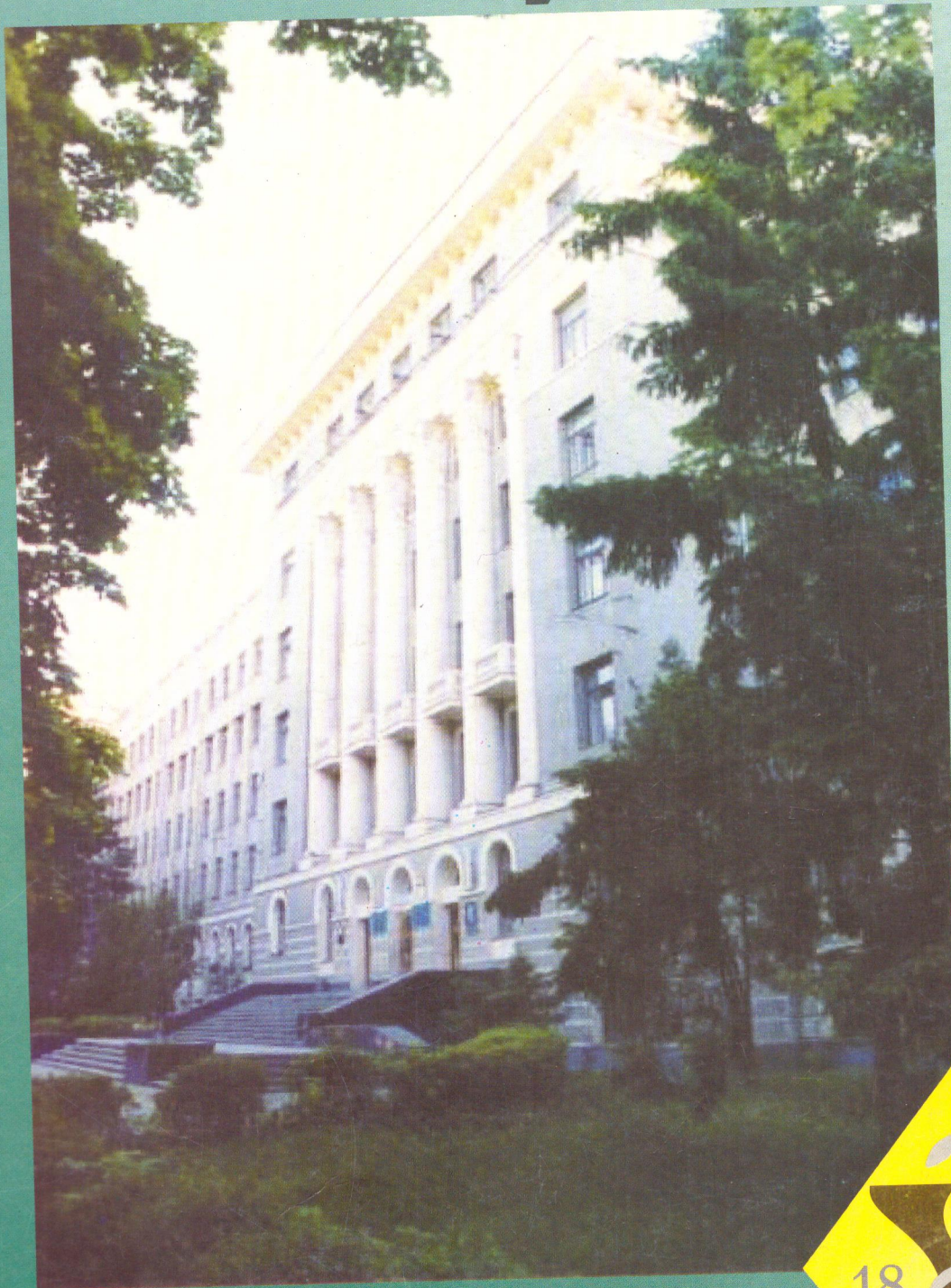
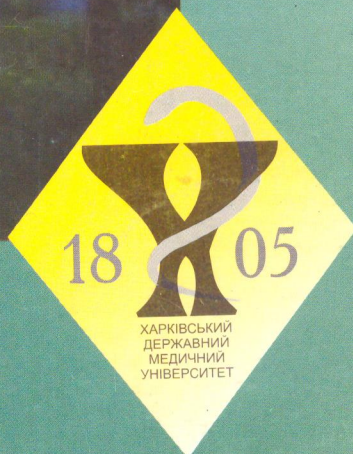


Експериментальна і клінічна

МЕДИЦИНА



2001 ■ №1



ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Експериментальна і клінічна МЕДИЦИНА



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

2001 №1

Експериментальна і клінічна медицина. 2001. № 1

Редакційна колегія:

Головний редактор **А. Я. ЦИГАНЕНКО**

М.П. Воронцов, М.О. Клименко, В.М. Козько, О.М. Козицька (секретар), М.В. Кривоносов (заступник головного редактора), В.І. Куцевляк, Л.Т. Мала, С.Ю. Масловський, Ю.С. Паращук (заступник головного редактора), В.С. Приходько, В.О. Сипливий (заступник головного редактора), О.Ю. Степаненко (виконавчий редактор)

Редакційна рада: *В.В. Бобін (Харків), В.В. Бойко (Харків), П.А. Бездітко (Харків), О.Ф. Возіанов (Київ), П.В. Волошин (Харків), В.І. Грищенко (Харків), Є.Г. Дубенко (Харків), Г.І. Дуденко (Харків), В.І. Жуков (Харків), М.О. Корж (Харків), І.К. Латогуз (Харків), В.М. Лісовий (Харків), В.М. Лупир (Харків), Ю.В. Одинець (Харків), М.І. Пилипенко (Харків), Г.П. Рузін (Харків), М.С. Скрипников (Полтава), М.І. Хвисюк (Харків), В.М. Хворостинка (Харків), Ю.Б. Чайковський (Київ), В.П. Черних (Харків), В.С. Яворський (Харків), А.Ф. Яковцова (Харків)*

Редактор *В.М. Ходоревська*
Коректор *Т.М. Ушаньова*
Комп'ютерна верстка *О.М. Козицька*

Засновник:
Харківський державний медичний університет
Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 3339 від 06.07.98
Періодичність видання – 4 рази на рік

Рекомендовано до друку Вченою радою ХДМУ.
Протокол № 3 від 15.03.2001

Підписано до друку 30.03.2001. Ум. друк. арк. 10,12. Ум. фарбо-відб. 10,37. Обл.-вид. арк. 15,25.
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс. Тираж 500 прим. Замовл. *224/456*
Адреса редакції: Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4. ХДМУ. Тел.: (0572) 40-26-00
e-mail *advin@ic.kharkov.ua*

Надруковано видавництвом Харківського державного автомобільно-дорожнього
технічного університету. Україна, 61002, Харків, вул. Петровського, 25

Зміст

Фундаментальні дослідження

Н.А. Клименко. Медиаторы патологии	6
Теоретична і експериментальна медицина	
А.Я. Цыганенко. Рецепция и реализация эффектов сигнальных молекул у животных с ингибированной синтетическими детергентами иммунобиологической реактивностью	11
А.Я. Цыганенко. Системы биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов у животных с индуцированной синтетическими детергентами иммуносупрессией	18
Н.А. Клименко, Г.Ф. Козырева. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. I. Роль лизосомальных протеиназ	21
Р.И. Кратенко. Параметры токсичности и кумулятивные свойства краун-эфиров в краткосрочных опытах	25
С.А. Стеценко. Влияние группы азотсодержащих поверхностно-активных веществ на систему микросомального окисления	28
Л.Д. Попова. Вплив простих полієфірів на фосфоліпідний склад гепатоцитів і еритроцитів білих щурів	31
Л.Б. Литвинова, Э.Е. Чистякова, И.В. Никитина. Состояние репродуктивной системы самок в пубертате после введения растительного масла	33
Н.І. Філімонова. Фармакотерапевтична ефективність нестероїдних протизапальних препаратів як антиінфекційних засобів при лікуванні експериментальної гнійно-запальної інфекції	36
Л.М. Дереча. Вміст кальцію, магнію, цинку, міді й активність церулоплазміну в крові хворих на алкоголізм	40
В.Л. Герасименко. Морфологические особенности щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом	43
А.Д. Гордієнко. Порівняльна оцінка ефективності ліпофену та есенціале при експериментальному ураженні печінки щурів етанолом	45
В.П. Невзоров, Н. Мухиддинов, О.Ф. Невзорова. Динамика изменений ультраструктуры печени больных эхинококкозом после оперативного лечения	48
О.В. Горішна, О.І. Цебржинський, Б.М. Горішний. Вплив хронічної дії нітратів на прооксидантно-антиоксидантну систему печінки білих щурів залежно від віку	50
Н.Ю. Горохова, В.З. Харченко, А.К. Загорулько, А.В. Кубышкин. Патогенез поврежденный легких при турникетном шоке и пути их коррекции	52
О.М. Сухіна, О.П. Лукашова, І.М. Кругова. Ультраструктурні особливості раку яєчників на тлі проведення хіміотерапії	55
В.В. Костюшов. Экспериментальное обоснование влияния опиатов на сопутствующую реакцию высвобождения Ag ⁺ -чувствительных -SH-содержащих небелковых соединений в реакционных средах «антиген-антитело»	58

Терапія

О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова. Гіперінсулінемія, надмірна маса тіла та маса міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію	63
В.Д. Бабаджан. Особенности соотношений некоторых нейрогуморальных факторов при артериальной гипертензии	66
И.В. Мищенко. Роль сосудистой стенки в реакциях перекисного окисления липидов и гемостаза при дозированной физической нагрузке у больных гипертонической болезнью	69
Р.І. Яцишин. Рівень малонового альдегіду при системній склеродермії	72
Т.В. Бездетко. Результаты исследования общих неспецифических адаптационных реакций организма у больных хроническим гломерулонефритом	74
Н.Т. Гребельник, Ж.Д. Семидоцкая. Влияние комбинированной гидротерапии минеральной водой «Великобагачанская» на течение пиелонефрита	76
Т.Д. Звягинцева. Современная ферментная терапия хронического панкреатита	80

И.Л. Кляритская. Лечение и профилактика поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП	83
Закут Ваиль Рафик. Влияние гепатобилиарной системы на состояние желчевыделения и биохимические свойства желчи у больных хроническими гепатитами	85
Н.Г. Бойко. Клинико-функциональная характеристика внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом при обострении и ремиссии на различных его стадиях	88
В.Д. Деменко, И.А. Майстренко. Изучение клинко-электроэнцефалографических показателей на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и переселенцев	91

Педіатрія

Н.В. Багацкая. Распределение дерматоглифических признаков в ядерных семьях мальчиков-подростков с задержкой полового развития	94
М.Л. Аряев, Н.К. Бредельсва, Л.О. Гріжанова. Віддалені наслідки у недоношених новонароджених з внутрішньошлунковими крововиливами за умов проведення перинатальної профілактики	97

Хірургія

С.Д. Мясоєдов, О.Д. Фурманенко, І. С. Чорна, С.А. Андрєєв, П.М. Кондратенко. Результаты антирефлюксных операций у больных с погрешным стравохідним кліренсом	99
А.Я. Цыганенко, А.Е. Лагода, В.М. Зыбин, А.Н. Лунев, А.С. Петренко, Н.А. Дорожко. Частота повторного язвообразования после хирургического лечения осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц с повышенным операционным риском ...	102
В.В. Бойко, Г.В. Єзерський, В.В. Макаров. Використання біоглобіну в комплексній терапії хворих з гострими виразками шлунка, ускладненими кровотечею, в післяопераційному періоді	105
А.П. Захарчук. Перспективы использования УЗИ в диагностике послеоперационных вентральных грыж	107
К.А. Вандер, В.А. Бондаренко. Дифференцированные показания к применению раннего энтерального питания в хирургической гастроэнтерологии	109
А.Н. Белоусов. Влияние экстракорпоральной гемокоррекции с применением магнитоуправляемого сорбента на интенсивность свободнорадикального перекисного окисления липидов	113
В.И. Сипитый, В.В. Воробьев, И.А. Григорова, А.В. Цыганков, Ю.А. Котляревский, Б.В. Печерский. Значение рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выработке дифференцированных показаний к хирургическому лечению травматических эпи- и субдуральных гематом	115
Л. Д. Гончарова, С. Е. Золотухин. Особенности патогенеза остеохондропатии головки бедра в зависимости от преобладающего типа патологического процесса	119
А.С. Журавлев. Квантовая терапия гнойных процессов околоносовых пазух	122
О.Г. Аврунин, С.Ю. Масловский, В.А. Пятикоп, В.В. Семенец. Этапы развития стереотаксического метода	125

Урологія

В.А. Бондаренко, А.Н. Демченко, Е.М. Коренева. Андрологический статус и система гипофиз-гонады у мужчин в отдаленные сроки после препубертатной орхипексии	128
В.Н. Лесовой, В.И. Сипитый, Г.Г. Хареба, А.В. Цыганков. Применение криовоздействия на переднюю долю аденогипофиза в гормональной терапии рака предстательной железы и лечении болевого синдрома, обусловленного его костными метастазами	131

Акушерство і гінекологія

Н.А. Щербина, О.П. Танько, А.В. Раков. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений	135
Т.Д. Павлова, М.В. Князева, А.С. Дудниченко, С.М. Карташов, А.В. Князева. Использование показателей иммунной системы и биохимических характеристик опухолей для оптимизации и индивидуализации лечения больных раком яичников	137
А.И. Ткачев. Ультрасонография в диагностике эктопической трубной беременности	140

Неврологія

- О.І. Сердюк.** Критерії диференціальної діагностики неспсихотичних форм порушень психічної сфери у хворих на соматичні захворювання 142
- Л.Ф. Шестопалова, Н.П. Волошина, В.В. Василовский.** Боль при вертеброгенном поясничном болевом синдроме: медико-психологические аспекты 145

Офтальмологія

- Н.В. Бездітко.** Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну для лікування лужних опіків очей 147
- Н.Г. Завгородня.** Результати використання диференційованих схем лікування первинної відкритокутової глаукоми в залежності від її клінічного типу 151

Гігієна, екологія

- І.В. Завгородній, О.М. Чернишева.** Імунологічні показники як критерії впливу несприятливих виробничих чинників (на прикладі виробництва натуральної шкіри) 156
- Ю.С. Руденко, О.В. М'якина.** Гігієнічна оцінка забруднення рекреаційних зон Чорного моря . 159

Рецензія

- Д.Д. Зербино.** Рецензия на монографию Б.М. Штабского, М.Р. Гжегоцкого 161

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

МЕДІАТОРИ ПАТОЛОГІИ

Н.А. Клименко

Харьковский государственный медицинский университет

Эндогенные биологически активные вещества (тканевые гормоны, медиаторы) являются основным (эффекторным) регуляторным звеном организма в норме и патологии. В последнем случае их целесообразно обозначать не применительно к отдельным патологическим процессам, как принято, а как «медиаторы патологии». Среди них основными являются медиаторы повреждения. Сущность патогенетической терапии в конечном итоге состоит в регуляции медиаторного каскада.

Ключевые слова: патология, медиаторы, терапия.

Накопленные мировой наукой данные о регуляции физиологических функций и механизмах патологических процессов и более чем 25-летний опыт работы в области медиаторов воспаления — основного патологического процесса — позволяют шире взглянуть на значение местных регуляторов в жизнедеятельности организма в норме и патологии.

В процессе эволюции выработались весьма совершенные системы регуляции, включающие высшие регуляторные системы (нервную, эндокринную, иммунную), осуществляющие дистантную регуляцию, и систему местных регуляторов — биологически (физиологически) активных веществ (тканевых гормонов), обеспечивающих главным образом локальную (в месте высвобождения или образования) регуляцию. Высшие регуляторы посредством своих эффекторов — нейромедиаторов, гормонов, лимфокинов — оказывают на клетки тканей как прямое (через специфические рецепторы к этим эффекторам, имеющиеся на всех клетках), так и опосредованное местными регуляторами действие, то есть в последнем случае сначала в результате взаимодействия эффекторов высших систем со специфическими рецепторами на клетках-источниках биологически активных веществ высвобождаются или образуются тканевые гормоны, а затем уже последние взаимодействуют со своими специфическими рецепторами, также имеющимися на всех клетках. Высшие регуляторы контролируют тканевые гормоны на всех уровнях — синтеза, секреции, активации, эффектов — путем модуляции функционального состояния клеток-источников и экспрессии рецепторов на клетках к биологически активным веществам. В свою очередь, местные регуляторы оказывают обратное действие на высшие регуляторы через специфические рецепторы к тканевым гормонам, имеющиеся на нервных, эндокринных и иммунных клетках. По принципу обратной связи они также модулируют дальнейшую реакцию своих клеточных источников, направленную на собственный синтез и высвобождение. Для этой цели клетки-источники имеют специфические рецепторы к собственным продуктам [1]. В результате обеспечивается взаимодействие трех основных эффекторных систем транскапиллярного об-

мена и обмена веществ в целом (как основной характеристики жизни) — крови, микроциркуляторного русла и ткани.

Тканевые гормоны являются медиаторами, то есть химическими посредниками между воздействиями внешней среды и изменениями функций организма на клеточно-тканевом уровне. В норме, высвобождаясь или образуясь в физиологических количествах, они обеспечивают обмен веществ на уровне оптимальной жизнедеятельности организма; путем усиленного образования или высвобождения вовлекаются в любые изменения жизнедеятельности организма в пределах физиологических колебаний и патологические процессы. В результате обеспечивается соответствующий требованиям момента уровень обмена веществ, что, в свою очередь, направлено на поддержание тканевого гомеостаза и гомеостаза организма в целом. Таким образом, тканевые гормоны-медиаторы являются основным (эффекторным) регуляторным звеном в норме и патологии [1–3].

Как сказано, медиаторы вовлекаются во все без исключения патологические процессы, и это естественно и касается любых регуляторов. Здоровье и болезнь — две формы жизни. Любое изменение функций организма является в первую очередь приспособительным. В эволюционно-биологическом отношении любая болезнь — защитно-приспособительная реакция организма, хотя и в крайней форме — в форме патологии, и поэтому дуалистическая в своей сущности. Она, безусловно, предполагает сохранение регуляции, пусть и не только на измененном количественном, но и качественно новом уровне, характерном для болезни (болезнь — качественно новое состояние организма). До тех пор, пока регуляция сохраняется, болезнь выполняет свою приспособительную функцию. Срыв регуляции означает утрату болезнью этой функции и угрожает жизни. Регуляторы обеспечивают прежде всего неспецифические приспособительные (защитные и компенсаторные) изменения функций. Их эффекты являются типовыми и касаются клеток, участвующих в транскапиллярном обмене, — соединительнотканых и специфических элементов тканей, эндотелиоцитов, клеток крови [4, 5].

К настоящему времени обнаружено и достаточно охарактеризовано большое количество медиаторов [1–3]. Представляется целесообразным обозначать их в патологии не применительно к отдельным патологическим процессам [«медиаторы воспаления», «медиаторы аллергии» (с равным правом их можно называть «медиаторами шока», «медиаторами гипоксии» и т.д.)], а как медиаторы патологии (таблица).

В зависимости от природы и характера воздействия количества разных медиаторов различаются. При местном воздействии высвобождение и образование медиаторов происходит главным об-

разом местно, при этом реакция тканей значительна, но на ограниченном участке. При системных процессах происходит умеренная местная активация, но значимая суммарно ввиду ее распространенности. Соответственно в первом случае преобладают местные явления, во втором — общие (при определенной интенсивности и распространенности местные процессы могут характеризоваться также общими признаками, которые могут выступать на первый план в клинической картине). Кроме того, по-видимому, при местных процессах преобладает активация медиаторных систем ткани, при системных — крови, и в первом случае кровь пре-

Медиаторы патологии

Происхождение	Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
I. Гуморальные*	Производные комплемента	C5b-C9 C5a des Arg C5a C3a	Плазма Тканевая жидкость	Тканевая деструкция (C5b-C9) Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (C5a, C3a) Дегрануляция тучных клеток (C5a, C3a) Спазм гладкой мускулатуры (C3a)
	Кинины	Брадикинин Каллидин	То же	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры Угнетение гранулоцитов Стимуляция лимфоцитов и фибробластов Боль
	Факторы свертывающей системы крови	Фибринопептиды Продукты деградации фибрина	Плазма	Активация лейкоцитов Усиление фагоцитоза
II. Клеточные	Вазоактивные амины	Гистамин Серотонин	Базофилы Тучные клетки Тромбоциты	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Спазм гладкой мускулатуры Зуд Угнетение гранулоцитов Стимуляция моноцитов-макрофагов и фибробластов
	Лизосомальные факторы	Протеиназы	Гранулоциты Моноциты-макрофаги	Тканевая деструкция Усиление эмиграции и фагоцитоза Стимуляция моноцитов-макрофагов и фибробластов Пролиферация и активация лимфоцитов
		Неферментные катионные белки	Гранулоциты	Микробицидность Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Адгезия и эмиграция лейкоцитов
	Нейропептиды	Вещество Р Кальцитонин-генродственный пептид Нейрокинин А	С-волокна афферентных нейронов	Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Дегрануляция тучных клеток Спазм гладкой мускулатуры
	Нейромедиаторы	Ацетилхолин	Холинергические нейроны	Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры Стимуляция лейкоцитов

Продолжение таблицы

Происхождение	Основные группы	Основные медиаторы	Основные источники	Основные эффекты
2. Вновь образующиеся	Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)	Простагландины	Моноциты-макрофаги Гранулоциты Тромбоциты	Активация лейкоцитов Вазодилатация Боль
		Тромбоксаны	То же	Агрегация тромбоцитов Спазм гладкой мускулатуры Активация гранулоцитов
		Лейкотриены	То же	Активация лейкоцитов Повышение проницаемости сосудов (LTC ₄ , D ₄ , E ₄)
		Гидрокси- и гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты	То же	Вазодилатация Спазм гладкой мускулатуры (LTC ₄ , D ₄ , E ₄ , липоксины)
		Липоксины	То же	
	Другие фосфолипиды	Фактор, активирующий тромбоциты	Гранулоциты Тучные клетки Моноциты-макрофаги	Спазм гладкой мускулатуры Вазодилатация Повышение проницаемости сосудов Активация лейкоцитов Агрегация тромбоцитов
	Монокины	Интерлейкин-1 Фактор некроза опухоли	Моноциты-макрофаги	Активация лейкоцитов и других клеток Пролиферация и активация лимфоцитов Усиление фагоцитоза Стимуляция пролиферации и активации фибробластов Стимуляция тканевой деструкции
	Лимфокины	Фактор, активирующий макрофаги Фактор, угнетающий макрофаги Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Активация и угнетение макрофагов Стимуляция гранулоцитов и лимфоцитов Активация естественных киллеров
	Активные формы кислорода	Супероксиданион Пергидроксианион Синглетный кислород Перекись водорода Гипохлорит	Гранулоциты Моноциты-макрофаги	Тканевая деструкция Активация гранулоцитов Стимуляция фагоцитоза Угнетение моноцитов
	Другие малые молекулы	Оксид азота Оксид углерода	Моноциты-макрофаги Гранулоциты	Тканевая деструкция Активация гранулоцитов

* Все предсуществующие.

имущественно отражает явления, происходящие в ткани, во втором — в самой крови. Следует заметить, однако, что эффекты медиатора определяются не только его количеством (как неспецифическая приспособительная реакция медиаторы всегда высвобождаются и образуются в избытке), но в первую очередь экспрессией рецепторов к нему, которая может меняться в ходе реакции организма. Все это детерминировано филогенетически [1].

В целом эффекты всех медиаторов, несмотря на возможную более узкую их специализацию, однотипны. Медиаторы могут быть разделены на вазоактивные спазмогенные, вызывающие сосу-

дистые и гладкомышечные эффекты, в том числе повышенную сосудистую проницаемость, как основной фактор усиления транскапиллярного обмена, а также изменения тканевого кровотока, и хемотаксические, опосредующие миграцию клеток крови и соединительной ткани, с учетом того, что эти клетки и системы являются основными эффекторами обмена веществ:

Вазоактивные спазмогенные кинины	Хемотаксические активные компоненты комплемента
вазоактивные амины (гистамин, серотонин)	факторы свертывающей системы крови

лизосомальные факторы (ферменты и катионные белки) нейропептиды ацетилхолин фактор, активирующий тромбоциты активные формы кислорода окись азота окись углерода

производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды) простагландины, лейкотриены, НЕТЕ, липоксины монокины лимфокины

Наличие большого количества биологически активных веществ с однотипными эффектами детерминировано филогенетически — необходимостью многослойной защиты регуляции, легко компенсирующей отсутствие или ослабление влияния одного из веществ. Как указывалось, в эволюционно-биологическом отношении болезнь — защитно-приспособительная реакция, обрыв или сильное искусственное подавление которой нецелесообразны. Это, в свою очередь, обуславливает разный механизм, комплексность действия и последовательность включения медиаторов. При этом, будучи истинными регуляторами одних эффекторных клеток или систем, те же вещества одновременно являются модуляторами других, что обусловлено взаимосвязью функций и явлений в организме как целом. Кроме того, по-видимому, отличия в реагировании организма в различных нормальных и патологических процессах вообще филогенетически детерминированы преимущественными количествами вовлекаемых регуляторов и, как указывалось, экспрессией рецепторов к ним [2–4].

В патологии медиаторы можно разделить на действующие по физиологическому принципу (путем взаимодействия со специфическими рецепторами) и на вызывающие повреждение. При этом эффект первых является специфическим в том смысле, что он реализуется через определенные рецепторы и биохимические реакции клеток-мишеней. Он выглядит как гипер- или гипозффект, что и определяет патологию (закон перехода количественных изменений в качественные), но не как очевидное повреждение (нарушение целостности клеточных структур). Другие же медиаторы непосредственно повреждают клеточные структуры, их эффект не связан со взаимодействием со специфическими рецепторами и является, таким образом, неспецифическим. Их можно назвать медиаторами повреждения:

I. Клеточные

1. Лизосомальные ферменты и нелизосомальные эндопептидазы
2. Активные формы кислорода
3. Окись азота
4. Катионные белки нейтрофилов (микробицидность)

II. Гуморальные

C5b — C9

Следует заметить, что медиаторам повреждения принадлежит, по-видимому, важная роль в защитных реакциях организма в норме (в предупреждении патологии — неспецифической иммунной защите организма) — в физиологической элиминации микроорганизмов, отмирающих, мутировавших, поврежденных и других патологически измененных клеток. В патологии медиаторы повреждения являются основными. Суть любой болезни, — во-первых, нарушение структуры и функций и, во-вторых (ис-

ключая необычные формы и осложнения болезни), — единство повреждения и защиты. Болезнь — защитно-приспособительная реакция организма на его первичное повреждение; повреждение, возникающее в ходе самой болезни, — способ достижения всего защитно-приспособительного в ней; эффективность и исход болезни определяются степенью единства повреждения и защиты [5, 6].

Среди медиаторов повреждения основными являются лизосомальные ферменты, секретируемые различными клетками, главным образом фагоцитами [1]. Как видно, медиаторы повреждения вообще высвобождаются или образуются главным образом фагоцитами крови и ткани. В связи с этим можно выделить следующие механизмы повреждающего действия фагоцитов:

I. Кислородзависимый

1. Система миелопероксидаза — перекись водорода
2. Другие активные формы кислорода
3. Продукты взаимодействия супероксиданиона и окиси азота

II. Кислороднезависимый

1. Гидролитический — ферменты
2. Катионные белки и др.

Нельзя полностью отождествлять антибактериальный и повреждающий ткани эффекты медиаторов повреждения [6]. В антибактериальном эффекте ведущую роль играет цитотоксический механизм, лизису подвергаются уже убитые микробы:

I. Бактерицидный

1. Кислородзависимый
2. Кислороднезависимые факторы — лактоферрин, лизоцим, катионные белки

II. Литический

1. Гидролитический — ферменты
2. C5b — C9

В то же время в повреждении тканей ведущую роль играет литический механизм:

Антибактериальный

1. Цитотоксический
2. Литический

Повреждающий ткани

1. Литический
2. Цитотоксический

Суть лечения организма при болезни состоит как в «помощи» болезни (при обычном ее течении) в борьбе с вредным агентом и устранении последствий его действия (первичного повреждения) — этиотропная терапия, так и в восстановлении нарушенного единства повреждения и защиты в самой болезни при ее необычном течении и осложнениях (патогенетическая терапия). При обычном течении болезни, неугрожающей локализации и распространенности достаточно лишь этиотропная терапия, «помогающая» болезни в борьбе с вредным агентом; при этом вмешательство в патогенез болезни вредно, так как нарушает единство повреждения и защиты, то есть ее защитно-приспособительную способность. Патогенетическая терапия целесообразна лишь при необычных по течению формах и осложнениях болезни. Учитывая, что медиаторы являются основным (эффекторным) регуляторным звеном болезни, патогенетическая терапия есть регуляция медиаторного каскада. Оптимальная патогенетическая терапия может быть осуществлена путем непосредственной регуляции медиаторного каскада, то есть с помощью агонистов и антагонистов медиаторов. При бурном (избыточном) течении болезни целесообразны ан-

тагонисты медиаторов (тех из них, которые играют ведущую роль в патологическом процессе, прежде всего медиаторов повреждения), при вялом затяжном течении — агонисты медиаторов, что будет спо-

собствовать оптимизации болезни (восстановлению нарушенного единства повреждения и защиты в болезни), то есть реализации ее защитно-приспособительной функции [7, 8].

Список литературы

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
2. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии. Врач. практика 1997; 5: 3–9.
3. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления. Эксперим. і клін. мед. 1998; 1: 8–14.
4. Клименко Н.А. Актуальные методологические вопросы общей патологии воспаления. Эксперим. і клін. мед. 1999; 4: 6–9.
5. Клименко Н.А. Дуализм реакций системы крови при воспалении. Эксперим. і клін. мед. 2000; 2: 9–10.
6. Клименко Н.А. О единстве повреждения и защиты в воспалении. Врач. практика. 1998; 6: 4–8.
7. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии. Харьк. мед. журн. 1997; 1: 5–11.
8. Клименко Н.А. Клинические аспекты исследования проблем общей патологии воспаления. Врач. практика 1999; 6: 5–10.

МЕДІАТОРИ ПАТОЛОГІЇ

М.О. Клименко

Эндогенні біологічно активні речовини (тканинні гормони, або медіатори) є основною (ефекторною) регуляторною ланкою організму в нормі та патології; в останньому випадку їх доцільно позначати не стосовно окремих патологічних процесів, як прийнято, а як «медіатори патології»; серед них основними є медіатори ушкодження; суть патогенетичної терапії у кінцевому підсумку полягає в регуляції медіаторного каскаду.

Ключові слова: патологія, медіатори, терапія.

MEDIATORS OF PATHOLOGY

N. Klimenko

Endogenic biologically active substances (tissue hormones, or mediators) are the main (effectoric) regulatory link of the organism in norm and pathology; in the last case they should be designated as "mediators of pathology"; among them mediators of injury are the main ones; the essence of pathogenetic therapy consists in regulation of mediatic cascade.

Key words: pathology, mediators, therapy.

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

РЕЦЕПЦИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ ЭФФЕКТОВ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ
У ЖИВОТНЫХ С ИНГИБИРОВАННОЙ СИНТЕТИЧЕСКИМИ
ДЕТЕРГЕНТАМИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ

А.Я. Цыганенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено состояние рецепторного аппарата плазматических мембран клеток головного мозга и печени, состояние систем пострецепторной реализации сигналов у животных с ингибированной синтетическими детергентами иммунобиологической реактивностью. Установлено изменение сродства к селективным лигандам и количества адрено-, серотонино-, дофаминорецепторов, глюкокортикоидных рецепторов, нарушение систем пострецепторной реализации сигналов (аденилатциклазной, Ca^{2+} -зависимых мембранных процессов) в регионах головного мозга и печени экспериментальных животных.

Ключевые слова: иммунобиологическая реактивность, синтетические детергенты, рецепторы биогенных моноаминов, глюкокортикоидные рецепторы, аденилатциклазная система.

В реализации влияния разнообразных веществ, в том числе биологически активных, а также ксенобиотиков на клетки организма центральное место занимает рецепторное звено дискриминации химической информации. Рецепторы биологически активных веществ — это гликопротеиновые молекулы, находящиеся на внешней биологической мембране или в цитозоле клеток. Основной функцией мембранных рецепторов является выделение из совокупности информационных сигналов соответствующего структурного лиганда (гормона, нейромедиатора, пара- и аутокринных регуляторов) и запуск цепи внутриклеточных превращений для ответа клетки на поступающий сигнал [1].

Изследование рецепторных систем играет важную роль в понимании механизмов гомеостаза и патогенеза различных заболеваний и интоксикаций, оценке гормональной и нейромедиаторной регуляции функций организма.

В предыдущих исследованиях нами выявлено существенное влияние веществ на функционирование мембранных систем [2]. Это явилось основанием для исследований состояния α_1 -, α_2 -, β -адрено-, D_2 -дофаминовых, C_1 -, C_2 -серотониновых и глюкокортикоидных рецепторов в различных отделах головного мозга и печени животных, подвергавшихся воздействию синтетических поверхностно-активных веществ (ПАВ).

С функцией α_1 -адренорецепторов в ЦНС связывают их участие в регуляции поведения — преимущественно опосредование классических постсинаптических эффектов. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы, находящиеся на норадренергических нервных окончаниях, опосредуют аутоингибирование высвобождения норадреналина, и с ними связывают опосредование ингибирования ацетилхолина, серотонина в соответствующих нервных окончаниях [3, 4]. β_1 -адренорецепторы входят в состав синапсов и реагируют в основном на высво-

бождающийся из нервных окончаний норадреналин, а β_2 -рецепторы расположены внесинаптически и реагируют прежде всего на катехоламины сосудистого русла. По аналогии с α -рецепторами неодинаковая физиологическая специфичность различных тканей может быть обусловлена вариациями в соотношении подтипов β -рецепторов [5].

С функционированием различных дофаминовых рецепторов ЦНС связывают такие физиологические эффекты, как стимуляция двигательной активности, поведенческие эффекты, ингибирование секреции гипоталамических гормонов, высвобождение дофамина и норадреналина из соответствующих терминалей [6]. Дофаминовые рецепторы головного мозга разделяют на две категории: D_1 (связанные с аденилатциклазой) и D_2 (не связанные с аденилатциклазой или принимающие участие в ее инактивации). По данным [7], большинство фармакологических эффектов дофаминовых агонистов опосредуется D_2 -рецепторами.

Серотониновые рецепторы 1-го и 2-го типа опосредуют многочисленные физиологические и биохимические эффекты в организме; с изменением состояния этих рецепторов исследователи связывают развитие различных патологических проявлений со стороны ЦНС, ЖКТ, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, то есть именно тех систем, симптомы нарушения которых характерны для животных, подвергавшихся воздействию синтезированных ПАВ [8].

Регуляция функции органов биогенными моноаминами может изменяться не только вследствие изменения числа или соотношения рецепторов, но и вследствие изменения процессов сопряжения рецепторов с внутриклеточными регуляторами, в частности с аденилат- и гуанилатциклазами [9]. Внутриклеточные эффекты сигнальных молекул реализуются после их связывания с рецепторами и последующего взаимодействия с мембранными

акцепторными структурами. Такими мембранными акцепторами являются аденилатциклаза, незлектрогенные кальциевые каналы, протеазы, а внутриклеточными медиаторами — соответственно цАМФ, Ca^{2+} , специфические гликопептиды [10].

Целью работы было изучение состояния рецепторного аппарата плазматических мембран головного мозга и печени, систем пострецепторной реализации сигналов у животных с ингибированной синтетическими детергентами иммунобиологической реактивностью.

Материал и методы. Исследование выполнено на белых крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г, подвергавшихся пероральной заправке в течение 30 дней водными растворами (1/100 ДЛ₅₀) ПАВ, относящихся к различным классам: оксизтированный алкилфенол на основе тримеров пропилен (неонол АФ 9-12), натриевая соль карбоксиметилированного этосилата на основе соответствующих изонилфенолов (неонол АФС 9-6 КМ), азотсодержащее (амидалин 9 БС), фосфорсодержащее (эфасол) ПАВ и неионогенное ПАВ на основе гликолей (лапроксид 303). Использованы химически чистые образцы ПАВ, синтезированные и предоставленные НИИ и НПО «Синтез ПАВ» (г. Шебекино, Российская Федерация).

Животных экспериментальных и контрольных групп забивали декапитацией на 30-е сутки заправки. На холоду выделяли регионы головного мозга, печень и замораживали в жидком азоте.

Методом равновесного связывания селективных лигандов с гомогенатом (в случае адreno- и D_2 -дофаминовых) и фракцией грубых мембран (в случае серотониновых рецепторов) регионов головного мозга (фронтальной коры, ствола, мозжечка) и печени определяли: константу диссоциации (K_d) и максимальное число мест связывания (B_{max}). В качестве селективных лигандов α_1 -адренорецепторов использовали ^3H -WB4101 [11], β -адренорецепторов — ^3H -дигидроалprenолол [12], α_2 -адренорецепторов — ^3H -раувольсин [13], D_2 -дофаминовых рецепторов — ^3H -спиперон [14–16], C_1 -серотониновых рецепторов — ^3H -серотонин и C_2 -серотониновых рецепторов — ^3H -спиперон [17]. Содержание белка определяли по Лоури [18].

Обработку результатов проводили с использованием графиков Скэтчарда [19].

Количество глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа определяли по методу [20]. Активность аденилатциклазы определяли в препаратах мембран синапсом печени и мозга крыс. С этой целью суспензию мембран инкубировали в специальной среде (Трис-НСI — 5 мМ, MgCl_2 — 6 мМ, ФЭП — 10 мМ, ФЭПК — 0,5 мг/мл, АТФ — 3 мМ, ЭДТА —

0,2 мМ) в течение 20 мин при 37 °С. Эффекторы использовали в концентрациях: NaF — 10 мМ, изопроterenол — 10^{-6} М. Холостая проба не инкубировалась. Пробы на 3 мин помещали в кипящую водяную баню, затем центрифугировали 10 мин при 1000 г. Об активности аденилатциклазы судили по уровню циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в надосадочной жидкости, для определения которого использовали набор реактивов и стандартную методику cAMP Ria Kit (Чехословакия).

Известно, что ионы кальция (Ca^{2+}) играют ключевую роль в нормальном функционировании мембранных комплексов, в том числе рецепторных и эффекторных систем. В этой связи изучали поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранными фракциями. Мембраны ресуспендировали в специальной среде хранения, состоящей из 10 мМ глюкозы; 140 мМ NaCl; 0,1 мМ MgCl_2 ; 0,1 мМ CaCl_2 ; 20 мМ HEPES-Трис, затем аликвоты переносили в среду инкубации (среда хранения с добавлением 5 мМ $^{45}\text{CaCl}_2$). Калий-зависимое поглощение определяли в среде с добавлением 60 мМ KCl. Инкубировали 20 мин при 37 °С, затем фильтровали на фильтрах «Millipore» (США) и промывали средой хранения с исключением глюкозы и добавлением 1 мМ ЭДТА. В качестве «нулевой точки» использовали пробу с добавлением «холодного» радиоактивного раствора с немедленной фильтрацией. Радиоактивность пробы пересчитывали на 1 мг мембранного белка [21].

Результаты и их обсуждение. ПАВ снижали средство α_1 -адренорецепторов к лигандам как в печени, так и в головном мозге экспериментальных животных в сравнении с контролем. То же наблюдалось и в отношении β -адренорецепторов, за исключением случаев, когда животных подвергали заправке амидалином (головной мозг) и лапроксидом 303 (печень), где средство было большим, чем у интактных животных (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что детергенты снижают связывание радиолиганда с α_1 -адренорецепторами. Эти эффекты могут указывать на уменьшение количества мест рецепторного связывания.

У животных, подвергавшихся заправке амидалином 9 БС, отмечено увеличение количества мест связывания радиолигандов β -адренорецепторами. У животных, подвергавшихся заправке неоналами, фосфорсодержащими ПАВ и гликолями, развивалась субчувствительность α_1 -адренорецепторов в органах.

В группе животных, подвергавшихся воздействию неоналом АФ 9-6 КМ, в продолговатом мозге определяли характеристики α_1 -, α_2 - и β -адренорецепторов. В испытываемой дозе неонол АФС 9-6 КМ приводил к уменьшению константы связывания

Таблица 1. Кинетические характеристики адренорецепторов мембранных фракций печени и мозга белых крыс под воздействием детергентов (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$)

Вещество	Головной мозг				Печень			
	α_1 -адренорецепторы		β -адренорецепторы		α_1 -адренорецепторы		β -адренорецепторы	
	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}
Контроль	2,78±0,072	0,541±0,018	1,57±0,083	0,181±0,021	6,95±0,065	0,629±0,001	3,89±0,057	0,203±0,007
Лапроксид 303	16,38±0,12*	1,706±0,006*	16,69±0,18*	0,133±0,013*	23,87±0,27*	0,618±0,005*	1,39±0,016*	0,043±0,001*
Амидалин 9 БС	32,59±0,48*	2,360±0,03*	1,25±0,007*	0,035±0,001*	67,83±0,35*	1,046±0,026*	29,32±0,04*	0,711±0,006*
Неонол АФ 9-12	29,67±0,26*	2,17±0,002*	15,80±0,023*	0,579±0,005*	30,07±0,03*	0,714±0,002*	0,47±0,001*	0,60±0,0001*
Эфасол	47,81±0,09*	1,091±0,001*	22,75±0,07*	2,602±0,062	76,40±0,34*	1,046±0,001*	34,91±0,08*	0,638±0,001*

Примечание. K_d — нмоль, B_{max} — пмоль/мг белка.

* $p < 0,05$.

Таблиця 2. Кинетические свойства аденорецепторов продолговатого мозга белых крыс под влиянием неонла АФС 9-6 КМ ($M \pm m$)

Показатели	Опыт		Контроль	
	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}
α_1 -адренорецепторы	$4,155 \pm 0,02^*$	$0,975 \pm 0,008^*$	$7,951 \pm 0,08$	$1,269 \pm 0,003$
α_2 -адренорецепторы	$3,692 \pm 0,04^*$	$0,0956 \pm 0,0005^*$	$6,032 \pm 0,03$	$0,0425 \pm 0,0001$
β -адренорецепторы	$3,071 \pm 0,03^*$	$0,815 \pm 0,004$	$1,273 \pm 0,02$	$0,781 \pm 0,0002$

Примечание. K_d — нмоль, B_{max} — пмоль/мг белка.
* $p < 0,05$.

α_1 -адренорецепторов, что указывает на увеличение сродства лиганда к рецептору (табл. 2).

