Cell Function and Mass // K.Y. Jung, K.M. Kim, S. Lim / Diabetes Metab. J. – 2014. – Vol. 38(6). – P. 426–436.
9. Титов В.Н. Инсулин – гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 27–38.
10. Faloia E. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome / E. Faloia, G. Michetti, M. De Robertis, et al. // J. Nutrition and Metabolism. – 2012, Article ID 476380, 7 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/476380>
11. Лейтес С.М. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы / С.М. Лейтес, Н.Н. Лаптева. – М.: Медицина, 1967. – 424 с.
12. Decreased susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance in women // J.P. Frias, G.B. Macaraeg, J. Ofrecio, et al. // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1343–1347.

Висновки

1. У вагітних з ожирінням III ступеня знижується чутливість клітин до інсуліну, що обмежує енергетичне забезпечення тканин та викликає компенсаторну гіперінсулінемію.

2. Ожиріння у вагітних сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, що підвищує атерогенний потенціал організму.

3. Ожиріння III ступеня погіршує адаптивні можливості вагітних жінок та підвищує частоту акушерських і перинагальних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень: поглиблений аналіз енергетичного обміну у вагітних з ожирінням з визначенням інтенсивності мітохондріального дихання та окисного фосфорилування. Доцільним є встановлення можливого використання енергокоректорів з метою попередження наслідків енергетичної недостатності та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням.

К.В. Тарасенко, А.М. Громова

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ III СТЕПЕНИ

У беременных с ожирением III степени чувствительность клеток к инсулину снижается в большей степени, чем у беременных с физиологической массой тела, что вызывает компенсаторную гиперинсулинемию. Ожирение у беременных способствует развитию гипертриглицеридемии и повышению атерогенного потенциала организма, а также ухудшает адаптивные возможности беременных и повышает частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, акушерские осложнения.

K.V. Tarasenko, A.M. Gromova

METABOLIC CHANGES FEATURE OF THE PREGNANT WOMEN WITH III DEGREES OBESITY

The pregnant women with III degrees obesity have lower cells' sensitive to insulin, than the pregnant with physiological body weight, that causes a compensatory hyperinsulinemia. The pregnant women's obesity promotes hypertriglyceridemia and increases the atherogenic potential of the body, and impairs the adaptive capabilities of pregnant women, and increases the frequency obstetric and perinatal complications.

Key words: pregnancy, obesity, resistance of insulin, hypertriglyceridemia, obstetric complications.

Поступила 20.04.16

УДК 612.8:613.25

Л.М. Тарасенко, А.Е. Омельченко, М.В. Билец, В.Ю. Цубер

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ НА СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ КРЫС

В экспериментах на половозрелых крысах исследовали стрессоустойчивость организма в условиях сочетанного действия высококалорийного питания и хронического стресса. Критерием стрессоустойчивости животных служили изменения концентрации в крови перекиси водорода, сиаловых кислот, а также амилолитическая активность поджелудочной железы. Сделан вывод о взаимопотенцирующем эффекте высококалорийного питания и хронического стресса, о чем свидетельствует повышение уровня в крови перекиси водорода, сиаловых кислот и торможение синтеза α -амилазы в поджелудочной железе. Снижение стрессоустойчивости организма отражает негативное влияние избыточного питания на механизмы гомеостаза.

Ключевые слова: стрессоустойчивость, сиаловые кислоты, перекись водорода, α -амилаза, высококалорийное питание.

Стресс-синдром характеризуется активацией стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [1–3]. Мобилизация защитных механизмов организма в ответ на действие стрессорных факторов составляет физиологическую основу стрессоустойчивости организма, что лежит в основе выделения типов реагирования на стрессоры [4, 5].

Особенности метаболических изменений при сочетанном действии стрессорных раздражителей и высококалорийного питания мало исследованы и описаны в единичных работах [6, 7]. Между тем эти исследования приобретают важное значение в связи с изменением условий жизни современного человека – возрастанием роли стрессогенных ситуаций и избыточного потребления энергетически ценных продуктов питания [8, 9].

Целью настоящей работы явилось изучение метаболических показателей, характеризующих стрессоустойчивость организма в условиях сочетанного действия хронического стресса и высококалорийного питания.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 35 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, подвергнутых парциальному влиянию высококалорийного питания в течение 8 недель [10], хроническому иммобилизационному стрессу в течение пяти дней по методу Г. Селье [11], а также их сочетанному воздействию. Высококалорийное питание

моделировали по методу E.W. Kraegen [10]. Контролем служили интактные крысы. Животных умерщвляли под гексеналовым наркозом (50 мг/кг массы тела). Кровь отбирали из полостей сердца. При проведении экспериментов придерживались принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) и норм биомедицинской этики, одобренных Первым национальным Конгрессом по биоэтике (Киев, 2011). В цельной крови определяли содержание перекиси водорода [12], в сыворотке крови – концентрацию сиаловых кислот по Hess [13]. В гомогенате ткани поджелудочной железы исследовали амилолитическую активность методом Каравея [13] с помощью стандартного набора реактивов. Выбор данных показателей для оценки стрессоустойчивости организма не случайный – они отличаются высокой чувствительностью к стрессорным воздействиям [4, 5]. Статистический анализ результатов исследований проводили методами вариационной статистики. Для оценки различий между группами применяли тест Краскела–Уоллиса. Критическим считали уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что раздельное воздействие иммобилизационного стресса

© Л.М. Тарасенко, А.Е. Омельченко, М.В. Билец, В.Ю. Цубер, 2016

и высококалорийного питания способствует повышению уровня перекиси водорода в крови на 87 и 55 % соответственно по сравнению с контрольной группой крыс (таблица). Степень увеличения концентрации перекиси

точных мембран принимают участие в межклеточных взаимодействиях. Нативная структура углеводной части гликопротеинов является необходимым условием сохранения функций этих биомолекул.

Биохимические показатели сыворотки крови и поджелудочной железы в условиях парциального и сочетанного влияния высококалорийного питания (ВКП) и иммобилизационного стресса (ИС) ($M \pm m$)

Группа	Количество животных	Перекись водорода, усл. ед/л	Сиаловые кислоты, ммоль/л	Амилолитическая активность поджелудочной железы, мг гидролиз крахмала за 1 мин / 1 г гомогената ткани
Контроль	9	0,162±0,012	2,34±0,15	258,38±6,65
ВКП	9	0,251±0,016*	2,47±0,20	253,26±4,89
ИС	8	0,303±0,018*	2,31±0,26	249,77±3,09
ВКП+ИС	8	0,385±0,021*	3,01±0,11**	236,83±4,55**

Примечание. * $p < 0,001$ во всех группах сравнения; ** достоверные отличия от контроля.

водорода в крови у стрессированных крыс была большей, чем в группе животных, которые находились на высококалорийном питании. Сочетанное влияние высококалорийного питания и иммобилизационного стресса способствовало дальнейшему увеличению уровня перекиси водорода в крови, что отражает взаимопотенцирующее действие обоих факторов на организм (таблица).

Как известно, перекись водорода образуется из супероксиданионрадикала под действием супероксиддисмутазы и расщепляется нерадикальным путем группой ферментов антиоксидантной защиты – пероксидаз, в частности наиболее активных – каталазы и глутатионпероксидазы.

Перекись водорода легко проникает через клеточные биомембраны и, вступая в реакцию Фентона, образует $\cdot\text{OH}$ -радикал, способный разрывать любую C–H или C–C связь, образуя набор биологически активных соединений, избыток которых оказывает повреждающее действие [14]. Следовательно, сочетанное влияние высококалорийного питания и иммобилизационного стресса способствует активации процессов свободнорадикального окисления, что, по-видимому, лежит в основе их взаимоотношения действия на организм.

Десиализация сложных белково-углеводных комплексов – гликопротеинов – имеет существенное значение в механизме стрессорных повреждений тканей [15]. Гликопротеины – это многочисленная группа сложных белков, являющихся структурными компонентами биомембран, внеклеточного матрикса, соединительной ткани, иммуноглобулинов, гормонов и других соединений. Следует подчеркнуть, что гликопротеины кле-

При раздельном влиянии высококалорийного питания и иммобилизационного стресса не наблюдалось отличий в содержании сиаловых кислот в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой крыс. При сочетанном действии обоих факторов содержание сиаловых кислот в сыворотке крови возросло на 30 % по сравнению с контролем. Следовательно, проявился взаимопотенцирующий эффект действия высококалорийного питания и иммобилизационного стресса на катаболизм гликопротеинов, следствием чего является отщепление от олигосахаридной цепи гликопротеинов концевой мономера – сиаловой кислоты.

Показано, что высококалорийная диета у мышей инициирует развитие гипоксии жировой ткани и способствует возникновению инсулинорезистентности [16]. Возможно, определенную роль в снижении чувствительности клеток к инсулину в условиях сочетанного влияния высококалорийного питания и иммобилизационного стресса играет десиализация гликопротеинов биомембран, включая инсулиновые рецепторы, что показано нами ранее в работе [6].

Исследование амилолитической активности гомогената поджелудочной железы показало, что раздельное действие высококалорийного питания и иммобилизационного стресса существенно не влияло на продукцию амилазы в поджелудочной железе (таблица). Однако при сочетанном их действии наблюдалось достоверное снижение амилолитической активности поджелудочной железы. Следовательно, отчетливо проявляется взаимопотенцирующее влияние высококалорийного питания и иммобилизационного

стресса на экскрецию амилазы поджелудочной железы, что может отражать нарушение ее белково-синтетической функции. Эта закономерность – угнетение синтеза амилазы, прослежена ранее одним из нас в ткани слюнных желез под влиянием острого стресса [5].

Таким образом, проведенные исследования обосновывают положение о том, что высококалорийное питание снижает стрес-

соустойчивость организма, что может играть существенную роль в условиях изменений образа жизни и характера питания современного человека.

Перспективность исследования. Продолжение исследований будет сосредоточено на изучении влияния высококалорийного питания на стрессоустойчивость поджелудочной железы и риск развития инсулиновой недостаточности.

Литература

1. *Барабой В.А.* Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В.А. Барабой. – К.: Украиника, 2006. – 424 с.
2. *Пшеничкова М.Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшеничкова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.
3. *Резніков О.Г.* Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О.Г. Резніков, О.М. Полумбрик, Я.Г. Бальон // Вісник Національної академії наук України. – 2014. – № 10. – С. 17–29.
4. *Омельченко О.Є.* Біохімічні механізми типу реагування та індивідуальної стресостійкості організму / О.Є. Омельченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 101–105.
5. *Цубер В.Ю.* Аналіз морфологічних та біохімічних змін в слинних залозах щурів під впливом гострого стресу залежно від типу нервової регуляції / В.Ю. Цубер // Світ медицини та біології. – 2012. – № 3. – С. 56–61.
6. Вплив висококалорійної змішаної дієти на виразкове ушкодження шлунка та інкреторну функцію підшлункової залози за умов іммобілізаційного стресу в щурів / Л.М. Тарасенко, О.Є. Омельченко, М.В. Білець та ін. // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 3 (60). – С. 46–49.
7. *Омельченко О.Є.* Стресостійкість органів травлення, зміни ліпідного спектра крові у щурів при висококалорійному харчуванні, іммобілізаційному стресі та їх поєднаному впливі / О.Є. Омельченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2 (118) – С. 177–181.
8. *Колов С.А.* Первичный стресс и его последствия у ветеранов боевых действий / С.А. Колов // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 5. – С. 54–58.
9. *Лифтиев Р.Б.* Роль пищевого поведения в формировании избыточной массы тела и ожирения взрослого населения г. Баку / Р.Б. Лифтиев, А.А. Агаев // Междунар. мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 65–68.
10. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats / E. Kraegen, P. Clark, A. Jenkins, et al. // Diabetes. – 1991. – Vol. 40, № 11. – P. 1397–1403.
11. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье – М.: Медицина, 1960. – 254 с.
12. *Graf E.* Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay / E. Graf, T.P. John // J. Clin. Chem. – 1980. – Vol. 26, № 5. – P. 658–660.
13. *Камышников В.С.* Клиническая биохимия / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.
14. *Сазонтова Т.Г.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–17.
15. *Меерсон Ф.З.* Роль потери сиаловой кислоты миокардом в депрессии сократительной функции сердечной мышцы при стрессе / Ф.З. Меерсон, А.И. Сауля, В.С. Гудумак // Вопр. мед. химии. – 1985. – № 2. – С. 118–120.
16. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima, et al. // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – № 4. – P. 901–911.

Л.М. Тарасенко, О.Є. Омельченко, М.В. Білець, В.Ю. Цубер

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВИСОКОКАЛОРИЙНОГО ХАРЧУВАННЯ НА СТРЕСОСТІЙКІСТЬ ЩУРІВ

В експериментах на статевозрілих щурах дослідили стресостійкість організму за умов поєданого впливу висококалорійного харчування та хронічного стресу. Критерієм стресостійкості тварин служили зміни рівня в крові перекису водню, сіалових кислот, а також амілолітична активність підшлункової залози. Зроблено висновок о взаємопотенціюючому ефекті висококалорійного харчування та хронічного стресу, про що свідчить збільшення рівня в крові перекису водню, сіалових кислот та гальмування синтезу α -амілази в підшлунковій залозі. Зниження стресостійкості організму відображає негативний вплив надлишкового харчування на механізми гомеостазу.

Ключові слова: стресостійкість, сіалові кислоти, перекис водню, α -амілаза, висококалорійне харчування.

L.M. Tarasenko, A.E. Omelchenko, M.V. Bilets, V.Yu. Zuber

CHARACTERISTICS OF HIGH-CALORIE DIET EFFECT TO STRESS RESISTANCE IN RATS

In experiments on adult rats the stress resistance was investigated under combined action of high-calorie diet and chronic stress. Changes of hydrogen peroxide, sialic acids concentration in the blood and the amylolytic activity of the pancreas were criterions of animals stress resistance. Concluded about the synergistic effect of high-calorie diet and chronic stress. Hydrogen peroxide, sialic acids in the blood, inhibition of α -amylase synthesis in the pancreas are evidenced of this conclusion. Decreasing of organism stress resistance reflects the negative effect of excessive nutrition at the homeostasis mechanisms.

Key words: stress, sialic acid, hydrogen peroxide, α -amylase, high-calorie diet.

Поступила 12.05.16

УДК 616-018;616-092.9;616.132.2

Н.С. Трясак, Ю.В. Силкина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИГЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ВЕНЕЧНЫХ СОСУДОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Исследовали особенности структуры венечных артерий крыс в условиях антиген-стимулированной модели атеросклероза. Животным вводили нативные липопротеины низкой плотности человека. Дендритные клетки метили антителами к протеину S-100. Специфические изменения в интиме венечных сосудов наблюдали уже на 12-й неделе в виде лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации, увеличения толщины интимы преимущественно за счет значительного количества липидных капель, что соответствовало стадии липоидоза. В максимальные сроки исследования наблюдались явления липосклероза.

Ключевые слова: венечные сосуды, развитие атеросклероза, липосклероз, крысы.

Атеросклероз, как многофакторное хроническое заболевание, связанное с накоплением избыточного количества липидов в интиме артерий, остается одной из самых частых причин снижения качества жизни населения во многих развитых странах. Несмотря на большое число исследований, единой теории относительно инициации и механизма развития атеросклероза нет. Длительная доклиническая стадия процесса, завуалированность симптоматики на раннем этапе не позволяют выделить главный фактор, запускающий патологический процесс. В настоящее время известны три основные теории возникновения атеросклеротического повреждения сосудов:

- теория липопротеиновой инфильтрации, согласно которой основной причиной атеросклероза является нарушение липидного обмена;

- аутоиммунная, согласно которой запуск атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [1];

- эндотелиальной дисфункции, говорящая о первичном нарушении защитных свойств эндотелия и его медиаторов. Сюда относят и первичное вирусное повреждение эндотелия *S. Pneumoniae*, *H. pylori*, в результате которого нарушается функционирование эндотелия,

сопровожающееся повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии и селектинов [2].

В последние десятилетия экспериментальные и клинические исследования показали, что концепция развития атеросклероза, основанная лишь на факте избыточного накопления липидов в интиме, не может полностью объяснить многогранность процессов, происходящих при формировании атеросклеротических бляшек [3]. По мнению ученых, хронический воспалительный процесс в артериальной стенке протекает на фоне нарушения обмена липидов, однако немаловажная роль принадлежит компонентам врожденного и адаптивного иммунитета, что открывает возможности для обнаружения новых методов профилактики и лечения атеросклероза [4].

Согласно этой гипотезе, воспаление в артериях возникает вследствие образования аутоантител на окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). В свою очередь, окисленные ЛПНП, как аутоантигены, подлежат фагоцитозу и презентуются дендритными клетками и макрофагами Т-лимфоцитам, вызывая их активацию и размножение [5]. Экспериментально доказано, что развитие иммунной реакции против ЛПНП человека у лабораторных животных сопровождается появлением дислипидемии, атеро-

© Н.С. Трясак, Ю.В. Силкина, 2016

склеротическими повреждениями стенки сосудов, подобных тем, что наблюдаются при атеросклерозе человека.

В связи с тем, что иммунная теория становится все более аргументированной, иммуномодуляция как стратегия профилактики атеросклероза является перспективной. Несмотря на сложность и неоднозначность находок, вскрывающих природу и функции дендритных клеток, их роль в развитии атеросклероза требует дальнейшего изучения.

Материал и методы. Для моделирования атеросклероза лабораторным крысам вводили гетерологичные (человеческие) нативные ЛПНП [5]. Иммунизировали 30 беспородных белых крыс возрастом 8–10 недель. Животные в период эксперимента находились на стандартном корме с относительно низким содержанием жиров. В рацион добавляли рыбкоостную муку. Нативные ЛПНП (ProSpec, США) вводили внутривенно в комплексе с неполным адьювантом Фрейнда однократно в дозе 200 мкг независимо от веса. Ампулу, содержащую нативные ЛПНП, вскрывали в день иммунизации. Группой контроля служили животные, которым вводили неполный адьювант Фрейнда. С 4-й по 20-ю неделю после введения препарата производили забор сердец для исследования стенки венечных сосудов с целью изучения развития атеросклеротического повреждения на доклиническом этапе. Наличие антител против нативных ЛПНП определяли по методу, описанному В.Н. Хлюстовым [6]. Гистологическую обработку ткани проводили по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, суданом III. Для идентификации дендритных клеток использовали моноклональные антитела к протеину S-100 (Dako, США) [7].

Результаты и их обсуждение. При макроскопическом исследовании стенки сердца иммунизированных крыс начиная с 12-й недели было выявлено изменение количества жировой ткани в составе наружной его оболочки в области верхушки, что является объективным критерием развития атеросклероза коронарных артерий.

При анализе иммуногистохимически обработанных срезов венечных сосудов на 4-й–6-й неделях после иммунизации отмечались незначительные скопления дендритных клеток в субэндотелиальном слое, связанные с единичными лимфоцитами и макрофагами, которые формировали так на-

зываемую «сосудисто-ассоциированную лимфоидную ткань». Структура стенки артерий мало чем отличалась от таковой группы контроля.

При исследовании интимы венечных артерий на 8-й–10-й неделях после введения нативных ЛПНП наблюдалось постепенное изменение толщины субэндотелиального слоя в сторону увеличения параметра за счет набухания компонентов соединительной ткани, а также нарастающей степени инфильтрации лимфоцитарно-гистиоцитарными элементами, что соответствовало долипидной морфологической стадии атеросклероза. При окраске суданом III в составе внутренней оболочки венечных артерий присутствия интра- и экстрацеллюлярных липидных капель не наблюдалось.

Исследование интимы коронарных артерий на 12-й неделе позволило установить увеличение степени лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации, а также толщины интимы не только за счет отека и наличия повышенного содержания лимфоцитов и дендритных клеток, но и за счет появления значительного количества липидных капель как в составе межклеточного вещества, так и в цитоплазме гистиоцитов, что соответствовало липоидозной морфологической стадии атеросклероза.

После 15-й недели наблюдалось локальное нарушение целостности эндотелиальной выстилки коронарных артерий, увеличение количества гладких миоцитов, стирание границы между внутренней и средней оболочками вследствие дезорганизации эластических волокон. Количество гистиоцитов составляло 5–7 клеток на 100 клеток в поле зрения. Большинство из них содержали многочисленные липидные капли. В этот период общее количество клеток, содержащих липидные капли (так называемых пенистых), было значительным.

С 15-й недели до максимального срока эксперимента (20 недель) изменения структуры внутренней оболочки венечных артерий характеризовались увеличением присутствия лимфоцитов, тканевых макрофагов и пенистых клеток, а также явлениями липосклероза (ближе к 20-й неделе).

Таким образом, после иммунизации крыс нативными ЛПНП человека наблюдались стадийные изменения интимы венечных артерий, последовательность которых соответствовала начальным стадиям атеросклероти-

ческого процесса. Специфические изменения наблюдались уже на 12-й неделе в виде лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации, увеличения толщины интимы преимущественно за счет значительного количества липидных капель, что соответствовало стадии

липоидоза. В максимальные сроки исследования наблюдались явления липосклероза.

Перспективы дальнейших исследований: планируется изучение ультраструктуры дендритных клеток с определением уровня экспрессии металлопротеиназ.

Литература

1. Бобрышев Ю.В. Дендритные клетки и их роль в иммунных процессах атерогенеза / Ю.В. Бобрышев, В.П. Карагодин, А.Н. Орехов // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 11. – С. 793–805.
2. Бобрышев Ю.В. Дендритные клетки и их роль в атеросклерозе / Ю.В. Бобрышев, В.А. Нагорнев // Мед. акад. журнал. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 11–24.
3. Климов А.Н. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза / А.Н. Климов, В.А. Нагорнев // Кардиология. – 1993. – № 2. – С. 5–10.
4. Котюжинская С.Г. Экспериментальное моделирование атеросклероза: перспективы и трудности / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // Клиническая и экспериментальная патология. – 2014. – Вып. 1. – С. 178–183.
5. Экспериментальная модель атеросклероза у крыс, вызванного иммунизацией нативными липопротеинами человека / И.В. Меньшиков, К.В. Фомина, Л.В. Бедулева, В.Г. Сергеев // Вестн. Удмурдского ун-та. – 2012. – Вып. 1. – С. 80–86.
6. Бобрышев Ю.В. Дендритные клетки в атерогенезе: идентификация и патофизиологическая значимость / Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 6–15.
7. Южик Е.И. Медико-биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса / Е.И. Южик, Е.Л. Лушникова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 176–183.

Н.С. Трысак, Ю.В. Сілкіна

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИГЕН-ІНДУКОВАНОГО РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ВІНЦЕВИХ СУДИН У ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ

Досліджували особливості структури вінцевих судин щурів в умовах антиген-стимульованої моделі атеросклерозу. Тваринам вводили нативні ліпопротеїни низької щільності людини. Дендритні клітини мітили антителами до протеїну S-100. Специфічні зміни в інтимі вінцевих судин спостерігали вже на 12-му тижні у вигляді лімфоцитарно-гістіоцитарної інфільтрації, збільшення товщини інтими переважно за рахунок значної кількості ліпідних крапель, що відповідало стадії ліпоїдозу. У максимальні терміни дослідження спостерігалися явища ліпосклерозу.

Ключові слова: вінцеві судини, розвиток атеросклерозу, ліпосклероз, щури.

N.S. Trysak, Yu.V. Silkina

MORPHOLOGIC FEATURES OF ANTIGEN-INDUCED ATHEROSCLEROSIS OF CORONARY VESSELS IN LABORATORY RATS

The aim of the study was to research the features of coronary arteries structure in laboratory rats in case of antigen-induced atherosclerosis model. All animal was injected by human LPLP. Dendritic cells were marked by antibody to protein S-100. Specific changes of coronary vessels intima were considered on 12 week like lymphocyte-histiocytic infiltration and increase in intimal thickness mainly due to a significant number of lipid droplets, which corresponded to the stage of lipoidosis. The maximum term of the study were characterized by phenomena liposclerosis.

Key words: coronary vessels, evolution of atherosclerosis, liposclerosis, rats.

Поступила 12.05.16

УДК 616-092.18:378-057.87-054.6

А.Е. Худяков

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ

Статья посвящена методам повышения эффективности обучения иностранных студентов в медицинском вузе. Выделены и рассмотрены наиболее важные педагогические проблемы преподавания патофизиологии и предложены возможные пути их решения.

Ключевые слова: преподавание, иностранные студенты, патофизиология.

Проблема получения высшего медицинского образования в Украине иностранными студентами уже десятилетие не снижает своей актуальности, поскольку уровень подготовленности специалистов определяет спрос на образовательные услуги в Украине. С одной стороны, взаимоотношения стран в сфере образования имеют для Украины экономический интерес, с другой – позволяют интеллектуально и концептуально конкурировать вузам как внутри страны, так и с зарубежными образовательными учреждениями. В связи с этим появляется необходимость модернизации системы высшего образования: внедрение новых методик преподавания с задействованием, в первую очередь, технических новинок, улучшение условий пребывания студентов в стране, где они получают образование, что в Европе закрепляется даже на законодательном уровне (Польша, Закон «Об иностранцах» от 01.05.14 г.).

В системе научно-теоретической подготовки врача одно из основных мест занимает патофизиология. Ее значимость определяется не только тем, что она «открывает дверь» в клиническую медицину, но и тем, что она является виртуальной площадкой, где воедино сливаются все базовые медицинские знания, изучаются механизмы развития патологических процессов и постигаются их основные закономерности [1].

Глубокие знания патофизиологических процессов позволяют будущему врачу применять и развивать способность к анализу отдельных фактов и синтезу закономерностей, проводить логическое моделирование конкретной ситуации и системно мыслить. Пато-

физиология, как фундаментальная наука, используя методы патогенетической классификации, систематизации, обобщения больших массивов информации по теоретическим дисциплинам, позволяет с единых позиций осмысливать широкий круг вопросов общей патологии. Все перечисленное делает эту науку сложной для восприятия и усвоения даже для «продвинутой» и высокоорганизованной части студенчества, а для определенной категории, коей являются иностранные студенты, процесс ее познания может стать проблематичным [2].

Важность оптимизации учебного процесса в столь специфических условиях требует комплексного подхода, поэтому мы выделили несколько основных проблем и предложили пути их решения.

Языковой барьер. Все усилия кафедральных коллективов по совершенствованию учебных программ и планов, улучшению качества лекционных презентаций и тестового контроля, внедрению цифровых технологий, межкафедральной интеграции разбиваются о банальное неумение студентов читать и писать на достаточном для вуза уровне. По-видимому, система оценки качества языковой подготовки требует доработки. Студент, который не может прочитать достаточный объем учебной литературы, вести протокольную тетрадь или записывать лекцию, не может полноценно усвоить материал. На наш взгляд, одним из путей решения этой проблемы является обязательная самостоятельная подготовка каждым студентом краткого рукописного конспекта занятия с использованием его во время устного

© А.Е. Худяков, 2016

ответа. При обучении англоязычных студентов существует иная проблема – недостаточная языковая подготовка профессорско-преподавательского состава. Не всегда существующие в вузах курсы иностранных языков для преподавателей в состоянии обеспечить адекватный уровень разговорного, литературного и научного английского языка. Необходим комплексный подход к решению этого вопроса. Кафедра языковой подготовки вполне может обеспечить повышение общего уровня владения иностранным языком, но этого недостаточно. Преподаватели должны владеть иностранным научным языком по своей специальности и для педагогической деятельности, и для полноценного участия в международном исследовательском процессе. Здесь не обойтись без создания системы стажировок в европейских университетах или приглашения специалистов к нам [3].

Когнитивная проблема. У некоторых студентов ближнего и дальнего зарубежья из-за определенных упущений на уровне среднего образования имеются сложности с процессом познания. Объемы информации, которые необходимо переработать в процессе обучения на кафедре патофизиологии, весьма велики, и без применения специальных методик тут не обойтись. В значительной степени они индивидуальны и зависят от интеллектуальных возможностей индивида – его памяти, умения концентрироваться на предмете, способности к анализу, синтезу и абстрактному мышлению. Неумение обработать большой массив информации, выделить и зафиксировать главные понятия – вот основные составляющие данной проблемы. В результате даже желающие учиться студенты не могут сформулировать ответы на простые и заранее известные вопросы, стараются избежать устного опроса и не принимают участия в обсуждении ситуационных задач. Одним из путей решения этой проблемы может быть обучение на подготовительном отделении или на первом курсе академии умению максимально использовать все виды памяти и пути восприятия с учетом деления людей на визуалов, аудиалов, кинестетиков и дискретов. Как справедливо отмечают практически все педагоги, необходимы учебные пособия и специальные методики обучения, причем они не должны быть мультимедийными на первом этапе, а могут стать таковыми

позже, когда технология общения студент – преподаватель будет отработана в совершенстве.

Методология проведения практического занятия. Преподаватель всегда вооружен методическими рекомендациями по проведению занятия, где четко указано, что именно, в какой последовательности и как долго следует проводить тот или иной этап урока. Но с иностранными студентами это не всегда возможно. В силу ряда поведенческих особенностей таких студентов преподаватель должен применять особый подход к каждому студенту, а количество обучающихся в группе должно это позволять. Индивидуальный контакт значительно более эффективен, чем «усредненный». Попытки дисциплинировать студентов должны быть направлены на повышение мотивации к обучению, а не на «построение в одну шеренгу».

Применение «входящего» тестового контроля в патофизиологии может оказаться весьма спорным, учитывая указанные проблемы с домашней подготовкой, лучше вначале разобрать тему и даже несколько тестов. Нельзя не согласиться с профессором Н.А. Рыкало [4], которая акцентирует внимание на эффективности применения на занятии таблиц и схем, но хотелось бы, чтобы эти визуальные средства обучения были унифицированными и соответствовали таковым в других (в том числе европейских) университетах. Каждый раздел рассматриваемой темы должен заканчиваться кратким резюме, причем делать его может любой студент, но желательно – самый отстающий. Бесспорным является требование вести конспект занятий (помимо протокольной тетради) [5].

Лекции. Оценка эффективности лекции как метода обучения у студентов диаметрально противоположна. Очевидно, все зависит от лектора, от того, насколько правильно он определит основную задачу данной лекции (например, донести как можно больше конкретной информации или, напротив, установить со студентами контакт) и насколько четко ему удастся реализовать различные способы достижения цели [6]. Студентам международного факультета читают лекции только самые высококвалифицированные преподаватели, желательно профессора. Чем выше уровень квалификации лектора, тем глубже раскрывается тема и тем сложнее подача материала. Но результат

иногда приобретает обратный характер – у студента происходит углубление когнитивного диссонанса и он просто перестает слушать и записывать лекцию. Тут требуется настоящее искусство лектора – доступно преподнести сложные вопросы. Вполне понятна и обратная угроза – чрезмерное упрощение материала также может привести к потере интереса аудитории к лекции с предсказуемыми последствиями. Одним из путей решения данной проблемы является специальная методология подготовки лекции. В короткий промежуток времени лектор должен представить очень стройное, четко

структурированное изложение рассматриваемой темы с интересными клиническими примерами и задачами [7].

Таким образом, ключевая роль патофизиологии в доклинической стадии обучения студентов требует от нас ясного видения проблем, путей их решения, постоянного методологического усовершенствования. Украинские доктора всегда отличались высоким уровнем широкого клинического мышления, что достигается, в том числе, глубоким знанием патофизиологических процессов. Этого же следует добиваться и в работе с иностранными студентами.

Литература

1. *Махнева А.В.* Некоторые особенности преподавания стоматологии иностранным студентам / А.В. Махнева // Український стоматологічний альманах. – 2015. – № 2. – С. 73–76.
2. *Николаєва О.В.* Перспективні напрямки вдосконалення форм викладання патологічної фізіології / О.В. Николаєва, Н.А. Шутова // repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4764/1/03.doc
3. Преподавание патологической физиологии на современном этапе развития высшего медицинского образования / В.Н. Ельский, Л.П. Линчевская, С.В. Зяблицев и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 3, ч. 2 (59). – С. 263–265.
4. *Рикало Н.А.* Актуальні проблеми викладання патофізіології іноземним студентам та їх вирішення // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3. – С. 167–169.
5. *Сімеонова Н.К.* Проблеми англійського викладання патологічної фізіології / Н.К. Сімеонова, С.К. Олієвська // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 146.
6. *Дорожкин Ю.Н.* Проблемы социальной адаптации иностранных студентов // Ю.Н. Дорожкин, Л.Г. Мазитова // Социологические исследования. – 2007. – № 3. – С. 73–77.
7. *Барінов Е.Ф.* Психолого-педагогічні аспекти підвищення ефективності навчання студентів на практичних заняттях з гістології в медичному вузі / Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва, Л.І. Хламанова // Медична освіта. – 2010. – № 1. – С. 48–51.

О.Є. Худяков

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ У ВИЩОМУ МЕДИЧНОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ

Стаття присвячена методам підвищення ефективності навчання іноземних студентів у медичному ВНЗ. Відокремлені й детально розібрані найбільш важливі педагогічні проблеми викладання патофізіології та запропоновані можливі шляхи їх вирішення.

Ключові слова: викладання, іноземні студенти, патофізіологія.

O.S. Khudyakov

SPECIFIC FEATURES OF TEACHING PATHOPHYSIOLOGY FOR FOREIGN STUDENTS AT HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL SCHOOL

The article is devoted to different methods for improvement educational process in case of foreign students. The most important pedagogical problems are described and analyzed. The actual possible ways of solving these problems are proposed.

Key words: teaching, foreign students, pathophysiology.

Поступила 12.05.16

УДК [616-002.2:577.114.4]-085.273-07:616.15-076:612.112.3

А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко

Харьковский национальный медицинский университет

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ КАРАГИНЕНОВОМ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

В эксперименте на крысах показано, что при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением процесса в начальные сроки количество лейкоцитов в периферической крови больше, а в более отдаленные сроки – меньше. Усиление лейкоцитарной реакции в начальные сроки воспаления приводит к более эффективной элиминации карагинена и снижению хронизации воспаления, с чем связана сниженная потребность в лейкоцитах в период хронизации. Следовательно, использование глюкозаминилмурамилдипептида приводит к снижению хронизации воспаления.