Исходя из современных представлений о реализации α_1 -адренергических влияний в ЦНС, можно предполагать, что в клетках головного мозга вследствие снижения сродства рецепторов к лиганду должно наблюдаться изменение внутриклеточного уровня цАМФ. Для α_2 -адренорецепторов характерно увеличение сродства к лиганду, что указывает на стимуляцию их активности в опытных группах животных. Согласно современным данным общим свойством α_2 -адренорецепторов является индукция ими снижения содержания цАМФ посредством ингибирования аденилатциклазы. Стимуляция α_2 -адренорецепторов может сопровождаться увеличением вагусного влияния, снижением активности периферической симпатической нервной системы, артериального давления и др. Неонл АФС 9-6 КМ снижал сродство β -адренорецепторов к лиганду.

Таким образом, у животных, подвергавшихся воздействию неонлом АФС 9-6 КМ, изменяются кинетические параметры связывания селективных лигандов α - и β -рецепторами.

Наибольшие изменения параметров связывания лигандов α_2 -адренорецепторами выявлено в коре головного мозга животных под влиянием эфасола, амидалина 9 БС, лапроксида 303, неонла АФС 9-6 КМ. У этих животных K_d и B_{max} по абсолютным значениям выше аналогичных показателей контрольных животных соответственно на 168 и 171, 175 и 158, 214 и 82, 142 и 22 %. Изменения параметров связывания лиганда свидетельствовало о снижении активности данного типа рецепторов под влиянием испытуемых соединений, что подтверждало снижение активности α_2 -адренорецепторов в коре мозга. Сродство α_2 -адренорецепторов к лиганду в стволе несколько возрастало под влиянием эфасола, амидалина и неонла АФС 9-6 КМ, что

указывает на активацию этими веществами α_2 -адренорецепторов в стволе головного мозга. Аналогичные изменения были обнаружены и в мозжечке (табл. 3).

Результаты исследований позволили сделать вывод, что детергенты снижают активность α_2 -адренорецепторов коры и повышают ее в стволе и мозжечке головного мозга.

В названных регионах также определяли параметры связывания лигандов дофаминовыми рецепторами. У животных всех экспериментальных групп изменялось сродство D_2 -рецепторов к меченому лиганду в коре, стволе и мозжечке по сравнению с контролем (табл. 4). Однако направленность этих процессов была неоднозначной. В стволе определялось уменьшение сродства рецепторов (увеличение K_d) по сравнению с контролем во всех экспериментальных группах: при заправке неонлом АФС 9-6 КМ — на 375 %, эфасолом — на 131 %; при этом на 148 % максимальное число мест связывания было выше по сравнению с контролем у животных, заправленных АФС 9-6 КМ, и на 69 % — эфасолом. Наибольшие изменения отмечались у животных, подвергавшихся заправке АФС 9-6 КМ, эффективность связывания лиганда D_2 -рецепторами в сравнении с контролем была ниже: K_d превышала аналогичный показатель контроля на 87 % в коре и на 56 % в мозжечке. Количество рецепторов у животных данной группы на 62 % в коре и 55 % в стволе превышало количество рецепторов в соответствующих регионах контрольных животных. У животных, заправленных лапроксидом 503, АФС 9-12, амидалином, K_d была ниже, чем в контрольной группе, в коре на 27, 23 и 37 % соответственно, в стволе — на 26, 32 и 47 %. При этом отмечалось уменьшение количества рецепторов в данных регионах.

Таким образом, можно сделать заключение, что неонл АФС 9-6 КМ и эфасол активируют D_2 -рецепторы, все остальные вещества снижают их количество и активность.

Таблиця 3. Параметры связывания 3H -раувольсина в регионах головного мозга белых крыс под влиянием ксенобиотиков в подостром опыте (доза $1/100$ ДЛ₅₀, α_2 -адренорецепторы) ($M \pm m$)

Вещество	Кора		Ствол		Мозжечок	
	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}
Контроль	$0,28 \pm 0,02$	$18,2 \pm 0,36$	$0,49 \pm 0,03$	$18,5 \pm 0,58$	$0,75 \pm 0,03$	$22,3 \pm 0,59$
Лапроксид 303	$0,75 \pm 0,02$	$49,3 \pm 0,97^*$	$0,83 \pm 0,05^*$	$38,0 \pm 1,44^*$	$0,86 \pm 0,05$	$42,7 \pm 1,73^*$
Неонл АФС 9-12	$0,77 \pm 0,05^*$	$46,9 \pm 1,58^*$	$0,47 \pm 0,02$	$28,1 \pm 0,85^*$	$0,51 \pm 0,03^*$	$29,9 \pm 0,99^*$
Амидалин 9 БС	$0,88 \pm 0,06^*$	$33,1 \pm 1,09^*$	$0,37 \pm 0,02^*$	$17,2 \pm 0,34$	$0,34 \pm 0,02^*$	$17,2 \pm 0,45^*$
Неонл АФС 9-6 КМ	$0,24 \pm 0,02$	$13,8 \pm 0,32^*$	$0,44 \pm 0,02$	$14,7 \pm 0,33^*$	$0,45 \pm 0,01^*$	$14,1 \pm 0,54^*$
Эфасол	$0,68 \pm 0,03^*$	$22,2 \pm 0,57^*$	$0,40 \pm 0,02^*$	$13,6 \pm 0,26^*$	$0,81 \pm 0,03^*$	$18,8 \pm 0,29^*$

* $p < 0,05$.

У животных, затравленных эфасолом и амидалином 9 БС, в коре головного мозга сродство C_1 -рецепторов к лигандам 3H -НТ было снижено по сравнению с контролем на 136 и 34 соответственно (табл. 5).

ло на 10 %. Вместе с тем эфасол не влиял на этот показатель. Наиболее чувствительной структурой к воздействию ксенобиотиков на C_1 -рецепторы оказалась кора головного мозга.

У животных, затравленных эфасолом, лапрок-

Таблица 4. Параметры связывания 3H -спиперона D_2 -дофаминовыми рецепторами в регионах головного мозга белых крыс под влиянием ксенобиотиков в подостром опыте (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$)

Вещество	Кора		Ствол		Мозжечок	
	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}
Контроль	0,3±0,1	83,7±2,0	0,16±0,01	51,7±1,2	0,34±0,01	72,8±0,82
Лапроксид 303	0,22±0,01**	67,7±1,18**	0,21±0,01*	49,5±1,32	0,25±0,02**	67,2±1,88
Неонол Аф 9-12	0,23±0,01**	67,0±1,08**	0,21±0,01*	54,8±1,06	0,23±0,01**	64,0±0,49**
Амидалин 9 БС	0,39±0,01**	98,9±1,15**	0,37±0,02**	87,6±3,1**	0,29±0,02*	78,9±2,94
Неонол АФС 9-6 КМ	0,56±0,03**	135,3±4,7**	0,76±0,09**	128,1±9,9**	0,53±0,04**	113,2±5,22**
Эфасол	0,19±0,01**	55,7±1,17**	0,21±0,01*	48,3±0,38*	0,18±0,01**	50,5±1,0**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблица 5. Параметры связывания 3H -серотонина C_1 -рецепторами в различных регионах головного мозга белых крыс под влиянием ксенобиотиков в подостром опыте (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$)

Вещество	Кора		Ствол		Мозжечок	
	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}
Контроль	1,38±0,08	291±7,2	1,54±0,06	367±3,7	0,95±0,06	2418±2,83
Лапроксид 303	1,2±0,04*	360±2,7**	1,5±0,04	326±1,7**	1,15±0,03*	259±2,12**
Неонол Аф 9-12	1,52±0,03	342±2,7**	1,47±0,05	359±4,0	1,39±0,04**	264±1,91**
Амидалин 9 БС	3,26±0,09**	487±5,0**	1,44±0,03	352±2,2**	0,89±0,03	233±3,5
Неонол АФС 9-6 КМ	1,36±0,08	343±8,8**	1,2±0,04**	321±1,5**	1,34±0,05**	272±1,34**
Эфасол	1,86±0,03**	382±2,5**	1,25±0,06**	326±3,68**	1,11±0,15	261±4,0**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Сродство C_1 -рецепторов к лигандам было несколько выше (на 13 %) у животных, подвергавшихся воздействию лапроксида 303, в сравнении с контролем. Неонолы Аф 9-12 и АФС 9-6 КМ не влияли на параметры связывания рецепторлигандного комплекса.

B_{max} возрастало в коре во всех группах животных, подвергавшихся воздействию эфасолом, лапроксидом 303, амидалином, неонолом Аф 9-12, АФС 9-6 КМ на 67, 23, 30, 17,5 и 17,8 % соответственно. В стволе мозга у животных, затравленных эфасолом, лапроксидом 303, неонолом Аф 9-12, разницы в сродстве рецепторов C_1 серотонина к меченому лиганду по сравнению с контролем не обнаружено. Амидалин 9 БС и неонол АФС 9-6 КМ повышали сродство рецепторов к лигандам соответственно на 19 и 22 %. B_{max} в стволе головного мозга под влиянием лапроксида 303, амидалина, неонола АФС 9-6 КМ увеличилось в среднем на 13 %. Неонол Аф 9-12 не оказывал влияния на сродство и количество мест связывания серотониновых рецепторов с мечеными лигандами. В мозжечке животных, затравленных лапроксидом 303, неонолом Аф 9-12 и неонолом АФС 9-6 КМ, снижалось сродство C_1 , C_2 -рецепторов к лигандам по сравнению с контролем на 21, 46 и 41 % соответственно. Эфасол и амидалин 9 БС не влияли на сродство C_1 , C_2 -рецепторов в мозжечке головного мозга. Число мест связывания во всех группах возраста-

сидом и неонолом 9-6 КМ, в коре наблюдали снижение сродства C_2 -рецепторов к 3H -спиперону по сравнению с контролем на 86, 33 и 133 % соответственно. Сродство лиганда к C_2 -рецепторам под влиянием неонола Аф 9-12 было выше на 40 %, а у животных под влиянием амидалина 9 БС изменений в сродстве не обнаруживалось. Число мест связывания снижалось под воздействием лапроксида 303, неонола Аф 9-12, амидалина 9 БС на 10, 9 и 38 % соответственно, в других группах изменений этого показателя не выявлено.

В стволе мозга белых крыс неонол Аф 9-12 и лапроксид 303 повышали сродство C_2 -рецепторов к лигандам по сравнению с контролем на 41 и 24 % соответственно, фосфорсодержащий детергент эфасол снижал сродство C_2 -рецепторов к лигандам на 58 %, неонол АФС 9-6 КМ и амидалин 9 БС не влияли на изменение сродства. Число мест связывания в стволе у животных, затравленных эфасолом и неонолом АФС 9-6 КМ, возрастало по сравнению с контролем в среднем на 30 %, а под влиянием лапроксида 303, неонола Аф 9-12, амидалина 9 БС оно снижалось на 20, 28 и 22 % соответственно (табл. 6).

Общеизвестно, что важное место в регуляции метаболических процессов и поддержании гомеостаза организма принадлежит глюкокортикоидным рецепторам. При изучении глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа использовали синтетический глюкокортикоид дексаметазон, который, как извест-

но, не взаимодействует с другими типами глюкокортикоидных цитоплазматических рецепторов и транскортином.

Направленность изменений в количестве рецепторов в регионах головного мозга экспериментальных животных была неоднозначной. Количество рецепторов снижалось в стволе головного мозга под влиянием эфасола и не изменялось в мозжечке животных, затравленных неолоном Аф 9-12. Во всех остальных случаях наблюдался значительный рост числа глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа. Лапроксид 303 приводил к увеличению количества рецепторов в печени на 68 %, в мозжечке на 113 %, стволе на 22 % и коре головного мозга на 132 %. Воздействие неолона Аф 9-12 приводило к росту числа рецепторов в печени, стволе и коре головного мозга на 170, 230 и 166 % соответственно и достоверно не изменяло их количество в мозжечке. Амидалин 9 БС, неонол АфС 9-6 КМ, эфасол увеличивали содержание глюкокортикоидных рецепторов в печени на 29, 49 и 29 % соответственно; в мозжечке на 188, 60 и 62 %; в коре головного мозга на 120, 143 и 220 %. В коре головного мозга наблюдалось увеличение количества рецепторов под влиянием амидалина и неолона АфС 9-6 КМ на 46 % и снижалось на 26 % при воздействии эфасола (табл. 7).

процесс глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа и генетического аппарата клетки, что, по-видимому, обеспечивает повышение устойчивости организма к действию факторов внешней среды. Различный уровень глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа в исследуемых тканях экспериментальных животных обуславливает различную выраженность клеточного метаболизма в условиях воздействия на организм эфасола, лапроксида 303, неолонов Аф 9-12 и АфС 9-6 КМ, амидалина 9 БС.

Повышение уровня дексаметазонсвязывающей способности цитозоля у экспериментальных животных обусловлено, вероятно, как высвобождением эндогенных глюкокортикоидов, так и биосинтезом *de novo* рецепторных молекул.

Таким образом, результаты исследований показали, что азот- и фосфорсодержащие ПАВ и детергенты на основе гликолей оксипропилированных алкилфенолов и изонилфенолов существенно влияют на активность рецепторного аппарата клеточных структур печени, ствола, коры и мозжечка головного мозга.

Действие азот- и фосфорсодержащих ПАВ на α_1 -, α_2 -, β -адренорецепторы, S_1 -, S_2 -серотониновые, глюкокортикоидные и дофаминовые рецепторы имеет большие различия с таковыми неолонов Аф 9-12, АфС 9-6 КМ и лапроксида 303.

Таблица 6. Параметры связывания 3H -спиперона серотониновыми S_2 -рецепторами в регионах головного мозга белых крыс под влиянием ксенобиотиков в подостром опыте (доза 1/100 ДЛ₅₀) (M $\pm$ m)

Вещество	Кора		Ствол	
	K _d	B _{max}	K _d	B _{max}
Контроль	0,15 $\pm$ 0,01	28,8 $\pm$ 0,37	0,17 $\pm$ 0,01	30,7 $\pm$ 0,40
Лапроксид 303	0,20 $\pm$ 0,01*	25,8 $\pm$ 0,33**	0,13 $\pm$ 0,01*	24,7 $\pm$ 0,25**
Неонол Аф 9-12	0,09 $\pm$ 0,01**	19,8 $\pm$ 0,43**	0,10 $\pm$ 0,01*	22,2 $\pm$ 0,21**
Амидалин 9 БС	0,28 $\pm$ 0,02**	28,1 $\pm$ 1,0	0,27 $\pm$ 0,02**	41,0 $\pm$ 0,72**
Неонол АфС 9-6 КМ	0,35 $\pm$ 0,001**	30,0 $\pm$ 0,45	0,16 $\pm$ 0,012	40,1 $\pm$ 0,44**
Эфасол	0,15 $\pm$ 0,01	17,9 $\pm$ 0,54**	0,17 $\pm$ 0,01	24,0 $\pm$ 0,41**

* p<0,05; ** p<0,001.

Таблица 7. Содержание глюкокортикоидных S_2 -рецепторов в тканях крыс после подострой затравки ксенобиотиками (доза 1/100 ДЛ₅₀) (M $\pm$ m) фмоль/мг белка

Вещество	Печень	Мозжечок	Ствол мозга	Кора мозга
Контроль	447,3 $\pm$ 14,62	486,83 $\pm$ 46,37	898,84 $\pm$ 65,0	564,3 $\pm$ 65,26
Лапроксид 303	753,02 $\pm$ 14,62	1036,27 $\pm$ 100,89	2806,65 $\pm$ 66,68	1309,3 $\pm$ 34,40
Неонол Аф 9-12	1209,56 $\pm$ 55,05	576,22 $\pm$ 23,25*	2964,82 $\pm$ 222,16	1502,9 $\pm$ 53,29
Амидалин 9 БС	578,94 $\pm$ 15,82	1402,80 $\pm$ 112,55	1313,25 $\pm$ 187,40	1242,7 $\pm$ 75,00
Неонол АфС 9-6 КМ	670,62 $\pm$ 31,51	780,56 $\pm$ 58,02	1312,10 $\pm$ 41,89	1373,5 $\pm$ 90,20
Эфасол	575,12 $\pm$ 39,04	790,60 $\pm$ 27,80	666,23 $\pm$ 68,18	1805,0 $\pm$ 79,02

*p<0,05.

Наблюдаемое повышение количества рецепторов связано, вероятно, с мощным проявлением эффекта ядерной транслокации глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа в комплексе со стероидами. Возможно, что продолжительное изменение гомеостатического уровня глюкокортикоидной функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных, подвергавшихся воздействию ксенобиотиков, приводит к вовлечению в

Исследуемые структуры проявили высокую чувствительность к действию детергентов. ПАВ способны изменять сродство рецепторов к лигандам и снижать количество мест связывания. Эти данные свидетельствуют о глубокой структурно-метаболической перестройке обменных процессов, происходящих при воздействии ПАВ.

Многие рецепторы биогенных моноаминов реализуют свои эффекты через аденилатциклазную

систему. Данные об активности аденилатциклазы в печени и мозге экспериментальных животных представлены в табл. 8.

Выводы

1. В механизме биологического действия синтетических детергентов существенное место зани-

Таблица 8. Активность аденилатциклазы в препаратах мембран печени и мозга белых крыс (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$), пмоль цАМФ/мг белка/мин

Вещество	Мозг			Печень		
	АЦ	+изопротеренон	+NaF	АЦ	+изопротеренон	+NaF
Контроль	1,08±0,013	1,117±0,016	1,79±0,08	1,96±0,008	2,85±0,01	3,07±0,06
Лапроксид 303	0,58±0,011*	0,50±0,002*	0,82±0,031*	2,57±0,015*	3,43±0,05*	4,08±0,067*
Неонол АФ 9-12	0,42±0,003*	0,42±0,001*	0,71±0,04*	0,25±0,001*	0,31±0,002*	0,48±0,015*
Амидалин 9 БС	1,92±0,024*	2,20±0,047*	3,33±0,043*	0,31±0,003*	0,35±0,001*	0,48±0,003*
Эфасол	0,87±0,017*	0,95±0,012*	1,89±0,018*	2,99±0,014*	3,56±0,031*	5,05±0,049*

* $p < 0,05$.

Таблица 9. Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -препаратами мембран печени и мозга белых крыс (доза 1/100 ДЛ₅₀) ($M \pm m$), имп/мин/мг белка

Вещество	Головной мозг		Печень	
	базальное поглощение	K ⁺ -стимулированное поглощение	базальное поглощение	K ⁺ -стимулированное поглощение
Контроль	11361,3±211,4	24021,7±324,5	6721,8±118,2	8139,2±165,4
Лапроксид 303	8037,5±165,3*	16479,6±296,8*	3875,3±148,4*	9465,7±180,6*
Неонол АФ 9-12	4060,7±139,8*	5900,6±254,9*	2146,4±105,8*	4515,7±252,8*
Амидалин 9 БС	3221,5±179,8*	4517,3±131,9*	2117,5±56,7*	2700,3±78,9*
Эфасол	6500,2±220,5*	7000,8±193,2*	4708,5±117,3*	6303,8±142,5*

* $p < 0,05$.

Лапроксид 303, эфасол и неонол АФ 9-12 снижали активность аденилатциклазы в головном мозге; амидалин повышал активность фермента у животных. В печени активность фермента у крыс, подвергавшихся воздействию амидалином, неонолом АФ 9-12, снижалась и повышалась под воздействием лапроксида и эфасола. Интересно отметить, что в тех случаях, когда активность аденилатциклазы сильно падает, как правило, отсутствует стимуляция через рецепторное звено, однако сохраняется потенциальная активность системы, так как остается активным ответ на стимулятор N-белка аденилатциклазы — NaF.

Испытуемые соединения снижали поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ мембранными фракциями (как базального, так и K⁺-стимулированного) во всех экспериментальных сериях по сравнению с контролем (табл. 9).

Список литературы

1. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. 400 с.
2. Жуков В.И. Гигиеническая характеристика микроциклических эфиров и их предшественников — простых полиэфиров в связи с проблемой санитарной охраны водоемов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1991. 16–41.
3. Кац М.М., Лаврецкая Э.Ф. Рецепторы биогенных аминов мозга: структура, механизмы функционирования и взаимодействия с физиологически активными веществами. Итоги науки и техники ВИНТИ. Биоганическая химия. 1986; 8. 226 с.
4. Манухин Б.К. Адренорецепторы эффекторной клетки — локальные регуляторы интенсивности адренергической реакции. Физиол. журнал СССР им. Сеченова 1984; 70, 5: 609–616.
5. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978. 325 с.
6. Кудрин В.С., Мирошниченко И.И., Раевский К.С. Различия в механизмах ауторецепторной регуляции биосинтеза и высвобождения дофамина в подкорковых структурах мозга крыс. Нейрохимия 1987; 7, 1: 3–10.
7. Seeman P. Nomenclature of central and peripheral dopaminergic sites and receptors. Biochem. Pharmacol. 1982; 31, 16: 2563–2568.
8. Волощенко О.И., Мудрый И.В. Гигиеническое значение поверхностно-активных веществ. К.: Здоров'я, 1991. 174 с.

9. Letkowitz R.J. Modification of adenylate cyclase activity by alpha- and beta-adrenergic receptors: insights from radioligand binding studies. *Psychopharmacology and biochemistry of neuro-transmitter receptor*. Amsterdam: Elsevier, 1980: 155–170.
10. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. М.: МГУ, 1981. 310 с.
11. U'Prichard D., Greenberg D., Snyder S.H. Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist of central nervous system alpha-noradrenergic receptors. *Molec. Pharmac.* 1977; 13: 454–473.
12. Bylund D.B., Snyder S.H. Beta-adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain. *Mol. Pharmac.* 1979; 12: 568–580.
13. Howe J.R., Yaksh T.L. Characterization of [³H]-rauwolscine binding to alpha₂-adrenoceptor sites in the lumbar spinal cord of the cat: comparison such binding sites in the cat frontal cerebral cortex. *Brain Res.* 1986; 368, 1: 87–100.
14. Bruinink A., Bischoff S. Detection of dopamine receptors in homogenates of rat hippocampus and other brain areas. *Brain Res.* 1986; 386, 1/2: 73–83.
15. Davies K.G.A. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 9895–901.
16. Theodoron A.E., Hall M.D., Jenner P., Marsden C.D. Cation regulation differentiates specific binding of [³H]-sulpiride and [³H]-spiperone to rat striatal preparations. *J. Pharm. Pharmacol.* 1980; 32: 441–444.
17. Peroutka S.J., Snyder S.H. Multiple serotonin receptors: differential binding of ³H-5-hydroxytryptamine, ³H-5-Lysergic acid diethylamide and ³H-spiroperidol. *Molec. Pharmacol.* 1979; 16: 687–689.
18. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265–275.
19. Scatchard G. The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1949; 51: 660–672.
20. Beato M., Feigelson P. Glucocorticoid binding protein of liver cytosol. *Biol. Chem.* 1972; 247: 7890–96.
21. Кравцов Г.М., Райский Г.Г., Орлов С.Н. Транспорт кальция в синапсомы и субклеточные мембранные фракции головного мозга: влияние опиоидных ферментов. *Биохимия* 1982; 44, 12: 2006–2014.

РЕЦЕПЦІЯ І РЕАЛІЗАЦІЯ ЕФЕКТІВ СИГНАЛЬНИХ МОЛЕКУЛ У ТВАРИН З ІНГІБОВАНОЮ СИНТЕТИЧНИМИ ДЕТЕРГЕНТАМИ ІМУНОБІОЛОГІЧНОЮ РЕАКТИВНІСТЮ

А.Я. Циганенко

Досліджено стан рецепторного апарату плазматичних мембран клітин головного мозку та печінки, стан систем післярецепторної реалізації сигналів у тварин з інгібованою синтетичними детергентами імунобіологічною реактивністю. Встановлено зміни спорідненості до селективних лігандів і кількості адрено-, серотоніно-, дофаміно- і глюкокортикоїдних рецепторів, порушення систем післярецепторної реалізації сигналів (аденілатциклазної, Ca²⁺-залежних мембранних процесів) у регіонах головного мозку та печінці експериментальних тварин.

Ключові слова: імунобіологічна реактивність, синтетичні детергенти, рецептори біогенних моноамінів, глюкокортикоїдні рецептори, аденілатциклазна система.

RECEPTION AND SIGNAL MOLECULES EFFECTS REALISATION IN ANIMALS WITH IMMUNOBIOLOGIC REACTIVITY IMPAIRED BY SYNTHETIC SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES

A. Tsiganenko

The state of receptors and systems of signal transduction was investigated in the brain and liver of the animals with immunobiological reactivity impaired by detergents. The changes in affinity and quantity of adreno-, serotonin-, dopaminoreceptors, glucocorticoid receptors, disturbed signal transduction systems were established in the brain regions and in the liver of experimental animals.

Key words: immunobiological reactivity, synthetic detergents, biogenic monoamines receptors, glucocorticoid receptors, adenylatcyclase system.

СИСТЕМЫ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ И ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ У ЖИВОТНЫХ С ИНДУЦИРОВАННОЙ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ДЕТЕРГЕНТАМИ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

А.Я. Цыганенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено состояние систем биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов у животных с индуцированной синтетическими детергентами иммуносупрессией. Определявшиеся в эксперименте изменения в системах биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов под влиянием детергентов являются одной из причин и отражением дисметаболических нарушений при интоксикации ксенобиотиками, индуцирующими угнетение иммунобиологической реактивности.

Ключевые слова: иммунобиологическая реактивность, биогенные моноамины, циклические нуклеотиды.

Синтетические детергенты относятся к распространенным загрязнителям источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, что обусловлено интенсивным их производством и широким применением в промышленности и быту, сопровождающимся поступлением во внешнюю среду [1]. Как и все ксенобиотики, детергенты оказывают дисгомеостатическое влияние на организм, одним из проявлений которого могут быть изменения в функционировании регуляторных систем организма.

Исходя из представлений о существовании единой нейроэндокриноиммунной системы регуляции, можно предполагать у животных, подвергавшихся воздействию ксенобиотиков и характеризующихся изменением иммунобиологической реактивности, наличие изменений в звеньях нейрогуморальной регуляции.

В последнее время исследователи большое внимание уделяют системе биогенных моноаминов, что обусловлено выполнением этими веществами в организме гормональной, трансмиссивной функции. Биогенные моноамины, кроме того, являются сильными антиоксидантами, принимающими участие в стабилизации клеточных мембран [2]. Эти биологически активные соединения оказывают влияние на различные звенья обмена веществ, обеспечивают гомеостатическую функцию, играют важную роль в формировании ответных реакций на стрессорные раздражители.

Моноаминергические медиаторные системы играют ведущую роль в механизмах интегративной деятельности головного мозга [3].

Роль симпатoadреналовой системы состоит в том, что она «запускает» другие гормональные системы, участвующие в стрессорных реакциях, координирует их функционирование, обеспечивая тем самым адаптацию организма к стрессорным факторам.

Внутриклеточные эффекты многих эндогенных, а также экзогенных биологически активных веществ реализуются с участием систем «вторичных посредников», к которым, в частности, относится система циклических нуклеотидов. В настоящее время показано, что одним из центральных механизмов, опосредующих физиологические и биохимические эффекты многих биоактивных веществ, является стимуляция образования циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ, функция которых состоит в трансформации «межклеточных взаимодействий во внутриклеточные» [4, 5].

Целью работы была характеристика состояния системы биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов у животных с индуцированной синтетическими детергентами иммуносупрессией.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г, подвергавшихся пероральной заправке в течение 30 дней водными растворами (доза 1/100 ДЛ₅₀) поверхностно-активных веществ (ПАВ), принадлежащих к различным группам детергентов: амидалином 9 БС, эфасолом, лапроксидом 303, неонолом Аф 9-12, АФС 9-6 КМ. В работе использованы химически чистые образцы ПАВ, синтезированные и предоставленные НПО «Синтез ПАВ» (г. Шебекино, Российская Федерация).

На 30-е сутки заправки в печени и головном мозгу животных определяли содержание адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина, серотонина, тирозина и триптофана. Для связывания биогенных моноаминов и их предшественников из гомогенатов использовали карбоксиметилцеллюлозу фирмы «Reanal» [6]. Окисление катехоламинов и ДОФА проводили по методу [7]. Определение уровней биогенных моноаминов осуществляли на спектрофлуориметре MPF-4 «Хитачи» (Япония) после колоночной хроматографии.

Содержание циклических нуклеотидов в плазме крови и органах белых крыс определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов фирмы «Amersham» (Великобритания).

Результаты и их обсуждение. Изменение уровней биогенных моноаминов и их предшественников в головном мозгу и печени экспериментальных животных, подвергавшихся заправке различными детергентами, было неоднозначным. Так, амидалин и эфасол снижали в головном мозгу содержание дофамина, адреналина и норадреналина и не влияли на уровень ДОФА. В печени эти детергенты снижали уровни всех этих веществ (табл. 1).

Лапроксид 303 повышал уровень ДОФА, а неонол Аф 9-12 — уровень норадреналина в головном мозгу. В печени неонол Аф 9 снижал содержание ДОФА, дофамина и адреналина, а лапроксид 303 — только уровень адреналина. ПАВ не влияли на содержание предшественника катехоламинов тирозина в печени, головном мозгу.

Неонол Аф 9-12 и лапроксид 303 не влияли на содержание предшественника индоламинов —

Таблиця 1. Уровень биогенных моноаминов под влиянием ПАВ (доза 1/100 ДЛ₅₀) (M±m)

Вещество	Головной мозг, мкг/г ткани				Печень, мкг/г ткани			
	ДОФА	ДА	НА	А	ДОФА	ДА	НА	А
Контроль	2,02±0,12	3,45±0,54	0,77±0,22	0,11±0,002	4,01±0,31	1,76±0,19	0,81±0,10	0,15±0,02
Лапроксид 303	2,72±0,12	2,91±0,98	1,13±0,45	0,12±0,009	3,56±0,27	1,09±0,25	0,81±0,22	0,09±0,015
p	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Неонол Аф 9-12	1,84±0,28	4,06±0,53	2,6±0,67	0,12±0,07	3,40±0,11	1,08±0,26	0,46±0,25	0,08±0,002
p	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02
Амидалин 9 БС	1,83±0,16	1,41±0,25	0,28±0,04	0,068±0,0013	2,42±0,12	1,28±0,14	0,55±0,11	0,08±0,002
p	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Эфасол	1,70±0,20	1,56±0,30	0,30±0,05	0,05±0,0012	2,36±0,15	1,26±0,23	0,48±0,12	0,08±0,0015
p	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. ДА — дофамин, НА — норадреналин, А — адреналин.

триптофана — в головном мозгу, но снижали его уровень в печени (табл. 2). Уровень серотонина у животных, подвергавшихся затравке этими веществами, повышался как в печени, так и в головном мозгу. Амидалин и эфасол увеличивали содержание триптофана и снижали уровень серотонина в печени и головном мозгу животных.

Полученные результаты свидетельствуют об угнетающем влиянии амидалина и эфасола на метаболизм катехоламинов в головном мозгу и печени, а также об угнетении неонолом Аф 9-12 обмена катехоламинов в печени. Повышение уровня триптофана в головном мозгу и печени под влиянием амидалина и эфасола может объясняться повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушением проницаемости мембран гепатоцитов; снижение уровней серотонина в органах животных, подвергавшихся воздей-

ПАВ снижали содержание цАМФ в печени, почках и селезенке. Лапроксид 303 и неонол Аф 9-12 повышали содержание цАМФ и снижали уровень цГМФ в плазме. Аналогичная динамика содержания внутриклеточных посредников обнаруживалась у животных, подвергавшихся воздействию амидалина и эфасолом (табл. 3).

Снижение уровня цАМФ в органах экспериментальных животных сопровождалось повышением содержания вещества в плазме.

Характер изменений позволяет сделать вывод о том, что влияние синтетических ПАВ на систему циклических нуклеотидов носит неспецифический, модуляторный характер и может реализовываться посредством вызываемых детергентами конформационных изменений мембранных рецепторных и ферментных комплексов, стимуляцией процессов перекисного окисления липидов мембран, модифи-

Таблиця 2. Содержание серотонина и триптофана у белых крыс под влиянием ПАВ (доза 1/100 ДЛ₅₀) (M±m)

Вещество	Головной мозг, мкг/г ткани		Печень, мкг/г ткани	
	триптофан	серотонин	триптофан	серотонин
Контроль	5,95±0,89	2,68±0,70	14,0±1,53	3,03±0,76
Неонол Аф 9-12	5,68±0,91	5,85±0,55	18,98±1,22	8,99±1,46
p	>0,05	<0,02	<0,05	<0,01
Лапроксид 303	5,43±0,72	5,28±0,65	17,46±1,65	7,24±1,53
p	>0,05	<0,02	<0,05	<0,01
Амидалин 9 БС	15,26±3,06	1,09±0,23	23,46±2,81	1,20±0,45
p	<0,02	<0,05	<0,01	<0,05
Эфасол	14,20±2,41	1,20±0,14	26,50±3,17	1,13±0,27
p	<0,02	<0,05	<0,01	<0,01

ствием этими детергентами, может быть связано с дисрегуляцией ферментных систем метаболизма индоламинов. Вместе с тем повышенные уровни серотонина в мозгу и печени животных, подвергавшихся воздействию представителями других групп детергентов — неонолом и лапроксидом, свидетельствуют о наличии «специфических» факторов влияния на обмен индоламинов, отличающихся от «неспецифических» мембранотропных эффектов ПАВ.

кацией фосфолипидного окружения мембранных белков, ионным дисбалансом клетки.

Изменения в системе биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов под влиянием ПАВ могут быть причиной и отражением дисметаболических явлений при интоксикации ксенобиотиками, индуцирующими угнетение иммунобиологической реактивности.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о структурно-метаболическом нарушении

Таблица 3. Динамика содержания ПАВ и цАМФ в органах и тканях белых крыс под влиянием ПАВ (доза 1/100 ДЛ₅₀) (M±m)

Вещество	Печень	Почка	Селезенка	Плазма	
				цАМФ	цГМФ
мкг/г ткани			пмоль/мл		
Контроль	170,23±12,01	170,23±12,01	170,23±12,01	115,13±12,46	115,13±12,46
Неонол АФ 9-12	106,32±13,75	106,32±13,75	106,32±13,75	180,32±14,17	180,32±14,17
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Лапроксид 303	78,25±5,76	78,25±5,76	78,25±5,76	164,51±21,10	164,51±21,10
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Амидалин 9 БС	84,96±11,72	84,96±11,72	84,96±11,72	172,46±13,92	172,46±13,92
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Эфасол	110,43±9,86	110,43±9,86	110,43±9,86	176,23±20,15	176,23±20,15
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

медиаторной регуляции клеточных единиц под влиянием исследуемых детергентов. Более силь-

ное воздействие на эти процессы оказывают азот- и фосфорсодержащие ПАВ.

Список литературы

1. Волощенко О.И., Мудрый И.В. Гигиеническое значение поверхностно-активных веществ. К.: Здоров'я, 1991. 174 с.
2. Владимиров Ю.А., Оленов В.И., Гаврилов В.Б. Свободные радикалы и хемилюминесценция в липидах биологических мембран. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и при патологии. М., 1976: 30–31.
3. Бабичук Г.А., Шифман М.И. Нейрохимические процессы в центральной нервной системе. К.: Наукова думка, 1989. 136 с.
4. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. М.: Медицина, 1990. 176 с.
5. Greengard P. Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. Nature 1976; 260: 101–108.
6. Endo Y., Ogura Y. A rapid and simple determination of histamine and polyamines. Japan J. Pharmacol. 1975; 25: 610–612.
7. Slabo G., Kovacs G.L., Telegly G.A. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region. Acta Physiol. Hung 1983; 61, 1–2: 51–57.

СИСТЕМИ БІОГЕННИХ МОНОАМІНІВ І ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ У ТВАРИН З ІНДУКОВАНОЮ СИНТЕТИЧНИМИ ДЕТЕРГЕНТАМИ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ

А.Я. Циганенко

Досліджено стан систем біогенних моноамінів і циклічних нуклеотидів у тварин з індукованою синтетичними детергентами імуносупресією. Визначені в експерименті зміни у системі біогенних моноамінів і циклічних нуклеотидів під впливом детергентів є однією з причин і відображенням дисметаболических проявів, що індукують пригнічення імунобіологічної реактивності організму.

Ключові слова: імунобіологічна реактивність, біогенні моноаміни, циклічні нуклеотиди.

THE BIOGENIC MONOAMINES AND CYCLIC NUCLEOTIDES SYSTEM IN ANIMALS WITH IMMUNOSUPPRESSION INDUCED BY SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES

A. Tsiganenko

The state of biogenic monoamine and cyclic nucleotide systems were investigated using the animals with immunosuppression induced by surface-active substances. The established experimental changes in the biogenic monoamine and cyclic nucleotides levels could be one of the causes of dysmetabolic processes which lead to immunobiological reactivity inhibition.

Key words: immunobiological reactivity, biogenic monoamines, cyclic nucleotides.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ НА ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

І. РОЛЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ПРОТЕИНАЗ

Н.А. Клименко, Г.Ф. Козырева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием контрикала показано, что лизосомальные протеиназы играют важную роль в механизмах регуляции тучных клеток лейкоцитами при воспалении. Они усиливают дегрануляцию тучных клеток в ранние сроки воспаления (3 и 6 ч), соответствующие интенсивной нейтрофильной инфильтрации очага, и ограничивают в более поздние сроки исследования (до 10 суток), что согласуется со способностью протеиназ угнетать аккумуляцию и стимуляцию лейкоцитов очага.

Ключевые слова: воспаление, лейкоциты, лизосомальные протеиназы, тучные клетки.

Основным звеном патогенеза воспаления является его медиаторная регуляция. Медиаторы обеспечивают возникновение, развитие и взаимосвязь всех воспалительных явлений, переход от разветвления воспаления к его стиханию [1].

Среди медиаторов воспаления главными являются медиаторы повреждения — лизосомальные ферменты и нелизосомальные эндопептидазы (главным образом лизосомальные протеиназы), активные формы кислорода, окись азота, C5b-C9, поскольку они играют ведущую роль в элиминации микробов и поврежденной ткани, в саморегуляции медиаторного каскада, а также обуславливают альтерацию, которая, в свою очередь, инициирует и усиливает все остальные воспалительные явления [2].

Главным источником медиаторов повреждения (и медиаторов воспаления в целом) являются лейкоциты, в связи с чем последние служат основными клетками-эффекторами воспаления, лейкоцитарная инфильтрация — основным воспалительным явлением, а система крови, обеспечивающая возникновение и поддержание инфильтрации, — основной эффекторной системой воспаления [3].

Ранее показано регулирующее влияние лейкоцитов на тучные клетки (ТК) очага воспаления, являющиеся одними из пусковых эффекторов острого воспаления. Установлено, что лейкоциты оказывают на ТК комбинированное действие — защитное от повреждающего влияния патогенных микроорганизмов и активирующее [4]. Существенное значение имеет выяснение механизмов регулирующего влияния лейкоцитов на ТК, связанных с эффектами основных продуктов лейкоцитов — ферментов, активных форм кислорода, эйкозаноидов. Поскольку первоочередную роль в альтерации играет гидролитический механизм повреждения [2], прежде всего была изучена роль протеиназ в регуляции ТК лейкоцитами.

Материал и методы. Опыты поставлены на 102 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, вызываемый внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [5]. В разные сроки воспаления животных забивали декапитацией. Исследовали морфофункциональное состояние ТК перитонеальной жидкости и брыжейки тонкого кишечника — по количеству ТК в брюшной полости

и степени их дегрануляции, содержанию свободного и клеточного гистамина в перитонеальном смыве и брыжейке, общего гистамина в крови. ТК подсчитывали и исследовали морфологически в камере Горяева при окрашивании нейтральным красным [6, 7]. Гистамин определяли флюорометрическим методом [8] на спектрофлуорометре «Hitachi» (Япония). Перитонеальный смыв получали промыванием брюшной полости 5 мл раствора Тироде, содержащего 5 ЕД гепарина в 1 мл. Содержание свободного и клеточного гистамина в перитонеальном смыве определяли путем анализа надосадочной жидкости и клеточного осадка после центрифугирования смыва при 3000 об/мин и 4° С в течение 10 мин. Свободный гистамин из брыжейки экстрагировали инкубацией навесок ткани в растворе Тироде при 4° С в течение 24 ч, клеточный — кипячением тех же навесок ткани в новой порции раствора Тироде в течение 10 мин [9].

В качестве ингибитора протеиназ использовали контрикал, который вводили в дозе 10000 ЕД/кг внутримышечно за 12 и 2 ч до воспроизведения перитонита, а затем 2 раза в сутки [10].

Результаты и обсуждение. При естественном развитии воспаления количество ТК в брюшной полости было достоверно уменьшено уже к 3-му ч после введения карагинена (в 1,64 раза) и еще больше — к 12-му ч (в 1,92 раза). Оно несколько восстанавливалось на 1-е, 2-е и 3-и сутки, так что достоверно не отличалось от исходного, снижалось к 5-м суткам и полностью восстанавливалось к 10-м. При воспалении на фоне действия контрикала достоверное уменьшение количества ТК наблюдалось лишь к 6-му ч (в 1,98 раза). К 12-му ч число ТК было в 4,92 раза меньше исходного. Оно заметно восстанавливалось на 1-е сутки, однако оставалось достоверно ниже исходного (в 1,76 раза); на 2-е, 3-и и 5-е сутки вновь значительно уменьшалось. К 10-м суткам количество ТК снова заметно восстанавливалось, но по-прежнему было достоверно меньше исходного (в 1,54 раза). Соответственно через 12 ч, 2, 3 и 5 суток число ТК при воспалении на фоне действия контрикала было меньше, чем при естественном развитии перитонита (рис. 1).

Изменениям количества ТК соответствовала интенсивность их дегрануляции. Через 3 ч при обычном течении воспаления преобладали ТК II степени дегрануляции (62 %), в то время как при воспалении на фоне действия контрикала —

I (42,5 %). Вместе с тем, в последующие сроки исследования в первом случае по-прежнему преобладали ТК II степени дегрануляции, в то время как во втором — III (рис. 1).

Содержание свободного гистамина в брюшной полости при естественном развитии воспаления было достоверно увеличенным через 6, 12 ч и 3 суток (с максимумом на 6 и 12 ч, в 4, 9 и 5,64 раза превышающим исходное) и имело тенденцию к повышению в остальные сроки исследования, за исключением 10-х суток, когда оно не отличалось от исходного. При воспалении на фоне действия контрикала оно было увеличенным через 6, 12 ч, 2, 3 и 5 суток с максимумами на 2-е и 3-и сутки, в 8,62 и 9,38 раза превышающими исходное, и также имело тенденцию к повышению в остальные сроки, в том числе на 10-е сутки. Через 6 ч оно было меньше, а через 2 суток больше, чем при естественном развитии воспаления (рис. 2).

Содержание клеточного гистамина в перитонеальном смыве при обычном течении воспаления было уменьшено во все сроки исследования, особенно на 1-е и 5-е сутки (в 4,24 раза в обоих случаях). При воспалении на фоне действия контрикала оно было снижено через 6, 12 ч, 1, 3, 5 и 10 суток. Через 3 ч оно было больше, а через 3 суток — меньше, чем при естественном развитии воспаления.