Ключевые слова: *карагиненовое вторично хроническое воспаление, периферическая кровь, лейкоциты, глюкозаминилмурамилдипептид.*

Воспаление, как типовой патологический процесс, является основой более 70 % известных заболеваний человека, поэтому составляет центральную и актуальную проблему медицины на протяжении всей ее истории. Особое значение имеет проблема затяжного (подострого, первично и вторично хронического) воспаления, поскольку оно характеризуется несоответствием между эволюционно-биологической защитно-приспособительной сущностью воспалительной реакции и ее пользой для конкретного организма. В связи с этим воспаление является вредным для организма, особенно при чрезмерно выраженном повреждении. С хроническим воспалением связано большинство патологических явлений при хронических инфекциях, метаболических и других болезнях. В то же время лечение хронического воспаления является чрезвычайно сложной проблемой [1].

Вместе с тем, эмиграция лейкоцитов с лейкоцитарной инфильтрацией ткани является главным признаком воспаления, поскольку лейкоциты служат основными клетками-эффекторами этого процесса, и система крови в целом, обеспечивающая возникновение и поддержание инфильтрации, играет решающую роль в реализации воспаления [2].

Из этого следует, что профилактика и лечение хронического воспаления возможны путем стимуляции гемопоэза, увеличения продукции функционально активных лейкоцитов. Показан положительный эффект в этом отношении рекомбинантного человеческого Г-КСФ (нейпогена), а также натрия нуклеината [3, 4]. Существенный интерес в качестве перспективного средства для профилактики и лечения хронического воспаления представляет глюкозаминилмурамилдипептид, который обладает способностью воздействовать на все популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), но в первую очередь на моноцитарно-макрофагальное звено, дефект которого играет ключевую роль в патогенезе хронических инфекций. В этих клетках глюкозаминилмурамилдипептид усиливает поглощение и переваривание лизосомальных ферментов, цитотоксичность по отношению к вирусинфицированным клеткам, экспрессию HLA-DR-антигенов, синтез интерферона- γ , интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов и других цитокинов [5]. В то же время возможность применения глюкозаминилмурамилдипептида для профилактики хронического воспаления не изучалась.

© А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко, 2016

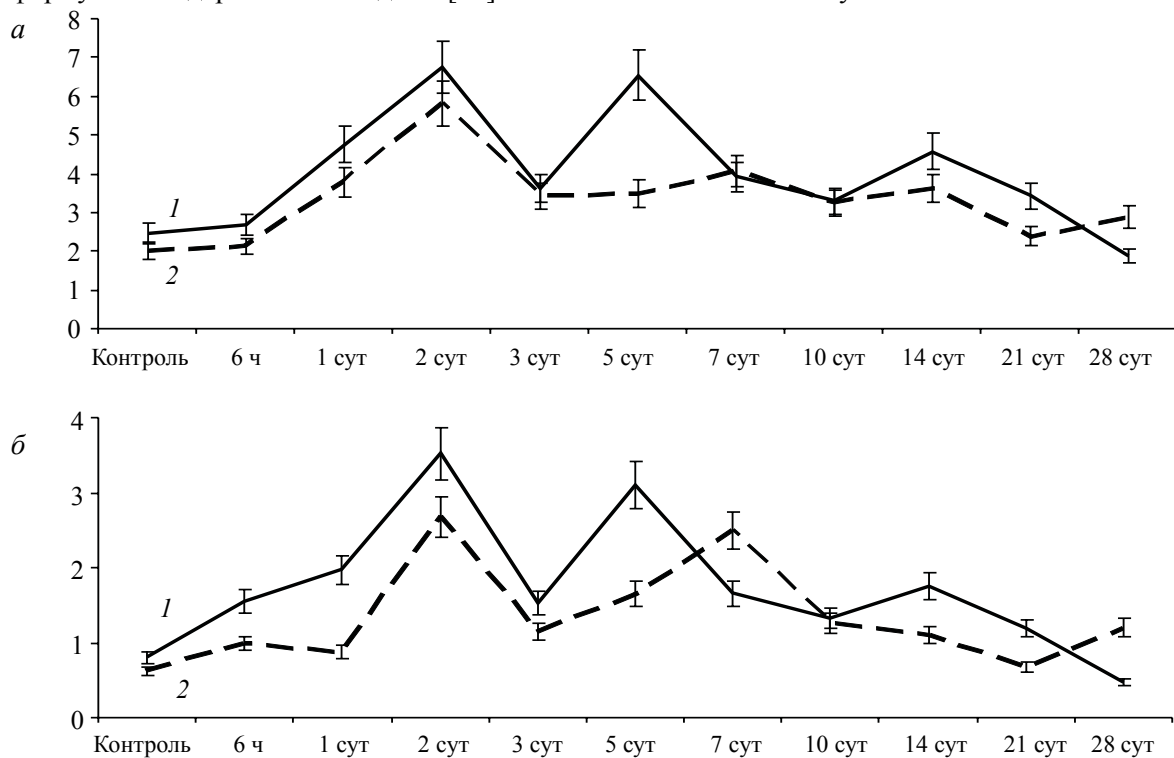
Целью исследования явилась оценка возможности влияния глюкозаминилмурамилдипептида на лейкоцитарную реакцию периферической крови при карагиненовом вторично хроническом воспалении в эксперименте.

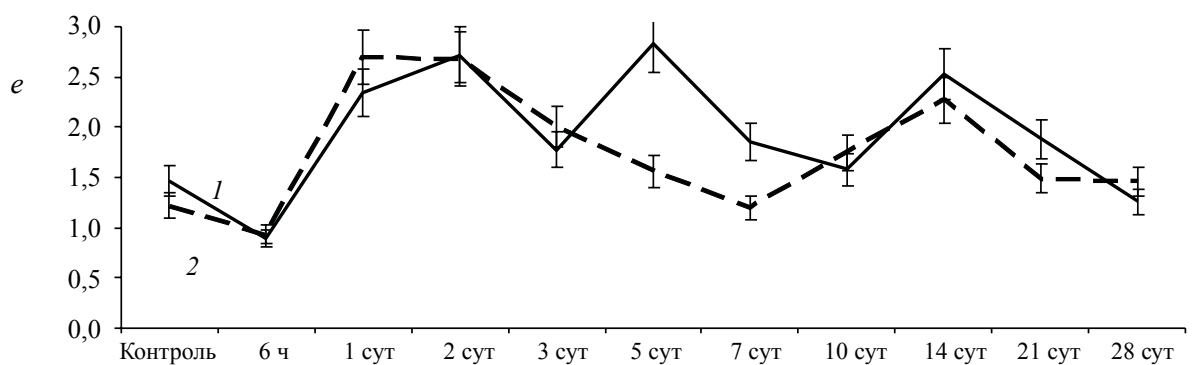
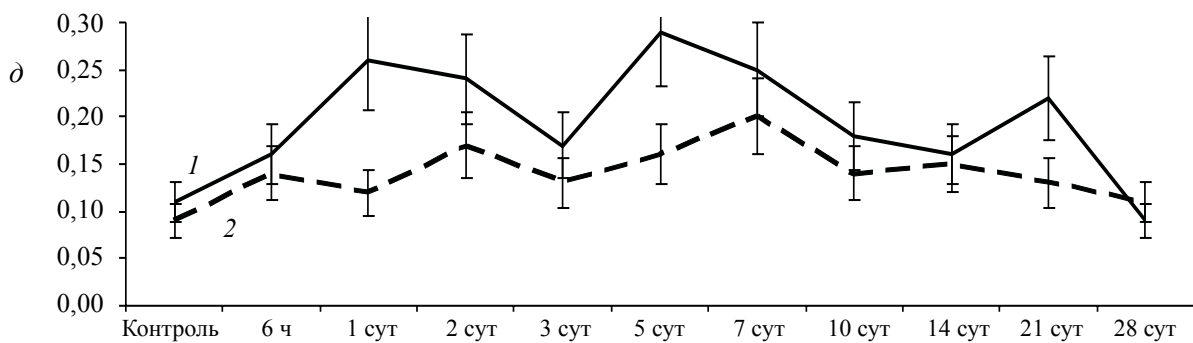
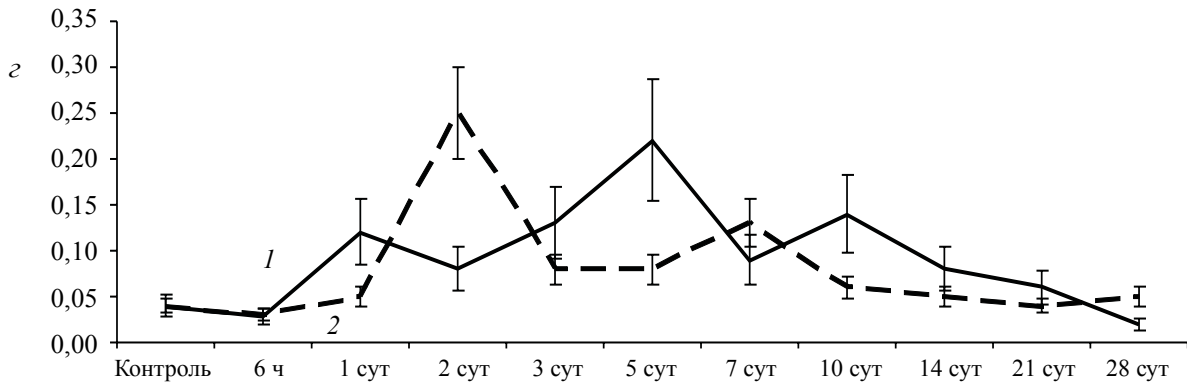
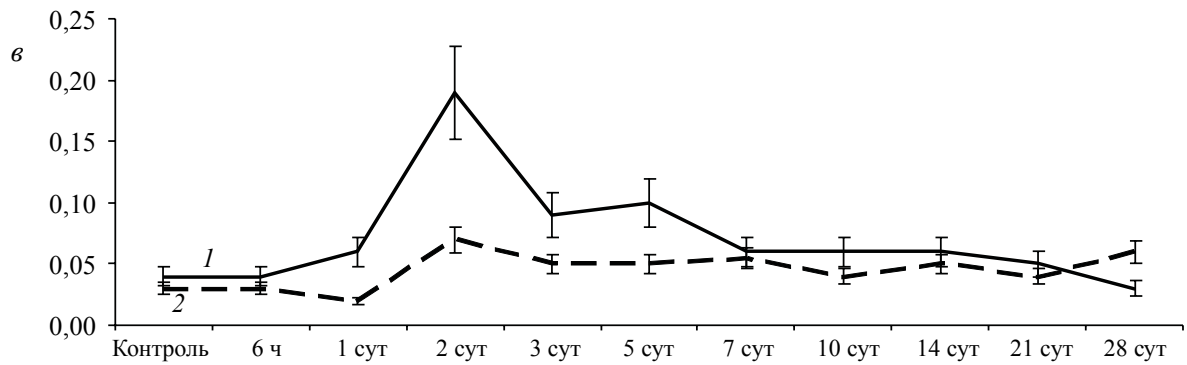
Материал и методы. Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой тела 180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали внутримышечным введением в область бедра 10 мг λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [6, 7]. Глюкозаминилмурамилдипептид вводили под кожу спины крысам в дозе 0,1 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно на протяжении всего эксперимента. Дозу для крыс определяли по константе биологической активности по формуле Рыболовлева [8, 9]. Контролем для естественного течения воспаления были интактные крысы, для воспаления на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида – крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления. Кровь забирали из хвостовой вены перед декапитацией. Лейкоцитарную реакцию крови изучали на основании определения общего количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы стандартными методами [10].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При естественном течении воспаления общее количество лейкоцитов в крови в динамике вторично хронического воспаления изменяется волнообразно: первая волна сопровождается достоверным повышением на 1-е – 2-е сутки; вторая – достоверным повышением на 5-е сутки; третья волна – достоверным повышением на 14-е сутки (рисунок).

В начале острого периода воспаления наиболее активно выходят в очаг циркулирующие в периферической крови лейкоциты. На 1-е – 2-е сутки интенсивность эмиграции снижается по сравнению с начальными сроками воспаления, кроме того, из костного мозга поступает больше лейкоцитов, образующихся вследствие активации кроветворения, так что для этого периода характерен лейкоцитоз. На 3-и сутки, по-видимому, устанавливается баланс между эмиграцией лейкоцитов и поступлением их из костного мозга. Второй пик лейкоцитоза на 5-е сутки, по-видимому, связан со снижением эмиграции, с одной стороны, с другой – с нарастанием гемопоэза в связи с развитием в это время гиперплазии костного мозга. Баланс между эмиграцией лейкоцитов и продукцией их в костном мозге устанавливается и на 7-е –





Общее количество лейкоцитов (*a*), содержание сегментоядерных нейтрофилов (*б*), палочкоядерных нейтрофилов (*в*), эозинофилов (*г*), моноцитов (*д*), лимфоцитов (*e*) в периферической крови в динамике карагиненового вторично хронического воспаления у крыс при естественном его течении (*1*) и на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида (*2*)

10-е сутки. Снижение содержания лейкоцитов на третий пик (14-е сутки) по сравнению с первыми двумя пиками, по-видимому, связано со снижением остроты процесса. Тенденция

к снижению количества лейкоцитов на 28-е сутки свидетельствует о повторном усилении эмиграции лейкоцитов в очаг, что указывает на хронизацию воспаления [2].

Таким образом, к 1-м суткам воспаления постепенно развивается лейкоцитоз, а в дальнейшем общее количество лейкоцитов изменяется волнообразно. Ко 2-м суткам наблюдается выраженный лейкоцитоз, что соответствует пику лейкоцитов. На 5-е, 7-е, 14-е сутки также наблюдается достоверное повышение общего количества лейкоцитов и сменяется восстановлением до исходного состояния на 21-е, 28-е сутки.

Лейкоцитоз на 1-е, 2-е сутки связан с активацией гемопоэза. Достоверное повышение на 5-е, 7-е сутки совпадает с периодом повторного усиления гемопоэза в связи с развитием гиперплазии костного мозга [11, 12]. Лейкоцитоз на 14-е сутки связан также с повторным усилением гемопоэза.

По сравнению с естественным течением воспаления общее количество лейкоцитов в крови при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида достоверно меньше на 5-е сутки в 1,87 раза ($p < 0,001$) и на 14-е сутки в 1,26 раза ($p < 0,05$), достоверно больше на 28-е сутки в 1,54 раза ($p < 0,05$), а в остальные сроки статистически не отличается при весьма сходной динамике.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида в отличие от естественного течения воспаления уменьшение общего количества лейкоцитов наблюдается на 5-е и 14-е сутки, что связано с усиленным выходом лейкоцитов в очаг воспаления. Вначале воспалительная реакция более выражена, чем при естественном течении воспаления, на 28-е сутки – меньше. Усиленное вовлечение лейкоцитов до 14-х суток, по-видимому, приводит к большей элиминации флогогена в этот период и снижению необходимости в лейкоцитах позже, в период хронизации воспаления, что свидетельствует об уменьшении хронизации, то есть о снижении глюкозаминилмурамилдипептидом хронизации воспаления.

При естественном течении воспаления на 6-й час обнаруживается нейтрофильный лейкоцитоз. Несмотря на интенсивную эмиграцию нейтрофилов в очаг, в этот период развивается нейтрофилез, который свидетельствует о преобладании поступления нейтрофилов из костного мозга в кровь над их эмиграцией из крови в очаг. Это, по-видимому, связано с усилением вымывания зрелых лейкоцитов из костномозгового постмитотического резервного пути, что обусловлено ускорением кровотока, в том числе в костном мозге, харак-

терным для воспаления. Это, в свою очередь, как и все системные проявления воспаления, вызывается воздействием цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α и др.), усиленно продуцируемых активированными лейкоцитами очага и периферической крови [2, 11]. На 2-е сутки нейтрофилия достигает максимума, что соответствует периоду выраженной активации гемопоэза и достоверному максимальному повышению общего количества лейкоцитов.

Как видно, выраженный нейтрофилез удерживается до 5-х суток, что, по-видимому, объясняется гиперплазией костного мозга [11]. На 28-е сутки наблюдается достоверная нейтропения, что свидетельствует о повторной усиленной эмиграции нейтрофилов в очаг и соответствует хронизации воспаления.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 1-е, 5-е и 14-е сутки свидетельствует об усиленном их выходе из периферической крови в очаг, по-видимому, в связи с усилением поступления их из костного мозга в кровь и с гиперплазией костного мозга. Достоверное повышение их количества на 28-е сутки, по-видимому, свидетельствует о менее выраженной эмиграции в очаг, менее выраженном гемопоэзе в этот период в связи со снижением хронического воспаления.

При естественном течении воспаления количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови колеблется волнообразно. Наблюдается тенденция к повышению их на 1-е сутки, а также максимально достоверное увеличение их на 2-е сутки, что совпадает с развитием лейкоцитоза, обусловленного активацией кроветворения.