В брыжейке содержание свободного гистамина при обычном течении воспаления было увеличенным через 3, 6, 12 ч, 1, 3 и 10 суток с максиму-

мами на 6 и 12 ч, 3-и и 10-е сутки. При воспалении на фоне действия контрикала оно было повышенным практически во все сроки исследования с пиками на 12 ч, 2-е и 5-е сутки. На 2-е и 5-е сутки оно было достоверно больше, чем при естественном развитии воспаления. Вместе с тем средние значения свободного гистамина в ранние сроки воспаления (3 и 6 ч) в последнем случае были намного меньше.

Содержание клеточного гистамина в брыжейке при обычном течении воспаления было уменьшено через 12 ч, 1 и 2 суток с тенденцией к снижению в остальные сроки. При воспалении на фоне действия контрикала оно было уменьшено через 3 ч, 5 и 10 суток и также имело тенденцию к снижению в другие сроки. Через 6 ч и 10 суток оно было меньше, а через 12 ч и 2 суток — больше, чем при естественном развитии воспаления. Как известно, изменения содержания клеточного гистамина отражают не только его высвобождение, но и синтез, который зависит от интенсивности дегрануляции [9].

В крови содержание гистамина было значительно увеличенным во все сроки исследования в обеих сериях опытов. При воспалении на фоне действия контрикала оно было на 3-и сутки больше, а на 10-е — меньше, чем при естественном развитии процесса. Вместе с тем в ранние сроки воспаления (3 и 6 ч) средние значения содержания гистамина в последнем случае были намного больше, а через 12 ч — меньше (рис. 2).

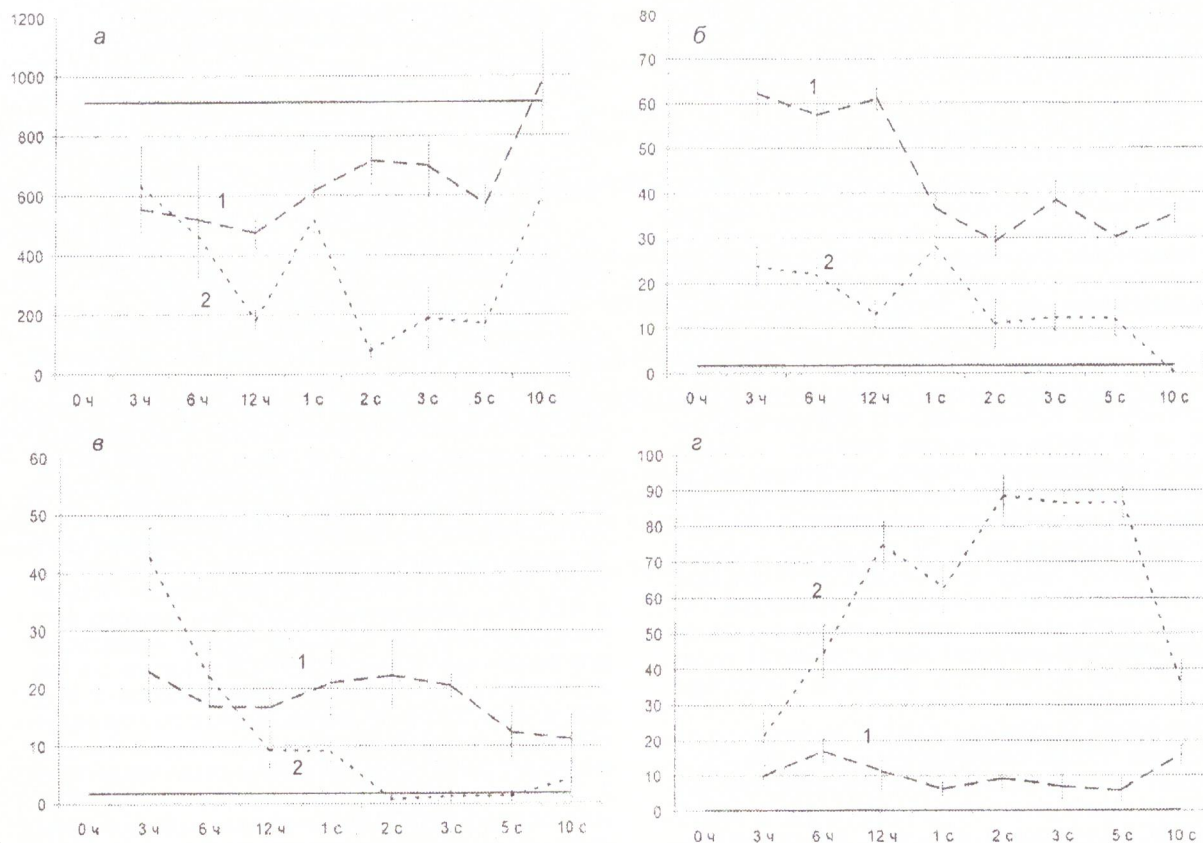


Рис. 1. Количество тучных клеток на брюшную полость (а) и процентное содержание дегранулированных тучных клеток I (б), II (в) и III (г) степени в брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия контрикала (2). Сплошная линия — интактный контроль.

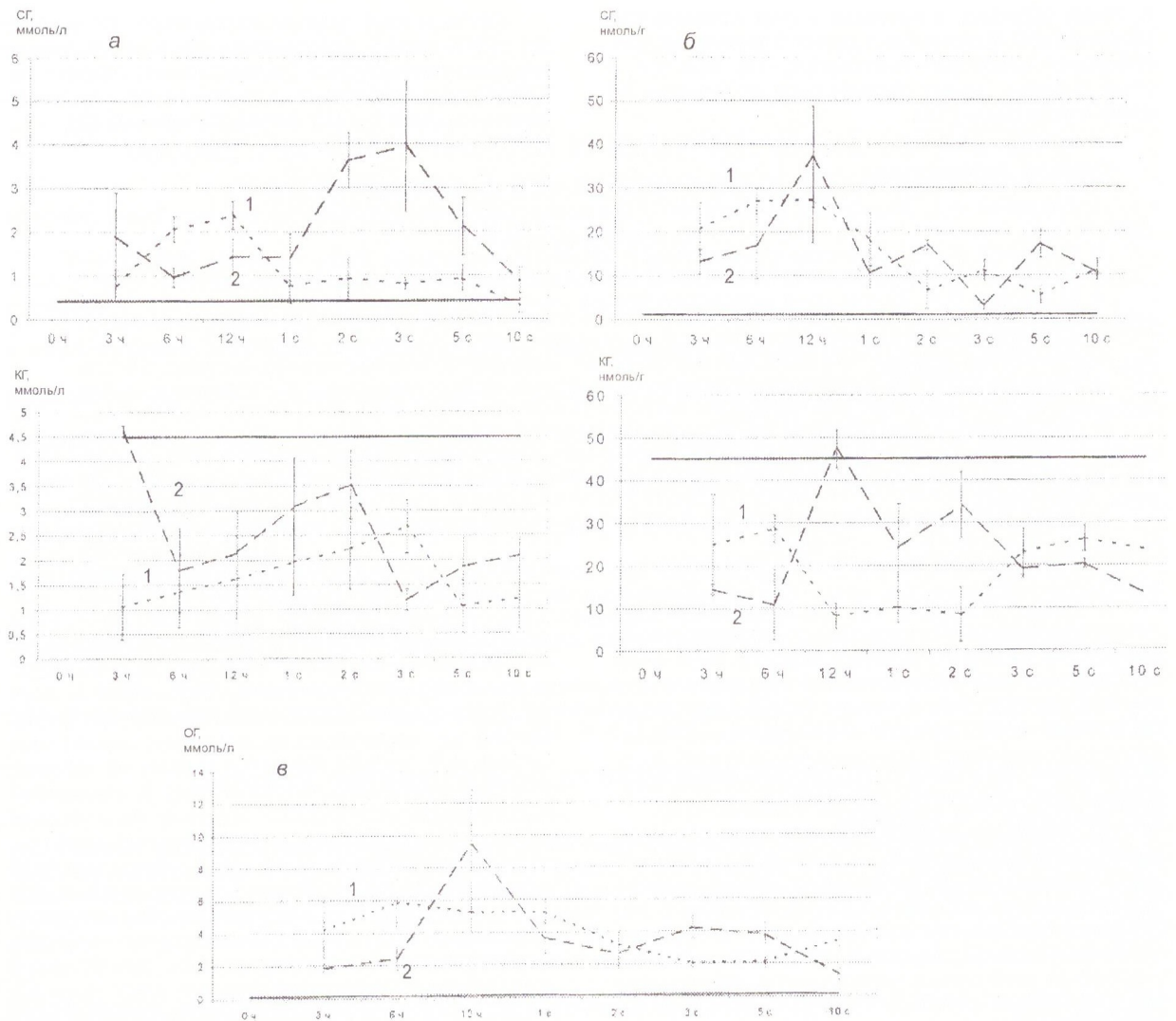


Рис. 2. Содержание свободного (СГ) и клеточного (КГ) гистамина в перитонеальном смыве (а) и брыжейке (б) и общего гистамина (ОГ) в крови (в) в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его развитии (1) и на фоне действия контрикала (2). Сплошная линия — интактный контроль.

Таким образом, введение контрикала заметно сказывается на реакции ТК очага воспаления. В ранние сроки воспаления, соответствующие интенсивной нейтрофильной инфильтрации (3 и 6 ч), реакция ТК выражена меньше, в последующие сроки исследования (до 10 суток) — больше, чем при естественном развитии процесса. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли протеиназ в механизмах регуляции ТК при воспалении. В ранние сроки воспаления они усиливают дегрануляцию ТК, а в более поздние — ограничивают.

Влияние лизосомальных протеиназ на ТК может быть как прямым литическим, так и опосредованным через модуляцию медиаторного каскада и, следовательно, клеточных реакций и взаимодействий очага воспаления, динамики и взаимосвязи воспалительных явлений. Так, приведенные результаты согласуются с данными исследований *in vitro* о том, что в зависимости от концентрации лизосомальные ферменты могут усиливать или угнетать миграцию фагоцитов [11], а также с предыдущими данными, полученными на модели карагиненового

перитонита у крыс, о том, что протеиназы, будучи вазоактивными медиаторами, одновременно являются хемотаксическими модуляторами воспаления, играющими важную роль в механизмах саморегуляции лейкоцитарной инфильтрации. Они угнетают аккумуляцию и стимуляцию лейкоцитов очага (нейтрофилов и моноцитов-макрофагов), интенсификацию грануломоноцитопоза, активацию лейкоцитов крови и пролонгируют воспалительную реакцию, то есть угнетают защитно-приспособительные реакции системы крови [12]. Непосредственно или через модуляцию функций нейтрофилов протеиназы видоизменяют активность макрофагов, лимфоцитов и фибробластов — высвобождение ими медиаторов. Они также способны образовывать и расщеплять активные компоненты комплемента, кинины, факторы системы свертывания крови и фибринолиза — важные вазоактивные или хемотаксические медиаторы [13]. Как вазоактивные медиаторы лизосомальные протеиназы играют существенную роль в механизмах регуляции сосудистой проницаемости лейкоцитами при воспалении

и, таким образом, в поставке в очаг плазменного комплемента, ферментов и других медиаторов, способствуют эмиграции лейкоцитов [14]. Все это, в свою очередь, может сказываться на реакции ТК очага воспаления [13].

Приведенные данные показывают, что в период интенсивной нейтрофильной инфильтрации выражен медиаторный (вазоактивный) эффект лизосомальных протеиназ, в то время как в дальнейшем — модуляторный (хемотаксический) [3].

Список литературы

1. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии. Врач. практика 1997; 5: 3–9.
2. Клименко Н.А. О единстве повреждения и защиты в воспалении. Врач. практика 1998; 6: 4–8.
3. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления. Эксперим. і клін. мед. 1998; 1: 8–14.
4. Клименко Н.А. Актуальные методологические вопросы общей патологии воспаления. Эксперим. і клін. мед. 1999; 4: 6–9.
5. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 116, 9: 249–253.
6. Клименко М.О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин. Фізіол. журн. 1977; 5: 505–507.
7. Клименко Н.А., Татарко С.В. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа. Морфология 1997; 111, 1: 100–103.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под. ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
9. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагіненового гострого асептичного запалення. Фізіол. журн. 1997; 43, 1-2: 83–88.
10. Проценко В.А., Шлак С.И., Афанасьева В.В., Зак К.П. Влияние контрикала на ультраструктуру нейтрофильных гранулоцитов крови при экспериментальном перитоните. Пат. физиол. 1984: 41–43.
11. Olsson I., Venge P. The role of the human neutrophil in the inflammatory reaction. Allergy 1980; 35, 1: 1–13.
12. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Медиаторная модуляция реакций системы крови при воспалении. Эксперим. і клін. мед. 1999; 2: 189–192.
13. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та. 1992. 276 с.
14. Клименко Н.А., Павлова Е.А. О значении лейкоцитов в повышенной сосудистой проницаемости при воспалении. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1999; 128, 8: 165–167.

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ ЛЕЙКОЦИТІВ НА ТУЧНІ КЛІТИНИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ. РОЛЬ ЛІЗОСОМАЛЬНИХ ПРОТЕІНАЗ

М.О. Клименко, Г.Ф. Козирева

На моделі карагіненового гострого асептичного перитоніту у щурів з використанням контрикалу показано, що лізосомальні протеїнази відіграють важливу роль в механізмах регуляції тучних клітин лейкоцитами при запаленні. Вони посилюють дегрануляцію тучних клітин у ранні строки запалення (3 та 6 год.), які відповідають інтенсивній нейтрофільній інфільтрації, та обмежують — у більш пізні строки дослідження (до 10-ї доби), що узгоджується зі здатністю протеїназ пригнічувати акумуляцію та стимуляцію лейкоцитів вогнища.

Ключові слова: запалення, лейкоцити, лізосомальні протеїнази, тучні клітини.

MECHANISMS OF MAST CELLS REGULATION BY LEUKOCYTES IN INFLAMMATION. ROLE OF LYSOSOMAL PROTEINASES

N. Klimenko, G. Kozireva

On the model of carrageenan — induced acute aseptic peritonitis in rats with use of contrykal it is shown that lysosomal proteinases play an important role in mechanisms of mast cell regulation by leukocytes in inflammation. They increase mast cell degranulation at the early terms of inflammation (3 and 6 h), which correspond to intensive neutrophilic infiltration of an inflammatory focus, and decrease the same at later terms of investigation (up to 10 th day), that is in keeping with an ability of proteinases to inhibit accumulation and stimulation of leukocytes of an inflammatory focus.

Key words: inflammation, leucocytes, lysosomal proteinases, mast cells.

ПАРАМЕТРЫ ТОКСИЧНОСТИ И КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА
КРАУН-ЭФИРОВ В КРАТКОСРОЧНЫХ ОПЫТАХ

Р.И. Кратенко

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены результаты экспресс-оценки острой биологической активности группы краун-эфиров (12 краун-4, 15 краун-5, 18 краун-6), осуществленной на биологических объектах различной сложности структурно-функциональной организации. Краун-эфиры нарушали рост и размножение дафний и одноклеточных водорослей в дозах 5 и 10 мг/л, оказывали токсическое действие на тканевые культуры клеток (X-63, Vero, J929, Hep-2) и буккальный эпителий в дозах 0,05 и 0,5 мг/л соответственно. Цитотоксическое действие исследуемых соединений было связано с нарушением синтеза ДНК, РНК и белка. Эксперименты на крысах и морских свинках показали, что краун-эфиры относятся к умеренно токсичным и чрезвычайно кумулятивным соединениям. Культуры клеток и буккальный эпителий могут быть использованы для экспресс-оценки биологической активности химических веществ как надежные показатели потенциальной их опасности для организма теплокровных животных.

Ключевые слова: краун-эфиры, параметры токсичности, кумулятивные свойства, краткосрочные опыты, буккальный эпителий.

В последние 20–30 лет существенно расширился объем и ассортимент химии органического синтеза. В технически развитых странах увеличилось производство макроциклических эфиров, обладающих такими уникальными свойствами, как растворимость во многих неводных средах, большая устойчивость и селективность окислительно-восстановительных реакций, способность образовывать «стопочные соединения», имеющие высокую электропроводность и др. Поэтому макроциклические соединения находят все большее применение в электрохимии, медицине, металлургии. При этом ежегодно предприятиями стран СНГ выпускается более 10 тыс. тонн макроциклических соединений. На одну тонну готовой продукции образуется около 40 м³ сточных вод, которые, поступая в водные объекты, способны создавать серьезные затруднения в снабжении населения доброкачественной водой, ее использовании для оздоровительных целей, а также нарушать естественные процессы самоочищения водоемов.

Важное место в профилактической токсикологии занимают вопросы определения параметров биологической активности, класса опасности, кожно-резорбтивных, кожно-раздражающих и кумулятивных свойств химических соединений. Особую актуальность приобретают эти исследования для новых, ранее не изученных в токсиколого-гигиеническом отношении химических веществ.

Материал и методы. Экспресс-оценка острой биологической активности группы краун-эфиров (12 краун-4, 15 краун-5, 18 краун-6) выполнена на биологических объектах различной сложности структурно-функциональной организации — от клеточно-го до организменного уровней. Определение степени токсичности краун-эфиров осуществлялось на представителе низших ракообразных — *Daphnia magna*, на одноклеточных водорослях (*Dunaliella salina*, *Pedinomonas tenuis*), перевиваемых культурах тканей (J₉₂₉, X-63, Hep-2, Vero) и нативных клетках буккального эпителия. Влияние веществ на биологические объекты изучалось по следующим показателям: рост, размножение и выживаемость дафний, нарушение подвижности водорослей, слипание и их коагуляция; потеря способности перевиваемых

клеток захватывать нейтральный красный краситель, появление патологических форм клеток, их сморщивание; снижение процента электроотрицательности клеток буккального эпителия человека на действие испытуемых веществ *in vitro* при 20-мин экспозиции [1–3]. Испытаны концентрации краун-эфиров 1,0; 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 50,0 мг/л.

Установление параметров токсичности краун-эфиров в краткосрочных опытах выполнено на теплокровных животных — крысах популяции Вистар (самки, самцы) массой 180–210 г, белых мышах массой 21–23 г и морских свинках массой 350–380 г.

Опыты на теплокровных животных проведены по методу Беренса-Шлоссера [4]. Расчеты токсикометрических параметров выполнены по Керберу [5]. Дозы краун-эфиров выбраны таким образом, чтобы определить смертельный эффект в интервале ДЛ₀–ДЛ₁₀₀. На морских свинках опыты поставлены по Дейхману и Ле Бланку [5]. Вещества вводились в желудок в чистом виде с помощью металлического зонда однократно, с последующим наблюдением за животными в течение 15 дней. Регистрировалось время гибели животных и суммарное количество введенного вещества. Токсикометрические параметры оценивались с учетом среднего эффективного времени гибели животных [6]. Погибшие и выжившие животные подвергались патолого-анатомическому вскрытию.

Известно, что хроническое отравление тесно связано с кумуляцией в организме самого яда или вызванных им изменений [7, 8]. Кумуляцию изучали на белых крысах по Лиму [9]. Коэффициенты кумуляции (K_k) рассчитывали по Ю.С. Кагану и В.В. Станкевичу [10].

Результаты и их обсуждение. Предварительная оценка биологической активности краун-эфиров на дафниях показала, что все изучаемые соединения в концентрациях 5,0 мг/л и выше тормозили рост и размножение низших ракообразных животных. В дозе 10,0 мг/л они вызывали стерилизующий эффект, который характеризовался отсутствием приплода молодых особей. Концентрации веществ более 20 мг/л приводили к 100 %-ной гибели как молодых, так и зрелых дафний. Пороговая концентрация по влиянию краун-эфиров на

Daphnia magna для всей группы соединений установлена на уровне 5,0 мг/л.

Несколько менее чувствительными к действию исследуемых веществ оказались одноклеточные водоросли *Dunaliella salina* и *Pedinomonas tenuis*. Краун-эфиры в концентрациях более 10 мг/л снижали их подвижность и приводили к слипанию, а впоследствии и к коагуляции и выпадению на дно модельных водоемов. Пороговая величина установлена на уровне 10 мг/л по тесту нарушения подвижности микроводорослей.

Изучение степени токсичности краун-эфиров на перевиваемых клеточных культурах (Нер-2, Vero, J₉₂₉, X-63) показало, что испытуемые препараты в концентрациях 1,0 мг/л и более снижали способность клеток расплываться и захватывать нейтральный красный краситель, приводили к появлению патологических форм клеток, их сморщиванию и сползанию со стекла. Исследование инкорпорации ³H-тимидина, ³H-уридина, ¹⁴C-лейцина в перевиваемых культурах клеток показало значительное подавление этих процессов, что свидетельствует о подавлении синтеза ДНК, РНК и белка под воздействием краун-эфиров. Несколько выше чувствительность к действию веществ оказалась у перевиваемой культуры клеток печени (Нер-2) и почек зеленых мартишек (Vero). Недействующими концентрациями на перевиваемых культурах клеток тканей являлись для 15 краун-5 — 0,2 мг/л; 12 краун-40 — 0,05 мг/л; 18 краун-6 — 0,05 мг/л.

Определение биологической активности краун-эфиров в отношении нативных клеток буккального эпителия показало высокую чувствительность их к токсическим агентам. Дозы препаратов 1,0 мг/л и выше снижали электрокинетические свойства ядер буккального эпителия во всех случаях более чем на 30 %. Пороговая концентрация установлена на уровне 0,5 мг/л, максимально недействующая — 0,05 мг/л. Влияние соединений на электроотрицательность ядер клеток позволяет на этапе предварительной оценки биологической активности сделать прогностический вывод о мембранотропном действии краун-эфиров, что имеет существенное значение в проведении и постановке токсикологических исследований.

Результаты экспресс-оценки острой токсичности краун-эфиров свидетельствовали о более высокой чувствительности перевиваемых культур кле-

ток и буккального эпителия к действию изучаемых препаратов.

Первоочередной задачей токсикологических исследований на теплокровных животных являлось установление параметров токсичности, клинической картины отравления, видовой и половой чувствительности при пероральном пути поступления веществ в организм белым крысам, мышам и морским свинкам. На основании острой токсичности краун-эфиры относятся к умеренно-токсичным соединениям (3-й класс опасности), не обладающим видовой и половой чувствительностью (таблица). Среднее время гибели животных находилось в интервале наблюдения первой половины суток. В клинической картине острого отравления преобладали симптомы нарушения ЦНС (тремор, судороги, отсутствие реакции на звуковые и болевые раздражители), гемодинамики и дыхания. У животных спустя 1–5 мин после введения краун-эфиров возникала дрожь, учащалось сердцебиение и дыхание, нарушалась координация движений, появлялся цианоз кожных покровов и слизистых. В зависимости от дозы веществ, вводимых животным, в интервале наблюдения от 30 мин до 14 ч 50 мин возникали клонические судороги и наступала гибель.

Изменение со стороны внутренних органов характеризовались полнокровием и дистрофическими изменениями в печени, почках, сердце, головном мозге, лимфоидном аппарате.

Изучение способности краун-эфиров кумулироваться в организме или кумулировать эффекты воздействия позволило установить коэффициенты кумуляции 0,312; 0,71; 0,54 для 12 краун-4, 15 краун-5, 18 краун-6 соответственно. Согласно классификации по степени кумуляции все вещества относятся к чрезвычайно кумулятивным соединениям. Наиболее токсичным и кумулятивным веществом является 12 краун-4, наименее — 15 краун-5.

При оценке влияния макроциклов на слизистые и кожные покровы установлено, что они обладают слабым кожно-раздражающим и кожно-резорбтивным действием. При определении эффекта проникновения веществ через неповрежденную кожу был использован метод биохимиллюминесценции (БХЛ). Результаты показали, что БХЛ крови опытных животных увеличивалась начиная с первого часа аппликаций химических соединений, тогда как клинико-биохимические методы позволили определить

Параметры токсичности краун-эфиров

Вид животных	Вещество	Параметры токсичности, г/кг *		ET ₅₀ , ч-мин	K _c
		ДЛ ₅₀	ДЛ ₁₀₀		
Белые крысы	12 краун-4	1,17	3,0	1-50	0,312
Белые мыши		1,26	3,0	1-28	
Морские свинки		1,30	3,0	1-30	
Белые крысы	15 краун-5	1,35	3,5	14-20	0,71
Белые мыши		1,46	3,5	12-40	
Морские свинки		1,40	3,5	14-50	
Белые крысы	18 краун-6	1,27	3,0	0-42	0,54
Белые мыши		1,23	3,0	0-30	
Морские свинки		1,30	3,0	0-35	

Примечание. Класс опасности — 3-й.

* ДЛ₀ — 0,50.

способность веществ проникать через кожные покровы в отдаленные периоды наблюдения (20–30-е сутки). Это дало возможность использовать метод БХЛ для экспресс-оценки эффекта проникновения соединений через неповрежденную кожу.

Выводы

1. Краун-эфир, воздействуя на различные уровни структурно-функциональной организации биологических объектов, способен нарушать рост и размножение дафний и микроводорослей, оказывать токсическое воздействие на тканевые перевиваемые культуры клеток, буккальный эпителий и организм теплокровных животных. Наиболее чувствительными биообъектами к действию краун-эфиров являлись тканевые перевиваемые культуры клеток и буккальный эпителий. В основе цитотоксического эффекта лежит нарушение метаболических процессов синтеза белка, РНК и ДНК.

2. Пороговые концентрации по влиянию краун-эфиров на дафнии, микроводоросли (*Dunaliella salina*,

Pedinomonas tenuis), перевиваемые культуры клеток (Х-63, J₉₂₉, Vero, Нер-2), буккальный эпителий установлены соответственно на уровнях 5,0; 10,0; 0,05 и 0,5 мг/л.

3. На основании параметров острой токсичности установлено, что краун-эфир является умеренно-токсичными и чрезвычайно кумулятивными соединениями, не обладающими видовой и половой чувствительностью. 12 краун-4, 15 краун-5, 18 краун-6 способны проникать через неповрежденную кожу, обладают кожно-раздражающими свойствами.

4. Перевиваемые культуры клеток почек зеленых мартышек (Vero), печени (Нер-2) и буккальный эпителий могут быть использованы в экспресс-оценке биологической активности новых химических веществ, внедряемых в производство, как надежные показатели определения потенциальной опасности химических соединений для теплокровных животных.

Список литературы

1. Каспаров А.А., Саноцкий И.В. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Центр междунар. проектов, ГКНТ, 1986. 426 с.
2. Зарипов Ф.Г., Гулевич Н.Е. Изучение некоторых свойств перевиваемой линии клеток Рн. Цитология 1973; 15, 6: 746–750.
3. Уосли Дж. Новые методы культуры животных тканей. М.: Мир, 1976. 255 с.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград, 1963: 54–64.
5. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. 173 с.
6. Красовский Г.Н. Среднее эффективное время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ. Гигиена и санитария 1982; 7: 12–14.
7. Медведь Л.И., Спыну Е.И., Каган Ю.С. Методы условных рефлексов в токсикологии пестицидов. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравления. К., 1966: 5–34.
8. Трофимович Е.М. Методы определения кумулятивного эффекта при интоксикациях. Гигиена и санитария 1981; 9: 45–48.
9. Lim R.K., Rink K.C., Class H.G. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subacute medium effective doses. Arch. Int. Pharmac. et Ther. 1961; 30: 336–339.
10. Каган Ю.С. Процессы адаптации и кумуляции в организме при воздействии химических соединений. Профилактическая токсикология; Т. 1. М., 1964: 256–268.

ПАРАМЕТРИ ТОКСИЧНОСТІ ТА КУМУЛЯТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ КРАУН-ЕФІРІВ У КОРОТКОСТРОКОВИХ ЕКСПЕРИМЕНТАХ

Р.І. Кратенко

Надано результати експрес-оцінки гострої біологічної активності групи краун-ефірів (12 краун-4, 15 краун-5, 18 краун-6), здійсненої на біологічних об'єктах різної складності структурно-функціональної організації. Краун-ефіри порушували ріст і розмноження дафній та одноклітинних водоростей у дозах 5 і 10 мг/л, справляли токсичну дію на тканинні культури клітин (Х-63, Vero, J₉₂₉, Нер-2) і буккальний епітелій у дозах 0,05 і 0,5 мг/л відповідно. Цитотоксична дія досліджуваних сполук була пов'язана з порушенням синтезу ДНК, РНК і білка. Експерименти на щурах і морських свинках виявили, що краун-ефіри відносяться до помірно-токсичних і надзвичайно кумулятивних сполук. Культури клітин і буккальний епітелій можуть бути використані для експрес-оцінки біологічної активності хімічних речовин як надійні показники потенціальної їх небезпечності для організму теплокровних тварин.

Ключові слова: краун-ефіри, параметри токсичності, кумулятивні властивості, короткострокові експерименти, буккальний епітелій.

TOXICITY PARAMETERS AND CUMULATIVE PROPERTIES OF CROWN ETHERS IN SHORT-TERM EXPERIMENTS

R. Kratenko

The results of «express-evaluation» of sharp biological activity of crown ethers group (12 crown-4, 15 crown-5, 18 crown-6) performed using biological objects of different complexity of structurally functional organization are given. Crown ethers disturbed growth and reproduction of daphnias and microwaterplants at 5 and 10 mg/l doses and caused toxic action on tissue cultures of cells (X-63, Vero, J₉₂₉, Hep-2) and buccal epithelium at 0,05 and 0,5 mg/l doses respectively. Cytotoxic action of investigated compounds was connected with DNA, RNA and protein synthesis disturbances. The result of experiments with rats and guinea-pigs showed that crown ethers are referred to moderately toxic and extremely cumulative substances. The cell cultures and buccal epithelium can be used for «express-evaluation» of biological activity of chemical substances as reliable indexes of their potential danger for warm-blooded animals.

Key words: crown ethers, toxicity parameters, cumulative properties, short-term experiments, buccal epithelium.

ВЛИЯНИЕ ГРУППЫ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СИСТЕМУ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

С.А. Стеценко

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты экспериментов по изучению влияния группы азотсодержащих поверхностно-активных веществ на систему микросомального окисления, выполненные на крысах линии Вистар. В условиях хронического поступления исследуемых веществ (1 мес.) в организм наблюдалось повышение процессов деметилирования ксенобиотиков, цитохром с-редуктазной активности, потребления кислорода микросомами печени, а также увеличение концентрации цитохрома P₄₅₀. Полученные результаты свидетельствуют об активации монооксигеназной системы, что приводит к усилению свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, микросомальное окисление, перекисное окисление липидов, свободнорадикальные процессы.

Азотсодержащие поверхностно-активные вещества (ПАВ) находят широкое применение во многих отраслях промышленности, сельского хозяйства, в быту в качестве эмульгаторов, флотореагентов, антикоррозионных препаратов, тормозных и гидравлических жидкостей, моющих средств и др. Со сточными водами промышленных предприятий они попадают в водоемы, в том числе источники хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения, и тем самым могут оказывать неблагоприятное воздействие на условия водопользования и организм человека. Перспективы и масштабы производства детергентов, многообразное использование требуют глубокого изучения и обоснования особенностей механизма их биологического действия на организм теплокровных животных. Объектами исследования явились ионогенные азотсодержащие ПАВ: фенольное основание Манниха (ФОМ 9) и его оксизтилированные производные (неонолы ФОМ 9-4, ФОМ 9-12), представляющие собой жидкости с заданными физико-химическими параметрами.

Целью данной работы явилось изучение состояния монооксигеназной системы (МОС) при воздействии на организм белых крыс группы азотсодержащих ПАВ. Известно, что ксенобиотики могут оказывать как непосредственное влияние на системы и функции организма, так и опосредованно, через образование продуктов их метаболизма в процессе биотрансформации. Ключевую роль в процессах метаболизма чужеродных соединений играет МОС гепатоцитов, осуществляющая процессы детоксикации, элиминации, а в некоторых случаях и метаболической активации ксенобиотиков через последовательный ряд окислительных реакций. Изучение микросомального окисления имеет большое значение в раскрытии механизма биологического действия, кинетики и токсикодинамики чужеродных химических соединений [1, 2].

Материал и методы. Исследования выполнены на белых крысах линии Вистар массой 200–220 г. Животным перорально с помощью металлического зонда вводили водные растворы ПАВ. В подостром опыте испытана доза 1/100 ДЛ₅₀, что составляло для ФОМ 9 — 5,20 мг/кг; неонолов ФОМ 9-4 — 10,4 мг/кг; ФОМ 9-12 — 11,6 мг/кг массы животного. Длительность внутрижелудочной заправки составляла 30 суток. В каждой группе насчитывалось по 15 животных. Состояние микро-

сомального окисления оценивалось по дыхательной и ферментативной активности, содержанию цитохромов b5 и P₄₅₀. Мембраны эндоплазматического ретикула выделяли по методу S.A. Komoth, K.A. Narayan [3]. Содержание белка в суспензии микросом определяли модифицированным методом Лоури [4]. Потребление кислорода суспензией регистрировали с помощью закрытого кислородного электрода Кларка на полярографе ПА-3 (ВНР) [5]. НАДФН-цитохром с-редуктазную и НАДН-цитохром с-редуктазную активность регистрировали на двулучевом спектрофотометре «Specord» при длине волны 550 нм по методу L. Ernster [6]. Определение цитохромов b5 и P₄₅₀ проводили в суспензии микросом по методу T. Omura, P. Sato [7]. В качестве субстрата микросомальной P₄₅₀-зависимой системы использован Р-нитроанизол-ксенобиотик, подвергающийся окислительному деметилированию с образованием Р-нитрофенола, который обладает характерным спектром поглощения в щелочной среде [5]. Статистическая обработка результатов проведена по Стьюденту-Фишеру [8].

Результаты и их обсуждение. Под влиянием изучаемой группы азотсодержащих ПАВ активность МОС в печени белых крыс повышалась. Так, под воздействием 1/100 ДЛ₅₀ возрастали процессы деметилирования ксенобиотиков, особенно под влиянием ФОМ 9 и неонола ФОМ 9-4. Исследуемые вещества повышали цитохром с-редуктазную активность, оказывая тем самым воздействие на две электронно-транспортные микросомальные цепи (табл.1).

Скорость эндогенного дыхания, окисления НАДФН, окисления НАДФН в присутствии ЭДТА повышалась во всех группах животных, затравленных азотсодержащими ПАВ (табл. 2). Это может свидетельствовать о повышении окислительных процессов в организме животных.

Активация МОС, в свою очередь, привела к повышению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Можно предположить, что активация свободнорадикальных процессов и ПОЛ является важным звеном в развитии токсических эффектов данной группы веществ. Известно, что возрастание процессов ПОЛ ведет к ряду изменений в клеточных мембранах: изменяется их проницаемость, энергетическая стабильность липидного биослоя,

Таблиця 1. Влияние поверхностно-активных веществ на активность микросом печени крыс при дозе 1/100 ДЛ₅₀ (M±m)

Вещество	О-деметилаза, нмоль p-нитрофенола/мин-мг белка	НАДФН-цитохром с-редуктаза	НАДФН-цитохром с-редуктаза
		нмоль цитохрома с/мин-мг белка	
Контроль	6,69±0,64	202,0±24,3	955,1±183,3
ФОМ 9	6,69±0,64	202,0±24,3	955,1±183,3
Неонол ФОМ 9-4	6,69±0,64	202,0±24,3	955,1±183,3
Неонол ФОМ9-12	6,69±0,64	202,0±24,3	955,1±183,3

*p<0,05.

Таблиця 2. Влияние ПАВ на потребление кислорода микросомами печени при дозе 1/100 ДЛ₅₀

Вещество	Потребление O ₂ (M±m), нмоль			
	эндогенное дыхание	окисление НАДФН	окисление НАДФН в присутствии ЭДТА	скорость перекисного окисления липидов
Контроль	1,40±0,35	1,40±0,35	1,40±0,35	1,40±0,35
ФОМ 9	3,20±0,65*	3,20±0,65*	3,20±0,65*	3,20±0,65*
Неонол ФОМ 9-4	3,50±1,20*	3,50±1,20*	3,50±1,20*	3,50±1,20*
Неонол ФОМ9-12	2,80±0,56*	2,80±0,56*	2,80±0,56*	2,80±0,56*

*p<0,05.

возникают структурные и функциональные нарушения [9,10]. Испытуемые препараты не оказывали воздействия на содержание цитохрома b₅, однако приводили к увеличению концентрации цитохрома P₄₅₀ (табл. 3). Так как исследуемые соединения являются субстратами ферментов МОС, можно предположить, что они являются индукторами синтеза цитохрома P₄₅₀.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что при воздействии азотсодержащих ПАВ на организм белых крыс происходит активация МОС в печени, что приводит к усилению свободнорадикальных процессов и ПОЛ. Длительное воздействие ПАВ, обладающих мембранотропным действием, способно вызвать дезинтеграцию функционально-структурных единиц мембран, что, в свою очередь, может привести к

Таблиця 3. Влияние азотсодержащих ПАВ на содержание микросомальных цитохромов при дозе 1/100 ДЛ₅₀

Вещество	Концентрация цитохромов (M±m), нмоль/мг белка	
	b ₅	P ₄₅₀
Контроль	0,620±0,104	0,952±0,212
ФОМ 9	0,620±0,104	0,952±0,212
Неонол ФОМ 9-4	0,620±0,104	0,952±0,212
Неонол ФОМ9-12	0,620±0,104	0,952±0,212

*p<0,05.

дистрофическим и деструктивным процессам клеточного аппарата и нарушению внутриклеточного метаболизма.

Список литературы

1. Введение в биомембранологию: Учебное пособие; Под ред. А.А. Болдырева. М.: МГУ, 1990. 208 с.
2. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. 327 с.
3. Komoth S.A., Narayan K.A. Interaction of Ca²⁺ with endoplasmic reticulum of rat liver: a standartized procedure for the isolation of rat liver microsomas. *Analyt. Biochem.* 1972; 48, 1: 53–61.
4. Марцишаускас Р.П., Тарасявичке Н.Э., Конопкайте С.И. Определение белка по методу Лоури в разных модификациях. *Методы биохимии*. Вильнюс, 1975: 5–12.
5. Clark S.L. The thymus in immunology. New-York-London, 1964. 134 p.
6. Ernster L., Siekevits P., Palode G. Enzyme-structure relation-shipe in endoplasmic reticulum of rat liver. A morphological and biochemical study. *J. Molek. Biol.* 1962; 15, 3: 541–562.
7. Omura T., Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.* 1964; 239, 7: 2379–85.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 154 с.
9. Скулачев В.Г. Трансформация энергии в биомембранах. М.: Наука, 1972. 270 с.
10. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 312 с.

ВПЛИВ ГРУПИ АЗОТВІСНИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА СИСТЕМУ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ

С.О. Стеценко

Представлені результати експериментів по вивченню впливу групи азотвмісних поверхнево-активних речовин на систему микросомального окиснення, які виконані на щурах лінії Вістар. В умовах хронічного надходження досліджуваних речовин (1 міс.) в організм відмічалось підвищення процесів деметилювання ксенобіотиків,

цитохром с-редуктазної активності, споживання кисню мікросомами печінки, а також збільшення концентрації цитохрому P_{450} . Одержані результати свідчать про активацію монооксигеназної системи, що приводить до підсилення вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів.

Ключові слова: поверхнево-активні речовини, мікросомальне окиснення, перекисне окиснення ліпідів, вільнорадикальні процеси.

THE INFLUENCE OF NITROGEN-CONTAINING SURFACE-ACTIVE SUBSTANCE GROUP UPON THE MICROSO-MAL OXIDATION SYSTEM

S. Stetsenko

The experimental results of nitrogen-containing surface-active substance group influence upon the microsomal oxidation system performed on Wistar line rats are given. At the conditions of chronic deliverance of the investigating substances into the organism, the demethylation processes of xenobiotics, cytochrom C reductase activity, microsomal oxygen consumption in the liver and cytochrom P_{450} concentration were observed to be elevated. The obtained results suggest monooxygenase system activation which results in the enhance of free-radical processes and lipid peroxidation.

Key words: surface-active substances, microsomal oxidation, lipid peroxidation, free-radical processes.

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД ГЕПАТОЦИТІВ І ЕРИТРОЦИТІВ БІЛИХ ЩУРІВ

Л.Д. Попова

Харківський державний медичний університет

Вивчено вплив простих поліефірів на фосфоліпідний склад гепатоцитів і еритроцитів щурів. Виявлено суттєві зміни у відсотковому співвідношенні фосфоліпідних фракцій внаслідок дії досліджуваних ксенобіотиків (підвищення відсотка фосфатидилхолінів, кардіоліпінів, лізоформ фосфоліпідів, зниження вмісту фосфатидилінозитолів). Вплив простих поліефірів на відсоткове співвідношення сфінгомелінів і фосфатидилсеринів у гепатоцитах та еритроцитах суттєво різнилося, що зумовлено особливою роллю печінки в обміні фосфоліпідів. Підвищення відсотка лізоформ фосфоліпідів автор пов'язує з активацією вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів.

Ключові слова: прості поліефіри, фосфоліпіди, гепатоцити, еритроцити.

У наш час все більш гострою стає проблема забруднення навколишнього середовища хімічними речовинами в процесі їх виготовлення та використання. З кожним роком зростають асортимент і обсяг виробництва лікарських препаратів, миючих засобів, синтетичних матеріалів для виробництва різних господарчих товарів. Біохімічні механізми дії багатьох ксенобіотиків на організм тварин і людини вивчено недостатньо. Це також стосується простих поліефірів (діолів і тріолів), які знайшли широке використання в різних галузях промисловості як цільові продукти та основні компоненти для отримання еластичних, жорстких і напівжорстких пенополіуретанів, синтетичної шкіри, пластмас, епоксидних смол, лаків та ін.

Беручи до уваги ліпофільність діолів і тріолів, а також мембранотропні властивості продуктів їх біотрансформування, ми поставили за мету дослідження впливу даної групи речовин на фосфоліпідний склад гепатоцитів і еритроцитів щурів.

Матеріал і методи. Робота виконана на щурах лінії Вістар, яким щодня за допомогою зонду вводили прості поліефіри — діоли (Л-202, Л-402, Л-1502) і тріоли (Л-3003, Л-3603) у дозі 1/100 ДЛ₅₀. Тривалість введення речовин — 30 діб. Для аналізу використовували еритроцити, відмиті від плазми 0,9 %-вим NaCl за допомогою багаторазового центрифугування. Печінку гомогенізували у скляному гомогенізаторі Поттера. Екстракцію ліпідів проводили за методом Кейтса [1]. Випарювання екстрактів ліпідів проводили у струмі сухого азоту. Для розділення індивідуальних фосфоліпідів на фракції використовували двомірну мікротонкошарову хроматографію [2]. Ідентифікацію фосфоліпідів проводили за стандартними розчинами фосфоліпідів і

за допомогою специфічних реакцій на фосфоліпіди [3]. Кількісний вміст загальних та індивідуальних фосфоліпідів у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молибденового реагенту [4] з наступним колориметруванням. Стандартом служив розчин двоаміщеного фосфату калію. Колориметрування проводили за довжиною хвилі 815 нм. Співвідношення фосфоліпідних фракцій розраховували у відсотках фосфору фосфоліпідів кожної фракції до суми фосфору усіх ліпідів, прийнятого за 100 %.