Достоверное повышение количества палочкоядерных нейтрофилов сохраняется на 5-е сутки и совпадает с аналогичным изменением общего количества лейкоцитов и, по-видимому, связано с развитием гиперплазии костного мозга. На 7-е – 21-е сутки сохраняется тенденция к повышению количества палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с исходным состоянием, которая также соответствует колебаниям общего количества лейкоцитов и свидетельствует, с одной стороны, об активации лейкопоэза, с другой – об усилении выхода лейкоцитов в очаг, то есть о хронизации воспаления, которое продолжается до 28-х суток, когда наблюдается тенденция к снижению количества палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с исходным состоянием.

Содержание палочкоядерных нейтрофилов на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида на 2-е сутки в крови достоверно превышало их содержание в контроле в 2,33 раза ($p < 0,05$). В остальные сроки оно существенно не отличалось от такового в контроле и в предыдущие сроки исследования. Динамика количества палочкоядерных нейтрофилов в крови совпадает с динамикой содержания сегментоядерных нейтрофилов и общего количества лейкоцитов. По сравнению с естественным течением воспаления количество палочкоядерных нейтрофилов достоверно меньше на 2-е и 5-е сутки соответственно в 2,7 раза ($p < 0,05$) и в 2,0 раза ($p < 0,05$). Это совпадает с тенденциями в отличиях сегментоядерных нейтрофилов и также свидетельствует о том, что достоверное уменьшение содержания палочкоядерных нейтрофилов может быть связано со снижением их эмиграции в очаг и соответственно менее выраженным гемопоэзом в связи со снижением хронизации воспаления.

При естественном течении воспаления наблюдается тенденция к снижению содержания эозинофилов на 6-й час и 28-е сутки. Достоверное повышение их количества по сравнению с контролем наблюдается на 5-е и 10-е сутки, а в остальные сроки наблюдается тенденция к повышению их количества. Количество эозинофилов сходно с изменениями общего количества лейкоцитов и отражает преобладание эмиграции клеток над поступлением их из костного мозга в периферическую кровь сначала в связи с острым периодом воспаления, а затем с хронизацией процесса. При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида содержание эозинофилов достоверно повышается на 2-е, 3-и и 7-е сутки, когда обнаруживается выраженная эозинофилия, связанная с усилением гемопоэза в период вовлечения гранулоцитов, что соответствует периоду хронизации воспаления. По сравнению с естественным течением воспаления содержание эозинофилов достоверно понижается на 1-е сутки в 2,4 раза ($p < 0,001$) и достоверно повышается на 28-е сутки в 2,5 раза ($p < 0,05$). Это соответствует данным в этот период по общему количеству лейкоцитов, содержанию сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов и также свидетельствует о том, что применение глюкозаминилмурамилдипептида уменьшает хронизацию воспаления.

При естественном течении воспаления наблюдается достоверное увеличение количества моноцитов крови по сравнению с контролем на 1-е, 2-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки. Наблюдается тенденция к увеличению их количества на 6-й час, 3-и, 14-е и 21-е сутки и тенденция к снижению количества моноцитов на 28-е сутки в сравнении с исходным состоянием. Увеличение содержания моноцитов на 1-е – 2-е сутки связывают с усилением лейкопоэза, а также пиком моноцитарной инфильтрации очага в остром периоде воспаления; на 5-е – 10-е сутки в связи с гиперплазией костного мозга. Последующее изменение числа моноцитов в крови отражает хронизацию воспаления – повторную эмиграцию моноцитов и активацию лейкопоэза [13, 14].

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида содержание моноцитов в динамике воспаления достоверно отличается от контроля на 2-е, 5-е, 7-е и 14-е сутки. Это, по-видимому, связано с повторным усиленным выходом моноцитов в очаг в связи с хронизацией воспаления. По сравнению с естественным течением воспаления наблюдается достоверное снижение количества моноцитов на 1-е и 5-е сутки (соответственно в 2,17 раза, $p < 0,001$, и 1,8 раза, $p < 0,05$), что созвучно с динамикой общего количества лейкоцитов и содержанием гранулоцитов и свидетельствует о том, что применение глюкозаминилмурамилдипептида уменьшает хронизацию воспаления.

При естественном течении воспаления количество лимфоцитов в крови достоверно снижается по сравнению с контролем на 6-й час и достоверно повышается на 2-е, 5-е и 14-е сутки.

Как известно, изменение количества лимфоцитов в периферической крови в начальные сроки воспаления связано с их хомингом – миграцией в костный мозг и лимфоидные органы для инициации усиленного гемопоэза и иммунных реакций, колебания количества лимфоцитов в более поздние сроки свидетельствуют о повторном усилении эмиграции в очаг и активации лимфопоэза в связи с хронизацией воспаления [11].

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида количество лимфоцитов в крови на 6-й час воспаления имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем в 1,31 раза, а на 3-е и 5-е сутки – к повышению. На 1-е и 2-е сутки наблюдается достоверное повышение количества лимфо-

цитов по сравнению с контролем соответственно в 2,21 раза ($p < 0,001$) и 2,19 раза ($p < 0,01$). Кроме этого, содержание лимфоцитов на 1-е сутки достоверно превышает предыдущий срок, то есть 6 часов, в 2,9 раза, $p < 0,001$.

К 7-м суткам количество лимфоцитов приближается к исходному. К 10-м суткам наблюдается тенденция к повышению их количества в 1,43 раза. На 14-е сутки содержание лимфоцитов достоверно превышает их содержание в контроле в 1,86 раза ($p < 0,01$), на 21-е сутки достоверно снижается по сравнению с 14-ми сутками в 1,52 раза ($p < 0,01$), но все же продолжает наблюдаться тенденция к повышению как на 21-е, так и на 28-е сутки соответственно в 1,22 и 1,19 раза.

По сравнению с естественным течением воспаления количество лимфоцитов достоверно меньше при применении глюкозаминилмурамилдипептида на 5-е сутки в 1,81 раза ($p < 0,05$), в остальные сроки исследования

статистически не отличается от естественного течения воспаления. Эти данные по течению и направленности воспаления аналогичны таковым для моноцитов и свидетельствуют о том, что применение глюкозаминилмурамилдипептида снижает интенсивность хронизации воспаления.

Таким образом, как следует из показателей лейкоцитарной реакции периферической крови в динамике карагиненового вторично хронического воспаления, применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к снижению хронизации процесса, что свидетельствует о возможности использования препарата для профилактики хронического воспаления.

Перспектива дальнейших исследований состоит в усовершенствовании противовоспалительной, патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний.

Литература

1. Клименко Н.А. Роль воспаления в патологии / Н.А. Клименко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – № 2. – С. 20–21.
2. Клименко Н.А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков: ХНМУ, 2010. – 88 с.
3. Одинец Ю.В. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в комплексной терапии воспалительных заболеваний инфекционного генеза, не сопровождающихся нейтропенией / Ю.В. Одинец, Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко // Врачебная практика. – 2004. – № 5. – С. 32–42.
4. Шевченко А.Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови при вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината / А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 117–123.
5. Андропова Т.М. Теоретические проблемы использования иммуномодулятора ликопида в клинической практике / Т.М. Андропова, М.М. Чумакова // Терап. архив. – 2002. – № 1. – С. 70–72.
6. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 2. – С. 24–28.
7. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 9. – С. 249–253.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.
9. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал Акад. мед. наук СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
10. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 364 с.
11. Дыгай А.М. Воспаление и гемопоэз / А.М. Дыгай, Н.А. Клименко. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 275 с.
12. Дыгай А.М. Теория регуляции кроветворения / А.М. Дыгай // Бюл. Сибирской медицины. – 2004. – № 4. – С. 5–17.
13. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M.A. Ingersoll, A.M. Platt, S. Potteaux, G.J. Randolph // Trends Immunol. – 2011. – Vol. 32, № 10. – P. 470–477.

14. Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic Interventions / eds. S. Roy, D. Bagchi, S.P. Raychaudhuri. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 472 p.

О.М. Шевченко, В.О. Бібіченко

**ВИРАЖЕНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ РЕАКЦІЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗА УМОВИ
КАРАГІНЕНОВОГО ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ
ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ**

В експерименті на щурах показано, що при запаленні на тлі застосування глюкозамініл-мурамілдипептиду в порівнянні з природним перебігом процесу в початкові терміни кількість лейкоцитів у периферичній крові більша, у віддалені терміни – менша. Посилення лейкоцитарної реакції у початкові терміни запалення призводить до більш ефективної елімінації карагінену і зниження хронізації запалення, з чим пов'язана знижена потреба в лейкоцитах у період хронізації. Отже, використання глюкозамінілмурамілдипептиду призводить до зниження хронізації запалення.

Ключові слова: карагіненове вторинно хронічне запалення, периферична кров, лейкоцити, глюкозамінілмурамілдипептид.

A.N. Shevchenko, V.A. Bibichenko

**EXPRESSIVENESS LEUKOCYTE REACTION OF PERIPHERAL BLOOD AT KARAGENIN'S
SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT
WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDIPETID**

In an experiment on rats showed that in inflammation during treatment with glyukozaminil-muramildipeptid compared with the natural course of the process in the initial terms number of leukocytes in peripheral blood is more and in the remote terms their number is less. Increased leukocyte reaction in the initial periods of inflammation leads to more effective elimination of karaginen and to a reduction of chronic inflammation. Reducing demand in leukocytes during the chronicity are associated with it. Consequently, the use of glyukozaminilmuramildipeptid reduces chronic inflammation.

Key words: karaginen secondary chronic inflammation, peripheral blood, leukocytes, glyukozaminil-muramildipeptid.

Поступила 23.03.16

УДК 614.77:504.5:543.275.2:614.78/.79.

О.А. Шевченко, О.О. Кулагін

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України

ОЦІНКА ЗАБРУДНЕННЯ НАФТОПРОДУКТАМИ ЗЕМЕЛЬ РІЗНОГО ЦІЛЬОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ (НА ПРИКЛАДІ м. ДНІПРОПЕТРОВСЬКА)

Вивчали фактичне забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення в межах окремих функціональних зон міста. Масову частку нафтопродуктів у ґрунті визначали гравіметричним методом з екстракцією органічних речовин хлороформом. Визначення стабільності дизельного пального та бензину на 3-тю, 7-му, 14-ту, 30-ту та 60-ту добу проводили в лабораторному експерименті з використанням в якості ґрунтової моделі чорнозему малогумусного. Визначили, що вміст нафтопродуктів у всіх пробах природних або відновлених до природного стану ґрунтів різних функціональних зон міста становив < 20 мг/кг (не сягав чутливості методу). Зроблено висновок, що при вивченні і оцінці фактичного забруднення нафтопродуктами територій населених місць слід враховувати тип ґрунтів функціональних зон, а також значно більшу стабільність у ґрунті дизельного палива у порівнянні з бензином.

Ключові слова: ґрунт, нафтопродукти, забруднення міських земель.

Питання забруднення ґрунтів нафтопродуктами набуває все більшої актуальності. Особливу увагу дослідники приділяють місцевостям, де не ведеться видобуток нафти, але існує розвинена інфраструктура, де джерелом забруднення ґрунту нафтопродуктами можуть бути авто-, залізничний та повітряний транспорт, підприємства з переробки, транспортування та зберігання нафтопродуктів, автозаправні станції (АЗС) та інші об'єкти [1, 2]. Відомо, що при видобуванні, переробці, транспортуванні втрачається близько 2 % нафти і 2,6 % продуктів її переробки. При цьому в атмосферу потрапляє близько 65 % нафтових забруднень, у воду – більше 20 %, у ґрунти – до 15 % [3]. Лише при виконанні зливоналивних операцій із залізничних цистерн втрачається до 0,36–0,44 мг/м³, автомобільних – до 0,42–0,60 мг/м³ нафтопродуктів [4]. Великий внесок в забруднення вносять АЗС, на територіях яких вміст нафтопродуктів у ґрунті за деякими оцінками досягає 10014,6 мг/кг [6] при ОДК 200 мг/кг (Наказ від 27.10.97 р. № 171 «Про затвердження «Методики визначення розмірів шкоди, зумовленої забрудненням і засміченням земельних ресурсів через порушення природоохоронного законодавства»). Але найбільший внесок в забруднення міських територій

нафтопродуктами робить автотранспорт, на рух якого витрачається лише 15 % палива, а 85 % різними шляхами потрапляє в навколишнє середовище [5].

В найкрупніших містах України, до яких відноситься і Дніпропетровськ (994 тис. мешканців станом на 01.01.15), історично сформувалась складна структура функціональних зон із землями різного цільового призначення, де забруднення нафтопродуктами має свої особливості, зумовлені кількістю, інтенсивністю та розташуванням джерел їх надходження в ґрунт. Шкода від такого забруднення також може бути різною в залежності від типу використання земель (для житлового будівництва, промислових об'єктів, рекреаційного використання та ін.).

У зв'язку зі сказаним метою дослідження було встановлення фактичного забруднення нафтопродуктами ґрунту різних функціональних зон м. Дніпропетровська та визначення в лабораторному експерименті стабільності найбільш поширених видів автомобільного палива.

Матеріал і методи. Робота проводилась в два етапи. На I етапі вивчали фактичне забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення в межах окремих функціональних зон міста. Відбір проб про-

© О.А. Шевченко, О.О. Кулагін, 2016

водили відповідно до вимог ДСТУ ISO 10381-1:2004 «Якість ґрунту. Відбирання проб. Частина 1. Настанови щодо складання програм відбирання проб»; підготовку проб – відповідно до вимог ГОСТ 17.4.4.02–83 «Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа». Проби ґрунту у серпні-вересні 2014 р. відбиралися із глибини 0–15 см «конвертом» з майданчиків розмірами 5,0×5,0 м. Відібрані точкові проби перемішували та формували середню пробу масою 1 кг, яку розміщали в поліетиленовий пакет з відповідним маркуванням номеру, місця і часу відбору. Для досягнення єдиних погодних умов в межах місцевого клімату проби відбирали за короткий проміжок часу. При відборі проб свідомо уникали ділянок з технологічними проливами нафтопродуктів (трамвайні колії). Відібрані проби висушували, розминали у ступці та просіювали через сито з діам. отворів 1 мм. Масову частку нафтопродуктів у ґрунті визначали гравіметричним методом [7], що базується на екстракції органічних речовин із наважки ґрунту хлороформом, видаленні хлороформу, розчиненні залишку в гексані, відділенні полярних сполук на колонці з оксидом алюмінію, видаленні гексану та гравіметричному вимірюванні маси залишку.

На ділянках відбору проб ґрунту, розташованих уздовж узбіччя автомобільних доріг, розраховували також транспортне навантаження. При розрахунку інтенсивності транспортного потоку враховували кількість транспортних засобів, які проїждять за 1 годину. Рахували транспорт о 8.00, 12.00, 18.00 та 22.00. В експерименті враховували середнє значення транспортного навантаження за годину.

На II етапі проводили лабораторний експеримент з визначення стабільності автомобільного палива у ґрунті з використанням дизельного палива згідно ДСТУ 4840:2007 «Паливо дизельне. Підвищеної якості» та бензин А-92 згідно ДСТУ 4839:2007 «Бензини автомобільні. Підвищеної якості», виробництва ООО ПТФ «Авіас».

В пластмасові стакани місткістю 500 мл вносили по 100 г чорнозему типового, малогумусного на лесі. Ретельно перемішували та додавали по 1,0; 5,0 та 10,0 г кожного палива у трьох паралелях. Визначення нафтопродуктів у ґрунті проводили на 3-тю, 7-му, 14-ту, 30-ту та 60-ту добу за допомогою гравіметричного методу.

Отримані цифрові дані статистично обробили. Довірчий інтервал склав 25–75

Результати та їх обговорення. При оцінці фактичного забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення було відібрано проби ґрунту в землях промислового призначення: нафтобаза «Нефтек»; ВАТ завод «Дніпропрес»; завод «Інтерпайп». Усі проби було відібрано на прилеглих територіях за огороженою підприємств. У землях житлового призначення проби було відібрано: на прибудинкових територіях житлових будинків № 4, 6, 10 по проспекту Героїв, 6; по вул. Робочій протягом 300 м вздовж узбіччя, на відстані 0,5 м від дороги з транспортним навантаженням 1500 од/год.; по проспекту Карла Маркса протягом 350 м вздовж узбіччя на відстані 1,5 м від дороги з транспортним навантаженням 2000 од/год. У землях рекреаційного призначення відбір проб проводився: на парковій алеї вздовж узбіччя проїжджої частини по вул. Маршала Малиновського протягом 300 м на відстані 1 м від дороги з транспортним навантаженням 2200 од/год; на території пляжу ж/м «Фрунзенський» на відстані 50 м від АЗС і автодороги з транспортним навантаженням 3000 од/год. Усього було відібрано 220 проб.

Як показали результати лабораторних досліджень, у всіх без винятку пробах ґрунту вміст нафтопродуктів був нижчим за чутливість методу – 20,0 мг/кг.

Таким чином, всупереч традиційній думці про стале забруднення нафтопродуктами ґрунтів великих промислових міст, отримані дані демонструють необхідність диференційованого підходу до такої оцінки з урахуванням типу ґрунтів міських територій, а саме природних або відновлених до природного стану ґрунтів (міські сквери, парки, зелені частини бульварів та придорожніх територій); штучних насипних ґрунтів промислових територій; твердого покриття проїжджаних частин та пішохідних зон. Отже, ділянки природних або відновлених до природного стану ґрунтів у межах досліджених житлових, рекреаційних та промислових (навіть поблизу нафтових підприємств) територій не містять нафтопродуктів у кількостях, які б свідчили про їх небезпечне забруднення, а вміст нафтопродуктів складає < 0,1 ОДК.