Результати та їх обговорення. Результати експериментів (табл. 1 і 2) свідчать про те, що діоли та тріоли змінюють співвідношення фосфоліпідних фракцій гепатоцитів та еритроцитів білих щурів, при цьому спрямованість змін є однаковою як для діолів, так і тріолів. Зокрема, в гепатоцитах вони підвищують відсоток фосфатидилхолінів (ФХ) і кардіоліпінів (КЛ), знижують при цьому відсоток фосфатидилінозитолів (ФІ) та сфінгомелінів (СМ). Відсоткове співвідношення фосфатидилетаноламінів (ФЕ) та фосфатидилсеринів (ФС) залишається без змін.

Слід відзначити статистично достовірне зростання лізоформ фосфатидилетаноламінів (ЛФЕ) і фосфатидилхолінів (ЛФХ) в гепатоцитах і еритроцитах щурів, затравлених діолами та тріолами.

Вплив простих поліефірів на відсоткове співвідношення СМ /ФС у гепатоцитах і еритроцитах суттєво відрізняється. Так, на відміну від гепатоцитів в еритроцитах діоли та тріоли знижують відсоток ФС, а відсоток СМ під впливом цих речовин в еритроцитах достовірно збільшується.

Підвищення відсотка лізоформ фосфоліпідів під впливом досліджуваних ксенобіотиків можна пояс-

Таблиця 1. Вплив діолів і тріолів (1/100 ДЛ₅₀) на фосфоліпідний склад еритроцитів (М±m), %

Поліефір	ФЕ	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
Контроль	21,6±1,7	43,9±1,2	11,9±0,7	12,4±0,8	3,5±0,6
Л-202	22,1±1,6	48,6±0,7*	17,8±0,9*	8,1±0,4*	7,4±0,5*
Л-492	22,6±1,3	48,2±0,9*	15,4±1,0*	8,8±0,5*	7,6±0,4*
Л-1502	21,6±1,7	46,9±0,6*	16,9±0,7*	9,1±0,3*	6,5±0,3*
Л-3003	24,3±1,3	47,1±0,5*	16,3±0,7*	15,1±3,7	6,3±0,9*
Л-3603	20,6±1,5	47,3±1,2*	16,3±1,4*	7,4±0,4*	6,8±0,3*

*Різниця достовірна.

Таблиця 2. Вплив діолів і тріолів (1/100 ДЛ₅₀) на фосфоліпідний склад гепатоцитів (M±m), %

Полієфір	ФЕ	ФХ	СМ	ФС	ЛФЕ	ЛФХ	ФІ	КЛ
Контроль	23,6±1,6	38,4±2,1	15,8±1,1	9,8±0,7	1,5±0,4	1,6±0,5	7,6±0,1	0,60±0,09
Л-202	21,2±1,6	43,6±1,3*	11,1±0,7*	10,4±0,9	4,2±0,7*	5,0±0,7*	3,8±0,3*	0,81±0,03*
Л-402	20,0±1,5	42,6±0,9*	11,0±0,7*	10,4±1,3	6,5±1,2*	4,6±0,8*	4,5±0,4*	0,78±0,02*
Л-1502	21,7±1,9	43,1±0,8*	10,2±1,1*	10,1±0,7	5,8±0,6*	5,0±0,7*	4,1±0,5*	0,85±0,02*
Л-3003	22,4±1,3	38,7±1,6	11,8±1,1*	10,3±0,4	5,9±0,7*	6,1±0,9*	4,1±0,5*	0,72±0,02
Л-3603	21,1±1,4	43,2±1,1*	10,3±0,8*	10,1±1,2	5,4±0,8*	5,2±0,8*	3,9±0,3*	0,91±0,03*

*Різниця достовірна.

нити зростанням перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Про це свідчать отримані дані про накопичення дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в печінці та сироватці крові, посилення біохімілюмінесценції крові, зниження вмісту відновленого глутатіону та зміну активності ферментів протиоксидантного захисту у щурів, токсикованих діолами та тріолами. Причинами посилення ПОЛ є підвищена генерація активних форм кисню монооксигеназною системою мікросом і утворення продуктів біотрансформації детергентів (альдегідів, кетонів, спиртів), яким притаманні прооксидантні ефекти.

Незважаючи на підвищений відсоток лізоформ, відсоток ФЕ не змінився, а відсоток ФХ навіть зріс, що, певно, пов'язано зі зростанням швидкості обміну вказаних фракцій фосфоліпідів у мембранах гепатоцитів та еритроцитів щурів, токсикованих простими ефірами. Відміни щодо впливу простих полієфірів на вміст ФС і СМ в гепатоцитах та еритроцитах, можливо, пов'язані з особливою роллю печінки в обміні як ліпідів взагалі, так і фосфоліпідів зокрема. Біосинтез фосфоліпідів у печінці необхідний не тільки для забезпечення оновлення та пристосування структурних фосфоліпідів у мембранних утвореннях самої печінки, але й для утворення фосфоліпідів,

що транспортуються ліпопротеїнами плазми до інших тканин [5].

Оскільки КЛ є головними ліпідними компонентами мембран мітохондрій, зміна їх концентрації, а внаслідок цього і ліпідного оточення ферментів мітохондріальних мембран є однією з причин порушення процесів біоенергетики, про що свідчать результати зниження активності сукцинатдегідрогенази, моноаміноксидази та АТФази печінки.

Зниження вмісту ФІ є, з одного боку, наслідком активації вільнорадикальних процесів, з другого — однією з причин підвищеного утворення простагландинів, про що свідчать результати експериментів.

Висновки

1. Діоли та тріоли суттєво впливають на фосфоліпідний склад гепатоцитів і еритроцитів.

2. Підвищення відсотку лізоформ фосфоліпідів є наслідком активації вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів.

3. Зміни у співвідношенні фосфоліпідних фракцій призводять до порушення структурно-функціональних відносин у мембранах, що проявляється через зміни активності мембранних ферментів і, як наслідок, до зміни проникності мембран і порушення процесів біоенергетики.

Список літератури

1. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
2. Vaskovsky V.E., Terekive T.A. URTIC of phospholipids mixtures containing phosphatidyl glycerols. J. High Res. Chromatogr. 1979; 2, 11: 671-672.
3. Методы биохимических исследований, липидный и энергетический обмен; Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: ЛГМУ, 1982. 272 с.
4. Brockhuse R.M. Phospholipid structure of erythrocytes and hepatocytes. Clin. Biochem. 1974; 14, 3: 157-158.
5. Мак-Мюррей. Обмен веществ у человека. М.: Мир, 1980. 366 с.
6. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. Harper's biochemistry. New Jersey: Prentice Hall, 1996. 868 p.

ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ГЕПАТОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС

Л.Д. Полова

Изучено влияние простых полиэфиров на фосфолипидный состав гепатоцитов и эритроцитов крыс. Обнаружены существенные изменения в процентном соотношении фосфолипидных фракций в результате воздействия исследованных ксенобиотиков (повышение процентного содержания фосфатидилхолинов, кардиолипинов, лизоформ фосфолипидов, снижение содержания фосфатидилинозитолов). Влияние простых полиэфиров на процентное соотношение сфингомиелинов и фосфатидилсеринов в гепатоцитах и эритроцитах существенно различалось, что обусловлено особой ролью печени в обмене фосфолипидов. Повышение процентного содержания лизоформ фосфолипидов связано с активацией свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: простые полиэфиры, фосфолипиды, гепатоциты, эритроциты.

THE INFLUENCE SIMPLE POLYETHERS ON PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF HEPATOCYTES AND ERYTHROCYTES IN WHITE RATS

L. Popova

The influence of simple polyethers on phospholipid composition of hepatocytes and erythrocytes in rats was studied. Considerable changes of phospholipid fractions percentage due to investigated xenobiotic action were found (percentage of phosphatidylcholines, cardiolipins, lysophospholipids was increased, percentage of phosphatidylinositols was decreased). In hepatocytes and erythrocytes the influence of simple polyethers on the percentage of sphingomyelins and phosphatidylserines differed essentially. The difference is associated with special role of liver in metabolism of phospholipids. The increase of percentage of lysophospholipids is associated with activation of free radical processes and lipid peroxidation.

Key words: simple polyethers, phospholipids, hepatocytes, erythrocytes.

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМОК В ПУБЕРТАТЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО МАСЛА

Л.Б. Литвинова, Э.Е. Чистякова, И.В. Никитина*

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины,
г. Харьков,

*Харьковский государственный медицинский университет

В эксперименте на крысах показано, что инъекция растительного (косточкового) масла в препубертате задерживает в течение длительного времени половое созревание самок. Ингибирующий эффект масла обусловлен влиянием на гипофизарно-гонадном уровне. Введение масла стимулирует накопление гонадотропинов в гипофизе, но препятствует их высвобождению. Подавление секреторной активности гипофиза угнетает андрогенную функцию гонад и овариальный фолликулогенез.
Ключевые слова: растительное масло, пубертат, гонадотропины, половые гормоны, овариальный фолликулогенез.

Период полового созревания характеризуется глубокими изменениями в отдельных звеньях репродуктивной системы [1]. Дискоординация процессов на любом уровне приводит к повреждению целой системы, к нарушению пубертатогенеза. Среди факторов, негативно влияющих на развитие половой системы, наряду с некоторыми лечебными средствами [2], особого внимания заслуживают растительные масла [3]. И это не случайно, поскольку у последних достаточно широкий диапазон использования: продукты питания, растворитель для некоторых препаратов. Выявлено, что в масляных растворах снижается гормональная активность стероидных препаратов [4–6]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют об ингибирующем влиянии масел на репродуктивную функцию у взрослых животных [7, 8]. Для некоторых видов масел выявлено антиимплантационное, abortирующее, контрацептивное действие [9, 10]. Бесплодие у крыс, возникшее в ответ на введение масла, объясняют действием продуктов окисления жиров после их старения [11]. Однако близкие по типу нарушения структуры эстрального цикла у крыс после инъекции персикового (косточкового) масла с разным сроком хранения не подтвердили этого [12].

Цель работы — изучение функциональной активности гипофизарно-гонадной системы самок крыс в пубертате после инъекции косточкового масла.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на неполовозрелых самках крыс, которым в препубертате (35 сут.) вводили однократно внутримышечно 0,2 мл косточкового масла. Контролем служили интактные самки крыс соответствующего возраста. Животных обследовали в течение пубертатного периода: определяли начальные сроки полового созревания по открытию вагины. Часть самок забивали под эфирным наркозом для гормональных и гистологических исследований. В гомогенате гипофиза определяли содержание суммарных гонадотропинов методом биологического тестирования по изменению массы овариально-маточного комплекса инфантильных крыс-реципиентов [13] и выражали полученные результаты в условных единицах. В плазме крови определяли концентрацию половых стероидов радиоиммунологическим методом. На серийных срезах яичников, окрашенных гематоксилин-эозином, дифференцировали и подсчитывали генеративные элементы [14]. Полученные данные обрабатывались общепринятыми методами статистического анализа.

Результаты и их обсуждение. У крыс начальный этап полового созревания (открытие вагины) в физиологических условиях происходит до 50-дневного возраста — $(41,00 \pm 1,16)$ сут., и связан прежде всего с активацией овариальной функции [1]. После инъекции косточкового масла (на 35 сут.) открытие вагины задерживалось более чем на две недели [15], что предполагает угнетение функциональной активности гонад у подопытных самок.

Гистологическое исследование яичников крыс (таблица) накануне ожидаемого открытия вагины (40 сут.) показало, что в них значительно увеличивается количество генеративных элементов. Популяция овариальных фолликулов представлена различными их категориями. Количество преантральных фолликулов в гонадах контрольных и подопытных самок не различалось. Число антральных как многополостных, так и однополостных фолликулов существенно уменьшалось (соответственно на 41,0 и 35,1 %) в гонадах подопытных животных. Снижение числа растущих фолликулов сопровождалось увеличением количества атретических тел и фолликулов с разными признаками атрезии (расхождение и разрежение клеток гранулезы или внутренней теки, разрушение яйценосного бугорка, образование кистоподобных фолликулов). Уменьшение отношения числа растущих фолликулов и атретических тел свидетельствует о нарушении фолликулогенеза в условиях введения растительного масла. Усиление атрезии фолликулов, которые пополняют гормонально активную интерстициальную строму яичников [16], может происходить под влиянием гиперандрогении [17] или недостаточной гонадотропной стимуляции [16, 17].

В периферической крови подопытных крыс 40-дневного возраста уровни прогестерона и эстрадиола не отличались от показателей у контрольных самок. Концентрация тестостерона в аналогичных образцах крови снижалась на 72,3 % после введения масла, что приводило к относительной эстрогенизации организма и стимулировало овариальный фолликулогенез. Уменьшение уровня тестостерона в крови на фоне стабильных возрастных концентраций его предшественника (прогестерона) по пути биосинтеза андрогенов и эстрадиола, который является непосредственным метаболитом тестостерона по пути ароматизации, может быть объяснено, в первую очередь, сдвигом метаболизма тестостерона в сторону 5α -восстановления [18] с повышением уровня неароматизируемых андрогенов. Однако

Показатели функции яичников и гипофиза 40-дневных крыс после инъекции косточкового масла ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n)	Опыт (n)	p
Генеральная функция гонад (n=20)			
Примордиальные фолликулы	19,55±2,89	32,00±3,26	<0,002
Преантральные фолликулы	11,15±1,17	12,10±1,17	
Антральные многополостные фолликулы	15,95±0,92	9,40±0,92	<0,001
Антральные однополостные фолликулы	1,85±0,25	1,20±0,12	<0,02
Атретические тела (АТ)	10,35±0,68	19,70±1,29	<0,001
Фолликулы АТ	3,09±0,52	1,26±0,23	<0,001
Всего генеративных элементов	58,70±3,81	74,40±4,86	<0,02
Эндокринная функция гонад			
Прогестерон (П), нмоль/л	4,26±1,34 (7)	4,38±0,84 (9)	
Тестостерон (Т), нмоль/л	2,31±0,44 (9)	0,64±0,18 (10)	<0,01
Эстрадиол (Е ₂), нмоль/л	0,26±0,04 (8)	0,21±0,04 (10)	
Е ₂ /П × 10 ⁻²	4,17±1,48 (6)	3,28±0,63 (7)	
Т/Е ₂	12,05±3,49 (7)	2,69±0,39 (9)	<0,02
Гонадотропная функция гонад			
Содержание суммарных гонадотропинов в гипофизе, усл. ед.	0,85±0,11 (9)	1,81±0,18 (10)	<0,001

данное предположение маловероятно, поскольку последние стимулируют открытие вагины у крыс [19], а в нашем эксперименте оно, напротив, задерживалось. Уменьшение концентрации андрогена в циркуляции крови крыс, скорее всего, было следствием угнетения синтеза и секреции тестостерона яичниками. Подтверждением последнего служат опыты на кроликах, у которых показано снижение гонадной, но не надпочечниковой секреции андрогенов после введения косточкового масла [7].

Синтез андрогенов в яичниках контролируется гонадотропинами и, в первую очередь, лютропином [1]. У самок после введения масла содержание суммарных гонадотропинов в гипофизе увеличивалось на 112,9 % по сравнению с их содержанием в контроле (таблица). Несовпадение гормональных изменений (активация гонадотропной функции гипофиза и одновременное угнетение эндокринной функции яичников) объясняется торможением секреции гормонов аденогипофизом и снижением их плазменного уровня. И это не случайно, поскольку увеличение содержания гонадотропинов в гипофизе отражает лишь их синтез, а не секрецию. Вместе с тем снижение в этих условиях андрогенного фона непосредственно подтверждает угнетение секреторной деятельности гипофиза. Недостаточность гонадотропной активности обуславливает, вероятно, усиление фолликулярной атрезии в яичниках.

Для осмысления механизма действия косточкового масла необходимо определить, что же является действующим импульсом, причиной его негативного эффекта на репродуктивную систему. В состав растительных масел входят биологически неактивный глицерин и в разном соотношении ненасыщенные жирные кислоты (НЖК) — олеиновая, линолевая и линоленовая. Способность последней под действием лютропина и люлиберина превращаться в арахидоновую кислоту [20], а затем в простагландины типа F_{2α} [21] дает основание к рассмотрению вопросов относительно их действия.

Было показано, что НЖК и простагландины ингибируют гонадный синтез и секрецию андрогенов [22, 23]. Этот процесс является следствием угнетения стероидогенеза на ранних его стадиях, поскольку НЖК в печени и общей циркуляции способствуют снижению концентрации холестерина [24, 25], который представляет собой субстрат для синтеза половых стероидов [1, 18]. Кроме того, простагландины и НЖК сдвигают метаболизм прогестерона в сторону дезактивации, что приводит к уменьшению его уровня в периферической и гонадальной крови [26, 27, 7]. Однако мы не наблюдали снижения концентрации прогестерона в крови подопытных самок. В то же время простагландины вызывают уменьшение плазменных уровней гонадотропинов, что подтверждается нашими результатами относительно угнетения секреторной активности гипофиза, тогда как НЖК до их превращения в простагландины препятствуют передаче сигнала с рецепторов пептидных гормонов внутрь клетки [23, 28]. Исходя из представленных данных, можно считать, что негативное влияние растительного масла на половую систему обусловлено действием его составляющих — НЖК и продуктов их превращения — простагландинов.

Выводы

Полученные результаты дают основание полагать, что растительные масла оказывают неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему, особенно созревающую. Введение масла накануне пубертации ингибирует секрецию гонадотропинов гипофизом и синтез гонадальных андрогенов. Недостаточность гормональной регуляции способствует торможению овариального фолликулогенеза, вызывая атрезию растущих фолликулов. Снижение функциональной активности гипофизарно-яичниковой системы в течение пубертатного периода задерживает половое созревание крыс.

Дальнейшие исследования помогут полностью раскрыть механизм действия растительных масел.

На сегодняшний день необходимо учитывать неблагоприятное влияние растительных масел на половую систему в физиологических экспериментах и

клинической практике в случаях использования различных препаратов, вводимых в масляном растворителе (гормоны, витамины и др.).

Список литературы

1. Бабищев В.Н. Нейроэндокринология пола. М.: Наука, 1981. 221 с.
2. Маркова П.В. Нежелательное действие лекарств на эмбрион, плод, новорожденного. Фармакол. и токсикол. 1990; 53, 4: 82–86.
3. Литвинова Л.Б., Федорченко Т.В. Влияние растительных масел на женскую репродуктивную систему. Эксперим. и клин. фармакол. 1994; 57, 4: 49–51.
4. Литвинова Л.Б. Вплив розчинника на активність стероїдних препаратів. Тез. доп. I Нац. з'їзду фармакол. України «Сучасні проблеми фармакології». Полтава, 27-29 вересня. 1995 р. К., 1995: 97.
5. Чуващенко А.А., Фрумкин А.Э. Андроженная активность раствора тестостерона пропионата в этилолеате в сравнении с масляным раствором. Актуал. пробл. фармакол. и поиска нов. лекарств. препаратов. 1990; 4: 227–229.
6. Alcantare M., Aurelo V., Menjivar M. Long-acting estrogenic responses of estradiol fatty acid esters. J. Steroid Biochem. 1989; 33, 6: 1111–1118.
7. Литвинова Л.Б., Сидорова И.В. Влияние растительного растворителя стероидов на репродуктивную функцию мужского и женского организма. Республ. межвед. сб. «Эндокринология»; Вып. 19. К.: Здоровья, 1989: 26–29.
8. Adhikary P., Bauerji J., Chowdhury D. Antifertility effect of piper betel Linn. Extract on ovary and testis of albino rats. Indian J. Exp. Biol. 1989; 27, 10: 868–870.
9. Бойкова В.В., Корхов В.В., Пасешниченко В.А. Контрацептивная активность дельтонины из *Dioscorea deltoidea* Willd. Растит. ресурсы 1990; 26, 1: 85–88.
10. Prakash A.O., Tewari P., Mathur R. Non-hormonal post-coital contraceptive action of neem oil in rat. Ethuo pharmacol. 1988; 23, 1: 53–59.
11. Березовский В.М. Химия витаминов. М.: Пищевая промышленность, 1973. 631 с.
12. Чистякова Е.С., Литвинова Л.Б. Вплив рослинної олії на статеву функцію самок. Ендокринологія 1999. 4, 2: 300.
13. Ludvig D.J. The effect of androgen on spermatogenesis. Endocrinology 1950. 46, 5: 453–481.
14. Саноцкий И.Ф., Фоменко В.Н. Отдельные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 232 с.
15. Литвинова Л.Б. Влияние персикового масла на половое созревание самок крыс. Эксперим. и клин. фармакол. 1998; 61, 3: 43–45.
16. Терехова М.Н. Современные представления о механизме атрезии фолликулов. Моск. обл. НИИ акуш. и гинекол. М., 1987. Деп. в ВИНТИ 18.09.87, № 6774 – В 87. 49 с.
17. Баграмян Э.Р. Роль андрогенов в физиологии репродуктивной функции женщин. Акушер. и гинекол. 1985; 11: 3–7.
18. Дегтярь В.Г. Роль 5 α -восстановленных 3,17-диолов у млекопитающих. Успехи соврем. биол. 1992; 112, 3: 422–436.
19. Литвинова Л.Б., Яременко Ф.Г., Чистякова Э.Е., Гунченко Ю.В. Значение гормонального гомеостаза в механизме регуляции полового созревания самок крыс. Тез. докл. II съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 15–17 июня, 1995 г. Новосибирск, 1995: 264.
20. Cooke B.A., Sullivan M.H. LH-RH agonist-stimulated testosterone production is negated by lipoxygenase inhibitors of arachidonic acid metabolism. J. Endocrinol. 1985; 104, 22. Suppl: 22–24.
21. Mucha L., Tanacs B., Bagdany S. Arachidonic acid metabolism in reproductive tissues of pregnant guinea pig under in vivo circumstances. Prostagland. Leukotrien and Med. 1983; 12, 2: 207–216.
22. Waltman R., Friconi V., Elsayed. Prolongation of rat gestation time by unsaturated fatty acid. Amer. J. of Obstet. and Gynecol. 1978; 131, 7: 735–738.
23. Fraeling R., Rorteus S. Effect of 15 (s) — 15-methyl prostaglandins F_{2 α} -methyl ester containing silastic disease mail rats. Fertility and sterility 1978; 29, 1: 103–108.
24. Никитин В.Н., Бабенко Н.А. Влияние диетических факторов на липидный состав ядер и микросом клеток печени в онтогенезе крыс. Укр. биохим. журн. 1988; 60, 1: 85–90.
25. Wardlaw G.M., Snook S.T. Effect of diets high in butter, cornoil or high-oleic acid sunf lower oil on serum lipids and adipoproteins in men. Amer. J. Clin. Nutr. 1990; 51, 5: 815–821.
26. Moon Y.S., Duleba A.G., Kim K.S. Effects of prostaglandins E₂ and F_{2 α} on progesterone metabolism by rat granulosa cells. Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1986. 135, 3: 764–769.
27. Carlson J.C., Gole J.W.D. A regression in the pseudopregnant rabbit and the effects of treatment with prostaglandin F_{2 α} and arachidonic acid. J. Reprod. and Fert. 1978; 53, 2: 381–387.
28. Numer A. Bases moleculaires pour une approche nutritionnelle lipidique de l'endocrinologie. Oceanic 1991; 7, 3: 309–315.

СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ САМОК У ПУБЕРТАТІ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ РОСЛИННОЇ ОЛІЇ Л.Б.Литвинова, Е.С.Чистякова, І.В.Нікітіна

В експерименті на щурах показано, що ін'єкція рослинної (кісточкової) олії в препубертаті затримує протягом тривалого часу статеве дозрівання самок. Гальмуючий ефект олії зумовлений впливом на гіпофізарно-гонадному рівні. Введення олії стимулює накопичення гонадотропінів у гіпофізі, але запобігає їх визволенню. Пригнічення секреторної активності гіпофізу гальмує андроженну функцію гонад і оваріальний фолікулогенез.

Ключові слова: рослинна олія, пубертат, гонадотропіни, статеві гормони, оваріальний фолікулогенез.

REPRODUCTIVE SYSTEM STATE IN FEMALE PUBERTY AFTER OIL ADMINISTRATION L. Litvinova, E. Chistyakova, I. Nikitina

In experiment on rats it has been shown that injection of oil (from stones) retards female puberty in prepuberty period for a long time. Inhibiting effect from oil is stimulated with influence on the hypophysis-gonadal level. Oil administering stimulates gonadotropins accumulation in hypophysis, but delays their release. Suppression of secretory hypophysis activity depresses androgen gonadal function and ovarian folliculogenesis.

Key words: oil, puberty, gonadotropins, gonades, ovarian folliculogenesis.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЯК АНТИІНФЕКЦІЙНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Н.І. Філімонова

Національна фармацевтична академія України, м.Харків

Доведено, що утримання у хімічному складі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) галоїдних і (або) спиртових радикалів зумовлює їх супутню антимікробну активність, яка сприяє доброякісному перебігу гнійної інфекції і повинна бути врахованою при комплексному використанні НПЗП з антибіотиками.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, антимікробна активність, гнійно-запальна інфекція.

Гнійно-запальні та інфекційно-алергічні захворювання займають одне з провідних місць у загальній патології, що пов'язане з їх розповсюдженням, різноманітністю клінічних проявів і проблематичністю ефективної хіміотерапії. Загальне трактування етіопатогенезу гнійно-запальних захворювань зводиться до необхідності застосування при лікуванні хворих антибіотиків і протизапальних препаратів.

Клініко-експериментальний аналіз показує, що емпіричне поєднання антибіотиків і протизапальних препаратів, навіть з урахуванням виразності специфічної активності кожного з них, нерідко супроводжується сумациєю або синергізмом побічного, негативного впливу препаратів на організм хворого. Одним з можливих рішень цієї проблеми може бути виявлення супутніх фармакологічних властивостей протизапальних препаратів, які доповнюють і потенціюють основну дію кожного з них.

Проведені нами попередні дослідження показали, що в досліді *in vitro* нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які мають у хімічній структурі галоїдні і/або спиртові групування, закономірно виявляють антимікробні властивості та синергізм з відповідними антибіотиками, підвищують їх активність відносно помірно резистентних штамів і попереджають формування антибіотикорезистентності серед чутливих мікроорганізмів [1, 2]. Останнє припускає, що при призначенні за основним видом фармакологічної активності НПЗП здатні паралельно забезпечити супутню антимікробну дію.

Метою роботи було вивчення хіміотерапевтичної активності НПЗП як антимікробного засобу при експериментальній гнійній інфекції.

Матеріал і методи. Використано таблетувальні та ін'єкційні форми НПЗП, які виявили *in vitro* антимікробну активність, серед них холінсаліцилат, мефенамова кислота, диклофенак натрію, ібупрофен, індометанін, напроксен, трибузон, хлотазол і делягіл.

Експериментальну гнійну інфекцію відтворювали на білих мишах масою 18–20 г за методикою Г.М. Першина [1]. Як етіологічний фактор використовували 24-год. агарові культури референс-штамів *S. aureus* ATCC-25923 та *E. coli* ATCC — 25922 з музею живих культур ХНДІМ ім. І.І. Мечникова.

Генералізовану гнійну інфекцію відтворювали шляхом внутрішньочеревного зараження білих мишей інфікуючою дозою відповідної мікробної культури у суміші з «голодним» агаром з розрахунку 1:5. Інфікуюча доза для обох культур складала 10×10^9 мікробних тіл.

При моделюванні локалізованої гнійної інфекції у білих мишей використано метод підшкірного зараження золотистим стафілококом у дозі 8×10^7 мікробних тіл відповідно.

Хіміотерапевтичну активність обраних НПЗП при генералізованій гнійній інфекції оцінювали шляхом внутрішньочеревного введення препаратів у дозі 1:10 від лікувальної одночасно із зараженням. Спостереження за білими мишами дослідних і контрольних груп згідно з методикою здійснювали на протязі 10 діб. Хіміотерапевтичну активність НПЗП як протимікробних засобів оцінювали на підставі реєстрації кількості видужалих тварин і показника тривалості днів спостереження порівняно з контролем мише-діб.

Результати та їх обговорення. Одночасне введення досліджуваних препаратів не попереджає загибелі тварин від генералізованої інфекції. Виняток становлять групи тварин, для лікування яких використовували хлотазол, делягіл і диклофенак натрію, де було відзначено поодинокі виживання білих мишей. У той же час досліджувані препарати забезпечували деяке збільшення тривалості життя тварин, що при зараженні стафілококовою інфекцією складало 15–56 %, а при зараженні кишковою паличкою — 18–46 % від максимального показника мише-діб. У тварин контрольних груп ці показники склали відповідно 14 та 12 %. Співвідношення цього показника у тварин дослідних і контрольних груп свідчить, що при стафілококовій інфекції напроксен, трибузон, анальгін, ібупрофен і мефенамова кислота практично не впливають на перебіг сепсису, холінсаліцилат й індометанін незначно продовжують життя тварин, а диклофенак натрію, хлотазол і делягіл збільшують тривалість життя порівняно з контролем у 3–4 рази (табл.1).

Порівняльні патоморфологічні дослідження показали, що в контрольній групі тварин зараження проявилось розвитком перитоніту, дисемінованих гнійно-некротичних осередків у легенях, печінці, нирках і селезінці, а в дослідних групах — переважно формуванням перитоніту з окремими гнійно-некротичними осередками в одному з внутрішніх органів. Дані закономірності відзначені також при оцінці хіміотерапевтичного потенціалу НПЗП на моделі генералізованої ешерихіальної інфекції. Напроксен, трибузон, холінсаліцилат, анальгін і мефенамова кислота при 100 %-вій летальності незначно продовжували життя тварин, ефективність знаходилась на рівні 18–20 %, а хлотазол, делягіл і диклофенак

Таблиця 1. Хіміотерапевтична активність НПЗП при генералізованій стафілококовій інфекції у білих мишей

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)	Доза, мг	Кількість мишей*		Число мише-діб	Оцінка ефективності, %
		вижило	загибло		
Холінсаліцилат	25	0	5	13	26
Мефенамова кислота	25	0	5	11	22
Меклофенамова кислота	25	0	5	18	36
Диклофенак натрію	25	1	4	22	44
Ібупрофен	25	0	5	10	20
Індометацин	25	0	5	12	24
Напроксен	25	0	5	8	16
Анальгін	50	0	5	10	20
Трибузон	25	0	5	9	18
Хлотазол	10	2	3	26	52
Делагіл	25	2	3	28	56
Контроль	-	0	5	7	14

*Усього 5 мишей.

натрію за усередненням показників мише-діб виявили ефективність на рівні 36-48 % (табл. 2). Менш демонстративною виявилась також різниця в патоморфологічній картині лікування тварин контрольної групи. На моделі локалізованої стафілококової інфекції встановлено, що разове внутрішньочеревне введення НПЗП не попереджає подальшого формування осередку гнійного запалення. Однак не можна не відзначити, що в групах, лікованих відповідно холінсаліцилатом, хлотазолом і делагілом, виявлено по одній тварині без розвитку осередку запалення. Відносний хіміотерапевтичний

Таблиця 2. Хіміотерапевтична активність НПЗП при генералізованій ешерихіальній інфекції у білих мишей

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)	Доза, мг	Кількість мишей*		Число мише-діб	Оцінка ефективності, %
		вижило	загибло		
Холінсаліцилат	25	0	5	10	20
Мефенамова кислота	25	0	5	12	24
Меклофенамова кислота	25	0	5	14	28
Диклофенак натрію	25	0	5	18	36
Ібупрофен	25	0	5	10	20
Індометацин	25	0	5	12	24
Напроксен	25	0	5	9	18
Анальгін	50	0	5	10	20
Трибузон	25	0	5	11	22
Хлотазол	10	1	4	18	36
Делагіл	25	2	3	23	46
Контроль	-	0	5	6	12

*Усього 5 мишей.

вплив досліджуваних препаратів при локалізованій стафілококовій інфекції характеризувався певним гальмуванням динаміки розвитку індукованого осередку запалення. Так, якщо в контрольній групі співвідношення між абсцесами без некротизації та з некротизацією складало 1:5, то в дослідних групах воно в залежності від антибактеріального потенціалу досліджуваного НПЗП коливалось від 1:5 (мефенамова кислота, ібупрофен, трибузон, напроксен, анальгін) до 3:1 і 4:1 (меклофенамова кислота, хлотазол, делагіл). Далі, згідно з даними табл. 3, під впливом НПЗП відзначено прискорен-

Таблиця 3. Хіміотерапевтична активність НПЗП при локалізованій стафілококовій гнійній інфекції у білих мишей

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)	Ступінь ураженості			Показник ураженості в групі
	відсутність змін	абсцес без некрозу	абсцес із некрозом	
Холінсаліцилат	1/0	2/6,5	2/9,0	9,8
Мефенамова кислота	0/0	1/7,0	4/9,0	15,8
Меклофенамова кислота	0/0	4/6,3	1/10	9,0
Диклофенак натрію	1/0	2/7,5	2/8,5	9,8
Ібупрофен	0/0	1/7,0	4/8,5	15,0
Індометацин	0/0	3/8,4	2/9,5	12,6
Напроксен	0/0	1/9,0	4/9,7	17,3
Анальгін	0/0	1/8,0	4/11,5	20,0
Трибузон	0/0	1/9,0	4/10,7	18,9
Хлотазол	1/0	3/7,8	1/8,0	7,8
Делагіл	1/0	3/8,4	1/10,0	9,0
Контроль	0/0	1/10	4/15,6	26,9

Примітка. Кількість мишей — 5.

ня оберненого розвитку індукованих осередків запалення, яке демонстративно простежується для абсцесів з некрозом, де порівняно з терміном у контролі на рівні 15,6 діб, у дослідних групах загоєвання склало 8,0–11,5 діб. Відзначена різниця між контрольною та дослідною групами знайшла своє відображення в порівнювальних показниках групової ураженості: для неінфікованих тварин — 26,9, а для лікованих — у межах 7,8–20,0 (табл. 3). Серед досліджуваних НПЗП по показниках ураженості найбільш ефективними виявились хлотазол, делягіл, меклофенамова кислота, диклофенак натрію і холінсаліцилат; менш ефективними — індометацин, ібупрофен і мефенамова кислота.

Практично не впливали на патогенез гнійного запалення трибузон і анальгін. Вивчення хіміотерапевтичної активності НПЗП при ешерихіальній гнійній інфекції показало, що при відсутності здібності попереджати формування осередку гнійного запалення НПЗП впливали на зниження показників групової ураженості (табл. 4). При контрольних значеннях 19,2 вплив хлотазолу, делягілу, індометаци-

рин починали з дня зараження шляхом дво-триразового нанесення препаратів на поверхню шкіри над осередком запалення, який формується. У результаті проведених досліджень встановлено, що хіміотерапевтична активність НПЗП зовнішнього призначення залежить від наявності, рівня і спектра антибактеріальної активності препаратів. Так, бутадіонова мазь виявилась не активною для лікування локалізованої гнійної інфекції, свічки «Цефекон» і лінімент метилсаліцилату виявили вибірну активність при стафілококовій інфекції, а індометацинова мазь і димексид, як НПЗП з широким спектром антибактеріальної активності *in vitro*, забезпечили достатній лікувально-профілактичний ефект при відтворюванні локалізованої гнійної інфекції стафілококової та ешерихіальної етіології.

Висновки

Встановлено, що одноразове внутрішньочеревне введення досліджуваних НПЗП хоча і не попереджає формування генералізованої і локалізованої гнійної інфекції, але сприяє більш доброякісному її перебігу. В умовах генералізованої інфекції це про-

Таблиця 4. Хіміотерапевтична активність НПЗП при локалізованій ешерихіальній гнійній інфекції у білих мишей

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)	Ступінь ураженості			Показник ураженості в групі
	відсутність змін	абсцес без некрозу	абсцес із некрозом	
Холінсаліцилат	0/0	2/7,0	3/7,6	11,9
Мефенамова кислота	0/0	1/6,0	4/9,0	15,6
Меклофенамова кислота	0/0	2/7,5	3/9,4	14,2
Диклофенак натрію	1/0	3/7,6	2/7,5	10,5
Ібупрофен	0/0	2/8,0	3/8,6	13,5
Індометацин	0/0	3/7,3	2/8,5	11,2
Напроксен	0/0	2/8,0	3/8,6	13,5
Анальгін	0/0	1/10,0	4/9,5	17,2
Трибузон	0/0	1/9,0	4/9,5	17,0
Хлотазол	1/0	3/7,3	1/9,0	7,9
Делягіл	0/0	4/8,0	1/8,0	9,6
Контроль	0/0	1/12	3/12,6	19,2

Примітка. Кількість мишей — 5.

ну, холінсаліцилату становив 7,9–11,9; у той час як для напроксену, ібупрофену і меклофенамової кислоти хіміотерапевтичного впливу не встановлено. Узагальнюючи результати недостатньої хіміотерапевтичної активності досліджуваних НПЗП, слід відзначити, що вони деякою мірою пов'язані як з одноразовим введенням препаратів, так і їх внутрішньочеревним використанням. З урахуванням цього представлялось доцільним оцінити хіміотерапевтичні властивості НПЗП у лікарських формах зовнішнього призначення. У цій якості використано свічки «Цефекон» на основі саліциламиду, лінімент метилсаліцилату, мазі бутадіонова і індометацинова, димексид. Лікування інфікованих тва-

являється подовженням термінів виживання білих мишей та відносною обмеженістю патоморфологічних змін. При локалізованій гнійній інфекції хіміотерапевтичний ефект від внутрішньочеревного введення НПЗП виявляється зниженням рівней некротизації та скороченням інволюції індукованих осередків запалення.

НПЗП, які утримують у хіміотерапевтичному складі галогени та/або спиртові радикали, здатні поряд з основною протизапальною активністю забезпечувати паралельний антимікробний ефект, що сприяє доброякісному перебігу гнійної інфекції та повинно враховуватися при їх комплексному використанні з антибіотиками.

Список літератури

1. Аль Кусур Башар. Біосумісність протизапальних препаратів і антибіотиків в антимікробній дії. Міжнарод. зб. наук. праць «Ліки—людині»; Т. 2. Харків, 1996: 32–34.
2. Дикий І.Л., Аль Кусур Башар. Нестероїдні протизапальні препарати як антимікробний лікарський засіб. Міжнарод. зб. наук. праць «Ліки—людині»; Т. 2. Харків, 1996: 326.
3. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. 539 с.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК АНТИИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ**Н.И. Филимонова**

Доказано, что включение в химический состав нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) галоидных и (или) спиртовых радикалов обуславливает их сопутствующую антимикробную активность, которая способствует доброкачественному течению гнойной инфекции и должна быть учтена при комплексном использовании НПВП с антибиотиками.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, антимикробная активность, гнойно-воспалительная инфекция.

PHARMACOTHERAPEUTICAL EFFECTIVE NON-STEROIDAL ANTIPHLOGISTIC DRUGS AS ANTIINFECTIONAL MEDICINES FOR TREATMENT OF EXPERIMENTAL PURULENT INFLAMMATORY INFECTION**N. Philimonova**

Including haloidic and (or) alcoholic radicals in chemical structure of non-steroidal antiphlogistic drugs stimulates for their accompanying antimicrobial activity, which furthers for taking normal course of purulent infection (without complication) and must be taken into consideration for complex use non-steroidal antiphlogistic drugs with antibiotics.

Key words: non-steroidal antiphlogistic drugs, antimicrobial activity, purulent inflammatory infection.

ВМІСТ КАЛЬЦІЮ, МАГНІЮ, ЦИНКУ, МІДІ Й АКТИВНІСТЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В КРОВІ ХВОРИХ НА АЛКОГОЛІЗМ

Л.М. Дереча

Харківський державний медичний університет

Визначення рівня кальцію, магнію, цинку і міді у сироватці крові хворих на хронічний алкоголізм I і II стадії проводили методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що хронічна алкогольна інтоксикація приводить до зміни рівня макро- та мікроелементів у сироватці крові хворих хронічним алкоголізмом I і II стадій. В умовах хронічного алкоголізму I стадії відбувається збільшення рівня міді у сироватці крові, у той час як рівень кальцію, магнію і цинку залишається в межах норми; хронічний алкоголізм II стадії приводить до збільшення концентрації кальцію і міді й зменшенню концентрації магнію та цинку. Паралельно зі збільшенням концентрації міді у сироватці крові при хронічному алкоголізмі I і II стадій відбувається збільшення активності церулоплазміну.

Ключові слова: алкоголізм, мікроелементи, церулоплазмін.

В останні роки зростає інтерес до вивчення біологічного аспекту проблеми алкоголізму. Практика показує, що у зв'язку з поширенням масштабів хвороби, її складними і різноманітними клінічними формами виникають питання, які стосуються не тільки темпів становлення і розвитку алкогольної хвороби, але й особливостей впливу супутньої патології внутрішніх органів і нервової системи [1].

Медико-біологічні і клініко-генетичні дослідження хронічного алкоголізму свідчать про системні порушення нейрохімічного характеру, що лежать в основі стійкої психічної і фізичної залежності від алкоголю. Це дозволяє вважати, що хронічний алкоголізм — складне захворювання, що визначається патологічним потягом до алкоголю, розвитком дисфункціонального стану при припиненні його вживання, а при тяжких формах — стійкими соматоневрологічними розладами і психічною деградацією [2].

Тривалий вплив етанолу, як відомо, приводить до пригнічення резистентності організму до дії несприятливих чинників. Алкоголь викликає серйозні поразки таких життєво важливих органів, як мозок, серце, печінка, шлунково-кишковий тракт, які є фактично первинними мішенями дії алкоголю [3–6].

Такі аспекти, як вплив алкогольної інтоксикації на вміст макро- і мікроелементів, а також активність ферментів, не знайшли ще належного відбитку у вітчизняній та зарубіжній літературі. А ті дані, що є, характеризуються фрагментарністю і суперечливістю. Так, у роботі [7] відзначається збільшення рівня натрію у сироватці крові, печінці та щитовидній залозі при дії алкоголю, у роботі [8] — його зменшення; за даними [8] рівень магнію в мозку підвищується, а за даними [9] — знижується; автори [10] відзначали збільшення рівня магнію у сироватці крові, тоді як згідно з [9] спостерігалось зменшення, тощо.

Метою даної роботи було вивчення впливу хронічної алкогольної інтоксикації на вміст макро- і мікроелементів (кальцію, магнію, цинку і міді), а також на оксидазну активність церулоплазміну у сироватці крові.

роелементів (кальцію, магнію, цинку і міді), а також на оксидазну активність церулоплазміну у сироватці крові.