Для з'ясування можливих причин незначної кількості нафтопродуктів у ґрунтах ділянок, що межують з інтенсивними транспортними магістралями, нами проведений ла-

бораторний експеримент з вивчення стабільності окремих видів моторного пального в ґрунті.

Встановлено, що значне зниження концентрацій бензину А-92 відбувається вже на 3-тю добу: $(0,1 \pm 0,057)$, $(0,1 \pm 0,057)$ та $(0,833 \pm 0,484)$ г/100 г при внесеній кількості 1,0; 5,0 та 10,0 г/100 г ґрунту відповідно. Вже починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту при концентрації А-92 1 г/100 г його вміст був нижче чутливості методу (0,02 г/кг). За весь період експерименту при концентрації бензину 5 г/100 г його вміст коливався в межах 0,1–0,033 г/100 г, а при концентрації 10 г/100 г – 0,46–0,70 г/100 г.

На відміну від бензину дизельне пальне значно довше затримувалось в ґрунті. На 3-тю добу експерименту концентрації дизельного пального становили $(0,633 \pm 0,033)$, $(3,566 \pm 0,176)$ та $(6,666 \pm 0,448)$ г/100 г при внесенні 1,0; 5,0 та 10,0 г/100 г відповідно. Починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту – в межах $(0,633 \pm 0,546)$; $(2,833 \pm 0,066)$ та $(5,366 \pm 0,788)$ г/100 г при внесенні 1,0; 5,0 та 10,0 г/100 г відповідно.

Більш наочно динаміка залишкових кількостей бензину та дизельного пального у ґрунті відображена у таблиці.

Залишок нафтопродуктів порівняно з початковою концентрацією, %

Види нафтопродуктів та концентрація	Доба				
	3-тя	7-ма	14-та	30-та	60-та
А-92/ 1 г	10	0	0	0	0
А-92/ 5 г	2	2	2	2	2
А-92/ 10 г	8	7	6	6	4,6
ДП/ 1 г	60	60	60	57	54
ДП/ 5 г	70	60	58	56	46
ДП/ 10 г	66	59	57	56	53

Отримані дані дозволяють припустити, що в населених пунктах найбільш поширений у використанні тип нафтопродуктів – автомобільний бензин, при потраплянні в ґрунт він досить швидко видаляється з нього, вірогідно,

за рахунок випаровування. Більш стійким виявилось дизельне пальне, але й у цьому випадку починаючи з 30-ї доби експерименту його залишок становив близько 50 % від внесеної кількості.

Висновки

1. При оцінці фактичного забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення на прикладі м. Дніпропетровська встановлено, що їх концентрація у поверхневому шарі ґрунту знаходиться в межах, нижчих за чутливість методу ($< 0,02$ г/кг). Це обумовлює необхідність диференційованого підходу до вивчення і оцінки забруднення нафтопродуктами з урахуванням типу ґрунтів міських територій, а саме природних або відновлених до природного стану ґрунтів (міські сквери, парки, зелені частини бульварів та придорожніх територій); штучних насипних ґрунтів промислових територій; твердого покриття проїжджих частин і пішохідних зон; ґрунтів в місцях технологічних або аварійних втрат.

2. Результати лабораторного експерименту з вивчення стабільності нафтопродуктів у ґрунті свідчать, що дизельне пальне є більш стабільним у порівнянні з бензином: вміст дизельного пального на 60-ту добу експе-

рименту знаходився в межах 50 % від початкової концентрації на відміну від бензину А-92, максимальний вміст якого на 60-ту добу експерименту становив лише 4,6 % від внесеної кількості.

Література

1. Моніторинг надзвичайних ситуацій / Ю.О. Абрамов, Є.М. Грінченко, О.Ю. Кірочкін та ін. – Харків: АЦЗУ, 2005. – 530 с.
2. *Obayori O.S.* Microbial population changes in tropical agricultural soil experimentally contaminated with crude petroleum / O.S. Obayori, M.O. Ilori, S.A. Adebuseye et al. // African J. Biotechnol. – 2008. – № 4 (24). – P. 4512–4520.
3. *Тимків Д.Ф.* Аналіз математичної моделі розповсюдження викидів з резервуарів у атмосферу / Д.Ф. Тимків, Р.Г. Онацко, М.А. Наследнікова // Математичні машини і системи. – 2009 – № 2. – С. 117–121.

4. Бойченко С.В. Рациональное використання вуглеводневих палив / С.В. Бойченко. – К.: НАУ, 2001. – 216 с.

5. Архіпова Г.І. Аналіз впливу відпрацьованих автомобільних газів на стан атмосферного повітря в густонаселених районах / Г.І. Архіпова, І.С. Ткачук, Є.І. Глушков // Вісник НАУ. – 2009. – № 1. – С. 78–83.

6. Франчук Г.М. Оцінювання забруднення ґрунтів нафтопродуктами внаслідок діяльності автозаправних станцій / Г.М. Франчук, М.М. Радомська // Вісник НАУ. – 2009. – № 1 – С. 46–49.

7. МВВ № 081/12-0116-03. Ґрунти. Методика виконання вимірювань масової частки нафтопродуктів гравіметричним методом. Міністерство охорони навколишнього середовища України. – К., 2003. – 11 с.

О.А. Шевченко, О.О. Кулагин

ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ НЕФТЕПРОДУКТАМИ ЗЕМЕЛЬ РАЗНОГО ЦЕЛЕВОГО НАЗНАЧЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ г. ДНЕПРОПЕТРОВСК)

Изучали фактическое загрязнение нефтепродуктами земель разного целевого назначения в пределах отдельных функциональных зон города. Массовую долю нефтепродуктов в почве определяли гравиметрическим методом с экстракцией органических веществ хлороформом. Определение стабильности дизельного топлива и бензина на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки проводили в лабораторном эксперименте с использованием в качестве почвенной модели чернозема малогумусного. Установили, что содержание нефтепродуктов во всех пробах природных или восстановленных к природному состоянию почв разных функциональных зон города составляло < 20 мг/кг (не достигало чувствительности метода). Сделан вывод, что при изучении и оценке фактического загрязнения нефтепродуктами территорий населенных мест следует учитывать тип почв функциональных зон, а также значительно большую стабильность в почве дизельного топлива по сравнению с бензином.

Ключевые слова: почва, нефтепродукты, загрязнение городских земель.

О.А. Shevchenko, O.O. Kulahin

ASSESSMENT OF CONTAMINATION OF THE TARGET PURPOSE GROUNDS WITH OIL PRODUCTS (BY THE EXAMPLE OF DNIPROPETROVS'K)

Actual contamination of the grounds of target purpose with OP in the limits of separate zones of the city was studied. Mass portion of OP in the ground was defined by gravimetric method with extraction of organic substances with chloroform. Defining of diesel fuel and gasoline on the day 3, 7, 14, 30 and 60 was carried out in laboratory experiment using low humus black earth as a model. It has been defined that content of products in all samples of natural grounds or grounds restored to natural state in the zones of the city made up < 20 mg/kg (did not reach sensitivity of the method). While studying and assessing actual contamination of the territories of residential areas with OP, type of grounds of functional zones and significantly more stability of diesel fuel in the ground as compared with gasoline should be considered.

Key words: ground, oil products, contamination of city areas.

Поступила 06.05.16

УДК 544.725.2:543.395:616-099-092.9

*М.Г. Щербань, В.І. Жуков, О.В. Ніколаєва, М.О. Кучерявченко,
О.Ю. Литвиненко*

Харківський національний медичний університет

ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ МАРКИ Л-303 НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН МЕМБРАН В УМОВАХ ПІДГОСТРОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Вивчено метаболічний стан клітинних мембран гепатоцитів в умовах підгострої субтоксичної дії на організм теплокровних тварин лапроксиду Л-303 в дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀. Встановлено, що лапроксид Л-303 в дозі 1/100 ДЛ₅₀ активує окислювально-відновлювальні процеси в гепатоцитах, які супроводжуються генерацією активних форм кисню в мітохондріальному дихальному електронно-транспортному ланцюгу переносу електронів і протонів, що може супроводжуватися підвищенням вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів. У значно більшій дозі (1/10 ДЛ₅₀) лапроксид пригнічував біоенергетичні, синтетичні процеси і знешкоджував чужорідні хімічні сполуки. Комплексна оцінка структурно-метаболічного стану плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран свідчить про розвиток мембранної патології, яка супроводжується багаточисельними порушеннями метаболічних процесів і розвитком гіпоксичних станів, що лежать в основі структурних клітинних розладів. В дозі 1/1000 ДЛ₅₀ лапроксид Л-303 не впливає на структурно-функціональний стан плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран.

Ключові слова: *ксенобіотики, клітинні мембрани, гепатоцити.*

На сучасному етапі кризового стану біосфери виник значний розрив між реальною здатністю цивілізації створювати новий хімічний потенціал і обмеженими можливостями у вирішенні проблеми охорони навколишнього середовища. Аналіз сучасного стану забруднення навколишнього середовища свідчить про те, що сформувалася критична ситуація, при якій безконтрольне використання хімічних сполук і їх комплексів може мати невинуваті наслідки для здоров'я населення [1]. Багаточисельні дослідження свідчать про зростання екологічно-обумовлених захворювань і патологічних станів [1, 2]. Це в повній мірі може бути віднесено і до епоксидвмістних простих поліефірів, які мають назву лапроксиди. По своїй хімічній структурі дані синтетичні сполуки мають простий ефірний зв'язок, гідрофільні групи і гідрофобні радикали, що забезпечує їм властивості поверхнево-активних речовин (ПАР).

Необхідно відмітити, що виробництво простих поліефірів є різноманітним за асортиментом. З кожним роком з'являються нові марки поліефірів з регламентованими фі-

зико-хімічними властивостями. Це надлегкі термо-, кислото- і лугостійкі поліуретани, пластмаси, епоксидні смоли, лаки, емалі та ін. За масштабами застосування і об'єму світового виробництва прості поліефіри займають друге місце після детергентів [1–4]. Вони використовуються в нафтодобувній, нафтопереробній, гірничодобувній, машинобудівній, електрохімічній промисловості в якості як кінцевих, так і проміжних продуктів для отримання багаточисельних виробів, засобів і продуктів, у тому числі і ПАР.

Метою дослідження було вивчення впливу лапроксиду марки Л-303 в дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀ на метаболічний стан клітинних мембран в умовах підгострої субтоксичної дії на організм теплокровних тварин.

Матеріал і методи. Вибір лапроксиду марки Л-303 було обґрунтовано великими обсягами виробництва, широким контактом з населенням та відсутністю прогностичної оцінки потенційної безпеки для теплокровних тварин. Даний простий поліефір представляє собою тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу (Л-303), молекулярної маси 300. По

© М.Г. Щербань, В.І. Жуков, О.В. Ніколаєва та ін., 2016

агрегатному стану це в'язка, прозора рідина, добре розчинна в ефірі, спиртах, толуолі, бензолі. У воді утворює стійку емульсію. За параметрами гострої токсичності Л-303 відноситься до малотоксичних сполук, яким притаманні слабкі кумулятивні властивості. Середньолетальна доза (ДЛ₅₀) для білих щурів і мишей була встановлена відповідно на рівнях 5,75 і 5,63 г/кг маси тварин.

Програма дослідження передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту на статевозрілих білих щурах популяції Вістар масою 190–200 г, тривалістю 45 діб. Тварини щоденно вранці натщесерце пероральним шляхом за допомогою металевого зонда отримували водні розчини лапроксиду із розрахунку 1/10, 1/100 і 1/1000 ДЛ₅₀. Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. В кожній групі налічувалось по 10 тварин. Всі етапи наукового експерименту виконувалися відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Відповідно до мети і завдань дослідження в плазматичних мембранах гепатоцитів вивчалася активність ферментів 5'-нуклеотидази, Na⁺-, K⁺-АТФази, лужної фосфатази (ЛФ); в мітохондріальних мембранах визначалася активність моноамінооксидази (МАО), сукцинатдегідрогенази (СДГ) і цитохромоксидази (ЦХО); в мікросомальних мембранах ендоплазматичного ретикулулу визначалася активність глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Фази), НАД•Н-дегідрогенази, Ca²⁺-АТФази і Mg²⁺-АТФази [5–8].

5'-нуклеотидаза здійснює гідроліз АМФ з утворенням неорганічного фосфату, який визначали колориметричним методом при довжині хвилі 680 нм по Фіске–Суббароу. Na⁺-, K⁺-АТФаза активність визначалася як різниця значення активності в середовищі з оубаїном і без нього. Для виявлення неорганічного фосфату забарвлювали середовище в синій колір по Фіске–Суббароу. Активність ЛФ визначали по кількості вивільненого п-нітрофенолу при розщепленні п-нітрофенілфосфату на ортофосфат і п-нітрофенол, який визначали фотометричним методом у лужному середовищі при λ = 405 нм. В основі методу визначення активності МАО лежить зміна кількості

утвореного альдегіду при ферментативному дезамінуванні п-нітрофенілетиламіну [5]. Для визначення ЦХО використовували спектрофотометричний метод і реакцію окислення N-диметилпарафенілдіаміну. СДГ зв'язана з внутрішньою мембраною мітохондрій і представляє собою флавопротеїд, визначення якого проводилось спектрофотометричним методом. Глюкозо-6-фосфатаза мікросомальної фракції ендоплазматичного ретикулулу гідролізує Г-6-фосфат на глюкозу і неорганічний фосфат. Принцип методу визначення активності даного ферменту заснований на кількості вивільненого в результаті гідролізу неорганічного фосфату. Активність НАД•Н-дегідрогенази визначали спектрофотометричним методом по зміні оптичної щільності при λ = 340 нм, характерній для відновленого НАД•Н [5, 6].

Ca²⁺-, Mg²⁺-залежні АТФази здійснюють гідроліз АТФ при активному транспорті іонів Ca²⁺ і Mg²⁺ в саркоплазматичному ретикулулі. В основі методу лежить визначення Нф, який вивільняється при гідролізі АТФ ферментом. Неорганічний фосфат з молібденовою кислотою утворює комплексне сполучення, яке легко відновлюється у синій колір. Спектрофотометрування здійснювали при λ = 680 нм проти проби, що не вмішувала білок [5, 6].

При виділенні плазматичних мітохондріальних і мікросомальних мембран використовували загальноприйняті методи – гомогенізацію наважки печінки, диференціальне і градієнтне центрифугування гомогенатів [5, 6].

Отримані результати статистично обробили з використанням критерію Стьюдента–Фішера.

Результати. Результати дослідження плазматичних мембран гепатоцитів щурів, що піддавалися токсифікації в підгострому експерименті, виявили значні динамічні зміни в активності маркерних ферментів 5'-нуклеотидази, Na⁺-, K⁺-АТФази і лужної фосфатази (таблиця).

Так, доза 1/100 ДЛ₅₀ підвищувала активність 5'-нуклеотидази, Na⁺-, K⁺-АТФази і ЛФ відповідно на 24,76; 22,60 та 30,56 %. Проте токсифікація тварин 1/10 ДЛ₅₀ приводила до зниження активності 5'-нуклеотидази, Na⁺-, K⁺-АТФази і ЛФ відповідно на 53,73; 55,81 та 42,80 %. Ці дані свідчать, що лапроксид Л-303 в дозі 1/100 ДЛ₅₀ активує метаболічні процеси в плазматичних мембранах гепатоцитів, які можуть бути поєднані з підви-

Показники структурно-метаболического стану гепатоцитів
в умовах підгострої токсифікації щурів на 45-ту добу експерименту

Показник	Група, ДЛ ₅₀ М±m			
	контроль	1/10	1/100	1/1000
5'-нуклеотидаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	135,7±12,4	62,8±5,3*	169,3±8,8*	142,3±10,08
Na ⁺ -, K ⁺ -АТФаза, нмоль Р / мг білка·1 хв	128,3±6,5	56,7±4,9*	157,3±9,4*	132,6±8,7
Лужна фосфатаза, нмоль п-нітрофенолу / мг білка·1 хв	74,6±5,3	43,2±3,8*	97,4±5,6*	79,5±6,2
Моноамінооксидаза, нмоль NH ₃ / мг білка·1 хв	28,5±2,8	15,2±1,3*	68,5±4,7*	31,7±2,5
ЦХО, нмоль окисленого N, N-ДФДА / мг білка·1 хв	437,4±21,7	210,6±9,5*	486,2±23,5*	442,8±20,6
СДГ, нмоль окисленого сукцинату / мг білка·1 хв	46,2±4,5	20,3±1,6*	61,8±4,7*	47,5±3,3
Г-6-фосфатаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	97,4±6,3	35,7±2,8*	127,3±8,2*	93,8±5,6
НАДН·Н-дегідрогеназа, мкмоль НАДН / мг білка·1 год	22,5±3,1	10,9±1,2*	33,6±2,5*	23,7±2,4
Ca ²⁺ -АТФаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	152,6±11,7	174,8±7,5*	183,7±9,3*	150,3±12,2
Mg ²⁺ -АТФаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	148,3±13,5	148,3±13,5	178,6±8,5*	146,7±9,13

Примітка. * p<0,05.

шенням транспортної і рецепторної функції. За таких умов слід очікувати, що ксенобіотик в дозі 1/100 ДЛ₅₀ при підгострій токсифікації здатний прискорювати і внутрішньоклітинний метаболізм.

Оцінка структурно-метаболического стану мітохондріальних мембран виявила підвищення активності моноамінооксидази під впливом 1/100 ДЛ₅₀ на 140,35 %, цитохром-оксидази на 11,15 % і сукцинатдегідрогенази на 33,76 %. Ці дані свідчать, що лапроксид Л-303 у дозі 1/100 ДЛ₅₀ значно прискорює процеси дезамінування біогенних моноамінів (серотоніну, гістаміну, адреналіну, норадреналіну та ін.), окиснення сукцинату до фумарату, транспорт електронів та окислювальне фосфорилування в дихальному ланцюзі.

Аналіз оціночних показників мембран мікросом ендоплазматичного ретикулу гепатоцитів виявив підвищення активності глюкозо-6-фосфатази на 30,69 %, НАД·Н-дегідрогенази на 49,33 %, Ca²⁺-, Mg²⁺-залежної АТФази відповідно на 20,38 і 20,43 % у тварин, токсифікованих 1/100 ДЛ₅₀. Результати показують, що у цій дозі лапроксид активує синтетичні процеси знешкодження неполярних токсичних речовин. Поряд з тим, необхідно відмітити, що активація механізмів знешкодження ксенобіотиків у монооксигеназній системі мікросом може бути поєднана з утворенням більш токсичних і небезпечних метаболітів, здатних потенціювати розвиток віддалених наслідків мутагенезу, канцерогенезу, атерогенезу та ін.

В дозі 1/10 ДЛ₅₀ лапроксид Л-303 пригнічував активність Г-6-Фази у мікротомах гепа-

тоцитів на 63,35 %, НАД·Н-дегідрогенази на 51,56 %, Ca²⁺-, Mg²⁺-АТФази відповідно на 50,99 і 45,22 %, що свідчило про зниження анаболічної і детоксикаційної функції печінки.

В дозі 1/1000 ДЛ₅₀ лапроксид не впливав на структурно-метаболический стан плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран гепатоцитів, що дозволяє вважати дану дозу як недіючу в підгострому токсикологічному експерименті.

Обговорення результатів. Тривала субтоксична дія лапроксиду Л-303 в дозі 1/10 ДЛ₅₀ значно пригнічувала активність цитоплазматичних мембран гепатоцитів, що може вказувати на структурно-метаболическі розлади та порушення фізико-хімічних властивостей цих складних надмолекулярних структур. Аналіз літературних джерел показує, що дисфункція плазматичних мембран тісно пов'язана з формуванням багаточисельних порушень обміну речовин і енергії, в тому числі з розвитку можливих віддалених наслідків токсичної дії ксенобіотиків [1–4].

Ксенобіотик у меншій дозі активує біоенергетичні процеси, які можуть бути поєднані з підвищенням синтезу АТФ, необхідного для відновлювальних процесів. Дослідження структурно-метаболического стану мітохондріальних мембран гепатоцитів в умовах токсифікації організму 1/100 ДЛ₅₀ дають змогу судити про значну напругу захисно-протосувальних механізмів, що спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму. Лапроксид Л-303 в дозі 1/10 ДЛ₅₀ пригнічував активність мітохондріальних мембран по закінченні підгострої токсифікації,

що знайшло віддзеркалення у зниженні активності MAO, ЦХО та мембраноз'язаного ферменту СДГ. Така динаміка активності мітохондріальних ферментів під впливом 1/10 ДЛ₅₀ вказує на пригнічення у даній дозі процесів окислювального дезамінування і біоенергетичного гомеостазу, що може розцінюватися як зрив захисно-приспосувальних механізмів і адаптації в умовах тривалої субтоксичної дії ксенобіотика.

Висновки

1. Лапроксид Л-303 у дозі 1/100 ДЛ₅₀ активує окислювально-відновлювальні процеси в гепатоцитах, які супроводжуються генерацією активних форм кисню в мітохондріальному дихальному електронно-транспортному ланцюгу переносу електронів і протонів, що може супроводжуватися підвищенням вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів.

2. У значно більшій дозі – 1/10 ДЛ₅₀ – лапроксид пригнічував біоенергетичні, синте-

тичні процеси і знешкодження чужорідних хімічних сполук.

3. В дозі 1/1000 ДЛ₅₀ лапроксид Л-303 не впливає на структурно-функціональний стан плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран.

4. Комплексна оцінка структурно-метаболічного стану плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран свідчить про розвиток мембранної патології, яка супроводжується багаточисельними порушеннями метаболічних процесів і розвитком гіпоксичних станів, що лежать в основі структурних клітинних розладів.

Перспективність дослідження. Відомо, що ПАР здатні при тривалому надходженні до організму, навіть у незначних субтоксичних дозах, моделювати радіобіологічні ефекти, пригнічувати систему антирадикального і антиперекисного захисту, формувати імунологічну недостатність, що є причиною подальшого вивчення впливу цих речовин.

Література

1. Биохимические аспекты экологической патологии, связанной с химическим загрязнением поверхностных источников водоснабжения / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.К. Резуненко. – Харьков: Раритеты Украины, 2011. – 176 с.

2. Щербань Н.Г. Оценка рисков здоровья населения от опасных отходов (биохимические аспекты) / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов. – Харьков: Апостроф, 2010. – 156 с.

3. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, В.А. Капустник. – Харьков: Раритеты Украины, 2012. – 120 с.

4. Регіональна система організації оздоровлення населення на рекреаційних водоймах / М.Г. Щербань, В.В. М'ясоедов, В.А. Капустник та ін. – Харків: ХНМУ, 2014. – 212 с.

5. Рибальченко В.К. Структура й функції мембран / В.К. Рибальченко, М.М. Коганов. – К.: Вища шк., 1988. – 312 с.

6. Современные методы в биохимии / под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 371 с.

Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, О.В. Николаева, М.А. Кучерявченко, Е.Ю. Литвиненко

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Изучено метаболическое состояние клеточных мембран гепатоцитов в условиях подострого субтоксического действия на организм теплокровных животных лапроксида Л-303 в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀. Установлено, что лапроксид Л-303 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ активизирует окислительно-восстановительные процессы в гепатоцитах, которые сопровождаются генерацией активных форм кислорода в митохондриальной дыхательной электронно-транспортной цепи переноса электронов и протонов, что может сопровождаться усилением свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов. В значительно большей дозе – 1/10 ДЛ₅₀ – лапроксид угнетает биоэнергетические, синтетические процессы и обезвреживание чужеродных химических соединений. Комплексная оценка структурно-метаболического состояния плазматических, митохондриальных и микросомальных мембран свидетельствует о развитии мембранной патологии, которая сопровождается многочисленными нарушениями метаболических процессов и развитием гипоксических состояний, лежащих в основе структурных клеточных нарушений. Лапроксид Л-303 в дозе 1/1000 ДЛ₅₀ не влияет на структурно-функциональное состояние плазматических, митохондриальных и микросомальных мембран.

Ключевые слова: ксенобіотики, клітинні мембрани, гепатоцити.

N.G. Scherban, V.I. Zhukov, O.V. Nikolaeva, M.A. Kucheriavchenko, E.Yu. Litvinenko
**INFLUENCE OF LAPROXIDE L-303 ON STRUCTURAL-METABOLIC STATE MEMBRANES UNDER
SUBACUTE INTOXICATION**

Studied the metabolic state of the cell membranes of hepatocytes in a subacute subtoxic influence on the body of warm-blooded animals of laproxide L-303 in 1/10, 1/100 and 1/1000 DL₅₀. It was found that the laproxide L-303 in 1/100 DL₅₀ activates redox processes in hepatocytes, which are accompanied by the generation of active oxygen forms in mitochondrial respiratory electron transport chain electron and proton transfer which can be accompanied by increased free radical processes and lipid peroxidation. In a much larger dose, 1/10 DL₅₀ laproxide inhibits bioenergy, synthetic processes and neutralization of foreign chemicals. Complex assessment the structural and metabolic status of plasmatic, mitochondrial and microsomal membranes shows the development of the membrane pathology, which is accompanied by numerous violations of the metabolic processes and the development of hypoxic conditions, that is the basis of structural cell disorders. The 1/1000 DL₅₀ laproxide L-303 does not influence on the structural and functional state of the plasmatic, mitochondrial and microsomal membranes.

Key words: *xenobiotics, cell membranes, hepatocytes.*

Поступила 08.04.16

УДК 616.721-002.77:616-036.2:616-035-1

*Е.А. Якименко, Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова, Л.В. Закатова,
Н.Н. Антипова, В.В. Тбилели*

Одесский национальный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ (БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА)

Приведены данные ретроспективного анализа особенностей клинического течения, возрастных особенностей, наличия коморбидной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом как одним из проявлений патологии соединительной ткани. Показано, что сочетание коморбидности при анкилозирующем спондилоартрите следует рассматривать как результат вовлечения в патогенез всей системы соединительной ткани и поражение всех звеньев резистентности организма. Акцент сделан на том, что общим механизмом развития аутоиммунных осложнений в условиях данной патологии является ослабление супрессорного эффекта лимфоцитов и активация цитотоксических воздействий. Авторы заключают, что на основании патофизиологического анализа при комплексном лечении пациентов с анкилозирующим спондилоартритом целесообразно использовать фармакологические препараты, способствующие улучшению трофики соединительной ткани.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, соединительная ткань, патогенетические механизмы, аутоиммунная дисфункция, коморбидность.

Сочетанные заболевания (коморбидность) представляют одну из серьезнейших проблем медицины, поскольку это объективная реальность, требующая более обстоятельного патофизиологического и клинического анализа и изучения вопросов патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации, профилактики этих заболеваний [1]. В настоящее время у подавляющего числа поликлинических больных выявляется не менее 3–5 самостоятельных заболеваний, лечение которых затрудняется невозможностью применения эффективного средства из-за его противопоказания при одном из сочетанных заболеваний [2]. Дефицит знаний при различных коморбидных состояниях уменьшает диапазон лечебных возможностей и способствует росту инвалидизации больных.

Научно-технический прогресс привел к массовым организованным наступлениям на организм: вакцинация, использование большого количества лекарств, диагностические и терапевтические излучения, хирургические вмешательства не могли не отразиться на реактивности организма, его иммунной системе, в частности, соединительной

ткани, элементы которой (В- и Т-лимфоциты) способствуют выработке антител, а также формированию гистогематических барьеров, обеспечивающих универсальную неспецифическую защиту. Безусловно, дисморфогенетические изменения соединительной ткани могут быть связаны с действием таких факторов, как инфекции, инсоляция, переохлаждение, физический и психический стресс, интоксикация, постарение организма, а также с факторами, порожденными употреблением пищи и напитков, содержащих добавки, усилители вкуса, цвета и т. п. [3].

Любой орган, ставший объектом агрессии или реакции иммунной системы, подвергается клеточной аутоиммунной перестройке с формированием антигенов клеточной поверхности и опосредован цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами. В норме иммунный ответ развивается лишь на чужеродные или измененные собственные ткани (после воздействия токсинов, холода, высокой температуры, физических факторов).

Известно, что лимфоциты CD8 (в норме выступают в роли Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов) при аутоиммунных

© Е.А. Якименко, Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова и др., 2016

заболеваниях могут стимулировать пролиферацию В-лимфоцитов и выработку антител. Часть этих антител в виде иммунных комплексов оседает в тканях и вызывает воспаление, другая часть связывается с тканевыми антигенами и комплементом и приводит к повреждению тканей либо органа. Активация цитотоксических антител и «запретных» клонов лимфоцитов уничтожает клетки-мишени всей физиологической системы соединительной ткани (суставы, нервные клетки, лимфатические узлы, поджелудочная железа, почки, легкие), что приводит к полиорганной патологии [4].

Старение и некоторые заболевания также приводят к появлению антигенов клеточной поверхности, так называемых кластеров дифференцировки, обозначаемых CD, в результате чего вырабатываются аутоантитела и активируются Т-лимфоциты, провоцирующие аутоиммунное заболевание. Цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы непосредственно контактируют с чужеродными клетками и разрушают их, а Т-хелперы вырабатывают провоспалительные цитокины, активирующие макрофаги, которые стимулируют В-лимфоциты к выработке антител [5].

К числу самых известных аутоиммунных заболеваний относят системную красную волчанку, ревматоидный артрит, системную склеродермию, полимиозит, хронический бронхит, туберкулез, неспецифический язвенный колит, лекарственные аутоаллергии [6].

Показано, что в патогенезе аутоиммунной патологии играет большую роль выброс провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов- 1β , 7, 10, 17, 22, провоцирующих развитие хронического воспаления [7].

Анкилозирующий спондилоартрит (известный как болезнь Бехтерева) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сакроилеальных сочленений и позвоночника с формированием синдесмофитов, последующим анкилозированием позвоночника, часто сочетается с периферическим артритом, энтезитом, острым передним увеитом, вовлечением внутренних органов (сердце, почки, легкие) [8].

Распространенность анкилозирующего спондилоартрита в мире достаточно высокая – в среднем 1,9 %, чаще болеют мужчины молодого возраста. В Украине в 2009–2013 гг.

распространенность анкилозирующего спондилоартрита среди взрослого трудоспособного населения составляла 24,8–28,0 на 100 тыс., а заболеваемость 1,9–2,3, что свидетельствует о росте этой патологии. В Одесской области в 2013 г. распространенность анкилозирующего спондилоартрита составила 25,8 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 1,3 [9].

Цель работы – изучить распространенность анкилозирующего спондилоартрита, особенности течения в возрастном аспекте, оценить состояние трудоспособности по показателям инвалидизации и провести анализ данной патологии.

Материал и методы. Проанализировано клиническое течение анкилозирующего спондилоартрита у пациентов ревматологического отделения Университетской клиники № 1 ОНМедУ, у которых в 25 % случаев наблюдалось сочетание с гипертонической болезнью, в 3,2 % – с узловым зобом, в 4 % – с тиреоидитом, в 5,6 % – с подагрой, в 3,2 % – с псориазом, в 1,6 % – с сахарным диабетом.

Обследованы 124 человека (случайная выборка, 2014–2015 гг.), из них 119 (96 %) мужчин, 5 (4 %) женщин. Проведено полное клинико-лабораторное исследование для верификации диагноза анкилозирующий спондилоартрит – (ACR/EULAR, 2010; ВНОР, 2007). Отмечено резкое (в 2,4 раза) увеличение числа больных с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани: в 2005 г. их было 38 чел. (5,7 % от 664 больных), в 2015 г. – 133 чел. (13,9 % от 957 больных).

Результаты. По возрасту все обследованные были разделены на три группы:

1-я – молодой возраст (до 44 лет), мужчины – (35,0 \pm 4,2) года, женщины – (30,0 \pm 4,6) года, общее количество – 80 чел. – 64,5 %; 2-я – средний возраст (45–59 лет), 42 чел. – 33,9 %, в среднем (51,0 \pm 2,5) года; 3-я – старший возраст (\geq 60 лет, в среднем (67,0 \pm 5,5) лет, 2 чел. – 1,6 %.

Заболевание анкилозирующий спондилоартрит развилось (дебют) в целом в 8–49 лет, по группам: в 1-й (молодой возраст) – в 8–41 год у мужчин, в среднем (25,0 \pm 2,8) лет, в 18–31 год у женщин, в среднем (25,0 \pm 2,5) года; во 2-й группе (средний возраст) – в 15–49 лет, в среднем (32,0 \pm 1,0) год; в 3-й – в 45 лет (в среднем 45 лет).

Длительность болезни в 1-й группе составляла у мужчин в среднем 10 лет (с вариативностью показателей от 1 до 29 лет), у женщин в среднем 4 года (2–24 года); во 2-й группе у мужчин – 19 лет (6–38); в 3-й – 22 года.

Формы анкилозирующего спондилоартрита. Преобладала в среднем возрасте (2-я группа) центральная форма – 78,6 % (против 67,5 % в 1-й группе), в молодом возрасте преобладала периферическая форма – 31,2 %, и менее всего наблюдалась висцеральная форма. Чаще всего поражались тазобедренные суставы (40,3 %), коленные и лучезапястные суставы кисти (50 %), и лишь в 12,1 % наблюдалось поражение плечелопаточного сочленения.

Инвалидизация в абсолютных числах составляла 41,1 %, наибольшая наблюдалась у больных 2-й группы в возрасте 45–59 лет (42 пациента обследованных) – 33,9 %.

Обсуждение результатов. Представленные данные свидетельствуют, что анкилозирующий спондилоартрит дебютировал в молодом и среднем возрасте и сопровождался длительным течением (более 10 лет), тяжелой сопутствующей патологией (ГБ, узловым зобом, тиреоидитом, подагрой, псориазом, деформирующим остеоартрозом), что не только снижало качество жизни, но и приводило к ранней инвалидизации, потере работы и материального обеспечения. Обращаем внимание на то, что и сопутствующее заболевание может ускорять и утяжелять естественное течение болезни, вызывать осложнения, снижать эффективность лечения.