Матеріал і методи. Для дослідження було відібрано 70 хворих на хронічний алкоголізм I та II стадій, що надійшли на стаціонарне лікування в наркологічне відділення «Центра здоров'я — Харків» при НДІ клінічної неврології і психіатрії. Вік хворих коливався від 20 до 53 років. Хворі були розподілені на дві групи: 1-а — з діагнозом I стадія хронічного алкоголізму (44 чол.), 2-а — з діагнозом II стадія хронічного алкоголізму (26 чол.). У контрольну групу увійшло 50 практично здорових чоловіків у віці 19–49 років, що пройшли обстеження в рамках загальної диспансеризації в Харківському кардіологічному центрі.

Визначення вмісту кальцію, магнію, цинку і міді проводили методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії з комп'ютерним управлінням і реєстрацією. Виходячи з особливостей досліджуваних об'єктів і вимог до аналізу при визначенні даних макро- і мікроелементів, були використані основні методи і прийоми кількісного атомно-абсорбційного аналізу, що є найбільш ефективним для складної сполуки елементів із широким діапазоном вимірювальних концентрацій, і високочутливим [11]. Кров для аналізу брали з ліктьової вени вранці натще. Отриману сироватку крові аналізували на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115, ДО-120-1. Показники активності ферменту церулоплазміну визначали за відомими методиками [12]. Для всіх показників проводили статистичну обробку результатів із використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Опрацювавши одержані результати (таблиця), виявили, що вміст кальцію у сироватці крові хворих на хронічний алкоголізм I стадії декілька підвищувався, а магнію і цинку — зменшувався, однак дані зміни не достовірні.

Склад елементів у сироватці крові хворих на хронічний алкоголізм I та II стадій

Група	Масова частка елементів (M±m), мкмоль/л			
	Ca	Mg	Zn	Cu
Хворі на алкоголізм I стадії (n=44)	3,87±0,09*	1,67±0,021*	27,44±1,17*	21,85±0,42**
Хворі на алкоголізм II стадії (n=26)	4,43±0,11**	1,28±0,057**	31,68±1,12**	24,16±1,2**
Контроль (n = 50)	3,61±0,15	1,83±0,017	26,77±1,20	18,12±0,58

* p>0,05; ** p<0,05.

Водночас вміст міді у сироватці крові цих хворих вірогідно збільшувався.

У хворих на хронічний алкоголізм II стадії виявляються зміни рівнів кальцію, магнію, цинку і міді у сироватці крові. Так, вміст магнію і цинку знижується, а кальцію — збільшується; ці зміни є достовірними. Більш значущим є збільшення вмісту міді. Проведені дослідження показують, що встановлена гіперкупремія при хронічному алкоголізмі розвивається ще при I стадії алкоголізму. Підвищення вмісту міді і кальцію, а також зниження вмісту цинку і магнію залежать від важкості хвороби.

Далі досліджували ферментативну активність у сироватці крові церулоплазміну (в ум. од.). В контрольній групі ферментативна активність склала $26,9 \pm 1,2$, у хворих на хронічний алкоголізм I стадії — $38,7 \pm 1,8$ ($p < 0,05$), у хворих II стадії — $43,8 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), тобто активність церулоплазміну у сироватці крові хворих на хронічний алкоголізм I та II стадій зростає, причому у хворих II стадії вона більш виражена.

Отже, хронічний алкоголізм як I, так і II стадії приводить до зміни вмісту макро- і мікроелементів у крові хворих. Це виражається в збільшенні рівня міді у сироватці крові хворих I стадії, а також зменшенні рівня магнію і цинку і збільшенні рівня кальцію і міді при II стадії алкоголізму. Поряд із збільшенням вмісту міді у сироватці крові хворих відбувається збільшення ферментативної активності церулоплазміну. Оскільки з церулоплазміном пов'язано 70–90 % усієї міді плазми крові [13], спостерігається визначений паралелізм між зростанням вмісту міді і збільшенням активності церулоплазміну у сироватці крові хворих. Ці дані свідчать про те, що у хворих на хронічний алкоголізм спостерігається гіперкупремія, яка розвивається, можливо, в результаті затримки міді в організмі і посилення виходу міді з тканинних депо в кров'яне русло.

Одержані результати певною мірою узгоджуються з даними деяких авторів. Так, автори [14, 15] у хворих на хронічний алкоголізм також виявили істотне підвищення активності церулоплазміну і вмісту міді у сироватці крові. Автори [16, 9] встановили істотне зниження вмісту магнію в крові осіб, що страждають на хронічний алкоголізм. У роботі [9] показано зниження вмісту цинку у сироватці крові хворих на алкоголізм, у [17] — зниження вмісту цинку у сироватці крові тварин, що підлягали тривалій інтоксикації етанолом. Зниження вмісту цинку у сироватці крові хворих на хронічний алкоголізм пояснюється, на наш погляд, тим, що в них підвищена здатність печінки до зв'язування цинку. Виходячи з

того, що під впливом цинку зростають також активність алкогольдегідрогенази печінки і швидкість елімінації етанолу, можна констатувати, що отримані результати підтверджують припущення про те, що зниження вмісту цинку у сироватці крові при алкогольній інтоксикації може бути одним із чинників, що обмежують інтенсивність алкоголь-дегідрогеназозалежного окиснення етанолу [9].

Зміна обміну макро- і мікроелементів, а також активності церулоплазміну має значення для розуміння механізмів розвитку цього захворювання, і, можливо, це свідчить про захисні сили організму.

Оскільки симптоми алкогольного сп'яніння, що виявляються клінічно, не завжди однозначно корелюють з результатами прямого визначення концентрації екзогенного етанолу в крові, метод аналізу вмісту макро-, мікроелементів і активності церулоплазміну може бути корисним при розробці додаткових біохімічних критеріїв виявлення і віднесення до певної стадії хворих на алкоголізм.

Висновки

1. Хронічна алкогольна інтоксикація приводить до зміни рівня макро- і мікроелементів у сироватці крові хворих на хронічний алкоголізм I та II стадій.

2. В умовах хронічного алкоголізму I стадії відбувається збільшення у сироватці крові вмісту міді, у той час як вміст кальцію, магнію і цинку залишається в межах нормальних величин.

3. Хронічний алкоголізм II стадії приводить до збільшення у сироватці крові вмісту кальцію і міді і зменшення вмісту магнію і цинку.

4. Паралельно зі зростанням концентрації міді у сироватці крові при хронічному алкоголізмі I та II стадій відбувається збільшення ферментативної активності церулоплазміну, між якими існує пряма залежність.

5. Проявом захисних реакцій організму виступає закономірне наростання рівня міді в крові. Утворення цього механізму в ранні терміни при алкоголізмі і лабільність рівня міді в залежності від тяжкості алкогольних ексцесів свідчать про достатні мобілізаційні здатності організму і можливості відновлення порушених функцій у цей період. У більш тяжких формах хронічного алкоголізму гіперкупремія як компенсаторний механізм утрачає свою захисну функцію, перетворюючись у чинник отруєння.

У патогенезі хронічної алкогольної інтоксикації відбувається порушення мінерального обміну (як убик підвищення одних елементів, так і зниження інших), який тісно пов'язаний із ферментним статусом і іншими біохімічними процесами внутрішньоклітинного метаболізму.

Список літератури

1. Кошкина Е.А., Гуртовенко В.М., Паронян И.Д., Шамота А.З. Последствия потребления алкоголя для женщин, подростков, детей и семьи. Алкогольная болезнь. М.: Медицина 1998; 3: 9–22.
2. Арзуманов Ю.Л., Наговицина И.Л. Генетические аспекты алкоголизма. Рус. мед. журн. 1997; 14: 5–14.
3. Авакян Г.Н., Соловов А.В., Зенченко Е.И. Поражение периферического нейромоторного аппарата и центральная нервная система при хроническом алкоголизме. Вопр. наркологии 1990; 4: 24–29.
4. Пурдяев Ю.С., Алисиевич В.И., Алексеевских Ю.Г. Показатели массы и липидов отделов сердца трупов при хроническом алкоголизме, алкогольной кардиомиопатии и отравлении этанолом. Суд.-мед. экспертиза 1992; 4: 26–29.
5. Селевич М.И. Метаболические эффекты этанола и обмен липидов в печени крыс. Вопр. мед. химии 1988; 5: 49–52.
6. Маколкин В.И., Махов В.М. Поражение желудочно-кишечного тракта при алкоголизме. Новости науки и техники. Сер. медицины «Алкогольная болезнь». М.: ВИНТИ, 1997; 12: 1–2.
7. Скальный А.В. Микроэлементы в биологии, их применение в медицине и сельском хозяйстве. Чебоксары, 1986; 2: 87–88.
8. Порошенко В.А., Травенко Е.Н. Биохимические исследования моноаминоксидаз и их значение в диагностике алкогольных интоксикаций. Суд.-мед. экспертиза 1991; 1: 45–46.

9. Карчевски Ян. Магний и тяжелые металлы. Вест. АМН СССР 1991; 2: 16–19.
10. Степаненко В.В., Липкан Г.Н., Короткоручко А.Г. и др. Роль микроэлементов при парентеральном питании. Вест. хирургии 1991; 146, 4: 147–149.
11. Славина У. Атомно-абсорбционная спектроскопия. Л., 1971. 376 с.
12. Сиверина О.Б., Басевич В.В., Басова Р.В. Метод количественного определения церулоплазмينا. Лаб. дело 1986; 10: 618–621.
13. Frieden E., Hsieh H.S. Iron and Copper Proteins. N. Y., 1976: 505–529.
14. Ворошилин С.И., Трифонов Б.А., Успенский Б.А. Соотношение функционального состояния печени и антиоксидантной системы крови при хронической алкогольной интоксикации. Антиоксидантные системы организма при экспериментальной и клинической патологии: Сб. науч. тр. Свердловск, 1987: 134–141.
15. Свирипа Е.В. Динамика обмена меди и активности церулоплазмينا у больных алкоголизмом и алкогольными психозами. Врач. дело 1972; 1: 115–117.
16. Громов В.Л., Балкаров И.М., Лопаткина Т.Н. Алкогольная артериальная гипертензия. Тер. архив 1996; 68, 6: 75–77.
17. Гуртовенко В.М., Проскурякова Т.В., Шумайлов И.Н., Кудрявцев Р.В. Влияние цинка на показатели окисления и характер потребления этанола при алкогольной интоксикации в эксперименте. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1988; 2: 58–61.

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ, МАГНИЯ, ЦИНКА, МЕДИ И АКТИВНОСТЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Л.Д. Дереча

Определение содержания кальция, магния, цинка и меди в сыворотке крови больных хроническим алкоголизмом I и II стадии проводили методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Установлено, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к изменению уровня макро- и микроэлементов в сыворотке крови больных хроническим алкоголизмом I и II стадии. В условиях хронического алкоголизма I стадии происходит увеличение содержания меди в сыворотке крови, в то время как уровень кальция, магния и цинка остается в пределах нормы размеров; хронический алкоголизм II стадии приводит к увеличению концентрации кальция и меди и уменьшению концентрации магния и цинка. Параллельно с увеличением концентрации меди в сыворотке крови при хроническом алкоголизме I и II стадии происходит увеличение активности медьсодержащего энзима — церулоплазмينا.

Ключевые слова: алкоголизм, микроэлементы, церулоплазмин.

THE CONTENTS OF CALCIUM, MAGNESIUM, ZINC, COPPER AND ACTIVITY OF CERULOPLASMIN IN BLOOD OF THE PATIENTS ALCOHOLISM

L. Derecha

Definition of the contents of calcium, magnesium, zinc and copper in whey of blood of the patients with chronic alcoholism I and II of stages carried out by a method of atom-absorbs specterphotometric. As a result of research is established, that chronic alcoholic intoxication results in change of a level macro- and microelements in whey of blood of the patients chronic alcoholism I and II of stages. In conditions chronic alcoholism I of a stage there is an increase of the contents copper in whey of blood, while the level of calcium, magnesium and zinc remains within the limits of normal sizes; chronic alcoholism II of a stage results in increase of concentration calcium and copper both reduction of concentration magnesium and zinc. In parallel to increase of concentration copper in whey of blood at chronic alcoholism I and II of stages there is an increase of activity copper-contents enzyme — ceruloplasmin.

Key words: alcoholism, microelements, ceruloplasmin.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

В.Л. Герасименко

Украинский научно-исследовательский институт фармакотерапии
эндокринных заболеваний, г. Харьков

При гистологическом исследовании щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом в возрасте 20–70 лет выделены два различных типа ее строения: паренхиматозно-узловой (тип А) и фолликулярный (тип В). Тип А чаще встречается у больных молодого возраста и у лиц 50–59 лет. В возрасте 60–64 и 65–69 наблюдается примерно равное число больных, имеющих тип А и Б, а в среднем и после 70 лет преобладает тип Б.

Ключевые слова: гистология, щитовидная железа, диффузный токсический зоб.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Несмотря на многочисленную литературу, проблема ДТЗ полностью не решена, в 24–84 % случаев при использовании традиционных методов лечения возникают рецидивы заболевания, связанные, прежде всего, с недостаточной изученностью гистологической структуры и иммуногистохимической характеристики ЩЖ при данном заболевании [1, 2]. Имеются только единичные сообщения, в которых рассматриваются эти вопросы.

За последние годы получены данные о том, что иммунные механизмы играют решающую роль в патогенезе названного заболевания. Одним из морфологических признаков аутоиммунной природы ДТЗ является лимфоцитарная инфильтрация (ЛЦИ) в ЩЖ. По данным различных авторов, она выявляется в 48–95 % случаев [3]. Ее роль в развитии патологических процессов в ЩЖ различными авторами представляется по-разному [4]. В связи с этим до настоящего времени нет надежных критериев качественной оценки ЛЦИ, которые могли бы определить, когда она, возникшая в качестве полезной реакции, как «физиологическая мера защиты», переходит в аутоиммунный тиреоидит (АИТ) как в самостоятельную болезнь. Поэтому исследование морфоструктуры ЩЖ, в том числе и иммуногистохимическое определение в ней антител к антигенам, а также некоторых пептидных гормонов, представляется особо важным.

В клинической литературе достаточно подробно изучены изменения тиреоидного эпителия при ДТЗ [5, 6]. Однако существуют только фрагментарные исследования, в которых приводятся данные о состоянии парафолликулярного (кальцитонин- и соматостатинпродуцирующего) аппарата ЩЖ при ДТЗ. В то же время нет убедительных данных о возможном прогностическом значении состояния кальцитонинпродуцирующих клеток на течение ДТЗ.

В связи с этим целью исследования явилось изучение гистологического строения ЩЖ у больных ДТЗ в возрасте от 20 до 70 лет.

Материал и методы. ЩЖ, удаленные во время операции у больных ДТЗ в возрасте 20–70 лет, подвергали макроскопическому изучению. Кусочки железы фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине с последующей проводкой материала по общепринятым методам. Полученные препараты подвергали гистологическому исследованию [7, 8].

Результаты. При изучении гистологического строения ЩЖ главное внимание было сосредоточено на определении типа строения железы при ДТЗ, на выраженности пролиферативных процессов, ЛЦИ и разрастания соединительной ткани. В результате проведенного исследования выделено два типа строения ЩЖ: паренхиматозно-узловое и фолликулярное.

При паренхиматозно-узловом строении (тип А) структура ЩЖ представлена разрастанием тиреоидного эпителия, который располагается пластами различной величины и формы (рис. 1). В этих пластах выявляются небольшие островки, трабекулы и мелкие фолликулы с неполностью сформированной стенкой. В части микрофолликулов базальная мем-

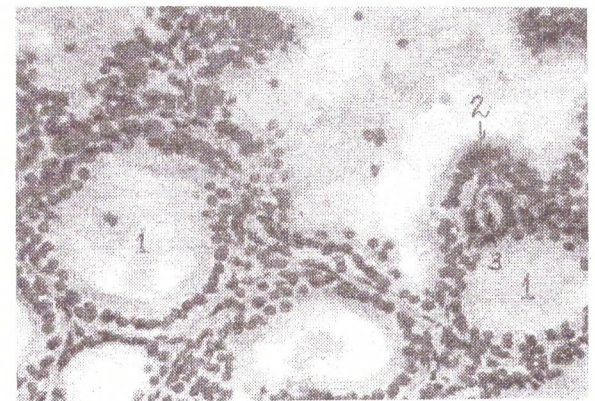


Рис. 1. Микроструктура щитовидной железы паренхиматозно-узлового строения (тип А). Пласты тиреоидного эпителия (1), тиреоидные фолликулы (2), стенка узла (3). Фронтальный срез щитовидной железы больной Б., 27 лет.

брана и тонкие соединительнотканые волокна выявляются не на всем протяжении. Тип строения таких участков железы напоминает эмбриональный. В других участках щитовидной железы выявляются среднего и мелкого калибра фолликулы, стенка полости которых выстлана кубическим эпителием. В таких фолликулах выявляются сосочковые разрастания подушечки Сандерсон, покрытые таким же эпителием. Стенка фолликулов представлена интенсивно ШИК-положительными базальными мембранами и соединительноткаными волокнами. В паренхиме железы выявляются узелки, ограниченные тонкими соединительноткаными волокнами; узелки могут быть представлены пластами клеток и мелко-

ми фолликулами, реже они состояли только из фолликулов среднего и малого калибра. В тех случаях, когда преобладало микроузлообразование, определяли разновидность строения железы как узлопаренхиматозную. Если же преобладали участки железы с формированием пластов трабекул, островков, то определяли разновидность строения ЩЖ как паренхиматозно-узловую.

Для фолликулярного строения (тип Б) ЩЖ характерно наличие крупных и среднего калибра фолликулов (рис. 2), стенка полости которых выстлана низким кубическим или плоским эпителием. Иногда выявляются кистозно-измененные фолликулы. Подавляющее большинство фолликулов заполнено плотным коллоидом, а их базальная мембрана и соединительнотканые волокна, окружающие последние, слабо окрашиваются при применении ШИК-реакции.

Выводы

Паренхиматозно-узловое строение (тип А) щитовидной железы чаще встречается у больных молодого возраста и у лиц 50–59 лет. В группах 60–64 и 65–69 лет наблюдается примерно равное число больных, имеющих ЩЖ типов А и Б, а в среднем возрасте и после 70 лет преобладает ЩЖ типа Б. У мужчин во всех возрастных группах относительно чаще выявляется ЩЖ типа Б.

Практически у всех больных при паренхиматозно-узловом или узлопаренхиматозном зобе наблю-



Рис. 2. Микроструктура щитовидной железы фолликулярного строения (тип Б). Тиреоидные фолликулы (1), подушечки Сандерсон (2), кальцитониноциты (3). Фронтальный срез щитовидной железы больной К., 49 лет.

дались участки диффузной лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ, разрастание грубой волокнистой, иногда с участками гиалиноза соединительной ткани. При фолликулярном типе склерозирование стромы наблюдается у большинства (70 %) больных, а лимфоцитарная инфильтрация — только в 50–60 % случаев.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Лечение диффузного токсического зоба. Проблемы эндокринологии 1986; 3: 45–48.
2. Лившиц А.Х. Оценка результатов лечения больных ДТЗ (прогнозирование рецидивов тиреотоксикоза, ранняя диагностика ятрогенных гипотиреозов): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 19 с.
3. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. 176 с.
4. Алешин Б.В., Губский В.М. Гипоталамус и щитовидная железа. М.: Медицина, 1983. 98 с.
5. Бриндак О.И., Ром-Бугославская Е.С., Гопкалова И.В. Сравнительные данные и характеристика фолликулярного и парафолликулярного аппарата щитовидной железы больных диффузным токсическим зобом. Прикладное значение морфологических исследований органов и тканей в разработке новых способов лечения и диагностики заболеваний: Сб. науч. тр. Днепропетровск, 1990: 81.
6. Бриндак О.И., Алешин Б.В., Полторак В.В. и др. Функциональное значение межклеточных взаимодействий в некоторых эндокринных железах для поддержания внутриорганного гомеостаза в них: Тез. докл. XII съезда Всесоюз. физиол. общества им. И.П. Павлова, Кишинев, 1987. Ленинград: Наука, 1987: 254–255.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 645 с.
8. Хэм А., Кармак Д. Основные методы гистологических исследований. Гистология; Т.1. М.: Мир, 1982: 29–41.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ

В.Л. Герасименко

За гістологічними дослідженнями щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб у віці 20–70 років виявлено два різних типи її будови: паренхіматозно-вузловий (тип А) і фолікулярний (тип Б). Тип А зустрічається частіше у хворих молодого віку, а також у людей 50–59 років. У віці 60–64 та 65–69 спостерігається приблизно однакова кількість хворих за А і Б типом, а в середньому і після 70 років переважає тип Б.

Ключові слова: гістологія, щитовидна залоза, дифузний токсичний зоб.

MORPHOLOGIC PARTICULARITY OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

V. Gerasimenko

Under histologic research on thyroid gland in patients suffered from diffuse toxic goiter from the age of 20 to 70 it has been found two different types of its structure: parenchymatous-nodal (type A) and follicular (type B). The young patients and the ones of 50–59 meet with type A more often. Among the patients at the age of 60–64 and of 65–69 it is suggested their equal amount with both A and B types, but type B dominates in after average 70 individuals.

Key words: histologic, thyroid gland, diffuse toxic goiter.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІПОФЕНУ ТА ЕСЕНЦІАЛЕ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЕТАНОЛОМ

А.Д. Гордієнко

Національна фармацевтична академія України, м. Харків

Вивчено вплив нового комбінованого фосфоліпідного гепатопротектора ліпофену в порівнянні з есенціале на процеси окисного фосфорилювання мітохондрій та обмін ліпідів у печінці й сироватці крові щурів в умовах гострого алкогольного гепатиту, викликаного етанолом. Показано, що ліпофен повністю відновлює енергетичну функцію мітохондрій і має більш виражений гіполіпідемічний ефект, ніж есенціале.

Ключові слова: мітохондрії, гострий алкогольний гепатит, окисне фосфорилювання, обмін ліпідів, ліпофен.

У Державному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків) створено новий комбінований лікарський препарат гепатопротектор — ліпофен в капсулах, аналог препарату есенціале фірми «Rhone Poulenc Rorer» (Германія, США, Франція). До складу препарату входять фосфатидилхолін із сої, флакумін, вітаміни B₁, B₆ і E. Ліпофен має дозвіл Фармакологічного комітету МОЗ України до медичного застосування.

Патогенез токсичних, у тому числі алкогольних, уражень печінки в значній мірі зумовлений підвищенням перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мембранах гепатоцитів, що призводить, у першу чергу, до ушкодження енергетичного апарату клітини і до порушення обмінних процесів у ній [1, 2].

Метою даної роботи було вивчення впливу ліпофену в порівнянні з препаратом есенціале на процеси окисного фосфорилювання мітохондрій і обмін ліпідів у печінці й сироватці крові щурів при гострому токсичному гепатиті, викликаному етанолом.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на білих щурах-самцях масою 200–220 г. Алкогольний гострий токсичний гепатит викликали введенням щурам внутрішньошлунково 50,0%-го етанолу в дозі 6 г/кг. Ліпофен у дозах 250 і 500 мг/кг і есенціале в капсулах у дозі 500 мг/кг вводили тваринам внутрішньошлунково через 30 хв. після введення етанолу. Тварин декапітували через 24 год після введення препаратів, а із печінки виділяли мітохондрії за методом [3]. Субстратом окиснення мітохондрій служив

сукцинат у концентрації 10 ммоль/мл. АДФ до мітохондрій додавали в концентрації 200 мкмоль/мл. Функціональну активність виділених мітохондрій оцінювали у стані 4 ($V_{\text{сук}}$) і 3 ($V_{\text{АДФ}}/V_{\text{сук}}$) за Чансом. Поглинання кисню суспензією мітохондрій реєстрували на полярографі LP-7с (Чехія) з використанням закритого платинового електроду типу Кларка при температурі середовища інкубації 30° С. Вміст білка мітохондрій визначали за методом Лоурі [4].

Експериментальну гіперліпідемію у щурів викликали введенням 50,0 %-го розчину етанолу внутрішньошлунково в дозі 6 г/кг на протязі трьох днів. Ліпофен і есенціале вводили внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг на протязі трьох днів за 20 хв. до введення етанолу. Кров і печінку експериментальних тварин одержували через 24 год після останнього введення етанолу. Екстракцію ліпідів із печінки здійснювали за Фолчем [5]. Вміст загальних ліпідів і тригліцеридів у печінці та сироватці крові визначали з використанням діагностичних наборів реактивів (фірма «Лаксма», Чехія). Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Дані з вивчення впливу ліпофену і есенціале на енергетичну функцію мітохондрій із печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного етанолом, наведені в табл. 1.

Через 24 год після введення тваринам етанолу вірогідно знижується активність процесів окиснен-

Таблиця 1. Вплив ліпофену і есенціале на функціональну активність мітохондрій із печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного етанолом ($M \pm m$), ммоль O_2 хв⁻¹ мг⁻¹ білка

Умови експерименту	Кількість тварин	Показники дихання	
		$V_{\text{сук}}$	$V_{\text{АДФ}}/V_{\text{сук}}$
Контроль	8	11,43±0,77	2,29±0,17
Етанол	6	13,7±0,93	1,49±0,07*
Етанол+ліпофен у дозі, мг/кг			
250	6	12,74±1,06	1,60±0,13
500	6	11,35±0,47	2,44±0,20**
Етанол+есенціале в дозі 500 мг/кг	6	13,52±0,65	2,22±0,2**

Примітка. $V_{\text{сук}}$ — швидкість поглинання кисню мітохондріями на сукцинаті; $V_{\text{АДФ}}/V_{\text{сук}}$ — відношення швидкості поглинання кисню мітохондріями при окисненні сукцинату після додавання АДФ до швидкості поглинання кисню мітохондріями при окисненні сукцинату.

* Відмінність вірогідна в порівнянні з контролем, $p < 0,001$.

** Відмінність вірогідна в порівнянні з отруєними тваринами, $p < 0,001$.

ня і фосфорилювання мітохондрій. Зниження окисного фосфорилювання мітохондрій зумовлено, очевидно, прооксидантним ефектом етанолу, в результаті чого продукти ПОЛ інгібують основну функцію мітохондрій [6]. Ліпофен і есенціале в дозі 500 мг/кг повністю до рівня інтактних тварин відновлювали рівень процесів окиснення і фосфорилювання мітохондрій. У дозі 250 мг/кг ліпофен не справляв фармакотерапевтичного ефекту. Захисний ефект фосфоліпідних препаратів в умовах отруєння тварин етанолом пов'язаний з їх антиоксидантними властивостями і здатністю зв'язувати вільні радикали, рівень яких у печінці під впливом етанолу збільшується [6].

печінці на 19,5 % і у сироватці крові на 23,6 % і невірогідно знижував вміст тригліцеридів, причому ефект зниження тригліцеридів препаратом у сироватці був більш високим, ніж у печінці. Препарат порівняння есенціале невірогідно знижував рівень загальних ліпідів і тригліцеридів у печінці й сироватці крові щурів. Більш високий фармакотерапевтичний ефект ліпофену, очевидно, зумовлений додатковою гіполіпідемічною дією флавоноїдів, які входять до складу препарату і мають властивості знижувати рівень ліпідів в організмі [7].

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що ліпофен повністю відновлює енергетичну функцію мітохондрій і перевищує препарат по-

Таблиця 2. Вплив ліпофену і есенціале на рівень загальних ліпідів і тригліцеридів у печінці і сироватці крові щурів при гострому токсичному гепатиті, викликаному етанолом ($M \pm m$)

Умови експерименту	Загальні ліпіди		Тригліцериди	
	печінка, мг/г	сироватка, г/л	печінка, мг/г	сироватка, ммоль/л
Контроль	14,95±0,98 (14)	1,852±0,122 (14)	11,51±1,45 (14)	0,60±0,12 (13)
Етанол	20,21±1,51* (13) p<0,01	2,32±0,122* (13) p<0,02	19,29±2,06 (12)	0,79±0,15 (12)
Етанол±ліпофен у дозі 250 мг/кг	16,27±1,16** (13) p<0,05	1,77±0,10** (12) p<0,01	15,74±2,00 (14)	0,46±0,05 (12)
Етанол±есенціале в дозі 250 мг/кг	17,96±1,18 (15)	2,160±0,152 (15)	15,78±1,84 (15)	0,55±0,08 (14)

Примітка. В дужках — кількість тварин.

* Відмінність вірогідна в порівнянні з контролем.

** Відмінність вірогідна в порівнянні з отруєними етанолом щурами.

Результати вивчення впливу ліпофену і есенціале на обмін ліпідів у печінці й сироватці крові щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного етанолом, наведені в табл. 2.

Етанол вірогідно підвищував рівень загальних ліпідів у печінці на 35,1 % і у сироватці крові на 25,2 %, підвищував рівень тригліцеридів у печінці на 67,6 % і у сироватці крові на 30,5 %. Ліпофен, введений тваринам на фоні алкогольної інтоксикації, вірогідно знижував рівень загальних ліпідів у

рівняння есенціале щодо гіполіпідемічної активності в умовах гострого токсичного гепатиту у щурів, викликаного етанолом.

Висновки

1. Ліпофен відновлює функціональну активність мітохондрій із печінки щурів до рівня її в інтактних тварин в умовах гострого алкогольного гепатиту, викликаного етанолом.

2. Ліпофен має більш виражену гіполіпідемічну активність, ніж препарат порівняння есенціале.

Список літератури

1. Гордиенко А.Д. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность митохондрий гепатоцитов в системах in vitro и in vivo. Эксперим. и клин. фармакол. 1992; 4: 18–19.
2. Кунц Э., Гундерман К.И., Шнайдер Э. Эссенциальные фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт). Тер. архив 1994; 2: 66–72.
3. Мосолова И.М., Горская И.А., Шольц К.Ф. и др. Выделение интактных митохондрий из печени крыс. Методы современной биохимии. М.: Наука, 1975: 45–48.
4. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193, 1: 265–275.
5. Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды. К.: Вища школа, 1985. 246 с.
6. Valenzuela A., Lagos., Schmidt K., Videla L. Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. Biochem. Pharmacol. 1985; 34, 2209–2212.
7. Kimura Y., Kubo M., Kusara K. et al. Studies on Scutellariae Radix. Effect on ethanol induced hyperlipemia and lipolysis in isolated fat cells. Chem. and Pharm. Bull. 1982; 30, 1: 219–222.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИПОФЕНА И ЭСSENЦИАЛЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ КРЫС ЭТАНОЛОМ

А.Д. Гордиенко

Изучено влияние нового комбинированного фосфолипидного гепатопротектора липофена в сравнении с эссенциале на процессы окислительного фосфорилирования митохондрий и обмен липидов в печени и сыворотке крови крыс в условиях острого алкогольного гепатита, вызванного этанолом. Показано, что липофен полностью восстанавливает энергетическую функцию митохондрий и обладает более выраженным гиполіпідемічним ефектом, чем эссенциале.

Ключевые слова: митохондрии, острый алкогольный гепатит, окислительное фосфорилирование, обмен липидов, липофен.

COMPARATIVE ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF LIOPHEN AND ESSENTIALE IN CASES OF EXPERIMENTAL INJURY OF RAT LIVER BY ETHANOL**A. Gordiyenko**

Comparative study of the influence of a novel combined phospholipid hepatoprotector lipophen and preparation essentielle on the processes of oxidizing phosphorylizing mitochondrias and lipides(exchange in liver and blood serum of rats under conditions of acute alcoholic hepatitis, caused by ethanol, has been carried out. It has been shown, that lipophen entirely restored energetic function of mitochondrias and possessed much more striking hypolipidemic effect than essentielle.

Key words: *mitochondrias, acute alcoholic hepatitis, oxidize phosphorylize, exchange lipides, lipophen.*

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.П. Невзоров, Н. Мухиддинов, О.Ф. Невзорова

Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии

Эхинококкоз вызывает глубокие изменения ультраструктуры гепатоцитов и эндотелиальных клеток синусоидных капилляров. Степень выраженности этих изменений граничит с деструкцией. Ведущим звеном нарушения метаболизма является снижение уровня окислительно-восстановительных реакций, вызванное деструкцией части митохондрий. Угнетение биоэнергетического обеспечения метаболических процессов на внутриклеточном уровне приводит к замедлению интенсивности белково-синтетической функции гепатоцитов. Оперативное лечение эхинококкоза печени приводит к стимуляции внутриклеточной регенерации, структурно выражающейся в гиперплазии гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличении числа рибосом и появлении делящихся форм митохондрий. После хирургического лечения восстанавливается ультраструктура всех клеток печени.

Ключевые слова: печень, ультраструктура, эхинококкоз.

Эхинококкоз печени остается довольно распространенным заболеванием. В литературе отсутствует детальное описание состояния ультраструктуры клеток печени при этом заболевании и не изучена динамика ультраструктурных изменений печени после оперативного лечения. Вместе с тем, изучение ультраструктуры клеток печени является достаточно информативным критерием выработки средств коррекции метаболизма на внутриклеточном уровне [1–3].

В связи с этим нами выполнено исследование ультраструктуры гепатоцитов и эндотелиоцитов микроциркуляторного русла печени при эхинококкозе и после оперативного лечения.

Материалом для исследования послужили кусочки печени, резецированные во время оперативного вмешательства, которые фиксировали четырехокисью осмия и заключали в смесь эпоксидных смол.

В печени больных эхинококкозом при исследовании ультраструктуры гепатоцитов выявлено наличие очагового лизиса кариолеммы (рисунок, а). Митохондрии сильно варьировали по величине и форме и обладали высокой электронной плотностью. Выявлялся очаговый лизис участков оболочек и крист. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети были вакуолизированы. На ее мембранах почти отсутствовали рибосомы. Наблюдалась частичная фрагментация мембран. Цитоплазматическая мембрана гепатоцитов была разрыхлена, и в некоторых клетках обнаруживались участки ее деструкции. Желчные капилляры расширены. В цитоплазме гепатоцитов, прилегающей к желчным капиллярам, располагались крупные включения липидов.

Очень часто обнаруживались и более тяжелые поражения ультраструктурной организации в виде просветления цитоплазмы и появления в ней огромных электронно-прозрачных вакуолей в перинуклеарной зоне, которые оттесняли от ядра другие органеллы.

Эндотелиоциты печени больных эхинококкозом подвергались ряду деструктивных и дистрофических изменений (рисунок, б). Кариолемма ядра была частично лизирована, теряла четкое очертание. Матрикс ядра неравномерно окрашен. Митохондрии были сильно набухшие, матрикс их просветлен и электронно-прозрачен, количество крист в них су-

щественно уменьшено. Встречались митохондрии, лишенные крист и наружной мембраны. Цитоплазматическая мембрана в отдельных местах лизирована. Гранулярный эндоплазматический ретикулум подвергался вакуолизации с явлениями фрагментации. Резко снижалось количество рибосом. В цитоплазме возникали огромные вакуоли, заполненные мелкозернистой субстанцией. Уменьшалось количество микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме отростков эндотелиоцитов, что указывает на значительное нарушение трансцеллюлярного транспорта веществ через капиллярную стенку.

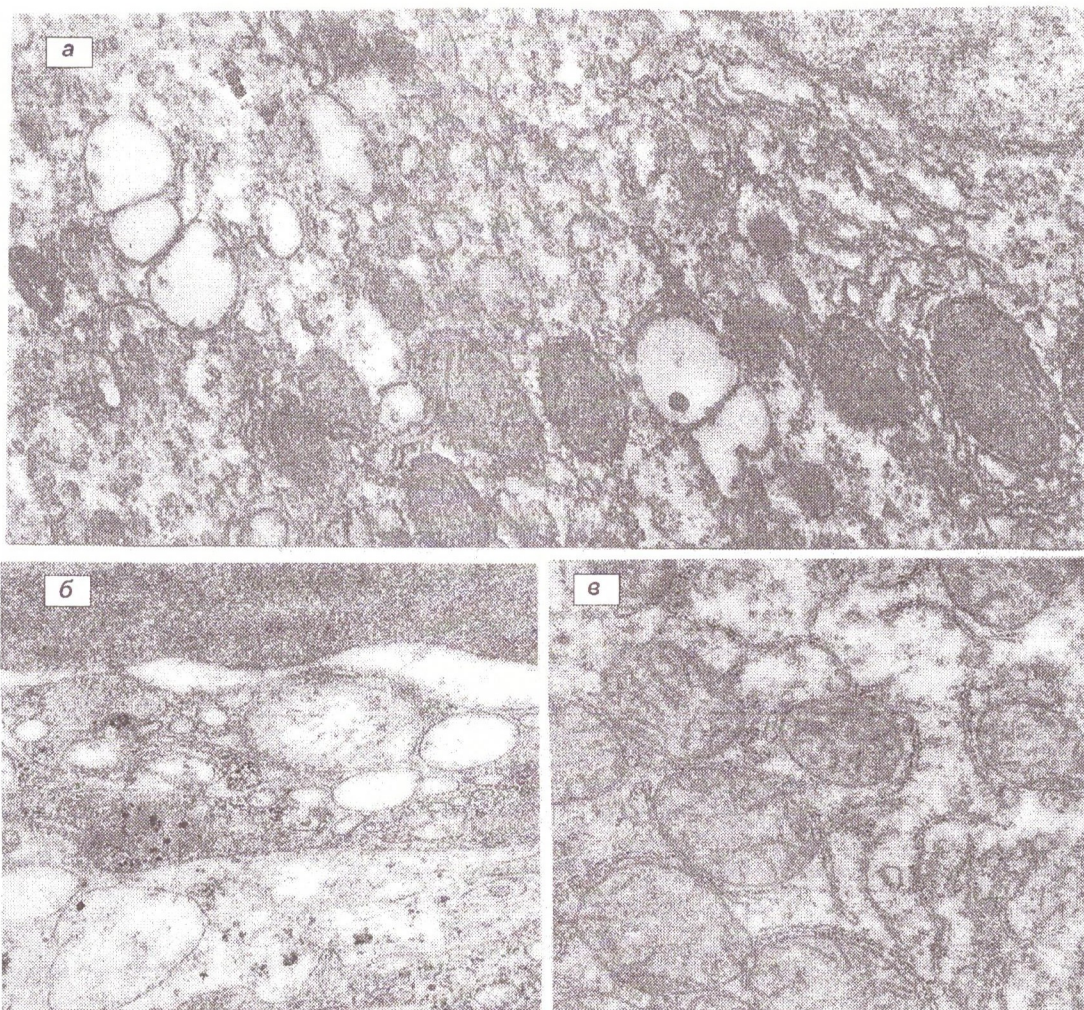
Электронно-микроскопическое исследование гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидных капилляров в различные сроки после оперативного лечения выявило значительную активацию репаративных внутриклеточных реакций, структурно выражающуюся в гиперплазии эндоплазматического ретикулума, увеличении числа рибосом, появлении делящихся форм митохондрий (рисунок, в).

Выявлена положительная динамика восстановления типичной субмикроскопической архитектоники эндотелиоцитов синусоидных капилляров, в цитоплазме отростков которых обнаружено появление множества микропиноцитозных пузырьков.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование показало, что эхинококкоз вызывает глубокие изменения ультраструктуры гепатоцитов и эндотелиальных клеток синусоидных капилляров. Степень выраженности этих изменений граничит с деструкцией. Ведущим звеном нарушения метаболизма является снижение уровня окислительно-восстановительных реакций, вызванное деструкцией части митохондрий. Угнетение биоэнергетического обеспечения метаболических процессов на внутриклеточном уровне приводит к замедлению интенсивности белково-синтетической функции гепатоцитов. Субмикроскопическое строение эндотелиоцитов синусоидных капилляров при эхинококкозе указывает на снижение интенсивности трансцеллюлярного транспорта веществ.

Выявленные изменения субмикроскопической архитектоники печени являются обратимыми после снятия патогенного фактора.

Оперативное лечение эхинококкоза печени приводит к стимуляции внутриклеточной регенерации, структурно выражающейся в гиперплазии грануляр-



Ультраструктура печени больных эхинококкозом; а – гепатоциты, х33000; б – эндотелиоциты, х55000; в – гепатоциты, после оперативного лечения, х30000

ного эндоплазматического ретикулума, увеличении числа рибосом и появлении делящихся форм мито-

хондрий. В целом после хирургического лечения восстанавливается ультраструктура всех клеток печени.

Список литературы

1. Блюгер А.Ф., Зальцман В.К., Карташова О.Я. Ультраструктурная патология печени. Рига: Зинатне, 1989, 320 с.
2. Серов В.В., Пауков В.С. Ультраструктурная патология. М.: Медицина, 1975, 432 с.
3. Новое о патогенезе мультисистемных заболеваний: Рук. для врачей; Под ред. проф. В.Т. Зайцева. Харьков: Оригинал, 1997, 272 с.

ДИНАМИКА ЗМІН УЛЬТРАСТРУКТУРИ ПЕЧІНКИ ХВОРИХ НА ЕХІНОКОКОЗ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

В.П. Невзоров, Н. Мухіддінов, О.Ф. Невзорова

Ехінококоз викликає зміни ультраструктурної організації гепатоцитів і ендотеліальних клітин синусоїдних капілярів. Ступінь вираженості цих змін межує з деструкцією. Провідною ланкою порушення метаболізму є зниження рівня окисно-відновних реакцій, викликане деструкцією частини мітохондрій. Пригнічення біоенергетичного забезпечення метаболічних процесів призводить до уповільнення інтенсивності білково-синтетичної функції гепатоцитів. Оперативне лікування ехінококозу печінки призводить до стимуляції внутрішньоклітинної регенерації, структурно виражений в гіперплазії гранулярного ендоплазматичного ретикулума, збільшенні кількості рибосом і появи форм мітохондрій, що розподіляються. Після хірургічного лікування відновлюється ультраструктура всіх клітин печінки.

Ключові слова: печінка, ультраструктура, ехінококоз.

ALTERATIONS OF THE LIVER ULTRASTRUCTURE IN THE HYDATIDECTOMY PATIENTS

V. Nevzorov, N. Mukhiddinov, O. Nevzorova

The echinococcosis creates deep alterations in the structural organization of hepatocytes and endothelial cells of sinusoidal capillaries, the expression degree of which approximate to the destruction. The main event of metabolism changes is the declining of the oxidative energy-producing pathway owing to mitochondria distructions. The disturbance of cellular transport has been detected in the microcirculation system. Hydatidectomy stimulates the cellular regeneration that is expressed in endoplasmic reticulum hypertrophy, increasing of ribosome numbers and hepatocytes structure restoration.

Key words: liver, ultrastructure, hudatidosis.

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ДІЇ НІТРАТІВ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

О.В. Горішна, О.І. Цебржинський, Б.М. Горішний

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Білі щури з 1-, 3-, 6- і 12-місячного віку отримували нітрат натрію в добовій дозі 500 мг/кг маси тіла протягом 90 днів. Виявлено інгібування активності каталази і супероксиддисмутази, збільшення вмісту малонового діальдегіду в печінці. Найбільші величини пероксидації і зменшення антиоксидантного потенціалу проявились у тварин, яким вводили нітрат натрію з першого місяця життя.

Ключові слова: нітрати, пероксидація, антиоксидантні ферменти, вік.