В силу указанных осложнений необходимо при коморбидной патологии, в частности, при анкилозирующем спондилоартрите с сопутствующим тиреоидитом, псориазом, сахарным диабетом, учитывать особенность аутоиммунитета, при котором ослабляется супрессорное звено и активируется цитотоксичность как клеточная (лимфоциты), так и гуморальная [10].

Супрессоры подавляют иммунную реактивность, не позволяя цитотоксическим механизмам разыгрываться и уничтожать соматические клетки мишени щитовидной, поджелудочной железы, эндотелий сосудов, суставы, что и привело у обследованных больных с анкилозирующему спондилоартриту к такой коморбидности. Три главных компонента клеток – вода, белок, K^+ при коморбидной патологии подвергаются перегрузке, что

приводит к распаду этой триады, клетка теряет протоплазму и коллоидное состояние, то есть переходит в мертвое состояние, и запускается аутоиммунный механизм.

Клетками-мишенями служат, таким образом, собственные клетки, несущие на своей поверхности чужеродный антиген, связанный с антигенами HLA цитотоксичности. Снижение Т-супрессоров или увеличение Т-хелперов приводит к дисрегуляции иммунной системы, активируются лимфоциты CD8, способные распознавать чужеродные антигены не только с HLA (ограничение по HLA), но и некоторые CD4 обладают этой способностью. Таким образом, обе популяции лимфоцитов несут антигенраспознающий рецептор и влияют на степень развития иммунодефицита, что, безусловно, способствует увеличению сопутствующей основному заболеванию патологии.

Определенную патогенетическую роль в изучаемой патологии играет и система антигенов лимфоцитов (HLA System). Так, HLA-B27 антиген ассоциируется в 90 % случаев с анкилозирующим спондилоартритом [11–13]. Этот антиген является геном гистосовместимости, локализованным на коротком плече 6-й хромосомы и может генетически обуславливать иммунную дисрегуляцию. Патогенетическая роль HLA доказана при аутоиммунном тиреоидите Хошимото (HLA-DR5 и HLA-B5 положительно реагирующие), при инсулинзависимом сахарном диабете (HLA-DR3 и HLA-DR4 позитивно реагирующие), синдроме Шегрена и др.

Выводы

1. Сочетание разной патологии (болезней) при анкилозирующем спондилоартрите следует рассматривать как результат вовлечения в патогенез всей системы соединительной ткани и поражение специфической и неспецифической резистентности организма. В первую очередь вовлекаются так называемые «забарьерные» органы, которых при формировании организма иммунокомпетентная система не знала (серое вещество мозга, хрусталик глаза, миелиновые оболочки, щитовидная железа и др.), а затем и другие органы и ткани.

2. Общим механизмом развития аутоиммунных осложнений в условиях исследуемой патологии является ослабление супрессорного эффекта лимфоцитов и, как результат, активация цитотоксических воздействий и запуск всей цепочки образования провоспалительных цитокинов и факторов роста.

3. Наряду со стандартным лечением, у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом целесообразно использовать методы улучшения трофики соединительной ткани, а следовательно, и устойчивости организма к неблагоприятным факторам посредством применения поливитаминных комплексов, препаратов магния и других микроэлементов, аспирина, геровитала, адаптола, актовегина.

Перспективность исследования. С целью задержки развития сопутствующих заболеваний (коморбидности), которые влияют на ход развития основного заболевания, более эффективной коррекции и профилактики сопутствующей патологии необходима современная ранняя диагностика, адекватная терапия, которая приостановит прогрессирование заболевания, замедлит сроки наступления инвалидизации и ограничит коморбидность.

Литература

1. *Белялов Ф.И.* Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов / Ф.И. Белялов // Вестник соврем. клин. медицины – 2010. – Т. 3, Вып. 2. – С. 44–47.
2. *van Weel C.* Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. van Weel, F.G. Schellevis // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.
3. *Зайко Н.Н.* Патологическая физиология в соединительной ткани / Н.Н. Зайко // Патологическая физиология (учебник для студентов мед. вузов) / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. – М.: Медпресс-информ, 2007. – С. 605–619.
4. *Зайчик А.Ш.* Механизмы развития болезней и синдромов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 507 с.
5. *Wada T.* Pathophysiology and Laboratory Findings in Patients with ANCA-Associated Vasculitis / T. Wada // *Rinsho Byori.* – 2015. – Vol. 63, № 10. – P. 1213–1219.
6. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
7. *Matikainen S.* Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases / S. Matikainen, S. Jokiranta, K.K. Eklund // *Duodecim.* – 2016. – Vol. 132, № 4. – P. 349–354.
8. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi / A.N. Malaviya, A. Kalyani, R. Rawat, S.B. Gogia // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 18, № 7. – P. 736–741.
9. Патолофизиологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения, профилактики // А.И. Гоженко, Е.А. Якименко, И.В. Савицкий и др. – Одесса: ТОВ «Лерадрук», 2015. – 147 с.
10. Клиническая иммунология / под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 299 с.
11. Increased Conformational Flexibility of HLA-B27 Subtypes Associated with Ankylosing Spondylitis / B. Loll, H. Fabian, H. Huser, et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1172–1182.
12. *Michels A.W.* New approaches for predicting T cell-mediated drug reactions: A role for inducible and potentially preventable autoimmunity / A.W. Michels, D.A. Ostrov // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 252–257.
13. *Tamai M.* Serious organ damage and intractable clinical conditions in rheumatic and connective tissue disease-progress in pathophysiology and treatment. Topics: I. Damage to important organs whose early treatment makes a big difference; 9. Rheumatoid arthritis: the progress of pathology and therapeutic strategy / M. Tamai, A. Kawakami // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2013. – Vol. 102, № 10. – P. 2600–2606.

О.О. Якименко, Р.С. Васьянов, І.П. Гуркалова, Л.В. Закатова, Н.М. Антипова, В.В. Тбілелі ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ АНКІЛОЗУЮЧОМУ СПОНДИЛОАРТРИТІ (ХВОРОБИ БЕХТЕРЄВА)

Наведено дані ретроспективного аналізу особливостей клінічного перебігу, вікових особливостей, наявності коморбідної патології у пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом як одним із проявів патології сполучної тканини. Показано, що поєднання коморбідності при анкілозуючому спондилоартриті слід розглядати як результат залучення до патогенезу всієї системи сполучної тканини і ураження всіх ланок резистентності організму. Акцент зроблений на тому, що загальним механізмом розвитку аутоімунних ускладнень в умовах досліджуваної патології є ослаблення супресорного ефекту лімфоцитів і активація цитотоксичних впливів. Зроблено висновок, що на

підставі патофізіологічного аналізу при комплексному лікуванні пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом доцільно використовувати фармакологічні препарати, що сприяють покращенню трофіки сполучної тканини.

Ключові слова: анкілозуючий спондилоартрит, сполучна тканина, патогенетичні механізми, аутоімунна дисфункція, коморбідність.

Ye.A. Yakimenko, R.S. Vastyanov, I.P. Gurkalova, L.V. Zakatova, N.N. Antipova, V.V. Tbileli
PATHOGENETIC MECHANISMS OF COMORBIDITY IN CASE OF ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS (BEKHTEREV DISEASE)

The data are given concerning the retrospective analysis of clinical course, age characteristics, presence of comorbidity in patients with ankylosing spondyloarthritis (AS) that is one of the example of connective tissue (CT) diseases. It shown that comorbidity combination in case of AS should be considered as a result of the whole CT involvement into the pathogenesis as well as all launches of the body's resistance failure. The authors stressed that suppressor lymphocytes activity depression and cytotoxic effects activation are the common mechanism of autoimmune complications in patients with the investigated pathology. The authors concluded about the pathophysiological background of pharmacological drugs using that improve CT nutrition in complex treatment of patients with AS.

Key words: ankylosing spondyloarthritis, connective tissue, pathogenetic mechanisms, autoimmune dysfunction, comorbidity.

Поступила 13.05.16

УДК 611.329+611.83+612.816

*З.М. Яцишин, Л.М. Заяць, О.Д. Свистак, Н.Ю. Водославська,
Ю.В. Федорченко*

Івано-Франківський національний медичний університет

ВПЛИВ ПЕРЕВ'ЯЗКИ ЛІВОЇ ШЛУНКОВОЇ АРТЕРІЇ НА ЗМІНИ В СТРУКТУРІ М'ЯЗОВО-КИШКОВОГО НЕРВОВОГО СПЛЕТЕННЯ СТРАВОХОДУ

В експерименті на 18 дорослих котах з використанням імпрегнації азотнокислим сріблом та в результаті дослідження кровоносного русла ін'єкцією тонкотертих фарб паризької синьої і чорної туші вивчено морфологічно-функціональні зміни в нейроногло-капілярних взаємовідносинах м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу після перев'язки лівої шлункової артерії. Встановлено, що до 30-ї доби досліду спостерігаються виражені дегенеративно-дистрофічні зміни та порушення кровопостачання гангліїв МКНС в основному дистальному відділі стравоходу з проліферативною активністю нейроглії. Відновлення кровопостачання гангліїв МКНС настає з 15-ї доби, а структурної організації МКНС – на 45-ту добу.

Ключові слова: *стравохід, м'язово-кишкове нерве сплетення (МКНС), мікроциркуляторне русло, нейрон, нейроглія.*

На сьогоднішній день достатньо вивчені взаємовідносини між нервовими клітинами і мікросудинами в межах центральної і периферичної нервової системи, проте приділено зовсім мало уваги дослідженню особливостей кровопостачання та іннервації інтрамуральних нервових сплетень стравоходу за умов патології. Не викликає сумнівів актуальність і обґрунтованість вивчення процесів, що відбуваються в інтрамуральних сплетеннях стравоходу при порушенні його кровопостачання.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 18 дорослих котах (*Felis domestica*) приблизно одного віку і маси в термін 1, 3, 7, 15, 30 та 45 діб після перев'язування лівої шлункової артерії. Були використані наступні методи: 1) ін'єкція кровоносного русла стравоходу тонкотертими фарбами (паризькою синьою та чорною тушшю), 2) імпрегнація азотнокислим сріблом нервових елементів за методом Більшовського–Грос, 3) поєднаний метод виявлення кровоносних судин і нервових елементів стравоходу, 4) морфометричний, варіаційний та кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення. На кінець 1-ї доби після перев'язування лівої шлункової артерії кровоносні судини м'язово-кишкового нервового сплетення звужуються на всьому

протязі стравоходу. Артерії IV порядку, з яких починаються артеріоли нервових гангліїв, також зменшуються в діаметрі. Деяка частина артеріол не заповнюється ін'єкційною масою, тому в окремих ділянках нервових гангліїв утворюються малосудинні зони. Артеріоли стають спіралеподібними, часто на їх шляху ділянки звуження чергуються з ділянками розширення.

Найбільш виражені зміни в ці терміни досліду виявляються в дистальному відділі стравоходу, на що вказують морфометричні показники. Так, якщо в проксимальному і середньому відділах стравоходу вони в порівнянні з нормою практично не змінюються, то в дистальному площі поперечного перерізу судин зменшується в 2,56 раза, а ємкість кровоносного русла, яка припадає на один нейронцит, у 2,26 раза. Збільшується питома вага малих судин внаслідок зменшення відсотка великих. Такі зміни приводять до зменшення в порівнянні з нормою площі капілярнонейроклітинних контактів в 1,36–2,23 раза.

На 3-тю добу експерименту зміни в кровоносному руслі гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетіння поглиблюються. В артеріальній ланці відмічається значне звуження. Більша частина кровоносного русла заповнюється ін'єкційними масами недостатньо.

© З.М. Яцишин, Л.М. Заяць, О.Д. Свистак та ін, 2016

Особливо помітним є перекручення артеріальних судин, які подекуди одноразово закручуються і утворюють своєрідні «клубки». Артеріоли, які беруть від них початок, прекапіляри і капіляри також набувають вигляд перекручених. У дистальному відділі стравоходу площа поперечного перерізу судин зменшується в 2,18 раза, ємність кровоносного русла, що припадає на один нейроніт, – в 2,36 раза. В 1,56–2,34 раза залишається зниженою також площа капіляронеуронітних контактів. Зникають великі капіляри, а відсоток дрібних збільшується в 2,97 раза.

Через 7 діб після перев'язування лівої шлункової артерії спазм кровоносних судин дещо послаблюється, на що вказують показники морфометрії. В порівнянні з попереднім терміном вони знижуються, але ще відрізняються від норми. Так, площа поперечного перерізу є меншою в порівнянні з нормою в 1,51 раза, а ємність кровоносного русла, що припадає на один нейроніт, – в 1,4 раза. Показник капіляронеуронітних контактів збільшується в порівнянні з попереднім терміном, проте залишається меншим, ніж у нормі.

На 15-ту добу досліду більшість артерій, що кровопостачають нервові ганглії, набувають звичайного вигляду, рівномірно заповнюються ін'єкційними масами. Мало-судинні зони поступово заповнюються судинами і зменшуються в розмірах. Величини площі поперечного перерізу інтрагангліонарних капілярів і площі капіляронеуронітних контактів наближуються до норми.

На 30-ту–45-ту добу досліду кровоносне русло нервових гангліїв і тяжів м'язово-кишкового нервового сплетіння стравоходу набуває звичайного вигляду. Морфометричні показники, які характеризують стан кровоносного русла, практично не відрізняються від нормальних.

Зміни нейроногіального комплексу м'язово-кишкового нервового сплетіння стравоходу в проксимальному та середньому відділах впродовж всієї тривалості досліду незначні, мають реактивний характер. Відсутня проліферативна реакція нейроглії. Морфометричні показники, які характеризують стан нейронного та гліального компонентів гангліїв, практично не змінюються. Такі ж зміни спостерігаються і в дистальному відділі стравоходу в кінці 1-ї доби експерименту.

Через три доби нервові елементи м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу стравоходу зазнають різних за ступенем реактивно-дистрофічних змін. Морфометричні показники в цей період не змінюються. Через сім діб після оперативного втручання в нейронах гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу стравоходу відбувається наростання дегенеративно-дистрофічних змін. Частина нейронів гине. Відмічається помірна проліферація нейроглії. На 15-ту добу досліду дегенеративно-дистрофічні зміни в гангліях м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу органа найбільш виражені. Спостерігаються ділянки, в яких зовсім відсутні нервові клітини. В цей термін площа ганглія, що припадає на 1 нейроніт, у порівнянні з нормою зменшується в 1,45 раза. Відбувається «перекалібрування» нейронітів: зменшується кількість малих і великих, але збільшується кількість середніх. Навколо нейронітів в 1,32–1,83 раза зростає кількість гліальних клітин. На 30-ту добу експерименту дегенеративно-дистрофічні зміни нервових елементів м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу стравоходу зменшуються. Переважна більшість нейронітів набуває нормального вигляду. На 45-ту добу досліду гістологічна будова основної більшості нейронітів практично не відрізняється від норми. Проте площа ганглія, яка припадає на один нейроніт, залишається і далі більшою за норму в 1,37 раза. Внаслідок кількісного зменшення малих і середніх нейронів у 1,23 раза зростає кількість великих нейронів. Кількість гліальних клітин навколо кожного з нейронітів не відрізняється від норми.

Висновки

1. Перев'язування лівої шлункової артерії викликає виражені зміни в структурі і кровопостачанні гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетіння в основному дистального відділу стравоходу, які проявляються з 2-ї по 30-ту добу. Це супроводжується вираженою проліферативною активністю нейроглії. При цьому кровопостачання гангліїв на всьому протязі стравоходу відновлюється до 15-ї доби, а структурна організація м'язово-кишкового нервового сплетіння – на 45-ту добу.

2. Оскільки ушкодження лівої шлункової артерії є причиною структурних змін в м'язово-кишковому нервовому сплетінні стра-

воходу та його мікроциркуляторного русла, рекомендується при виконанні високої резекції шлунка з перев'язуванням лівої шлункової артерії максимально зберігати гілочки, які прямують до дистального відділу стравоходу для запобігання дисфункції кардіального сфінктера.

Перспективи подальших досліджень. До теперішнього часу залишаються невідомими етіологія первинних порушень мото-

рики стравоходу та, зокрема, дані про те, який фактор є первинним у хибному колі гастро-езофагального рефлюксу. Розлади кровопостачання дистального відділу стравоходу вірогідно ведуть в перші два тижні до порушень функції кардіального сфінктера у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами в гангліях м'язово-кишкового нервового сплетіння. Питання залишається дискусійним і потребує детальніших досліджень.