Надходження надлишкової кількості нітратів до організму стало актуальною проблемою в зв'язку як з хімізацією сільського господарства, так і регіональними біогеохімічними особливостями. Підвищений вміст нітратів у питній воді відмічається в ряді районів України, де особливу тривогу викликає стан печінки у дитячого населення. Печінка — це центральний орган детоксикації всіх шкідливих речовин, які поступають до організму. Тому для печінки дуже важливим є стан прооксидантно-антиоксидантної системи. Загальновідомий факт, що нітратна інтоксикація призводить до дистрофії тканин печінки, токсичного гепатиту. Нітрати в організмі здатні відновлюватись, що дає підставу виділяти первинну токсичність нітрат-іону, вторинну, пов'язану з утворенням нітрит-іону, і третинну — внаслідок утворення канцерогенних нітрозосполучень. З нітратів і нітритів через процес відновлення утворюється третинний посередник кальцієвої месенджерної системи — радикал оксиду азоту NO [1], який активує гуанілатциклазу. Взаємодія оксиду азоту з супероксиданіон-радикалом дає пероксинітріл, який здатний окислювати гуанін ДНК в 8-оксигуанін [2], що може впливати на структуру ДНК [3]. У печінці бичків, які отруїлись нітратами, збільшувалась доля неактивного цитохрому P-420 і окисної форми цитохрому P-450, що призводило до порушення мікросомального гідроксидування [4]. Крім того, при нітратній інтоксикації відмічається недометилування ДНК печінки [5], зв'язується оксид азоту глютаціоном [6]. У крові нітрат-іон сприяє виникненню метгемоглобінемії та гемічної гіпоксії [7].

У літературі описані дані про дію нітратів при гострому отруєнні на стан перекисного окиснення ліпідів. Зокрема, виділяється фазовий характер виявлених змін — перевага антиоксидантного ефекту нітратів до 72 год від моменту отруєння і значне

зниження ресурсів антиоксидантного захисту після 72 год отруєння [8].

Але слід відзначити, що мало описані зміни прооксидантно-антиоксидантної системи в печінці при хронічній інтоксикації нітратами і практично відсутні зазначені дані при дії нітратів на організм у різні вікові періоди. Дослідження даних питань було метою нашої роботи.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на білих щурах-самцях. Інтактну групу склали 18 щурів віком 6 міс. Щури дослідних груп одержували регос через спеціальний шприц-зонд нітрат натрію в дозі 0,5 г/кг маси тіла на добу (0,058 LD₅₀), починаючи з 1-міс. віку — 1-а група, 18 тварин; з 3-міс. віку — 2-га група, 22 тварини; з 6-міс. віку — 3-я група, 25 тварин; з 12-міс. віку — 4-а група, 24 тварини. Евтаназію проводили під гексеналовим наркозом шляхом узяття крові з серця. У печінці визначали вміст вторинних продуктів перекисного окиснення, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою, серед яких переважає малоновий діальдегід (МДА). Концентрацію МДА досліджували до (МДА-0) і після півторагодинної інкубації гомогенату в прооксидантному залізоаскорбінатному буферному розчині (МДА-1,5), що відповідно вказувало на рівень пероксидації і антиокисного потенціалу. Досліджували також активність антиоксидантних ферментів — каталази і супероксиддисмутази (СОД) [9]. Одержані дані статистично обробляли відповідно до критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що в печінці під дією нітрат-іону суттєво активізувалось перекисне окиснення і знизився антиоксидантний ферментний захист незалежно від віку піддослідних тварин (таблиця). У порівнянні з нормою концентрація МДА-0 зросла у середньому на 16–25 %, що вказує на зрив антиоксидантного захисту і може бути пов'язане з

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів різного віку при хронічній нітратній інтоксикації (M±m)

Група тварин	МДА-0, мкмоль/кг	МДА-1,5, мкмоль/кг	МДА, мкмоль/кг	Каталаза, ОД	СОД, ОД
Інтактна	13,86±0,42	15,74±0,21	1,88±0,12	14,21±0,23	2,42±0,09
1-міс.	17,38±0,23*	24,63±0,19*	7,25±0,17*	4,26±0,39*	1,34±0,16*
2-міс.	16,77±0,19*	18,94±0,20* **	2,17±0,14* **	5,08±0,33*	1,28±0,13*
6-міс.	15,98±0,23* **	19,07±0,17* **	3,09±0,23* ** **	5,72±0,28*	1,46±0,11*
12-міс.	16,25±0,34*	18,33±0,14* **	2,08±0,19* ** **	5,96±0,31*	1,42±0,09*

Примітка. При p<0,05 * — порівняння з величинами інтактної групи, ** — з 1-міс. групою, *** — з 3-міс., **** — з 6-міс.

інгібуванням активності СОД і каталази. У порівнянні з нормою активність каталази при хронічній нітратній інтоксикації знизилась у середньому в 2–3 рази, СОД — майже в 2 рази, що може бути ознакою виснаження адаптивно-захисних сил організму. Як видно, нітрат-іон стабілізував іон заліза гемової каталази в трьохвалентній формі, що перекирило можливість редокс-переходів, необхідних для функціонування цього ферменту. Інгібування активності СОД може бути пов'язане як з лігандною блокадою іонів міді та марганцю в різних формах ферментів, так і з інгібуванням її синтезу як субстратіндуцибельного ферменту через використання супероксидази на утворення пероксинітрату. Звідси виходить, що хронічна нітратна інтоксикація, на відміну від однократної гострої, посилює процеси пероксидації. Однак ступінь виявлених змін значною мірою пов'язаний з віком піддослідних тварин. Найбільш чутлива прооксидантно-антиоксидантна система до дії нітратів виявилась у щурів, яких з першого місяця життя інтоксиковали азотно-кислим натрієм протягом 90 днів. Вихідний рівень МДА у цих тварин

був достовірно вищим, ніж у щурів, яким проводили аналогічне отруєння з 6-місячного віку.

У щурів, які отримували підвищені дози нітрату натрію з першого місяця життя, виявлені максимальні величини МДА-1,5 і приріст МДА за час інкубації в порівнянні з трьома іншими піддослідними групами. Як видно, нітрати найбільше посилюють пероксидацію у щурів раннього віку. Слід відмітити, що щури на відміну від морських свинок, людини і інших ссавців є тваринами, які швидко ростуть і потребують підвищеної кількості заліза, яке депонується в печінці. Для тварин, які повільно розвиваються, необхідні досить значні енергетичні зусилля для видалення похідних нітратів, як лігандів заліза в печінці, що може зменшувати синтез гемових ферментів.

Таким чином, на відміну від гострої хронічна інтоксикація нітратом натрію посилює процеси пероксидації в печінці, а також знижує активність СОД, при цьому найбільше це виражено у тварин ранніх вікових груп. Як і при гострій інтоксикації, в умовах хронічного надходження надлишку нітратів інгібується і активність каталази.

Список літератури

1. Костенко В.А. Изменения энергетического метаболизма в почках белых крыс в динамике острой интоксикации нитратом натрия. Физиол. журн. 1995; 41, 5-6: 117–121.
2. Uppu R.M., Cueto R., Squatro G.L. et al. Competetive reactions of peroxynitrite with 2-deoxyguanosine and 7, 8 — dihydro-8-oxo-2-deoxyguanosine (8-oxod g) relevance to the formation of 8-oxod G in DNA exposed to peroxynitrite. Free radic. Biol. And med. 1996; 21, 3: 407–411.
3. Kosuga, Yui Y., Hattori R. et al. Stabilising factor(s) of nitric oxide DNA) syntetase. Biochem. and biophys. Res. commun. 1990; 172, 2: 705–708.
4. Мазуркевич А.И. Залізовмісні білки та перекисне окислення в організмі тварин під впливом окислених форм азоту. 7-й український біохімічний з'їзд; ч. 2. К.: НАУ, 1997: 185–186.
5. Rossiello M.R., Aresta A.M.C., Prisco M. Et al. Dna hypomethylat ion during liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate. Boll. Soc. Ital.biol. Sper. 1991; 67, 12: 993–997.
6. Clancy R.M., Levortovsky D., Leszczynska-Piziak J. et al. Nitric oxide reacts with intracellular glutation and activates the herose monophosphate skunt in humans neutrophils. Proc. Nat. Acad. Sci USA 1994; 91, 9: 3680–3684.
7. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии; Под ред. М.М. Середенко. К.: Наукова думка, 1987. 200 с.
8. Глебова Л.Ю., Костенко В.А., Цебржинский О.И. Влияние интоксикации нитратами на антиоксидантный статус в тканях печени в эксперименте. Вестн. проблем биол. и мед. 1997; 32: 46–51.
9. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині; Під ред. І.П. Кайдашева, О.В. Катрушова, В.М. Соколенко. Полтава, 1996. 271 с.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ПЕЧЕНИ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

О.В. Горишная, О.И. Цебржинский, Б.М. Горишный

Крысы с 1-, 3-, 6-, 12-месячного возраста получали нитрат натрия в суточной дозе 500 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Обнаружилось ингибирование активности каталазы и супероксиддисмутазы, увеличение содержания малонового диальдегида в печени. Наибольшие величины пероксидации и ослабления антиоксидантного потенциала выявлены у крыс, которым вводили нитрат с первого месяца жизни.

Ключевые слова: нитраты, пероксидация, антиоксидантные ферменты, возраст.

THE INFLUENCE OF CHRONICAL EXERCISE OF NITRATES ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE RATS LIVER IN DEPENDENCE IN ITS AGE

O. Gorishnaya, O. Tsebrzhynsky, B. Gorishnyy

Rats ages one, three, six and twelve months received nitrate sodium in the dose 500 mg/kg of the body weight for the period of 90 days daily. Inhibition of catalase and superoxidedismutase inhibition the increase of the malondialdehyde in the liver. The highest indexes of peroxidation and decrease of antioxidant potential were revealed in rats which were introduced with nitrates form the first month of their life.

Key words: nitrates, peroxidation, antioxidant ferments, age.

ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ ТУРНИКЕТНОМ ШОКЕ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Н.Ю. Горохова, В.З. Харченко, А.К. Загорулько, А.В. Кубышкин

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

На модели турникетного шока у белых крыс изучена динамика показателей системы протеолиза сыворотки крови и бронхоальвеолярного смыва при сочетанном применении ингибиторов протеиназ, антиоксидантов и сурфактанта. Установлено, что использование указанных препаратов снижает протеолитическую активность сыворотки крови и бронхоальвеолярного смыва, а также нормализует ингибиторный потенциал организма.

Ключевые слова: ингибиторы протеиназ, антиоксиданты, сурфактант, протеолиз, легкое, турникетный шок.

Изучение патогенеза повреждений легких при турникетном шоке является актуальной проблемой современной медицины. Несмотря на большое количество публикаций, вопросы патогенеза, профилактики и лечения повреждений легких при турникетном шоке еще далеки от окончательного решения.

В механизме развития органопатологии при шоковых состояниях чрезвычайно важная роль отводится процессам протеолиза и перекисного окисления липидов. Особое значение взаимодействие протеолитических ферментов и свободных радикалов приобретает в легких, где в процессе формирования синдрома «шокового легкого» сталкиваются различные патогенетические механизмы: выделение протеиназ фагоцитарными клетками, активация систем ограниченного протеолиза, угнетение ингибиторного и антиоксидантного потенциала легких [1].

Повышение проницаемости капилляров легких, высокое содержание белка в альвеолярном экссудате, активация эластазы и свободнорадикальных процессов может приводить к повреждению липидов сурфактанта легких с нарушением его поверхностно-активных свойств и развитию респираторного дистресс-синдрома [2].

В настоящее время в литературе встречаются лишь отдельные сообщения об использовании ингибиторов протеиназ, антиоксидантов и сурфактанта с целью коррекции нарушения функции легких при различных экстремальных состояниях [3, 4]. Однако данные об изменениях системы сурфактанта при турникетном шоке в современной литературе отсутствуют. Кроме того, указанные препараты применялись изолированно, в виде монотерапии, что не позволяло одновременно воздействовать на несколько основных звеньев патогенеза «шокового легкого».

В связи с этим целью данной работы явилось патогенетическое обоснование целесообразности сочетанного применения ингибиторов протеиназ, антиоксидантов и заместительной сурфактантной терапии для коррекции нарушений в системе протеолиза крови и бронхоальвеолярного смыва при турникетном шоке.

Материал и методы. Исследования проведены на 44 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Турникетный шок моделировали путем наложения резиновых жгутов под легким эфирным наркозом на обе задние конечности жи-

вотных на уровне паховых складок. Реваскуляризация конечностей производилась через 6 ч после наложения жгутов. В качестве ингибитора протеиназ применяли контрикал (Германия), для заместительной сурфактантной терапии вводили препарат естественного экзогенного сурфактанта «Сукрим», в качестве антиоксиданта использовали медьсодержащий антиоксидант сыворотки крови церулоплазмин.

Животные были разделены на 4 группы: 1-я — здоровые животные (n=12); 2-я — турникетный шок без лечения (введение изотонического раствора NaCl), контрольная группа (n=9); 3-я — турникетный шок на фоне введения контрикала в дозе 10000 АТрЕ/кг массы, разведенного в изотоническом растворе NaCl, и «Сукрима» в дозе 25 мг/кг, разведенного в дистиллированной воде (n=11); 4-я — турникетный шок на фоне сочетанного применения контрикала и сурфактанта в указанных дозах, а также церулоплазмينا в дозе 15 мг/кг, разведенного в изотоническом растворе NaCl (n=12).

Введение изотонического раствора NaCl, контрикала и церулоплазмينا осуществлялось внутривенно из расчета 10 мл/кг за 30 мин до снятия жгутов. Сурфактант вводили эндотрахеально из расчета 2 мл/кг в тот же срок. Исследования проводили через 6 и 12 ч после реваскуляризации конечностей. Кровь для исследований получали путем декапитации крыс.

После выделения легочно-сердечного комплекса для получения бронхоальвеолярного смыва (БАС) правое легкое промывали 6 мл изотонического раствора NaCl, левое легкое использовали для морфологических исследований. Для биохимических исследований смыв центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Исследования проводили в надосадочной жидкости.

Трипсиноподобную активность сыворотки крови (ТПА) определяли по расщеплению синтетического субстрата бензоил-Д-аргинина-паранитроанилид-монохлорида (БАПНА) [5]. Измерение эластазоподобной активности (ЭПА) сыворотки крови и БАС определяли по гидролизу синтетического субстрата N-т-бок-аланил-нитрофинилинового эфира (БАНФЭ) (Reanal) [6]. Для определения α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП) также использовали синтетический субстрат БАПНА [7]. С целью исследования кислотостабильных ингибиторов (КСИ) БАС смыв предварительно обрабатывали 5%-ным раствором ТХУ по О.Г. Оглоблиной [6], а затем исполь-

зовали БАПНА [7]. Содержание белка в БАС определяли методом Лоури [8].

Результаты и их обсуждение. У контрольной группы животных, которым после ревааскуляризации ранее ишемизированных тканей вводили изотонический раствор NaCl, происходило резкое увеличение ТПА и ЭПА сыворотки крови на фоне снижения α_1 -ИП (табл. 1). При этом максимальный

та и в отношении изменения показателей α_1 -ИП: к 12 часам токсемии его значения всего на 1,5 % были ниже, чем в группе здоровых животных, и достоверно увеличивались по отношению к нелеченной группе животных на 25,9 и 39,8 % к 6 и 12 часам соответственно.

При исследовании бронхоальвеолярного смыва (табл. 2) у животных контрольной группы было

Таблица 1. Влияние контрикала, церулоплазмина и сурфактанта на показатели системы протеолиза сыворотки крови при турникетном шоке ($M \pm m$)

Группа животных	Время после снятия жгутов, ч	ТПА, нМ/мл-мин	α_1 -ИП, мкМ/л	ЭПА, нМ/мл-мин
1-я (здоровые)		5,22 $\pm$ 0,11	51,7 $\pm$ 2,11	2,23 $\pm$ 0,05
2-я (шок без лечения)	6	15,66 $\pm$ 0,40*	40,1 $\pm$ 1,93*	3,37 $\pm$ 0,07*
	12	16,71 $\pm$ 0,45*	36,4 $\pm$ 0,76*	3,0 $\pm$ 0,09*
3-я (К+С)	6	5,80 $\pm$ 0,15**	46,9 $\pm$ 1,20**	2,33 $\pm$ 0,06**
	12	6,81 $\pm$ 0,14**	48,4 $\pm$ 1,3**	2,40 $\pm$ 0,07**
4-я (К+С+Ц)	6	5,15 $\pm$ 0,11	50,5 $\pm$ 1,16	1,88 $\pm$ 0,05**
	12	5,07 $\pm$ 0,13**	50,8 $\pm$ 1,47	2,03 $\pm$ 0,06**

* $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к группе здоровых животных.

** $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к группе животных без лечения.

подъем ТПА наблюдался через 12 ч, ЭПА — через 6 ч после ревааскуляризации.

Введение контрикала и сурфактанта приводило к достоверному уменьшению значений ТПА сыворотки крови к 6 часам токсемии на 63 %, к 12 часам — на 59,31 % по сравнению с нелеченной группой. Сочетанное применение контрикала, сурфактанта и церулоплазмина было более эффективным — к 6 часам наблюдения уровень ТПА снизился на 67,1 %, к 12 часам — на 69,66 %, при этом значе-

установлено резкое увеличение содержания белка в смывах, что может свидетельствовать о повышении проницаемости капилляров легких. Также отмечено снижение антитриптической активности смыва и уровня кислотостабильных ингибиторов на 36,4 и 64,8 % соответственно к 12 часам после ревааскуляризации конечностей. Указанные изменения сопровождались повышением ЭПА смыва.

Сочетанное применение контрикала, церулоплазмина и сурфактанта к 6 часам токсемии нор-

Таблица 2. Влияние контрикала, церулоплазмина и сурфактанта на показатели системы протеолиза и уровень белка бронхоальвеолярного смыва при турникетном шоке ($M \pm m$)

Группа животных	Время после снятия жгутов, ч	ТПА, нМ/мл-мин	α_1 -ИП, мкМ/л	ЭПА, нМ/мл-мин	Белок, мг/мл
1-я (здоровые)		0,55 $\pm$ 0,04	2,52 $\pm$ 0,06	0,17 $\pm$ 0,03	0,180 $\pm$ 0,03
2-я (шок без лечения)	6	0,40 $\pm$ 0,03*	3,12 $\pm$ 0,08*	0,08 $\pm$ 0,01*	0,620 $\pm$ 0,07*
	12	0,35 $\pm$ 0,02*	2,74 $\pm$ 0,07*	0,0 $\pm$ 0,01*	0,690 $\pm$ 0,06*
3-я (К+С)	6	0,49 $\pm$ 0,03**	2,25 $\pm$ 0,04**	0,13 $\pm$ 0,02**	0,179 $\pm$ 0,05**
	12	0,47 $\pm$ 0,03**	2,40 $\pm$ 0,06**	0,15 $\pm$ 0,02**	0,189 $\pm$ 0,04
4-я (К+С+Ц)	6	0,58 $\pm$ 0,04	2,13 $\pm$ 0,05**	0,16 $\pm$ 0,03	0,176 $\pm$ 0,04
	12	0,49 $\pm$ 0,02**	2,18 $\pm$ 0,06**	0,15 $\pm$ 0,02**	0,180 $\pm$ 0,04

* $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к группе здоровых животных.

** $p < 0,05$, достоверность различий по отношению к группе животных без лечения.

ния ТПА сыворотки крови оказались ниже, чем у здоровых животных.

Изучение динамики ЭПА сыворотки крови в указанные сроки показало, что по сравнению с контрольной группой при введении контрикала и сурфактанта значения изучаемого показателя снизились на 30,9 и 34,0 % соответственно, что практически нормализовало уровень ЭПА. Применение комбинации всех трех препаратов привело к уменьшению ЭПА ниже показателей интактной группы животных.

Наиболее эффективным было сочетанное применение контрикала, церулоплазмина и сурфактан-

та, что нормализовало значения АТА и КСИ смыва, кроме этого наблюдалось выраженное снижение уровня ЭПА. Содержание белка в смыве к указанному сроку соответствовало значениям его у здоровых животных.

Выводы

При развитии турникетного шока наблюдается активация протеолитических ферментов сыворотки крови и бронхоальвеолярного смыва, а также происходит снижение антипротеазного потенциала на системном и местном уровнях.

Применение ингибитора протеиназ контрикала, антиоксиданта церулоплазмина и препарата естественного экзогенного сурфактанта «Сукрима» нор-

мализовало изменения в системе протеолиза сы-
воротки крови и бронхоальвеолярного смыва, что
позволяет рекомендовать указанное сочетание пре-

паратов для патогенетической профилактики и ле-
чения реперфузионных повреждений легких при
турникетном шоке.

Список литературы

1. Сизов И.П. Ингибиторы протеиназ и антиоксиданты в патогенетической коррекции реперфузионных расстройств. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 1996. 28 с.
2. Liao D.F., Yin N.X., Huang J. et al. Effects of human polymorphonuclear leucocyte elastase upon surfactant proteins in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* 1996 Jul 26; 1302 (2): 117-28.
3. Новиков Ю.Н. Опыт применения естественного экзогенного сурфактанта «Сузакрин» для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Таврич. мед.-биол. вестник* 1998; 1-2: 49-51.
4. Проценко В.А., Харченко В.З., Колесников Ю.Н. и др. Влияние контрикала на динамику показателей системы протеолиза при постишемической токсемии. *Фармакол. и токсикол.* 1987; 1: 64-66.
5. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. К.: Здоров'я, 1971: 186-187.
6. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В. и др. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных протеиназ в бронхоальвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии. *Вопросы мед. химии* 1980; 4: 30-32.
7. Русаков С.В., Кубышкин А.В. Микрометод определения в крови альфа-1-ингибитора протеиназ и альфа-2-макроглобулина. *Клин. лаб. диагностика* 1995; 1: 8-10.
8. Зильбер Л.А. Иммунохимический анализ. М.: Медицина, 1968: 52.

ПАТОГЕНЕЗ УШКОДЖЕНЬ ЛЕГЕНЬ ПРИ ТУРНИКЕТНОМУ ШОКУ І ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Н.Ю. Горохова, В.З. Харченко, А.К. Загорулько, А.В. Кубишкін

На моделі турнікетного шоку у білих щурів досліджено динаміку показників системи протеолізу сироватки крові та бронхоальвеолярного змиву при комбінованому застосуванні інгібіторів протеїназ, антиоксидантів і сурфактанта. Показано, що сукупне застосування препаратів вірогідно зменшує протеолітичну активність сироватки крові та бронхоальвеолярного змиву, а також нормалізує інгібіторний потенціал.

Ключові слова: інгібітори протеїназ, антиоксиданти, сурфактант, протеоліз, шок легень, турнікетний шок.

PATHOGENESIS OF INJURY OF LUNGS AT TOURNIGET SHOCK AND THEIRS CORRECTION MEANS

N. Gorohova, V. Kharchenko, A. Zagorulko, A. Kubishkin

The model of tourniquet shock in white rats was used. It has been established that in reperfused dysfunction of activation of proteases of blood serum and bronchoalveolar lavage on the background of the inhibitors proteinase level. In addition there is strengthening of processes of oxidation of lipids and abatement of antioxydant potential takes place. Use of inhibitors proteinase, antioxydants and surfactant allowed to corregate the change of protease-antiprotease system of blood serum and bronchoalveolar lavage.

Key words: inhibitors proteinase, antioxydants, surfactant, proteolysis, shock lung, tourniquet shock.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РАКУ ЯЄЧНИКІВ НА ТЛІ ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

О.М. Сухіна, О.П. Лукашова, І.М. Кругова

Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, м. Харків

За допомогою стандартних засобів електронної мікроскопії обстежена тонка побудова клітин серозних аденокарцином яєчників у хворих, які проходили передопераційний курс хіміотерапії. Установлено, що після хіміотерапії в тканині пухлин та їхніх метастазів часто зберігається значна кількість майже не ушкоджених (життєздатних) клітин, як спеціалізованих, так і недиференційованих, що може стати причиною рецидивів. Повна відсутність ракових клітин відзначається лише у 50 % випадків. Загибель пухлинних клітин відбувається як шляхом пікнозу ядер, так і руйнуванням плазматичної мембрани. Іноді у сполучній тканині, яка заміщує гинучу пухлину, виявляються активовані лімфоцити, часто у стані бластної трансформації.

Ключові слова: рак яєчників, хіміотерапія, ультраструктура.

У структурі захворюваності жіночого населення злоякісні новоутворення яєчників складають 5,6 % і займають 7 місце [1]. Показник летальності до першого року вперше виявлених хворих на рак яєчників складає 41 %, більш як у 65 % хворих діагностуються поширені форми раку III–IV стадії, і лише 15 % з них переживають 5-річну межу. Високий ступінь летальності онкогінекологічних хворих на рак яєчників є не тільки наслідком низького рівня своєчасної діагностики, але й неадекватного лікування цього захворювання [2].

Відомо, що у досить значного контингенту хворих застосування традиційних програм хіміохірургічного лікування не приводить до досягнення задовільного стійкого ефекту [3].

Вивчення дії хіміопрепаратів на злоякісні пухлини яєчників свідчить про явища терапевтичного патоморфозу [4]. Проте у літературі недостатньо відомостей про ультраструктурні зміни пухлинних тканин внаслідок терапевтичного застосування хіміопрепаратів, тоді як оцінка структурного стану пухлин яєчників за допомогою електронної мікроскопії на різних етапах комплексного лікування може сприяти уточненню деяких аспектів патоморфозу.

Метою дослідження було вивчення ультраструктури пухлинних клітин у хворих на рак яєчників після проведення курсу хіміотерапії.

Об'єкт і методи. Вивчали ультраструктуру клітин серозних цистоканціном яєчників 7 хворих, які проходили передопераційний курс хіміотерапії. Контролем служили 6 серозних цистоканціном хворих, які не одержували хіміопрепаратів.

Для електронімікроскопічних досліджень шматочки пухлин розміром 1 мм³ піддавали фіксації спочатку у 2,5 %-вому глютаровому альдегіді на фосфатному буфері з рН 7,4, а потім у 1 %-вому тетраоксиді осмію за Паладе (рН 7,2). Після зневоднювання в розчинах етанолу зростаючої концентрації та в абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) і полімеризували 36 год при температурі 60 °С. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі Сумського ВО «Електрон» УМТП-4, контрастували сполуками урану та свинцю і переглядали в електронному мікроскопі ЕМ-125 того ж ВО при прискорючій напрузі 75 кВ.

Результати. Ультраструктура серозних цистоканціном подібна до тієї, яка описана в літературі

[5–7]. Характерним для пухлин є наявність спеціалізованих секреторних клітин з ворсинками. Ці клітини вкривають папіломатозні розростання, розташовані у кістах, іноді виявляються у стінках кіст, із них складаються пухлини, замкнуті у сполучнотканинну капсулу. Часто клітини цього типу утворюють залозисті комплекси, у просвіт яких виступають ворсини апікальної частини (рис. 1). Ракові клітини, які утворюють серозні пухлини, мають ядра з покремсаним контуром, дрібними грудками гетерохроматину, великим ядерцем. У цитоплазмі знаходяться мітохондрії, активний комплекс Гольджі, розширені порожнини гранулярної ендоплазматичної сітки (гЕПС) із тонкогранульованою білковою речовиною. У деяких клітинах виявляються світлі секреторні білкові гранули овальної та округлої форми (рис. 1), які розташовуються біля поверхні, утворюючи випинання у просвіт кисти, куди вони виливають свій

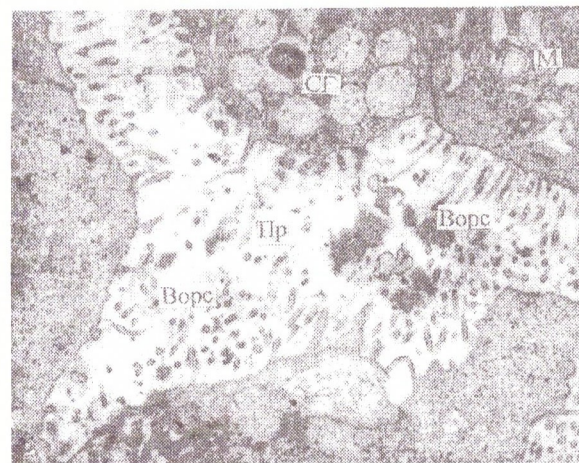


Рис. 1. Серозна цистоканцінома яєчника. Залозистий раковий комплекс. Пр — просвіт залози, Ворс — ворсинки, СГ — секреторні гранули, М — мітохондрії, x12000

вміст. Зустрічаються клітини з великими вакуолями, заповненими такою ж білковою субстанцією. У деяких випадках серозного раку формуються комплекси дещо іншого вигляду. Вони представлені циліндричними клітинами з базальним розташуванням ядер витягнутої форми, іноді з ядерцями (рис. 2). Апікальні частини клітин утворюють випинання цитоплазми у вигляді пухирів з тонкограну-

лярною речовиною білкового походження. Такі пухирі різного розміру виявляються у просвіті залози. У стінці ракових залоз іноді зустрічаються темні клітини зі зниженою функційною активністю.

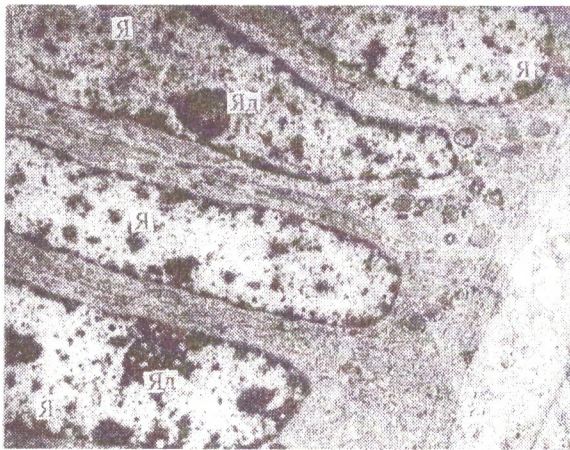


Рис. 2. Серозно-папілярна цистаденокарцинома яєчника. Базальна частина циліндричних клітин залозистого комплексу із світлими ядрами, які містять ядерця. Я — ядро, Яд — ядерце, $\times 8000$

Слід відзначити значний поліморфізм клітинних популяцій у різних випадках серозних цистаденокарцином.

Крім клітин, що мають специфічну структуру та функцію, у цистаденокарциномах яєчника знаходять групи недиференційованих клітин, для яких характерним є наявність світлих ядер з глибокими інвазіями, часто з великим ядерцем (рис. 3). Цитоплазма світла, містить невелику кількість мітохондрій, коротких профілів гЕПС, вільні рибосоми та полісоми. Зустрічаються також перехідні форми: у цитоплазмі збільшена кількість органел, а поверхня вкрита ворсинками. У метастазах раку яєчників виявляються схожі типи клітин.

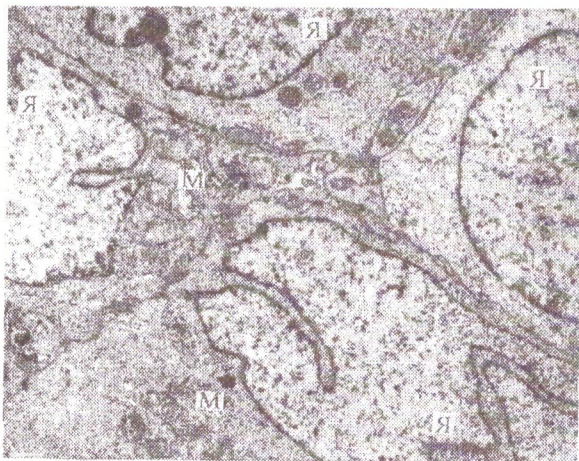


Рис. 3. Серозна цистаденокарцинома яєчника. Недиференційовані пухлинні клітини зі світлими ядрами, які мають глибокі інвазії. Невелика кількість органел у цитоплазмі, $\times 12000$

Наслідком дії хіміопрепаратів є загибель ракових клітин і заміщення їх сполучною тканиною. Оскільки курси хіміотерапії досить тривалі, до моменту оперативного втручання ці процеси вже мають відбутися, і в тканині пухлин виявляються переважно клітини, стійкі до дії цих препаратів, та лише невелика

лика їх кількість з ознаками деструкції. Частіше для гинецих клітин характерно пікнотичне ядро (рис. 4). Але у деяких випадках руйнування клітин починається з розриву плазматичної мембрани, і тоді у тканині пухлин виявляються «голі» ядра. Зустрічаються також повністю некротизовані клітини, які являють собою грудкувату речовину, оточену мембраною, у якій неможливо розрізнити органи.

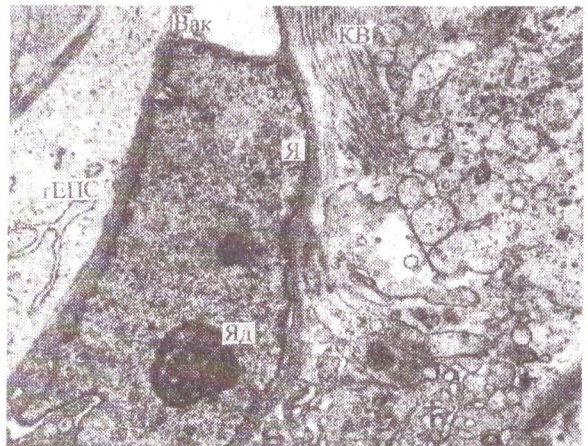


Рис. 4. Серозно-папілярна цистаденокарцинома яєчника після курсу хіміотерапії. Пухлинна клітина з пікнотичним ядром серед волокон сполучної тканини. Вак — вакуоль, КВ — колагенові волокна, гЕПС — гранулярна ендоплазматична сітка, $\times 12000$

У ділянках розпаду пухлин, заповнених тонкими пучками колагенових волокон, часто виявляється велика кількість лімфоцитів з темним ядром, розмитим хроматином, стислим ядерцем, майже пустою цитоплазмою, яка містить поодинокі мітохондрії та короткі профілі гЕПС і утворює фестончасті вирости. У сполучній тканині присутні також лімфоцити, структура яких свідчить про процеси їхньої бластної трансформації: поява більшої кількості вузьких подовжених профілів ендоплазматичної сітки, у петлях якої розташовуються мітохондрії (рис. 5), та плазматичні клітини.

Ультраструктура пухлинних клітин, що збереглися після хіміотерапії, мало відрізняється від тієї,

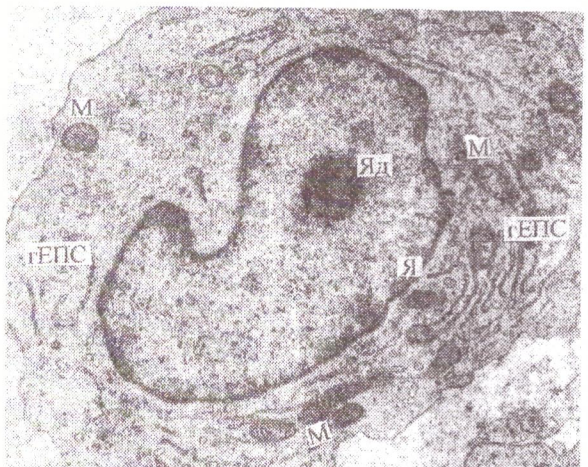


Рис. 5. Серозно-папілярна цистаденокарцинома яєчника після курсу хіміотерапії. Бласттрансформований лімфоцит у ділянці розпаду пухлини. $\times 12000$

що спостерігається у відповідних клітинах нелізованого раку, за винятком збільшення кількості темних клітин. Виявляються як недиференційовані клітини зі світлим ядром, активним ядерцем і напівпорожньою цитоплазмою, так і спеціалізовані, які утворюють ракові залози. Останні мають ядра із звислою каріолею, грудками гетерохроматину, активним ядерцем, розширені порожнини ГЕПС у цитоплазмі, ворсинчасту поверхню, звернену до просвіту залози.

Таким чином, проведені дослідження ультраструктури раку яєчників показали, що загибель ракових клітин протікає як шляхом пікнозу, так і руйнуванням плазматичної мембрани. У сполучній тканині, яка заміщує гинучу пухлину, іноді виявляються активовані лімфоцити, часто у стані бластної трансформації та плазматичні клітини. Виявлено, що після хіміотерапії у тканині пухлин та їхніх метастазів часто зберігається значна кількість майже не ушкоджених клітин, як спеціалізованих, так і недиференційованих, що може стати причиною рецидивів, особливо у випадках генералізованого процесу.

Повна відсутність ракових клітин відзначається лише у 50 % випадків.

Все це свідчить про необхідність ретельного індивідуального добіру хіміопрепаратів і застосування комплексної терапії злоякісних новоутворень яєчників.

Висновки

1. Виявлено, що загибель клітин ракових пухлин яєчника відбувається як шляхом пікнозу ядер, так і руйнуванням плазматичної мембрани.

2. Встановлено, що після хіміотерапії у 50 % випадків у пухлинах зберігаються неушкоджені ракові клітини.

3. Необхідно включати до програми лікування злоякісних новоутворень яєчника усі існуючі засоби протипухлинної терапії.

Список літератури

1. Статистика раку в Україні 1992-1997 рр. К., 1998.
2. Шпарик Я.В., Томич М.В. Хіміотерапія раку яєчників. Л.: Медицина світу, 1998. 99 с.
3. Lindner H., Willich H., Atzinger A. Primary adjuvant whole abdominal irradiation in ovarian carcinoma. Source. Intern. J. of Radiation Oncology, Biology, Physics 1990; 19, 11: 1203-11.
4. Якімова Т.П., Павлова Т.Д., Карташов С.М. Променевий патоморфоз раку яєчників при комплексній терапії. Укр. радіол. журн. 1999; 1: 103-105.
5. Ультраструктура опухолей человека (Руководство для диагностики). Под ред. Н.Т. Райлина (СССР), Г. Давида (ГДР), К. Лапиша (ВНР). Совместное издание СССР-ГДР-ВНР-ЧССР-ПНР. М.: Медицина, 1981. 552 с.
6. Diskersin G.R., Scully R.E. An update on the electron microscopy of small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia. Ultrastruct. Pathol. 1993; 3, 4: 411-422.
7. Erlandson R.A. Diagnostic Transmission Electron Microscopy of Tumors. Raven Press, N.Y., 1994: 858.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ Е.Н. Сухина, О.П. Лукашова, И.Н. Кругова

С помощью стандартных методов электронной микроскопии исследовано тонкое строение клеток серозных цистаденокарцином яичников у больных, которые проходили предоперационный курс химиотерапии. Установлено, что после химиотерапии в тканях опухолей и их метастазов часто сохраняются почти неповрежденные (жизнеспособные) клетки, специализированные и недифференцированные, что может явиться причиной рецидивов. Полное отсутствие раковых клеток отмечается лишь в 50 % случаев. Гибель опухолевых клеток происходит как путем пикноза ядер, так и разрушения плазматических мембран. Иногда в соединительной ткани, заменяющей опухоль, выявляются активированные лимфоциты, часто в состоянии бластной трансформации.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, ультраструктура.

ULTRASTRUCTURE CHARACTERISTICS OF OVARIAN CANCER AGAINST A BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY

E. Sukhina, O. Lukashova, I. Krugovaya

Ultrastructure of the cells of serous cystocarcinomas of the ovaries was studied using standard methods of electron microscopy in patients who were administered pre-operative chemotherapy. It was established that after chemotherapy almost intact (viable) cells both differentiated and dedifferentiated could frequently be found in the tissues of the tumor, which could cause the relapses. Complete absence of the cancer cells is noted only in 50 % of cases. The tumor cells die by pyknosis as well as destruction of the plasmatic membranes. Activated lymphocytes often in the state of blast transformation are sometimes observed in the connective tissue replacing the tumor.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, ultrastructure.

промедол, а также СК (пациентов) + морфин и СК (пациентов) + промедол. Для приготовления указанных реакционных сред отбирали в отдельные пробирки по 225 мкл исследуемых СК, в которые добавляли по 25 мкл соответственно: МСС анти-IgM, анти-IgG, анти-IgA и анти-HBs, а также морфин и промедол. Все указанные реакционные среды термостатировали при температуре 37 °C в течение 60 мин.

В третьей серии исследований изучали влияние морфина и промедола на содержание Ag^+ -чувствительных -SH групп в реакционных средах «антиген-антитело». Для этого на первом этапе отбирали в отдельные пробирки по 225 мкл исследуемых сывороток крови доноров и пациентов, затем в них вносили по 25 мкл морфина или промедола и инкубировали при 37 °C в течение 60 мин. На втором этапе отбирали по 225 мкл каждой из указанных реакционных сред, в которые вносили по 25 мкл соответственно МСС анти-IgM, анти-IgG, анти-IgA и анти-HBs. Получали следующие реакционные среды: СК IgM (доноров) + морфин + анти-IgM, СК IgG (доноров) + морфин + анти-IgG, СК IgA (доноров) + морфин + анти-IgA, СК IgM (доноров) + промедол + анти-IgM, СК IgG (доноров) + промедол + анти-IgG, СК IgA (доноров) + промедол + анти-IgA, а также СК HBsAg (пациентов) + морфин + анти-HBs и СК HBsAg (пациентов) + промедол + анти-HBs. Все среды вновь инкубировали при 37 °C в течение 60 мин и затем определяли количество Ag^+ -чувствительных -SH групп.

Для количественного определения -SH групп применили метод амперометрического титрования раствором азотнокислого серебра (AgNO_3) [5, 6]. Поэтому в настоящем сообщении речь идет только о так называемых Ag^+ -чувствительных -SH группах, содержащихся в белковых и небелковых фракциях исследуемого биоматериала, полученных соответственно до и после осаждения белков. Учтено то обстоятельство, что метод был разработан исключительно для изучения восстановительных свойств меркаптана (высокоактивного восстановителя за счет -SH групп), что позволило применить так называемое обратное [6], а не прямое амперометрическое титрование [5].

Проведение обратного титрования Ag^+ -чувствительных -SH групп осуществляли следующим образом. В ячейку для титрования вносили 25 мл 0,02 М трис-буфера (трис-гидроксиметил-аминометан), затем дважды (с коротким интервалом, необходимым для регистрации величины тока) добавляли по 200 мкл 10^{-4} М раствора AgNO_3 и учитывали величину диффузного тока. Его прирост происходил пропорционально добавленному раствору AgNO_3 , и, как правило, он был стабильным и составлял соответственно 40 и 80 нА. Затем в ячейку для титрования вносили исследуемый биоматериал. При этом ионы серебра связываются -SH группами, в результате чего происходит пропорциональное снижение величины исходного диффузного тока. Содержание Ag^+ -чувствительных -SH групп в исследуемом биоматериале эквивалентно количеству связанных ионов серебра, которое рассчитывали по формулам [6]. Для этого использовали ЭВМ «Pentium 200» с подсоединенным регистрирующим устройством.

Изучен процесс связывания -SH групп раствора монотиола-цистеина (2-амино-3-меркаптопропановая кислота) при добавлении в него эквивалент-

ных концентраций раствора AgNO_3 . Для этого готовили *ex tempore* на 0,02 М трис-буфере стандартный $1 \cdot 10^{-4}$ М раствор цистеина. В ячейку для титрования, в которой находились 25 мл 0,02 М трис-буфера и 400 мкл $1 \cdot 10^{-4}$ М раствора AgNO_3 , вносили 200 мкл $1 \cdot 10^{-4}$ М раствора цистеина и определяли количество Ag^+ -чувствительных -SH групп.

Исключали связывание ионов серебра компонентами, которые были использованы в реакционных средах: 5%-ный раствор метафосфорной кислоты, 0,9%-ный раствор хлорида натрия, 1%-ный раствор морфина и 2%-ный раствор промедола, 5%-ный раствор полиэтиленгликоля и дистиллированная вода. Их вносили в ячейку для титрования, в которой находился раствор азотнокислого серебра, и по изменению величины исходного диффузного тока оценивали интерферирующее действие этих компонентов.

Определяли содержание Ag^+ -чувствительных -SH групп в белковых фракциях сывороток крови и реакционных сред и для этого использовали по 20 мкл исследуемого биоматериала (до осаждения в нем белков). Для количественного определения Ag^+ -чувствительных -SH групп в небелковых фракциях отбирали в отдельные пробирки по 200 мкл сывороток крови или по 200 мкл реакционных сред, затем добавляли в них по 100 мкл 5%-ной метафосфорной кислоты. Содержимое пробирок встряхивали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. После осаждения белков получали прозрачный супернатант — небелковую фракцию, и для исследования использовали по 200 мкл.

В качестве контроля исследовали фоновое количество Ag^+ -чувствительных -SH групп в МСС анти-IgM, анти-IgG и анти-IgA, а также в анти-HBs до и после их разведения до конечной рабочей концентрации. Причем МСС анти-IgM, анти-IgG и анти-IgA разводили соответственно в 100 раз, анти-HBs — в 10 раз. Для исследования использовали по 20 мкл белковых и по 200 мкл небелковых фракций разведенных растворов.

Для уточнения природы Ag^+ -чувствительных -SH групп, обнаруженных в небелковых фракциях реакционных сред первой серии исследований, дополнительно был проведен их диализ. Диализировали небелковые фракции этих реакционных сред против дистиллированной воды в течение 16 ч при 4 °C. Затем повторно определяли количество Ag^+ -чувствительных -SH групп. Для исключения влияния фактора времени на изучаемые показатели в качестве контроля исследовали аналогичный биоматериал, который не подвергался диализу.

Результаты. Установлено, что раствор метафосфорной кислоты, раствор хлорида натрия, раствор морфина, трис-буфер, раствор полиэтиленгликоля и дистиллированная вода не относятся к интерферирующим веществам, так как при добавлении в ячейку для титрования они не связывают ионы серебра и величина исходного диффузного тока не изменяется.

Контрольное титрование Ag^+ -чувствительных -SH групп в стандартных $1 \cdot 10^{-4}$ М растворах цистеина позволило установить, что 200 мкл $1 \cdot 10^{-4}$ М раствора цистеина связывает 200 мкл 10^{-4} М раствора AgNO_3 . Следовательно, 200 мкл связанного 10^{-4} М раствора AgNO_3 эквивалентно 0,02 мкмоль -SH групп.

В белковых фракциях МСС анти-IgM, анти-IgG, анти-IgA и анти-HBs, которые не были разведены

до рабочей концентрации, обнаружены Ag^+ -чувствительные -SH группы (табл. 1). Вместе с тем их небелковые фракции не связывают ионы серебра. Следовательно, в исследуемых небелковых фракциях количество Ag^+ -чувствительных -SH групп находится за пределами чувствительности используемого метода. После разведения МСС анти-IgM, анти-IgG, анти-IgA и анти-HBs до конечной рабочей концентрации их белковые фракции утратили способность связывать ионы серебра, а небелковые фракции по-прежнему, как и до разведения, не связывают ионы серебра.

Таблица 1. Содержание Ag^+ -чувствительных -SH групп в белковой фракции исследуемого биоматериала ($M \pm m$)

Биоматериал	Степень разведения	n	Содержание Ag^+ -чувствительных -SH групп, мкмоль/л
СК доноров		91	454,2 $\pm$ 3,5
СК пациентов		13	380,9 $\pm$ 13,5*
Анти-IgM	До разведения 1:100	57	48,1 $\pm$ 2,0 #
Анти-IgG	До разведения 1:100	71	55,4 $\pm$ 2,0 #
Анти-IgA	До разведения 1:100	60	51,3 $\pm$ 1,8 #
Анти-HBs	До разведения 1:10	13	64,0 $\pm$ 0,9 #

За пределами чувствительности.

* $p < 0,001$ (по сравнению с показателем в СК доноров).

В белковых фракциях СК доноров и СК пациентов обнаружены Ag^+ -чувствительные -SH группы. Причем разница их содержания в СК доноров и в СК пациентов была статистически достоверна. Количество Ag^+ -чувствительных -SH групп в небелковых фракциях СК доноров и СК пациентов находилось за пределами чувствительности используемого метода (табл. 1).

При иммунных реакциях (первая серия исследований) в небелковых фракциях реакционных сред «антиген-антитело» обнаружены Ag^+ -чувствительные -SH группы (табл. 2), в связи с чем дополнительно был проведен их диализ, после которого небелковые фракции реакционных сред «антиген-антитело» утратили способность связывать ионы серебра.

При неиммунных реакциях (вторая серия исследований) небелковые фракции реакционных сред не связывают ионы серебра, находящиеся в ячейке для титрования, и величина исходного диффузного тока не изменяется. Следовательно, количество Ag^+ -чувствительных -SH групп в небелковых фракциях указанных реакционных сред находится за пределами чувствительности используемого метода (табл. 2).

Установлено также, что по сравнению с исходными показателями в белковых фракциях СК доноров и СК пациентов в белковых фракциях всех реакционных сред (первая и вторая серии исследований) обнаружено уменьшение количества Ag^+ -чувствительных -SH групп, причем как при иммунных, так и при неиммунных реакциях.

В третьей серии исследований, после предварительного добавления морфина и промедола в реакционные среды «антиген-антитело», в которых взаимодействовали IgM, IgG и IgA сывороток крови доноров соответственно с МСС анти-IgM, анти-IgG и анти-IgA, не обнаружены Ag^+ -чувствительные -SH группы в их небелковых фракциях. Предварительное добавление морфина и промедола в реакционные среды «антиген-антитело», в которых взаимодействовали HBsAg сывороток крови пациентов с анти-HBs, также оказывает влияние на количество Ag^+ -чувствительных -SH групп, но они все же по-прежнему определяются в небелковых фракциях этих реакционных сред (табл. 2).

В белковых фракциях реакционных сред «антиген-антитело» третьей серии исследований количество Ag^+ -чувствительных -SH групп было значительно меньше по сравнению с их исходным содержанием в СК доноров и в СК пациентов и существенно не отличалось от их содержания в аналогичных реакционных средах, в которые не были добавлены морфин и промедол (табл. 1, 2).

Обсуждение результатов. Известно, что косвенным признаком существенных нарушений упорядоченности макроструктуры белков и денатурационных процессов являются вторичные сопутствующие реакции, к которым отнесены изменения реакционной способности -SH групп, содержащихся в белковых и небелковых соединениях [7].

Нами описан феномен спонтанного высвобождения Ag^+ -чувствительных -SH-содержащих небелковых соединений, как параллельно протекающий процесс при нарушении физико-химического состояния белков крови при тромбозах и/или тромбозмболиях, осложненных инфарктом или некрозом (инфаркт миокарда или головного мозга, почеч, селезенки или легких, панкреанекроз, некроз брыжейки кишечника и пр.) [8]. Они обнаружены в небелковых фракциях СК этих пациентов. Причем этот феномен появляется за несколько часов, а иногда и дней до возникновения инфарктов (некрозов). Максимум нарастания их количества приходится на 3–5-й день от момента возникновения инфаркта (некроза). И если в дальнейшем количество Ag^+ -чувствительных -SH групп в небелковых фракциях СК продолжает увеличиваться, то исход заболевания, как правило, летальный. Благоприятный исход заболевания сопровождается исчезновением этих соединений на 10–15-й день от момента возникновения инфаркта (некроза).

На основании литературных данных и результатов собственных исследований можно сделать вывод, что спонтанное высвобождение Ag^+ -чувствительных -SH-содержащих небелковых соединений все же свидетельствует о неблагоприятно протекающих в организме процессах. Этот феномен, очевидно, следует относить к вторичной сопутствующей реакции в ответ на повреждение макроструктуры белков под действием как эндогенных (при тромбозмболиях), так и экзогенных (физических, химических) факторов.

Современные методы исследований не позволяют оценить эти параллельно протекающие реакции при спонтанных нарушениях физико-химического состояния белков исследуемых СК (до воздействия на них реагентами), а также антигенов или антител до применения их в реакционных средах. Вместе с тем, эти процессы желательно учитывать, так как от них, очевидно, зависит диагностическая

Таблица 2. Содержание Ag⁺-чувствительных -SH групп в белковой и небелковой фракциях исследуемых реакционных сред (M±m)

Реакционная среда	n	Содержание Ag ⁺ -чувствительных -SH групп, мкмоль/л		
		в белковой фракции		p
		M±m	M±m	
Первая серия исследований				
СК доноров + анти-IgM	91	20,8±0,9	344,1±5,1	<0,001* *
СК доноров + анти-IgG	91	26,9±0,3	360,6±3,8	<0,001* *
СК доноров + анти-IgA	91	17,8±0,4	368,9±3,8	<0,001* *
СК пациентов + анти-HBs	13	20,7±0,9	367,6±10,6	>0,05* *
Вторая серия исследований				
СК доноров + морфин	69	За пределами чувствительности	419,3±6,6	<0,001**
СК доноров + промедол	69	То же	424,4±7,0	<0,001* *
СК пациентов + морфин	11	"-	287,4±45,3	<0,05* *
СК пациентов + промедол	11	"-	316,6±37,8	>0,05* *
Третья серия исследований				
СК доноров + морфин + анти-IgM	27	За пределами чувствительности	325,9±21,4	>0,05*
СК доноров + морфин + анти-IgG	27	То же	330,1±47,7	>0,05*
СК доноров + морфин + анти-IgA	27	"-	321,1±27,9	>0,05*
СК доноров + промедол + анти-IgM	27	"-	378,1±53,6	>0,05*
СК доноров + промедол + анти-IgG	27	"-	418,7±56,8	>0,05*
СК доноров + промедол + анти-IgA	27	"-	409,2±42,3	>0,05*
СК пациентов + морфин + anti-HBs	11	7,4±0,8, p<0,05*	340,6±28,1	>0,05*
СК пациентов + промедол + anti-HBs	11	6,9±0,7, p<0,05*	309,3±82,9	>0,05*

* По сравнению с содержанием в реакционных средах первой серии исследований.

** По сравнению с содержанием в сыворотках крови доноров и пациентов.

ценность анализов и вероятность получения как «ложноположительных», так и «ложноотрицательных» результатов, о которых так много упоминается в литературе [9].

Поэтому при проведении исследований нами специально подбирались СК доноров, в небелковых фракциях которых Ag⁺-чувствительные -SH группы находились за пределами чувствительности используемого метода. В связи с этим возникает вопрос относительно недостаточной чувствительности метода, поскольку тиолсодержащие небелковые соединения, например, глутатион являются постоянными компонентами крови. Причем известно, что в тканях находятся три формы глутатиона: восстановленный (GSH), окисленный (G-S-S-G) и конъюгированный (G-S-R), в том числе и связанный с белками (G-S-P).

Контрольное титрование Ag⁺-чувствительных -SH групп в стандартных 1·10⁻⁴ М растворах цистеина позволило установить, что чувствительность выбранного метода вполне достаточна для решения тех задач, которые были поставлены в настоящей работе. Кроме того, применив этот метод, мы обнаружили, что иммунные реакции (первая серия исследований) сопровождаются высвобождением Ag⁺-чувствительных -SH-содержащих небелковых соединений в небелковых фракциях реакционных сред «антиген-антитело». Представляют также интерес полученные результаты, согласно которым при неиммунных реакциях (вторая серия исследований) количество Ag⁺-чувствительных -SH групп в небелковых фракциях реакционных сред находи-

лось за пределами чувствительности используемого метода.

Можно предположить, что только высокоспецифическое взаимодействие в реакционных средах «антиген-антитело» сопровождается более существенными конформационными изменениями белковых молекул, в результате чего происходит десорбция связанных с белками Ag⁺-чувствительных -SH содержащих небелковых соединений. Причем проведенный диализ небелковых фракций указанных реакционных сред «антиген-антитело» позволил нам высказать предположение, что Ag⁺-чувствительные -SH группы входят в состав небелковых соединений.

Согласно данным третьей серии исследований мы пришли к выводу, что, наряду с общепринятой количественной оценкой содержания иммуноглобулинов в сыворотках крови, в этих же реакционных средах следует дополнительно проводить и оценку вторичных сопутствующих реакций, которые, как оказалось, могут быть блокированы. Так, в третьей серии исследований установлено, что морфин и промедол блокируют феномен высвобождения Ag⁺-чувствительных -SH содержащих небелковых соединений в реакционных средах «антиген-антитело», причем только в тех, в которых взаимодействовали IgM, IgG и IgA сывороток крови доноров с соответствующими МСС анти-IgM, анти-IgG и анти-IgA. Очевидно, обнаруженный эффект опиаатов обусловлен тем, что они избирательно влияют на макроструктуру указанных белков и протекающие в них конформационные процессы. Избирательное дей-

ствие опиатов подтверждается тем, что они не блокируют аналогичный феномен в реакционных средах «антиген-антитело» при взаимодействии СК HBs Ag (пациентов) с анти-HBs.

Таким образом, при изучении этиологии и патогенеза наркомании следует учитывать тот факт, что опиаты оказывают влияние на тиолселективный процесс в реакционных средах «антиген-антитело».

Список литературы

1. Возианова Ж.И., Сенюк О.Ф., Чуба П.С. и др. Некоторые особенности состояния иммунитета больных вирусным гепатитом В+С, употребляющих наркотики. Лаб. диагностика 1998; 4: 21–25.
2. Максименко Е.В., Кислых Е.Н., Ватаманюк М.Ю. и др. Выявление маркеров гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов методом ИФА. Лаб. диагностика 1999; 3: 35–38.
3. Щелканов М.Ю., Юдин А.Н., Бурунова В.В. и др. Циркуляция вариантов ВИЧ-1 серотипа А/С в популяции наркоманов Твери, применяющих наркотики внутривенно. Иммунология 1999; 1: 30–35.
4. Костюшов В.В. Патогенетична діагностика ВІЛ-інфекції. Одеськ. мед. журн. 1999; 2: 45–47.
5. Kolthoff I.M., Harris W.E. Amperometric titration of mercaptan with silver nitrate using the rotating platinum electrode. Ind. Eng. chem Anal. ed. 1946; 18, 3: 161–162.
6. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб.: Мед. академия последипл. образования, 1996. 33 с.
7. Белицер В. А. Макроструктура и денатурационные превращения белков. Укр. біохім. журн. 1962; 34: 2: 290–320.
8. Костюшов В.В. Феномен спонтанної появи вільних небілкових SH-груп у депротейнізованій сироватці крові та його діагностичне значення. Одеськ. мед. журн. 1999; 3: 9–11.
9. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции. Лабораторная диагностика 1999; 3: 33–35.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВПЛИВУ ОПІАТІВ НА СУПУТНЮ РЕАКЦІЮ ВИВІЛЬНЕННЯ AG⁺-ЧУТТЄВИХ -SH-ВМІСТНИХ НЕБІЛКОВИХ СПОЛУК У РЕАКЦІЙНИХ СЕРЕДОВИЩАХ «АНТИГЕН-АНТИТІЛО» В.В. Костюшов

При імунних реакціях виявлено феномен вивільнення Ag⁺-чуттєвих -SH-вмістних небілкових сполук. Вони виявлені в небілковій фракції реакційних середовищ «антиген-антитіло». Після діалізу реакційних середовищ ці сполуки зникають. При неімунних реакціях аналогічний феномен не виявлений. Висловлено припущення, що феномен слід відносити до вторинної супутньої реакції, яка, мабуть, опосередковується конформаційними і/чи іншими процесами при високоспецифічній міжмолекулярній взаємодії «антиген-антитіло». Не виключено, що при цьому відбувається десорбція зв'язаних з білками -SH-вмістних небілкових сполук. Встановлено також, що розчини морфіну і промедолу при додаванні їх у реакційні середовища «антиген-антитіло» блокують зазначений феномен, причому вибірково і тільки при взаємодії IgM, IgG, IgA сироваток крові донорів з моноспецифічними сироватками анти-IgM, анти-IgG і анти-IgA. Виявлений ефект опіатів може бути пов'язаний з їх вибіркою дією на макроструктуру імуноглобулінів і з порушенням конформаційних процесів у цих білках. Отримані дані необхідно враховувати, тому що вони мають принципове значення при формуванні імунопатологічних процесів при наркоманії.

Ключові слова: морфін, промедол, Ag⁺-чуттєві -SH групи, реакційні середовища «антиген-антитіло», імунні реакції.

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF INFLUENCING OF OPIATES ON CONCOMITANT REACTING OF A LIBERATION OF ENERGY AG⁺-SENSING -SH OF KEEPING NON PROTEINS CONNECTIONS IN REACTIONARY MEDIUMS «ANTIGEN-ANTIBODY» V. Kostyushov

At immune responses the phenomenon of a liberation of energy Ag⁺-sensing -SH of keeping non proteins connections is found. They are found in a non proteins fraction of reactionary mediums «antigen-antibody». After a dialysis of reactionary mediums these connections peter. At immune responses the similar phenomenon is not found. The supposition is pronounced, that the phenomenon is necessary to fall into of secondary concomitant reacting, which one is apparent conformation and or by other processes at high a specific intermolecular interaction «antigen-antibody». It is possible, that thus there is a desorption bound to proteins -SH of keeping non proteins connections. Is established also, that the solutions of morphine and promedol at attachment quench them on reactionary mediums «antigen-antibody», indicated phenomenon, and selectively and only at interplay IgM, IgG, IgA of serums of a blood of the donors with monospecific Serums anti-IgM, anti-IgG and anti-IgA. The found effect of opiates can be connected to their selective effect on a macrostructure of immunoglobulins and with violation of conformation processes in these proteins. It is necessary to allow for the obtained data, as they apparently have principled value at formation immunopathological of processes at a drug addiction.

Key words: morphine, promedol, Ag⁺-sensing -SH of group, reactionary mediums «antigen-antibody», immune responses.

ТЕРАПІЯ

ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЯ, НАДМІРНА МАСА ТІЛА ТА МАСА МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова

Харківський державний медичний університет

Досліджено показники вуглеводного обміну, маси тіла, маси міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. Одержані результати свідчать про важливу роль гіперінсулінемії, абдомінального ожиріння в розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у цих хворих.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертрофія лівого шлуночка.

Епідеміологічні та клінічні дослідження останніх років свідчать про те, що інсулінорезистентність (ІР) та ожиріння, переважно андройдного типу, можливо, відіграють значну роль у виникненні, становленні та перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) [1–3]. У сучасній трактовці під ІР розуміють первинне, селективне та специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженим споживанням глюкози периферичними тканинами (переважно скелетними м'язами), що призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Інсулін, як гормон, має ряд фізіологічних ефектів, які в разі розвитку тривалої та стійкої гіперінсулінемії в крові потенційно здатні викликати стабільне підвищення артеріального тиску (АТ) [3–5]. Значне місце в розвитку та прогресуванні АГ займає ожиріння, яке підвищує серцево-судинний ризик через ряд взаємопов'язаних механізмів, які ще недостатньо досліджені [2, 4]. Вважається, що абдомінальне ожиріння, поряд з гіперінсулінемією, може впливати на розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) у хворих на АГ [4, 6, 7].

Однак стан міокарда лівого шлуночка серця у хворих на АГ з ожирінням, що супроводжується ІР, залишається недостатньо вивченим на клінічному рівні. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення особливостей АТ, антропометричних показників, вуглеводного метаболізму та маси міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ.

Матеріал і методи. Обстежено 48 хворих на АГ, без цукрового діабету та інших ендокринопатій, які супроводжуються ІР. Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували як відношення маси тіла (в кг) до площі поверхні тіла (в м²). Маса тіла вважалася нормальною при значенні ІМТ менше 25 кг/м², надмірною — при ІМТ від 25 до 29 кг/м². Ожиріння діагностували при ІМТ більше 29 кг/м². Тип розподілу жирової тканини визначали згідно з показником відношення об'єму талії до об'єму стегон (Т/С). Значення Т/С > за 0,9 вважалася ознакою андройдного типу ожиріння.

Для виявлення ІР хворим було проведено оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ), який передбачає визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) і глюкози (Г) натще та через 2 год після навантаження 75 г глюкози. Концентрацію ІРІ

визначали радіоімунним методом за допомогою набору реактивів «Ріо-ІНС-ПГ-125 І» (Мінськ), глюкози — ферментативним методом. Критерієм порушення толерантності до глюкози вважали її рівень натще менше 7,8 ммоль/л, після ОТТГ — в межах 7,8 — 11,1 ммоль/л.

Усім обстеженим було проведено ехокардіографічні дослідження в М-режимі на діагностичному комплексі «Radmir».

Результати дослідження. На підставі величини вмісту ІРІ в плазмі крові натще та через 2 год після ОТТГ, а також оцінки глікемічного профілю хворих було розподілено на дві групи: до 1-ї увійшли 24 хворих, які мали один або декілька критеріїв (гіперінсулінемія натще та/або гіперсекреція ІРІ після ОТТГ через 2 год, порушення толерантності до глюкози), що дозволило діагностувати у них наявність ІР; до 2-ї — 24 хворих з нормальною чутливістю тканин до інсуліну та непорушеною толерантністю до глюкози. Порівняльну характеристику хворих цих груп наведено в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, суттєвих розбіжностей між групами хворих по ряду показників, таких як тривалість АГ, середні значення систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), немає. Але незважаючи на це, кореляційний зв'язок між рівнем ІРІ та тривалістю АГ, САТ, ДАТ у хворих з ІР мав місце, та більш щільно з цими показниками корелював ІРІ натще ($r_1=0,36$; $r_2=0,50$; $r_3=0,29$ відповідно).

При зіставленні антропометричних показників встановлено, що ІМТ хворих з ІР ($30,02 \pm 1,43$) кг/м² достовірно перевищував ІМТ хворих без ІР ($26,95 \pm 0,85$) кг/м², $p < 0,05$. У хворих з ІР нормальна маса тіла була визначена лише у 3 випадках (12,5 %), надмірна маса — у 11 (45,8 %), ожиріння мало місце у 10 хворих (41,5 %). У хворих без ІР спостерігалася зворотна тенденція, тобто ожиріння встановлено у 6 хворих (25,0 %), а нормальна (9 хворих) і надмірна маса тіла (9 хворих) визначені в однаковому відсотку випадків — 37,5. Середні значення Т/С достовірно не різнилися між групами. Але кількість хворих з наявністю ІР, у яких було виявлено андройдне ожиріння (16 хворих — 66,7 %) удвічі перевищувала кількість хворих з нормальним типом розподілу жирової тканини (8 хворих — 33,3 %). При аналізі типу ожиріння в групі хворих без ІР відсоток виявлення андройдного ожиріння (10 хворих — 41,67 %)

Таблиця 1. Порівняльна характеристика значень АТ, антропометричних, вуглеводних і ехокардіографічних показників у хворих на АГ в залежності від наявності інсулінорезистентності (ІР) ($M \pm m$)

Показник	1-а група (ІР)	2-а група (ІР)
Тривалість АГ, роки	10,75 $\pm$ 2,03	9,83 $\pm$ 2,03
САТ, мм рт. ст.	180,21 $\pm$ 5,34	170,63 $\pm$ 3,21
ДАТ, мм рт. ст.	101,46 $\pm$ 1,60	98,33 $\pm$ 1,87
<i>Антропометричні показники</i>		
ІМТ, кг/м ²	30,02 $\pm$ 1,43*	26,95 $\pm$ 0,85
Т/С	0,92 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,04
<i>Вуглеводні показники</i>		
Г ₁ , ммоль/л	4,83 $\pm$ 0,11	5,07 $\pm$ 0,12
Г ₂ , ммоль/л	6,45 $\pm$ 0,28	6,03 $\pm$ 0,17
ІР ₁ , мкОД/мл	44,12 $\pm$ 7,29*	15,4 $\pm$ 1,07
ІР ₂ , мкОД/мл	87,67 $\pm$ 13,18*	32,21 $\pm$ 2,35
<i>Ехокардіографічні показники</i>		
ММЛШ, г	175,17 $\pm$ 7,12*	150,46 $\pm$ 8,19
ІММЛШ, г/м ²	90,88 $\pm$ 3,44*	78,81 $\pm$ 4,07
ВТСЛШ	0,42 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,01

Примітка. Г₁ — глюкоза натще; Г₂ — глюкоза після ОТТГ; ІР₁ — ІР натще; ІР₂ — ІР після ОТТГ; ММЛШ — маса міокарда ЛШ; ІММЛШ — індекс ММЛШ; ВТСЛШ — відносна товщина стінки ЛШ.

* $p < 0,05$.

був меншим за відсоток обстежених (14 хворих — 58,33 %), у яких показник Т/С був меншим за 0,9.

Щодо вуглеводного обміну, то глікемічний профіль хворих обох груп характеризувався приблизно однаковими величинами глюкози натще та після ОТТГ. Порушення толерантності до глюкози встановлено у 7 хворих (29,2 %) з наявністю ІР. Рівень ІР₁ та ІР₂ хворих 1-ї групи — (44,12 $\pm$ 7,29) і (84,67 $\pm$ 13,18) мкОД/мл відповідно, перевищував аналогічний рівень хворих 2-ї групи — (15,4 $\pm$ 1,07) і (32,21 $\pm$ 2,35) мкОД/мл, $p < 0,05$ в обох випадках.

При з'ясуванні взаємозв'язків між секрецією інсуліну та ММЛШ цікавим виявився той факт, що, незважаючи на відсутність суттєвої різниці в тривалості АГ і середніх значень АТ, показники ММЛШ і ІММЛШ хворих з ознаками ІР (175,17 $\pm$ 7,12) г, (90,88 $\pm$ 3,44) г/м² були статистично достовірно ви-

щими за показники хворих без ІР, у яких ММЛШ становила (150,46 $\pm$ 8,19) г, ІММЛШ — (78,81 $\pm$ 4,07) г/м², $p < 0,05$. При проведенні кореляційного аналізу виявлено середній позитивний зв'язок між ІР₁ та ММЛШ (0,40), ІР₁ та ІММЛШ (0,41) у хворих на АГ, що супроводжується ІР. Значення ВТСЛШ хворих 1-ї групи (0,42 $\pm$ 0,02) незначно перевищувало аналогічне значення хворих 2-ї групи (0,41 $\pm$ 0,01, $p > 0,1$). Не було виявлено значних кореляційних зв'язків між ІР та ВТСЛШ в обох групах хворих.

Для вивчення впливу маси тіла на рівень АТ і ММЛШ хворі були розподілені на три групи в залежності від значення ІМТ: 1-а (11 чол.) — ІМТ менше 25 кг/м², 2-а (20 чол.) — ІМТ від 25 до 29 кг/м², 3-я (17 чол.) — ІМТ більше 25 кг/м² (табл. 2).

Як видно з табл. 2, середні значення АТ були тим вищими, чим вищою була величина ІМТ хворих. Показники ММЛШ (135,91 $\pm$ 13,93) г та ІММЛШ (76,39 $\pm$ 7,60) г/м² хворих з нормальною масою тіла характеризувалися мінімальними значеннями. У хворих 2-ї групи з надмірною масою тіла ці показники достовірно зростали: ММЛШ — (162,22 $\pm$ 8,22) г, ІММЛШ — (85,39 $\pm$ 4,94) г/м², $p < 0,05$. Середні значення ММЛШ (178,48 $\pm$ 7,84) г та ІММЛШ (88,71 $\pm$ 3,27) г/м² хворих 3-ї групи з наявністю ожиріння статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні значення хворих 1-ї та 2-ї групи.

Хворі, у яких ІМТ був вище 25 кг/м², були розподілені на дві групи відповідно до значення показника Т/С для вивчення впливу андройдного типу розподілу жирової тканини на рівень АТ і ММЛШ (табл. 3).

При зіставленні середніх показників АТ між групами виявлено, що у хворих 1-ї групи з наявністю андройдного типу розподілу жирової тканини значення САТ (187,83 $\pm$ 4,42) мм рт.ст. і ДАТ (103,91 $\pm$ 1,66) мм рт.ст. достовірно перевищували ці значення хворих 2-ї групи (163,93 $\pm$ 5,69) і (96,79 $\pm$ 2,09) відповідно. Величини ММЛШ та ІММЛШ [(177,77 $\pm$ 6,22) г, (87,34 $\pm$ 2,59) г/м²] хворих 1-ї групи також були вищими за аналогічні величини хворих 2-ї групи [(156,41 $\pm$ 10,86) г, (86,21 $\pm$ 6,52) г/м², $p < 0,05$ в обох випадках].

У результаті кореляційного аналізу у хворих з андройдним типом розподілу жирової тканини встановлено наявність позитивного взаємозв'язку між ІМТ і САТ ($r = 0,24$), ДАТ ($r = 0,23$), а також між ІМТ і ММЛШ ($r = 0,37$), ІММЛШ ($r = 0,35$). Виявлено кореляційні зв'язки між показником Т/С і рівнем АТ (САТ — $r = 0,31$; ДАТ — $r = 0,20$), між Т/С і ММЛШ ($r = 0,34$),

Таблиця 2. Середні значення тривалості АГ, АТ і ММЛШ в залежності від маси тіла хворих на АГ ($M \pm m$)

Показник	Група (ІМТ, кг/м ²)		
	1-а (менше 25)	2-а (25-29)	3-я (більше 29)
Тривалість АГ, роки	9,90 $\pm$ 3,89	9,60 $\pm$ 2,34**	11,65 $\pm$ 1,67*
САТ, мм рт. ст.	164,55 $\pm$ 5,99	174,0 $\pm$ 4,92* **	184,41 $\pm$ 6,27*
ДАТ, мм рт. ст.	95,90 $\pm$ 3,99	100,50 $\pm$ 1,84*	102,06 $\pm$ 2,09*
ІМТ, кг/м ²	23,00 $\pm$ 0,41	26,51 $\pm$ 0,23* **	37,71 $\pm$ 1,29*
Т/С	0,82 $\pm$ 0,03	0,89 $\pm$ 0,03* **	1,00 $\pm$ 0,03*
ММЛШ, г	135,91 $\pm$ 13,93	162,22 $\pm$ 8,22* **	178,48 $\pm$ 7,84*
ІММЛШ, г/м ²	76,39 $\pm$ 7,60	85,39 $\pm$ 4,94*	88,71 $\pm$ 3,27*

* Розбіжності з 1-ю групою статистично достовірні ($p < 0,05$); ** розбіжності з 3-ю групою статистично достовірні ($p < 0,05$)

Таблиця 3. Середні значення АТ і ММЛШ в залежності від типу розподілу жирової тканини у хворих на АГ ($M \pm m$)

Показник	1-а група, Т/С > 0,9	2-а група Т/С < 0,9
Тривалість АГ, роки	23	14
САТ, мм рт. ст.	187,83 ± 4,42*	163,93 ± 5,69
ДАТ, мм рт. ст.	103,91 ± 1,66*	96,79 ± 2,09
ІМТ, кг/м ²	32,49 ± 1,16*	26,64 ± 0,63
Т/С	1,01 ± 0,02*	0,83 ± 0,02
ММЛШ, г	177,77 ± 6,22*	156,41 ± 10,86
ІММЛШ, г/м ²	87,34 ± 2,59*	86,21 ± 6,52

* $p < 0,05$.

ІММЛШ ($r=0,20$). У хворих з підвищеною масою тіла з нормальним типом розподілу жирової тканини кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем АТ, ММЛШ, ІММЛШ характеризувався меншими значеннями коефіцієнта кореляції (САТ — $r=0,13$, ММЛШ — $r=0,20$, ІММЛШ — $r=0,13$).

Обговорення результатів. За даними клінічних досліджень, стійка та тривала гіперінсулінемія, яка компенсаторно виникає при тканинній інсулінорезистентності, потенційно здатна викликати стабільне підвищення АТ. Кореляційний зв'язок між концентрацією інсуліну в плазмі крові та рівнем АТ коливається від слабкого до сильного за даними [1, 3, 7]. У нашому дослідженні встановлено, що хоча величина АТ у хворих на АГ, що супроводжувалася наявністю ІР, лише незначно перевищувала величину тиску у хворих з нормальною чутливістю периферичних тканин до інсуліну, кореляційний зв'язок між рівнем АТ і вмістом інсуліну мав місце.

Останнім часом вивчається взаємозв'язок між гіперінсулінемією та геометрією лівого шлуночка у хворих на АГ. Вважається, що надмірна концен-

трація інсуліну інтенсифікує гіпертрофію як кардіоміоцитів, так і фібробластів, порушуючи тим самим колагеново-м'язове співвідношення, яке визначає функціональний стан серця [4, 6, 7]. Одержані нами дані узгоджуються з попередніми дослідженнями та свідчать про те, що, незважаючи на відсутність суттєвої різниці в тривалості АГ та середніх значень АТ, показники ММЛШ хворих з ознаками інсулінорезистентності достовірно перевищували аналогічні показники хворих на АГ, у яких ознак інсулінорезистентності не було виявлено. З'ясований взаємозв'язок між вмістом інсуліну та підвищенням маси міокарда також може підтверджувати вплив гіперінсулінемії на розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ з порушеною чутливістю периферичних тканин до інсуліну.

Наявність ожиріння може впливати на рівень АТ, підвищення ММЛШ, а також погіршувати вуглеводний обмін хворих [2–4]. Цей факт підтверджено результатами нашого дослідження про те, що у хворих на АГ з ожирінням, а особливо у хворих з характерним розподілом жирової тканини у верхній половині тіла — так званий «андроїдний» тип ожиріння, встановлено більш виражене підвищення АТ, ехокардіографічних показників маси міокарда ЛШ і значне погіршення метаболізму вуглеводів. Встановлений нами більш щільний взаємозв'язок між рівнем підвищення АТ, гіпертрофією МЛШ і наявністю саме андроїдного типу розподілу жирової тканини узгоджується з літературними даними про те, що андроїдний тип ожиріння є більш впливовим фактором ризику серцево-судинних захворювань, ніж ожиріння само по собі [1, 2].

Отже, результати нашого клінічного дослідження свідчать про те, що наявність інсулінорезистентності, ожиріння, переважно андроїдного типу, в комплексі з тривалим і стійким гемодинамічним перенавантаженням тиском сприяють розвитку гіпертрофії міокарда у хворих на АГ.

Список літератури

1. Bjorntorp P., Holm G., Rosmond R., Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Pressure* 2000; 9: 71–82.
2. Kooner J.S., Baliga R.R., Wieding J. et al. Abdominal obesity, impaired nonesterified fatty acid suppression, and insulin-mediated glucose disposal are early metabolic abnormalities in families with premature myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1021–1026.
3. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *The New England J. of Medicine* 1996; 6: 374–381.
4. Brandao A.A., Roussoulieres A.L.S., Guimaraes D.P. et al. Role of overweight, blood pressure, and insulinemia on left ventricular mass and geometry. *J of Hypertension* 1998; 16 (2): S307.
5. Lithell H.O. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension. *Blood Pressure* 1998; 7 (3): 28–31.
6. Guida L., Crivaro M., Celentano A. et al. Insulin resistance, ventricular mass and function in normoglycaemic hypertensives. *J of Hypertension* 1999; 17 (3): S53.
7. Paternostro G., Pagano D., Gnechi-Ruscone T. et al. Insulin resistance in the patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research* 1999; 42: 246–253.

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ, ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И МАССА МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова

Исследованы показатели углеводного обмена, массы тела и массы миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Полученные данные свидетельствуют о важной роли гиперинсулинемии, абдоминального ожирения в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, гипертрофия миокарда левого желудочка.

HYPERINSULINEMIA, EXCESSIVE BODY MASS AND LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM MASS IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O. Kovalyova, T. Asheulova

Carbohydrates metabolism, body mass, and left ventricular mass means have been studied in hypertensive patients. Obtained data suggest important role of hyperinsulinemia, abdominal obesity in the development of left ventricular hypertrophy in the patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, insulin resistance, abdominal obesity, left ventricular myocardium hypertrophy.

ОСОБЕННОСТИ СООТНОШЕНИЙ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.Д. Бабаджан

Харьковский государственный медицинский университет

При мягкой артериальной гипертензии (АГ) ведущим патогенетическим механизмом является дисбаланс в системах эндогенная дигоксиподобная субстанция (ЭДФ) — Na-K-АТФаза и цАМФ-цГМФ, а при умеренной и тяжелой АГ — в системах ЭДФ-Na-K-АТФаза и ренин-ангиотензиновой. Для тяжелой АГ характерна активация системы ЭДФ-Na-K-АТФаза и увеличение синтеза эндотелина.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, нейрогуморальная регуляция, циклические нуклеотиды, эндотелин.

В результате динамического равновесия между нейрогуморальными факторами разного знака действия сохраняется оптимальный уровень сосудистого тонуса. Нарушение равновесия приводит к развитию вазоспастических состояний, которые имеют место при гипертонической болезни.

Целью работы было изучить соотношения некоторых нейрогуморальных факторов вазорегуляции в зависимости от тяжести артериальной гипертензии (АГ) и установить их иерархию в зависимости от патогенетического вклада в прогрессирующие болезни.

Сопоставительный анализ нейрогуморальных показателей регуляции сосудистого тонуса в зависимости от тяжести АГ представлен в таблице.

ной и тяжелой АГ обнаруживается достоверное ее повышение. Следовательно существует закономерность между АРП, с одной стороны, и концентрациями альдостерона и ЭТ-1, с другой. При этом между АРП и указанными показателями выявляется тесная обратная зависимость. Она определяется следующим образом: чем выше отклоняется от нормы АРП, тем ниже концентрации ЭТ-1 и альдостерона. И, наоборот, чем ближе АРП к контрольным значениям, тем выше концентрация альдостерона и ЭТ-1. Из этого следует, что роль повышения АРП при мягкой АГ является регулирующей компенсаторной, позволяет удерживать концентрацию альдостерона и ЭТ-1 в гомеостатических пределах. При отсутствии контроля над АГ (при умеренной и тяжелой АГ), оче-

Характеристика значений нейрогуморальных показателей в зависимости от тяжести АГ (M±m)

Показатель	Мягкая АГ, n=10	Умеренная АГ, n=30	Тяжелая АГ, n=52	Контроль, n=21
Ренин, нг/мл/ч	3,26±0,48*	2,56±0,25	2,27±0,16	2,03±0,17
Ангиотензин-II, нмоль/л	20,9±1,3*	41,3±2,8*	50,2±1,7*	13,5±1,0
АПФ, ЕД/мл	50,1±1,8*	67,4±1,5*	70,6±3,0*	25,3±0,55
Альдостерон, нмоль/л	0,40±0,015	0,54±0,04*	0,76±0,04*	0,35±0,03
ЭТ-1, пг/мл	5,38±0,27	9,57±1,28*	10,5±1,1*	5,68±0,16
цАМФ, пмоль/мл	28,9±1,5*	31,8±1,5	35,9±1,3	34,6±0,3
цГМФ, пмоль/мл	10,7±0,3*	11,2±0,7*	10,3±0,7*	13,8±0,3
Na-K-АТФаза, нмоль Р _i /мг белка/мин	15,5±0,1*	13,5±0,1*	12,3±0,1*	14,8±0,1
ЭДФ, нмоль/л	47,7±0,9*	63,0±1,9*	81,0±1,2*	25,7±0,3
Калликреин, ЕД/мл	64,2±2,7*	59,7±2,3*	61,8±2,2*	39,2±1,8
Брадикинин, нмоль/л	7,1±0,4*	3,6±0,2*	3,9±0,3*	5,8±0,3*

*(p<0,05).

Как видно из таблицы, по большинству признаков отмечены достоверные различия с контролем у больных всех групп. У больных мягкой АГ не отмечено достоверных отличий с контролем лишь по таким показателям, как альдостерон и эндотелин-1 (ЭТ-1), а у больных умеренной и тяжелой АГ — по цАМФ и ренину. Следует отметить, что если у больных мягкой АГ имеет место повышение активности ренина плазмы (АРП) (p<0,05), то у больных умеренной и тяжелой АГ отмечена лишь тенденция к ее повышению (p>0,05). В отношении концентраций альдостерона и ЭТ-1 выявляется обратная зависимость: у больных мягкой АГ их концентрация не отличается от контроля (p>0,05), а у больных умерен-

видно, нарушается регулирующее влияние ренин-ангиотензиновой системы (РАС), вследствие чего происходит гиперактивация альдостерона и ЭТ-1, а это, в свою очередь, приводит к усилению вазоконстрикции. Полученные нами результаты согласуются с данными [1, 2].

В отношении остальных показателей выявлена однонаправленность изменений вне зависимости от тяжести болезни. При этом для больных АГ было характерно повышение уровня ангиотензина-II (АНГ-II), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндогенной дигиталисеподобной субстанции фактора (ЭДС), калликреина и снижение цГМФ и активности Na-K-АТФазы. В то же время при мяг-

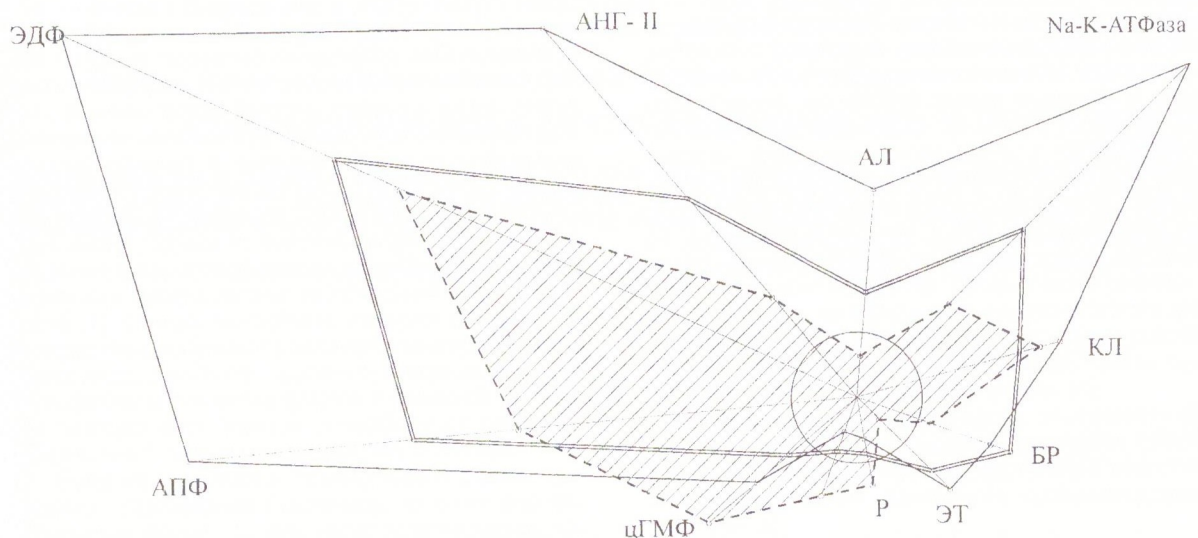
кой АГ выявлено увеличение содержания брадикинина плазмы крови ($p < 0,01$), а при умеренной и тяжелой АГ — снижение ($p < 0,001$). Полученные данные о полярности отклонений брадикинина свидетельствуют о его важной компенсаторной (вазорелаксирующей) роли при АГ. Возможно и наличие механизма блокирования превращения брадикинина из его предшественников при умеренной и тяжелой АГ [3].