Література

1. *Волобуев Н.Н.* Избранные главы клинической эзофагологии / Н.Н. Волобуев. – Симферополь, 1996. – 36 с.
2. Стан секреторної та моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки і вибір методу лікування / О.М. Кіт, А.О. Боб, О.С. Вардинець, О.Л. Ковальчук // Шпитальна хірургія. – 1998. – № 1. – С. 42–46.
3. *Колесников Л.Л.* Анатомо-топографические исследования сфинктера пищевода-желудочного перехода у человека / Л.Л. Колесников // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1990. – Т. 98, № 3. – С. 76–84.
4. *Мельник Е.Г.* Интрамуральные кровеносные сосуды брюшной части пищевода и кардиальной части желудка в условиях экспериментальной гипертензии // Морфология (Киев). – 1990. – № 12. – С. 53–62.
5. *Козловский И.И.* К вопросу о нервах пищевода у млекопитающих животных: дис. ... докт. мед. наук / И.И. Козловский. – С.-Пб., 1900. – 150 с.
6. *Зеляк В.Л.* Динамика перестройки кровеносного русла пищевода в эксперименте и патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Л. Зеляк. – Симферополь, 1973. – 32 с.
7. *Курыгин А.А.* Ваготомия в хирургической гастроэнтерологии: легенды и действительность / А.А. Курыгин // Вестник хирургии. – 2006. – № 4. – С. 83–86.
8. *Мосійчук Л.М.* Роль гістамінергічної ланки регуляції в морфогенезі уражень стравоходу та шлунка при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, сполученій з гастро-езофагальною рефлюксною хворобою / Л.М. Мосійчук // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Української військової медичної академії. – К., 2006. – Вип. 15. – С. 286–294.
9. *Дубровін О.Г.* Морфофункціональні зміни при стенозах стравоходу у дітей та основні принципи їх корекції / О.Г. Дубровін // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – Вип. 10, кн. 1. – С. 14–21.

З.Н. Яцишин, Л.М. Заяц, О.Д. Свистак, Н.Ю. Водославская, Ю.В. Федорченко ВЛИЯНИЕ ПЕРЕВЯЗКИ ЛЕВОЙ ЖЕЛУДОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ МЫШЕЧНО-КИШЕЧНОГО НЕРВНОГО СПЛЕТЕНИЯ ПИЩЕВОДА

В эксперименте на 18 взрослых кошках с использованием импрегнации азотнокислым серебром и в результате исследования кровеносного русла инъекцией тонкотертых красок парижской синей и черной туши изучены морфофункциональные изменения в нейроглиокапиллярных взаимоотношениях мышечно-кишечного нервного сплетения пищевода после перевязки левой желудочной артерии. Установлено, что до 30 суток опыта наблюдаются выраженные дегенеративно-дистрофические изменения и нарушения кровоснабжения ганглиев мышечно-кишечных нервных сплетений в основном дистальном отделе пищевода с пролиферативной активностью нейроглии. Восстановление кровоснабжения ганглиев мышечно-кишечных нервных сплетений наступает с 15-х суток, а структурной организации мышечно-кишечных нервных сплетений – на 45-е сутки.

Ключевые слова: *пищевод, мышечно-кишечное нервное сплетение, микроциркуляторное русло, нейрон, нейроглия.*

Z.M. Yaschyshyn, L.M. Zaiats, O.D. Svystak, N.Yu. Vodoslavskaya, Yu.V. Fedorchenko

EFFECT OF LIGATION OF THE LEFT GASTRIC ARTERY

TO CHANGES IN THE STRUCTURE OF MUSCLE-INTESTINAL NERVE PLEXUS OF ESOPHAGUS

Completed the experiment with 18 adult cats. Used silver nitrate impregnation method Bilshovskij-Gros and research bloodstream by injection finely grated Paris blue and black mascara. Investigated morphological and functional changes in neuroglialcapillary interaction of musculointestinal nerve plexus after ligation of the left gastric artery. Found that 30 day experiment, there are marked degenerative changes and degenerative circulatory disorders ganglia MINPs mainly the distal esophagus with proliferative activity glia. Restoration of blood supply ganglia MINPs comes with 15 days, and the structural organization MINPs for 45 days.

Key words: *esophagus, musculointestinal nerve plexus (MINP), microcirculatory bloodstream, neuron, neuroglia.*

Поступила 10.03.16

75 РОКІВ 3 ДНЯ НАРОДЖЕННЯ МИКОЛИ ГРИГОРОВИЧА СЕРГІЄНКА (1941–1997)



У англійців є влучний вислів: людина створила сама себе. Це повністю стосується Сергієнка Миколи Григоровича.

Народився Микола Григорович 21 травня 1941 року в місті Мерефа Харківської області в робітничій сім'ї. Рівно через місяць розпочалася Велика Вітчизняна війна. Про дітей-ровесників війни говорять «діти війни». Хлопчик пережив з сім'єю фашистську окупацію, голод 1946–1947 років, та наслідки війни наздогнали його – у 9 років він залишився сиротою.

З молодю в нього проявилася така риса характеру – впертість при досягненні поставленої мети. Він ріс допитливим, цікавився радіотехнікою і космосом, багато читав на цю тему. Коли 4 жовтня 1957 р. в Радянському Союзі був запущений перший штучний супутник Землі, то всі брошури про космічні досягнення США спалив як непридатні. Написав листа в центр підготовки космонавтів з проханням зарахувати його кандидатом в космонавти, але одержав відповідь: дякуємо за пропозицію, але ми відбираємо кандидатами в космонавти тільки з військових льотчиків.

У 1959 р. закінчив з золотою медаллю Мереф'янську середню школу № 6. При проходженні медичної комісії як допризовника в Радянську Армію в нього виявили туберкульоз легень. Так знову нагадала про себе війна. Це зламало мрії та плани юнака. Та він не здався.

Пролікувавшись рік, Микола Григорович подає документи до Харківського медичного інституту. І тут повністю проявляється його основна риса характеру. На вступному іспиті з хімії екзаменатор, не слухаючи його уважно, ставить трійку. Микола Григорович, будучи не згодним з такою оцінкою його знань, заявляє екзаменатору: я не згоден, ставте мені або п'ятірку, або двійку. За зухвалість екзаменатор ставить йому двійку. Забравши документ з двійкою по хімії, пішов до проректора по навчальній роботі із заявою, що він не згоден з оцінкою по хімії і просить дозволити йому перездати екзамен комісії, що й було зроблено. Екзамен по хімії здав комісії з трьох чоловік у той же день на відмінно.

Перший курс закінчив на відмінно і всі роки навчання одержував підвищену стипендію. Навчаючись, підробляв на «швидкій допомозі». Після закінчення з відзнакою у 1965 р. лікувального факультету Харківського медичного інституту навчався в аспірантурі (1965–1968), працював асистентом (1968–1969) та доцентом (1969–1976) на кафедрі нормальної фізіології. У 1968 р. захистив кандидатську дисертацію на тему взаємозв'язку між розподілом норадреналіну та серотоніну в головному мозку і характером їхньої біоелектричної активності.

З 1970 по 1975 р. Микола Григорович працював консультантом з нейрофізіології та нейрохімії в Національному інституті неврології та нейрохірургії у м. Гавана (Республіка Куба). Знаком визнання вагомому внеску М.Г. Сергієнка у розвиток нейрохімії та нейрофізіології на Кубі було його обрання дійсним іноземним членом наукових товариств фізіологів і нейрохірургів Республіки Куба.

З 1976 по 1986 р. він очолював центральну науково-дослідну лабораторію, а з 1986 р. – кафедру біохімії Харківського медичного інституту (з 1994 р. – ХДМУ). З 1988 р. Микола Григорович виконував обов'язки проректора інституту з наукової роботи. У 1985 р. захистив докторську дисертацію на тему «Роль биогенных аминов в генезе судорожного процесса лимбического происхождения», а в 1987 р. одержав звання професора.

Який би за масштабами колектив М.Г. Сергієнко не очолював, він завжди вражав співробітників працьовитістю, ініціативністю, здатністю до обґрунтованого наукового передбачення. Як керівникові нового покоління йому була притаманна обізнаність з економічних питань. Враховуючи тенденції розвитку суспільства, він продовжував удосконалюватись у цьому напрямку. В останні роки життя Микола Григорович навчався на економічному факультеті Харківського Національного університету.



Колектив кафедри біологічної хімії у 1997 р.

М.Г. Сергієнко був обраний дійсним членом Української академії наук соціального прогресу, Академії наук технологічної кібернетики України, членом президії, академіком-секретарем Міжнародної академії комп'ютерних наук і систем, членом Нью-Йоркської академії наук. Він був членом правління Українського біохімічного товариства, членом об'єднання Наукової ради АН СРСР з проблеми «Физиология человека и животных», членом наукової ради Харківського відділення міжнародної неурядової організації «Все-світня лабораторія наукової культури»,

очолював регіональну проблемну комісію, був головою спеціалізованої Ради із захисту дисертацій, членом ВАК України.

Науково-дослідна робота професора М.Г. Сергієнка була пов'язана з дослідженням біохімії нервової системи, а саме ролі медіаторних систем у формуванні рівня збудливості головного мозку, емоціональних станів та їх участі у розвитку реакцій стресу. Більше 60 його праць присвячені комплексному аналізу можливої ролі біогенних амінів у виникненні та розвитку судомного процесу. Значна серія робіт стосувалась вивчення ролі лімбічної системи мозку у генезі судомного синдрому. Отримані результати дали можливість автору розробити спосіб лікування епілепсії, в основу якого було покладено стимуляцію інтенсивності біосинтезу серотоніну в мозку хворих. Тривалий час Микола Іванович досліджував особливості гуморальних механізмів регуляції водно-електролітного балансу та остеогенезу у щурів з різним рівнем збудливості головного мозку. Результатом цих досліджень була розробка способу корекції сепаративного остеогенезу шляхом впливу на метаболізм нейромедіаторів.



Під час дослідів у лабораторії ЦНДЛ

Протягом останніх 20 років М. Г. Сергієнко приділяв значну увагу вивченню взаємодії нейромедіаторів і гормонів зі специфічними рецепторами та нейрохімічного забезпечення емоціональної поведінки.

Перу вченого належить понад 180 наукових праць. Він є автором численних раціоналізаторських пропозицій, 5 патентів на винахід, співавтором монографії «Биогенные моноамины

и возбуди́мость головного мозга». За цикл праць «Початкові та зворотні форми порушень мозкового кровообігу. Розробка і впровадження у практику нових методів профілактики та реабілітації в Україні» у 1993 р. М.Г. Сергієнку у складі авторського колективу було присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки.

Більше 30 років життя М.Г. Сергієнко присвятив підготовці медичних кадрів. Велика ерудиція, оригінальність мислення привертала до його лекцій увагу студентів, наукових працівників університету. Микола Григорович був прекрасним лектором, любив студентів.

Велику увагу він приділяв підготовці наукових кадрів. Під його керівництвом підготовлено 5 докторів і 17 кандидатів наук. Серед них В.В. М'ясоєдов, І.В. Завгородній, О.А. Наконечна, Л.Д. Попова, В.Г. Гопкалов та ін. (готували х как кандидатів наук) Микола Григорович був коректним, але вимогливим вчителем, вважав, що в науці повинні бути чесні, безкомпромісні і працьовиті люди.

Вимогливий до себе та підлеглих, скромний та енергійний керівник, Микола Григорович користувався заслуженим авторитетом серед професорсько-викладацького складу, наукових працівників, практичних лікарів, студентської молоді.

Помер М.Г. Сергієнко 26 вересня 1997 р. у місті Харкові. До останніх днів свого життя він жив справами кафедри, університету, справами своїх колег і учнів.

К 80-ЛЕТИЮ ШАФРАНА ЛЕОНИДА МОИСЕЕВИЧА

В феврале 2016 года исполнилось 80 лет ШАФРАНУ Леониду Моисеевичу, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки и техники Украины, Почетному работнику морского и речного флота Украины, первому заместителю директора ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» Минздрава Украины (г. Одесса).

За 50 лет активной и разносторонней научной деятельности он внес существенный вклад в развитие морской медицины, медицины транспорта, промышленной, транспортной и биохимической токсикологии, гигиены и токсикологии полимерных материалов, в том числе в теорию и практику пожаробезопасности и токсикологии горения полимеров, проблему адаптации человека в экстремальных условиях производственной и окружающей среды, психофизиологию операторского труда.

Л.М. Шафран родился в г. Коростень Житомирской области в семье служащих. В 1954 г. окончил среднюю школу с медалью в г. Черновцы. Далее вся жизнь его связана с Одессой, где в 1954 г. поступил и в 1957 г. окончил с отличием Военно-морское медицинское училище. После увольнения в запас в 1959 г. поступил и в 1966 г. окончил лечебный факультет Одесского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова с отличием и одновременно биологический факультет Одесского государственного университета им. И.И. Мечникова с отличием.

С 1959 г. работал помощником эпидемиолога, врачом Бассейновой санэпидстанции Черноморско-Азовского водздравотдела. В июле 1965 г. организовал и возглавил Бассейновую токсикологическую лабораторию Черноморско-Азовского водздравотдела, которая вскоре стала научно-практическим центром медицины водного транспорта в Южном, а затем и других морских и речных бассейнах страны. Это определялось бурным развитием отечественного морского флота и судостроения. За короткое время штат лаборатории вырос с 4-х до 104-х сотрудников, которые выполняли исследования в интересах министерств Морского флота, судостроительной промышленности, общего и среднего машиностроения. Лаборатория была оснащена современным оборудованием и аппаратурой, вычислительной техникой, имела виварий и комплекс затравочных камер. Тесные творческие связи у коллектива лаборатории сложились с Центральными НИИ морского флота и технологии судостроения, НПО «Прометей», «Алмаз», «Рубин», «Энергия», Черноморским и Латвийским морскими пароходствами, судостроительными и судоремонтными предприятиями во всех морских бассейнах страны. Наряду с большим объемом химико-аналитических и экспериментальных исследований, проводимых в лаборатории, сотрудники выполняли их непосредственно на судах в длительных морских рейсах, участвовали в производственных испытаниях на береговых объектах и в приемке судов в эксплуатацию. Сам Л.М. Шафран совершил в 1964–1992 гг. десятки морских

рейсов в качестве судового врача и врача-исследователя продолжительностью до 9 месяцев, в том числе кругосветное плавание на т/х «Котовский». Результаты исследований легли в основу ряда положений и медицинского приложения к Международному кодексу морской перевозки опасных грузов (IMDG Code), отечественных «Правил морской перевозки опасных грузов» трех изданий – 1968, 1977 и 1990 гг., Санитарных правил для морских, речных судов и портов СССР, обоснования максимально допустимых сроков непрерывного плавания, внедрения новых режимов труда и отдыха плавсостава, эксплуатации судов сокращенными экипажами, разработки системы профессионального психофизиологического отбора моряков, профилактики нейротоксикозов у членов экипажей четырех поколений судов-газовозов и химовозов, системы гигиенической регламентации полимеров и лакокрасочных материалов судостроительного, транспортного назначения, для надводных, подводных и космических объектов, в том числе принципов создания композиций с заданными гигиеническими свойствами.

Все эти разработки, выполняемые в тесном творческом содружестве и с помощью ученых Киевского НИИ гигиены труда и профзаболеваний, ВНИИГИНТОКСа, НИИ им. А.Н. Марзеева, НИИГВТ, ВНИИЖГа, Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург), Института медико-биологических проблем, медицинскими институтами Одессы, Киева, Львова, Москвы, Риги, Ростова на Дону и др., получили высокую оценку у нас в стране и за рубежом.

В 1978 г. в Одессе был открыт Филиал НИИ гигиены водного транспорта (Москва), а в 1988 г. – Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР (с 1992 г. – Украинский НИИ медицины транспорта Минздрава Украины). С этими учреждениями связана вся последующая научная деятельность Л.М. Шафрана как заведующего отделом, заместителя директора по научной работе и первого заместителя директора института. Установленные в то время международные научные связи с учеными более 20 стран мира частично поддерживаются по настоящее время.

Л.М. Шафран является автором более 600 научных работ, в том числе 18 монографий, руководств и справочников, около 30 авторских свидетельств и патентов. В 1968 г. он защитил кандидатскую, в 1982 г. – докторскую диссертацию, в 1985 г. ему присвоено звание профессора, а в 2005 г. – Заслуженного деятеля науки и техники Украины. Им подготовлено более 20 кандидатов и 7 докторов наук. Он ведет активную научную общественную деятельность, являясь членом правлений Украинских научных обществ гигиенистов, токсикологов, председателем ассоциации микроэлементологов Украины, членом экспертного совета ДАК МОН Украины, членом специализированного совета при Институте медицины труда НАМН Украины, председателем комиссии по гигиене и токсикологии полимерных материалов Комитета по вопросам гигиенического регламентирования Минздрава Украины. Он являлся экспертом Международной морской организации при ООН (ИМО), членом Консультативного совета ВОЗ по охране здоровья моряков, был приглашенным профессором в Болгарии, Германии, Казахстане, России, является действительным членом ряда общественных Международных академий, почетным профессором Всероссийского НИИ железнодорожной гигиены, был принят в члены Международной ассоциации морских врачей, Американского химического общества, Российского общества медицинской элементологии.

За плодотворную научную деятельность Л.М. Шафран награжден орденом «Знак Почета» и медалями СССР, 5 медалями ВДНХ СССР, медалью им. М.В. Ломоносова (МАНЭБ), медалью им. Бернарда Нохта Института морской медицины и тропических болезней в Гамбурге, Почетным дипломом Института морской медицины в Гданьске, многими грамотами.

Свое 80-летие Л.М. Шафран встречает в активной форме, полон научных планов, творческих идей и начинаний, участвует в подготовке научных кадров высшей квалификации.