Для сравнения величины отклонения изучаемых параметров от контроля в зависимости от тяжести АГ использован нормированный показатель — t -критерий (рисунок). Как следует из рисунка, выявляется четкая связь между степенью отклонения от нормы большинства показателей и тяжестью АГ. При этом чем тяжелее протекает АГ, тем более выражено увеличение активности вазоконстрикторных и снижение вазорелаксирующих факторов.

Полученные данные позволяют проранжиро-

вать место образования ЭТ-1 и реализации эффекта ЭТ-1 является сосудистая стенка, то при ГБ уровень эндотелина в плазме может быть нормальным, а в тканях — повышенным [2, 4].

Анализ патогенетической значимости рассмотренных систем в зависимости от тяжести АГ выявил своеобразие патогенетического вклада отдельных систем вазорегуляции. У больных тяжелой и умеренной АГ иерархические цепочки в этом плане были одинаковы: ЭДФ-Na-K-АТФаза → РАС → кинины → эндотелин → циклические нуклеотиды. Различия между тяжелой и умеренной АГ заключались в степени отклонения от нормы параметров рассматриваемых систем. При этом существенные различия были отмечены в отношении эндотелина и показателей в системе ЭДФ-Na-K-АТФаза. Так, если степень увеличения ЭТ-1 при умеренной АГ по t -критерию составила 3,0, а при тяжелой АГ — 4,3, то величина отклонения от нор-



Величина отклонения от нормы (t -критерий) нейрогуморальных показателей регуляции сосудистого тонуса у больных с тяжелой (—), умеренной (==) и мягкой (---) АГ

вать показатели по степени отклонения их от нормы и выявить патогенетические особенности нарушения нейрогуморальных факторов регуляции сосудистого тонуса в целом при АГ. В этом плане иерархический ряд имеет следующий вид: в первую четверку показателей вошли вазоконстрикторные факторы: ЭДФ, АПФ, АНГ-II, K-Na-АТФаза. Степень отклонения от нормы факторов с вазодепрессорным действием значительно уступает степени отклонения вазоконстрикторных факторов, что указывает на преимущественную активацию прессорных нейрогуморальных систем при АГ. При рассмотрении степени вовлеченности в патогенетический процесс отдельных систем сосудистой регуляции выявлено, что ведущими патогенетическими факторами АГ являются нарушения в системе ЭДФ-Na-K-АТФаза ($t=19,9$) и гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы ($t=11,1$). Им несколько уступает в патогенетической значимости нарушение обмена кининов ($t=6,0$). Роль циклических нуклеотидов ($t=3,1$) и ЭТ-1 ($t=2,8$) в патогенезе АГ незначительная. Последнее не противоречит исследованиям других авторов, обнаруживших в части случаев АГ нормальный уровень ЭТ-1 в плазме. В связи с тем,

мы показателей водно-солевого обмена при переходе от умеренной до тяжелой АГ увеличилось более чем в 2 раза (с 14,4 до 31,3). У больных мягкой АГ иерархическая цепочка патогенетических факторов отличается от таковых умеренной и тяжелой АГ и имеет следующий вид: ЭДФ-Na-K-АТФаза → циклические нуклеотиды → РАС → кинины → эндотелин.

Принципиальные различия иерархических цепочек при мягкой АГ от умеренной и тяжелой АГ заключались в ранговой позиции циклических нуклеотидов. При мягкой АГ дисбаланс внутриклеточных мессенджеров (циклических нуклеотидов) занимает второе ранговое место после системы ЭДФ-Na-K-АТФаза, а у больных умеренной и тяжелой АГ — последнее.

Прогрессирование АГ сопровождается значительным нарушением регуляторных связей между системами нейрогуморальной регуляции, прежде всего ренин-ангиотензиновой, вследствие чего происходит активация продукции альдостерона и эндотелина, что усиливает вазоконстрикцию и приводит к дальнейшему повышению уровня артериального давления.

При мягкой АГ ведущими патогенетическими механизмами явились нарушения в системе ЭДФ-Na-K-АТФаза и в уровнях циклических нуклеотидов, а при умеренной и тяжелой АГ — расстройство в

системе ЭДФ-Na-K-АТФаза и ренин-ангиотензиновая система. Для тяжелой АГ характерна активация системы ЭДФ-Na-K-АТФаза и увеличение синтеза ЭТ-1.

Список литературы

1. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца. Кардиол. 1994; 12: 4–11.
2. Luscher T.F., Boulanger C.M., Yang Z. et al. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. Circulation. 1993; 87, Suppl V: 36–44.
3. Cohen R., Vanhoutte P. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. Circulation. 1995; 92: 3337–3349.
4. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М., Соловйов А.І. та ін. Роль ендотелію та біологічно-активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця. Фізіол. журн. 1997; 40, 1-2: 3–18.

ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕНЬ ДЕЯКИХ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ЧИННИКІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

В.Д. Бабаджан

При м'якій артеріальній гіпертензії (АГ) головними патогенетичними механізмами є дисбаланс у системах ендогенна дигоксиподібна субстанція (ЕДФ) — Na-K-АТФаза і цАМФ-цГМФ, а при помірній і важкій — АГ у системах ЕДФ-Na-K-АТФаза і ренин-ангіотензинова. Для важкої АГ характерна активація системи ЕДФ-Na-K-АТФаза і збільшення синтезу ендотеліну.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, нейрогуморальна регуляція, циклічні нуклеотиди, ендотелін.

FEATURES OF RATIO OF SOME NEUROHUMORAL FACTORS IN ESSENTIAL HYPERTENSION

V. Babadzhan

leading pathogenetic gears in mild essential hypertension (EH) are the unbalance in systems of endogenic digoxin-like substance (EDS) — Na-K-ATPase and cAMP-cGMP and in moderate and high-gravity EH - in systems EDS-Na-K-ATPase and renin-angiotensin. The activation of system EDS-Na-K-ATPase and increase of synthesis endothelin is characteristic of high-gravity essential hypertension.

Key words: essential hypertension, neurohumoral regulation, cyclic nucleotides, endothelin.

РОЛЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В РЕАКЦИЯХ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ГЕМОСТАЗА ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И.В. Мищенко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Регулярные длительные физические тренировки (занятия оздоровительным бегом) способствовали у больных гипертонической болезнью I стадии нормализации артериального давления, снижению уровня перекисного окисления липидов, повышению антиоксидантных, уменьшению гемостатических и увеличению фибринолитических свойств крови. Обсуждается роль сосудистой стенки в этих изменениях.

Ключевые слова: *сосудистая стенка, гемостаз, физическая нагрузка, гипертоническая болезнь.*

Фармакологические средства, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклеротический процесс (ишемическая болезнь сердца и мозга, гипертоническая болезнь и др.), зачастую оказывают временный эффект и нередко обладают побочными действиями. Поэтому актуальной медико-социальной проблемой является пропаганда здорового образа жизни, одним из условий которого служит повышение физической активности. Мышечная работа важна в профилактике заболеваний сердца и сосудов [1]. Однако мышечные нагрузки интенсивного характера вызывают усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), особенно в первые часы [2]. Вследствие этого активируется и гемостаз [3]. Обе эти реакции еще больше способствуют развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Если же применять тренирующий режим физических упражнений (например, занятия оздоровительным бегом), то при таких адаптируемых нагрузках организм находится в более благоприятных условиях вследствие повышения физиологической антиоксидантной защиты [4] и снижения процессов гемостаза в пределах физиологической нормы [3]. В этих реакциях не последнюю роль может играть и сама сосудистая стенка, выделяя в кровоток вещества, регулирующие уровень ПОЛ и гемостаза [6]. Решению вопроса о том, сохраняются ли свойства сосудов у больных гипертонической болезнью в ответ на адаптируемые физические упражнения, и посвящено данное исследование.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 40 больных гипертонической болезнью (ГБ) I стадии, мужского пола, в возрасте от 40 до 70 лет.

Диагностика ГБ основывалась на типичных клинических проявлениях болезни, лабораторных и биохимических показателях, электрокардиографических данных и результатах других методов исследования. Группа из 14 человек в течение 5 лет регулярно занималась оздоровительным бегом под контролем тренера и врача. Все больные на момент исследования находились вне периода обострения болезни, были работоспособными, не получали интенсивного медикаментозного лечения. Контролем служили 26 больных соответствующей стадии заболевания и возраста, не занимающиеся оздоровительным бегом. Тренирующая программа бега подбиралась для первой группы индивидуально с учетом возраста и физического состояния [7].

Кровь брали на 2-е сутки после последней тренировки с помощью сухой иглы, без шприца, из локтевой вены свободным током. Для определения способности сосудистой стенки выделять в кровоток вещества, влияющие на ПОЛ и гемостаз, применяли функциональную пробу с временной венозной окклюзией путем пережатия верхней конечности в области плеча манжеткой сфигмоманометра, в которой в течение 3 мин поддерживали давление, среднее между систолическим и диастолическим данного пациента. Кровь брали дважды из локтевой вены до наложения манжетки и непосредственно перед ее снятием. На основании разницы показателей до и после манжеточной пробы судили об активности сосудистой стенки [8].

В полученных порциях крови определяли время рекальцификации плазмы, агрегацию тромбоцитов, время фибринолиза, перекисную резистентность эритроцитов, активность супероксиддисмутазы [9–13].

Результаты и их обсуждение. Больные, занимающиеся оздоровительным бегом, отмечали улучшение самочувствия, повышение работоспособности, их реже беспокоили головные боли. Электрокардиографические показатели имели тенденцию к улучшению. В состоянии покоя кровяное давление у этих больных было несколько ниже, чем у больных контрольной группы (146/88 и 154/94 мм рт. ст. соответственно). После 50%-ной нагрузки на велоэргометре артериальное давление поднималось до 170/90 мм рт. ст., в то время как в контрольной группе до 184/96 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Таким образом, регулярные длительные физические тренировки способствовали нормализации артериального давления уже в покое. Кроме того, улучшалась реакция сердечно-сосудистой системы на интенсивную физическую нагрузку. У больных, занимающихся физическими тренировками, после велоэргометрии систолическое давление повышалось на 9 % ($p < 0,05$) меньше, чем у не занимающихся больных.

Если скорость агрегации тромбоцитов до венозной окклюзии значительно не различалась в обеих группах обследуемых, то после венозной окклюзии у больных контрольной группы скорость агрегации изменилась незначительно, а у больных опытной — уменьшилась.

У больных, занимающихся оздоровительным бегом, наблюдали удлинение времени рекальцифи-

кации бестромбоцитной плазмы, что указывало на снижение прокоагулянтных свойств плазмы, в то время как у больных, не занимающихся оздоровительным бегом, наоборот, время рекальцификации после венозной окклюзии уменьшалось, что свидетельствует о выделении в кровоток прокоагулянтов (таблица).

ражностями, перекисная резистентность эритроцитов возросла, а у занимающихся, наоборот, уменьшилась. Активность супероксиддисмутазы (СОД) у больных контрольной группы после венозной окклюзии осталась практически неизменной, а у занимающихся физическими тренировками — увеличилась. Именно увеличение активности СОД в крови

Влияние адаптируемой физической нагрузки (оздоровительный бег) на некоторые показатели перекисного окисления липидов и гемостаза до и после манжеточной пробы у больных ГБ

Показатели	Статист. показатели	Небегающие больные		Бегающие больные	
		до пробы	после пробы	до пробы	после пробы
Угол агрегации тромбоцитов, градус	(M±m)	69,40±2,62	65,40±2,14	67,00±4,38	56,40±3,50
	p		>0,05		<0,05
	p ₁			>0,05	<0,05
	p ₂				<0,05
Время рекальцификации плазмы, с	(M±m)	159,10±2,60	143,00±2,55	176,60±9,17	200,00±8,66
	p		<0,01		<0,05
	p ₁			<0,1	<0,001
	p ₂				<0,001
Время лизиса эритроцитов, мин	(M±m)	324,60±4,65	311,80±4,47	297,50±8,06	252,10±9,77
	p		<0,01		<0,01
	p ₁			<0,01	<0,01
	p ₂				<0,01
Перекисная резистентность эритроцитов, % гемолиза	(M±m)	29,60±1,10	34,55±1,05	13,90±1,51	8,50±0,58
	p		<0,01		<0,01
	p ₁			<0,001	<0,001
	p ₂				<0,001
Активность супероксиддисмутазы, ед. активн.	(M±m)	0,55±0,05	0,62±0,06	1,37±0,15	2,32±0,21
	p		>0,05		<0,001
	p ₁			<0,001	<0,001
	p ₂				<0,001

Примечание. p — между показателями в обеих группах до и после манжеточной пробы; p₁ — между показателями до у больных контрольной и опытной групп; p₂ — между показателями после.

Под влиянием венозной окклюзии время лизиса эритроцитов уменьшалось у больных обеих групп, но в опытной — более существенно. Полученный результат подтверждает возможность выделения из стенки сосудов веществ, влияющих на процессы свертывания крови и фибринолиз [6, 14]. Физическая адаптируемая нагрузка способствует выделению из стенки сосуда ингибиторов свертывания крови и активаторов фибринолиза, что, несомненно, должно благоприятно сказываться на общем кровотоке и препятствовать отложению фибрина на сосудах, предупреждая развитие атеросклеротического процесса.

Изменения в агрегации тромбоцитов, свертывании крови и фибринолизе, обнаруженные в опытной группе, не могли не быть связаны с реакциями ПОЛ. Действительно, после манжеточной пробы в крови больных, не занимающихся физическими уп-

тренированных больных в значительной степени определяет как гемостатический, так и, особенно, фибринолитический потенциал крови [15].

Таким образом, исследования показали, что дозированная физическая нагрузка в форме занятий оздоровительным бегом оказывает значительное влияние на уровень ПОЛ, антиоксидантную обеспеченность организма, состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического потенциалов крови. У больных, занимающихся тренировками, отмечается снижение уровня ПОЛ, повышение физиологической антиоксидантной защиты, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, снижение коагуляционных и повышение фибринолитических свойств крови. Все эти изменения связаны с активной функцией сосудистой стенки и направлены на предупреждение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Амосов Н.М. Продление старости. М.: Будь здоров, 1996. 190 с.
2. Барабой В.А., Олійник С.А., Білоконь Ю.М. та ін. Динаміка процесів перекисного окислення ліпідів у крові і органах щурів в умовах максимального фізичного навантаження фракціонованого опромінення у низьких дозах. Доповіді НАН України, 1995; 7: 127–129.

3. Ерьоміна О.Л. Клініко-фізіологічне обґрунтування диференційованих режимів оздоровчих фізичних тренувань. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Дніпропетровськ, 1994. 33 с.
4. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: ПК Укручетиздат, 1998. 164 с.
5. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. Физиология адаптивных процессов. М.: Наука, 1986. 635 с.
6. Мищенко В.П., Моргун З.К. Выделение тканевых факторов свертывания крови из сосудистой стенки у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями личности. Гематол. и трансфузиол. 1989; 10: 33–35.
7. Амосов Н.М., Бендет Л.А. Физическая активность и сердце. К.: Здоров'я, 1975. 254 с.
8. Лакин К.М., Балуда В.П., Макаров В.А. Фармакология простациклина и простациклиноподобных соединений. Вестн. АМН СССР 1982; 5: 81–91.
9. Bergerhof H., Roka L. Estimation of plasma recalcification time. J. Vitamin. Hormon. Ferment. 1954; 2, 6: 25–31.
10. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962, 2: 927–929.
11. Kowarzyk K., Buluk K. Thrombina protease i plasmina. Acta.Polon. 1954; 5, 1: 35–39.
12. Jager F. Determination of vitamin E requirement in rats by means of spontaneous haemolysis in vitro. Nutr. Diets. 1968; 10, 3: 215–223.
13. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1976; 81,1 33–35.
14. Мищенко В.П. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1972. 32 с.
15. Филатова В.Л. Взаимосвязь защитных физиологических систем крови (антиоксидантной и фибринолитической) в организме человека и животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Симферополь, 1996. 22 с.

ЗНАЧЕННЯ СУДИННОЇ СТІНКИ В РЕАКЦІЯХ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І ГЕМОСТАЗУ ПІД ВПЛИВОМ ДОЗОВАНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

I.B. Міщенко

Тривалі регулярні фізичні навантаження (заняття оздоровчим бігом) сприяли нормалізації артеріального тиску, зниженню рівня перекисного окиснення ліпідів, підвищенню антиоксидантних, зменшенню гемостатичних і збільшенню фібринолітичних властивостей крові у хворих на гіпертонічну хворобу. Обговорюється роль судинної стінки в цих реакціях.

Ключові слова: судинна стінка, гемостаз, фізичне навантаження, гіпертонічна хвороба.

THE SIGNIFICANCE OF BLOOD VESSEL WALL IN THE REACTIONS OF LIPID PEROXIDATION AND HEMOSTASIS BY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSIA UNDER THE INFLUENCE OF PHYSICAL TRAINING

I. Mishchenko

Physical training of patients with arterial hypertension led to the decreasing of blood pressure, level of lipid peroxidation and blood clotting. Simultaneously, this training increased a level of blood antioxidative and fibrinolytic properties. The role of blood vessel wall in these reactions is discussed.

Key words: blood vessel wall, hemostasis, physical training, arterial hypertension.

РІВЕНЬ МАЛОНОВОГО АЛЬДЕГІДУ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Р.І. Яцишин

Івано-Франківська державна медична академія

Обстежено 75 хворих на системну склеродермію (ССД). Вивчався рівень первинного продукту перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнної кон'югати (ДК) та вторинного — малонового діальдегіду (МДА). Встановлено, що при ССД спостерігається зростання рівня ДК і МДА. Ступінь збільшення цих показників залежить від ступеня активності та форми перебігу ССД. При хронічних формах ССД ці маркери мало відрізняються від контрольних цифр. Натомість при підгострих і гострих варіантах перебігу недуги, високому ступені запального процесу рівень ДК і МДА вагомо зростає у порівнянні із контролем.

Ключові слова: системна склеродермія, перекисне окиснення ліпідів, малоновий діальдегід.

Ліпопротеїновий комплекс мембран, в якому здійснюється безперервний процес ланцюгового вільнорадикального окиснення ліпідів на стаціонарно низькому рівні, є однією з найменш надійних ланок біологічних систем, які модифікуються та руйнуються при дії екстремальних факторів [1–4]. Стійкість біологічних мембран до розвитку в них процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) залежить від основних властивостей мембран і наявності в біологічних мембранах хімічних сполук, які виконують функції стабілізаторів і антиоксидантів [3, 4]. При різноманітних патологічних станах, коли зменшується активність антиоксидантних систем або змінюється структура клітин, активація ПОЛ веде за собою ряд патологічних наслідків: порушення проникності клітинних мембран, активацію лізосомальних ферментів, порушення окисного фосфорилювання, накопичення іонів кальцію та натрію в клітинах, що веде до їхньої загибелі [4–6].

У розвитку та прогресуванні захворювань, пов'язаних з патологією мікроциркуляції, процес ПОЛ є універсальною неспецифічною патогенетичною ланкою в розвитку недуги, а тому доцільним є вивчення стану ПОЛ при дифузних захворюваннях сполучної тканини (ДЗСТ), зокрема при системній склеродермії (ССД).

Метою даної роботи було вивчення змін первинних і вторинних продуктів ПОЛ, зокрема дієнної кон'югати (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) серед хворих на ССД в залежності від ступеня активності, форми перебігу та тривалості патології.

Матеріал і методи. Обстежено 75 хворих на ССД, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Серед обстежених переважали жінки — 62 (82,7 %) хворих. Вік пацієнтів коливався від 31 до 53 років, в середньому (38,4±1,7) роки. Тривалість захворювання — від 1 до 9 років, в середньому (4,1±0,8) роки. У всіх хворих був верифікований діагноз ССД за допомогою критеріїв Н.Г. Гусевої [2]. Окрім загально-клінічних, біохімічних та імунологічних обстежень, у всіх хворих визначали вміст ДК за методикою В.А. Костюка, А.І. Потаповича [3] та МДА за методикою Т.Л. Темірбулатова, С.А. Селезнева [6].

Для об'єктивізації отриманих результатів обстежено 15 практично здорових осіб, які за статтю та середнім віком відповідали дослідній групі.

Дослідження показали, що абсолютну більшість складали хворі з I (n=25) та II (n=38) ступенем активності патологічного процесу (84,0 %), а хворих

III ступеня було 12 (16,0 %). Серед обстежених I стадію ССД діагностовано у 28 осіб (37,3 %), II — у 36 (48,0 %), III — у 11 (14,7 %). Вісцеральну патологію виявлено у 63 хворих (84,0 %).

Отримані дані свідчать про зростання середнього рівня МДА в групі хворих на ССД у порівнянні із здоровими донорами. Рівень досліджуваного показника залежить від декількох факторів, зокрема від ступеня активності захворювання:

Ступінь активності	Рівень МДА, ммоль/мл
I	3,56±0,20*
II	4,75±0,22**
III	5,81±0,25**
Здорові	2,87±0,21

* p<0,05; **p<0,01 у порівнянні з контролем.

Як бачимо, особливо різко зростає рівень МДА при високому ступені активності захворювання. Так, при максимальній активності запального синдрому при ССД рівень МДА зростає у 2,02 рази у порівнянні з контролем. Натомість при мінімальній активності патологічного процесу коливання МДА практично не відрізняються від таких у здорових донорів.

Рівень МДА залежить і від стадії захворювання. Зокрема, при I стадії концентрація МДА у сироватці крові хворих на ССД мало відрізняється від такої у здорових: (3,98±0,23) проти (2,87±0,21) ммоль/мл, p<0,05. Більш вагоме зростання цього показника спостерігається при прогресуванні захворювання до II стадії недуги — він зростає у порівнянні з контролем у 2,03 рази і становить (5,83±0,23) ммоль/мл, p<0,01, а при III (дистрофічній) стадії рівень МДА знову зменшується і становить (3,79±0,24) ммоль/мл, p<0,01.

Цікаві дані отримані при порівнянні рівня МДА у хворих на ССД з різною тривалістю патології. Найбільше зростає досліджуваний показник серед хворих з тривалістю недуги 1–3 роки (n=26). У таких пацієнтів він зростає у 2,06 рази у порівнянні з контролем: (5,92±0,20), проти (2,87±0,21) ммоль/мл, p<0,01. Із зростанням тривалості хвороби рівень МДА набуває тенденції до зниження. У хворих з тривалістю недуги 4–6 років (n=38) він становить (4,85±0,22) ммоль/мл, p<0,01 і є найменшим серед пацієнтів з тривалістю ССД 7–9 років (n=11): (3,44±0,23) ммоль/мл, p<0,05. А індивідуальні показники серед пацієнтів зі стажем хвороби 9 років практично не відрізняються від таких у здорових.

Подібні дані отримані і при аналізі вмісту ДК. Зокрема, в цілому в групі хворих на ССД спо-

стерігається достовірне зростання вмісту ДК у порівнянні з контролем. Як і у випадку з МДА, рівень зростання ДК залежить від ступеня активності патології, стадії та тривалості ССД:

Ступінь активності захворювання	Рівень ДК, од $E_{233}/\text{мл}$
I	$1,31 \pm 0,17^*$
II	$2,48 \pm 0,16^{**}$
III	$3,25 \pm 0,19^{**}$
Контроль	$0,95 \pm 0,09$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ у порівнянні з контролем.

Зокрема, отримані дані свідчать про те, що особливо різко зростає рівень ДК при високому ступені активності захворювання. Як бачимо, при максимальній активності запального синдрому при ССД рівень ДК зростає у 3,42 рази у порівнянні з контролем.

Рівень ДК залежить і від стадії захворювання. Зокрема, при I стадії хвороби ($n=25$) концентрація ДК у сироватці крові хворих на ССД вдвічі більша від контролю: ($1,93 \pm 0,17$) проти ($0,95 \pm 0,09$) ммоль/мл, $p < 0,05$. Більш вагоме зростання цього показника спостерігається при прогресуванні захворювання до II стадії недуги ($n=38$) — він зростає у порівнянні з контролем у 3,6 рази і становить ($3,42 \pm 0,16$) ммоль/мл, $p < 0,01$. При III (дистрофічній) стадії рівень ($n=12$) ДК знову зменшується і становить ($1,70 \pm 0,19$) ммоль/мл, $p < 0,01$.

Отримані дані відображують різну ступінь активності вільнорадикальних процесів в залежності

від особливостей перебігу та тривалості ССД. Зменшення концентрації МДА у сироватці крові хворих з тривалим перебігом ССД, мабуть, пов'язане з вичерпанням субстрату ПОЛ або заміною легкоокисних жирних кислот на інші жирні кислоти, які важко піддаються ПОЛ.

Перелічені результати дозволяють припускати патогенетичне значення змін ПОЛ у розвитку склеродермічного процесу. Включаючись на одному з етапів патогенезу захворювання, активація вільнорадикального окиснення ліпідів спричиняє ряд несприятливих змін в організмі [1, 3, 5, 7, 8].

Висновки

1. У хворих на ССД спостерігається активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що проявляється зростанням рівня як первинних (дієнова кон'югата), так і вторинних (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ.

2. Рівень продуктів ПОЛ залежить від ступеня активності патологічного процесу, стадії та тривалості ССД.

3. Зниження концентрації продуктів ПОЛ при тривалому перебігу ССД можна пов'язати із вичерпанням субстрату ПОЛ або заміною легкоокисних жирних кислот на інші жирні кислоти, які важко піддаються ПОЛ.

4. Активація процесів ПОЛ при ССД є одним з несприятливих факторів, які ведуть до прогресування хвороби.

Список літератури

1. Бурлакова Е.В., Храпова Н.А. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. Успехи химии 1985; 54, 9: 1540–1558.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993. 269 с.
3. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгат. Вопр. мед. химии 1984, 4: 125–127.
4. Носков С.М., Козлов Г.С., Широкова Л.Ю. Свободнорадикальные реакции при ревматоидном артрите. Ревматология 1988; 4: 72–76.
5. Ревматические болезни: Руководство для врачей; Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. 520 с.
6. Темирбулатов Т.Л., Селезнев С.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лаб. дело 1988, 4: 209–211.
7. Blake D.C., Lunec I. Copper, iron, free radicals and arthritis. Brit. J. Rheumat. 1985; 24, 1: 123–125.
8. Halliwell B. Oxygen radicals: a commonsense look at their nature and medical importance. Med. Biol. 1984; 62, 2: 71–72.

УРОВЕНЬ МАЛОНОВОГО АЛЬДЕГИДА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Р.И. Яцишин

Обследовано 75 больных системной склеродермией (ССД). Изучен уровень первичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновой конъюгаты (ДК) и вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА). Установлено, что при ССД наблюдается увеличение уровня ДК и МДА. Степень увеличения этих показателей зависит от степени активности и формы течения ССД. При хронических формах ССД эти маркеры мало отличаются от контроля, а при подострых и острых вариантах течения болезни, высокой степени активности воспалительного процесса весомерно увеличиваются по сравнению с контролем.

Ключевые слова: системная склеродермия, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид.

LEVEL OF MALONIC ALDEHYDE AT A SYSTEM SCLERODERMA

R. Yatsyshyn

Is inspected by 75 patient with system scleroderma (SSD). The level of a primary product of peroxide oxidation of lipids (POL) — diene conjugate (DC) and afterproduct a POL — malonic dialdehyde (MDA) is studied. Is established, that at SSD the increase of a level DK and MDA is watched. The degree of increase of these parameters depends on a degree of activity and from the shape of flow SSD. At the chronic shapes SSD these tokens differ from control figures a little. And at subacute and acute versions of flow of illness, high scale of activity of inflammatory process the level of DC and MDA is powerfully augmented as contrasted to by control.

Key words: system scleroderma, peroxide oxidation of lipids, malonic dialdehyde.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Т.В. Бездетко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 414 больных различными формами ХГН. Реакция стресс и реакция повышенной активации наиболее часто наблюдались у больных с ХПН 1 ст., реакция тренировки — у больных гипертонической и латентной формами ХГН. Анализ полученных данных свидетельствует о достоверном изменении адаптационных гормонов АКТГ, T_3 , T_4 . Тем самым подтверждена гипотеза об активном участии адаптационных гормонов в воспалительных процессах у больных ХГН.

Ключевые слова: гломерулонефрит, адаптационные гормоны, лейкоцитарная формула.

Общие адаптационные реакции являются реакциями всего организма и включают в себя все его системы и органы [1, 2]. В ответ на действия разных по качеству, но сильных раздражителей в организме развивается один и тот же комплекс изменений, характеризующий эту реакцию, названную общим адаптационным синдромом или реакцией напряжения — реакцией стресс [3, 4]. Однако, являясь защитно-приспособительной реакцией организма, стресс протекает с большими энергетическими тратами, элементами повреждения и угнетения защитных систем организма. При длительном действии стрессора, каковым является любое хроническое заболевание, происходит истощение функциональных резервов организма, что является причиной неэффективности проводимой терапии, а в дальнейшем — гибели организма.

Согласно исследованиям [5–7] для различных типов адаптационных реакций характерны следующие соотношения уровней содержания гормонов в крови: для реакции тренировки — содержание глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов коры надпочечников в пределах нижней половины границы нормы, содержание гормонов щитовидной железы в пределах нижней половины границы нормы; для реакции спокойной активации — содержание глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников в пределах средних значений нормы, минералокортикоидных гормонов коры надпочечников, гормонов щитовидной железы в пределах верхней половины границы нормы; для реакций повышенной активации — содержание глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников в пределах верхней половины границы нормы, минералокортикоидных гормонов коры надпочечников, гормонов щитовидной железы в пределах верхней границы нормы и несколько выше (но не более чем в 1,5 раза); для реакции стресс — содержание глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников в пределах верхней границы нормы и выше, минералокортикоидных гормонов коры надпочечников, гормонов щитовидной железы в пределах нижней границы нормы и ниже.

Цель данного исследования — изучение адаптационных реакций организма у больных хроническим гломерулонефритом.

Материал и методы. В работе использованы общеклинические методы, клинический анализ мочи, суточная протеинурия, общий клинический

анализ крови; биохимические: общий белок плазмы, белковые фракции, холестерин, концентрация мочевины, креатинина; специальные биохимические: исследования кислотно-основного состояния крови, кислотовыделительной функции мочи, электролитного баланса; радиоиммунологические методы: исследование кортизола (набор — СТЭРОН-К ^{125}I -М), тироксина (набор — РИО - T_4 — ПГ), трийодтиронина (набор — РИО — T_3 — ИПР). Используются наборы, выпускаемые НИИ Биорганической химии АН Беларуси, АКТГ — набор, изготовленный Венгрией. О типе адаптационной реакции (тренировка, спокойная активация, повышенная активация, стресс) судили по процентному содержанию лимфоцитов в лейкограмме [8, 9].

Было обследовано 414 больных различными формами ХГН: больные латентной формой ХГН (ЛФ ХГН — 200 чел.), гипертонической формой (ГФ ХГН — 62 чел.), нефротической формой ХГН (НФ ХГН — 74 чел.), ХПН I ст. — 66 чел., ХПН II ст. — 12 чел.

Результаты исследования. Согласно полученным данным распределение по типам адаптационных реакций у больных различными формами ХГН выглядит следующим образом: стресс — у 111 (26,8 %) больных, тренировка — у 128 (30,91 %), повышенной активации — у 63 (15,24 %), спокойной активации — у 112 (27,05 %). Кроме того, количественный состав обследуемых больных в зависимости от типа адаптационной реакции проанализирован внутри каждой формы ХГН (рисунок).

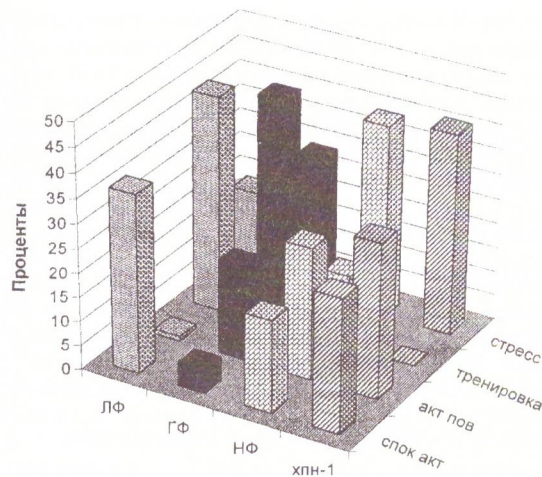
У больных ЛФ ХГН реакция тренировки наблюдалась у 88 (44 %) больных, реакция спокойной активации — у 73 (36,5 %), повышенной активации — у 2 (1 %), реакция стресс — у 37 (18,5 %).

У больных ГФ ХГН реакция тренировки наблюдалась у 29 (46,7 %), реакция спокойной активации — у 3 (4,8 %), повышенной активации — у 12 (19,4 %), реакция стресс — у 18 (28,9 %).

У больных НФХГН реакция тренировки наблюдалась у 11 (14,9 %) больных, реакция спокойной активации — у 14 (18,9 %), повышенной активации — у 20 (27,0 %), реакция стресс — у 29 (39,2 %).

У больных ХГН с ХПН реакция тренировки не наблюдалась, реакция спокойной активации наблюдалась у 18 больных, что составило 27,3 % по группе, реакция повышенной активации — у 21 больного (31,8 %), реакция стресс — у 27 (40,9 %).

Согласно полученным данным реакция стресс и реакция повышенной активации наиболее часто



Діаграма зміни адаптаційних реакцій в залежності від форми гломерулонефриту

Список литературы

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. Роль адаптационных реакций в поддержании гомеостаза. Современные проблемы изучения и охраны биосферы. Эффекты внешних воздействий на биосистемы. СПб.: Гидрометеоиздат, 1992: 124–132.
2. Бутов М.А., Соколова Г.Б., Луняков С.Н. и др. Оценка тяжести состояния больных по стадиям общего адаптационного синдрома. Аллергия, иммунитет и патология внутренних органов. Рязань, 1995: 33.
3. Selye H. The stress of life. N.Y., 1956: 56 p.
4. Selye H. The evaluation of stress concept. Am. Scientist 1973; 62, 6: 642–649.
5. Adams J.D., Mukherjee S.K., Klaidman L.K., Yasharel R. Apoptosis and oxidative stress in the aging brain. Sixth Congress for the Intern. Association of Biomed. Gerontology. Tokyo, 1995: 25.
6. Cox T. Stress. London and Basingtoke, 1978: 199 p.
7. Frohlich H. Biological coherence and response to external stimuli. Berlin: Springer-Verlag, 1998: 235 p.
8. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. О критериях оценки неспецифической резистентности организма при действии различных биологически активных факторов с позиции теории адаптационных реакций. Миллиметровые волны в биологии и медицине 1995; 6: 11–21.
9. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Изменение состава белой крови как критерий адаптационных реакций организма при воздействии магнитными полями и другими неспецифическими агентами. Магнитное поле в медицине. Матер. симпозиум. «Влияние искусственных полей на биологические объекты»; Т.100. Фрунзе, 1974: 23–25.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Т.В. Бездітко

Обстежено 414 хворих різноманітними формами ХГН. Реакція стрес і реакція підвищеної активації найчастіше спостерігалася у хворих із ХНН 1 ст., реакція тренування — у хворих гіпертонічною і латентною формами ХГН. Аналіз отриманих даних свідчить про достовірну зміну адаптаційних гормонів АКТГ, T_3 , T_4 . Тим самим підтверджено гіпотезу про активну участь адаптаційних гормонів у розвитку запалення у хворих на ХГН.

Ключові слова: гломерулонефрит, адаптаційні гормони, лейкоцитарна формула.

THE RESULTS OF THE STUDY OF THE GENERAL NONSPECIFIC ADAPTATIONAL REACTIONS OF THE BODY

T. Bezdetko

We have studied 414 patients suffering from various forms of CGN. The stress reaction and the increased-activation reaction have been most frequently observed in patients with chronic renal disease-I, while the exercise reaction has been mostly observed in patients with hypertensive and latent forms of CGN. The analysis of the data testifies to the veritable changes of the adaptational hormones ACTG, T_3 , T_4 . We have confirmed the hypothesis of active participation of adaptational hormones in the inflammatory process in patients with CGN.

Key words: glomerulonephritis, adaptational hormones, leucocyte formula.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИДРОТЕРАПИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДОЙ «ВЕЛИКОБАГАЧАНСКАЯ» НА ТЕЧЕНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА

Н.Т. Гребельник, Ж.Д. Семидоцкая

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты комбинированной гидротерапии минеральной водой «Великобагачанская» (ванны в сочетании с питьевым режимом) больных хроническим пиелонефритом в санатории «Псел» (Полтавская обл.). Установлено положительное влияние гидротерапии на течение пиелонефрита, при первично-хроническом пиелонефрите выявлен иммуномодулирующий эффект минеральной воды.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, комбинированная гидротерапия, минеральная вода «Великобагачанская».

Минеральные воды (МВ) являются одним из важнейших факторов воздействия на патологические процессы в организме человека. Они традиционно используются в виде питья и ванн. Тем не менее общепризнанной концепции механизмов биологического и лечебного действия МВ до сих пор не существует. В механизме действия воды на организм различают механическое, термическое, физико-химическое и психотерапевтическое звенья. Согласно [1] углекислые, сероводородные, хлоридные, натриевые ванны ослабляют проявление гиперадаптоза, модулируя различные гормональные реакции. Бальнеофакторы активизируют стресс-лимитирующие системы (опиоидную, ГАМК-серотонин и дофаминергическую, простагландиную и пр.), вызывают перемещение крови из периферических вен к центру, увеличивая минутный и ударный объемы, уровень предсердного натрийуретического гормона. При этом возрастает почечное кровообращение, диурез, экскреция Na^+ и K^+ [2–4]. В работе [5] установлено положительное влияние углекислых и хлоридных ванн на иммунную систему, почечную гемодинамику, функциональное состояние мочевыделительных путей.

Пусковые механизмы воздействия бальнеофакторов находятся в коже, нервные рецепторы которой являются первым звеном рефлекторного механизма, формирующего целостную реакцию организма на внешнее воздействие [6–8].

В лечении хронического пиелонефрита широко используется питьевое лечение МВ, так как они оказывают диуретическое действие, улучшают уродинамику, способствуют вымыванию слизи, продуктов воспаления, бактерий, положительно влияют на электролитный баланс и кислотно-основное состояние [9–14].

Авторы [15, 16], считают, что механизмы действия питьевых МВ связаны с их влиянием на эндокриноциты кишечных гормональных систем, которые формируют срочные и долговременные реакции, опосредуют резервы функционирования как регуляторных блоков, так и различных органов и всего организма.

Материал и методы исследования. Нами разработана и применена для курортного лечения больных хроническим пиелонефритом схема комбинированной гидротерапии (ванны в сочетании с питьевым режимом) МВ «Великобагачанская».

Пациенты принимали МВ «Великобагачанская» внутрь по одному стакану 3 раза в день в течение трех недель и ванны из этой воды через день, на

курс лечения 10 ванн с температурой воды 36°C , продолжительность приема ванны 10–15 мин.

Комбинированную гидротерапию получили 32 больных первично-хроническим пиелонефритом (ПХП) — 1-я группа, и 31 больной вторично-хроническим пиелонефритом (ВХП) — 2-я группа.

В состав 1-й группы вошли 26 женщин и 6 мужчин в возрасте от 17 до 59 лет, в среднем 54,6 года. Продолжительность заболевания колебалась от 3,5 до 24,5 лет, в среднем 13,2 года. У 29 больных отмечено латентное течение ХП, у 3 — рецидивирующее с интервалами между рецидивами от 6–7 мес. до 4–5 лет. При направлении в санаторий у всех пациентов констатирована ремиссия ХП.

При поступлении в санаторий 12 больных жаловались на боли в поясничной области, слабость, потливость, отмечали познабливание в течение дня, 4 — жаловались на никтурию, 4 — на умеренно выраженные дизурические расстройства. При объективном исследовании у 5 обнаружили слабopоложительный симптом Пастернацкого. При клиническом анализе мочи в санатории «Псел» у 5 больных выявлена незначительная протеинурия — $(0,061 \pm 0,01)$ г/л, лейкоцитурия в пробе Нечипоренко выявлена у 4 — $(6,8 \pm 0,12) \cdot 10^6$ /л, гематурия — у 3 — $(2,8 \pm 0,09) \cdot 10^6$ /л, бактериурия — у 2. У 4 больных отмечено снижение относительной плотности мочи в пробе Зимницкого (колебания от 1,013 до 1,016), увеличен объем ночного диуреза.

В состав 2-й группы больных вошли 22 женщины и 9 мужчин в возрасте от 22 до 65 лет, в среднем 40,3 года. У 28 больных причиной развития пиелонефрита была мочекаменная болезнь (нефрэктомия в анамнезе у 6), у одного — подковообразная почка, у 3 — удвоение чашечно-лоханочной системы, у 4 — нефроптоз. У 10 больных констатировано рецидивирующее течение ХП с интервалами между рецидивами от 3–6 мес. до 1,5–2,5 лет, в среднем 10,5 мес.

При поступлении в санаторий 2 больных отмечали асимметричные боли в поясничной области, иррадирующие в паховую область, 13 жаловались на ноющие боли в поясничной области без иррадиации, 9 отмечали слабость, потливость, 5 — познабливание, 4 — умеренно выраженные дизурические расстройства, 5 — никтурию. При объективном исследовании у 6 больных обнаружен слабopоложительный симптом Пастернацкого. В общем анализе мочи у 3 обследованных выявлена протеинурия — $(0,045 \pm 0,008)$ г/л, в пробе Нечипоренко у

5 обнаружена лейкоцитурия — $(7,4 \pm 0,1) \cdot 10^6$ /л, у 4 — гематурия $(2,9 \pm 0,09) \cdot 10^6$ /л, у 2 — бактериурия. У 4 больных снижена относительная плотность мочи (в пробе Зимницкого ее колебания составили 1,012–1,05), увеличение ночного диуреза.

Проведено исследование содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В среднем содержание иммуноглобулинов в крови больных не отличается от содержания у здоровых лиц: IgA составляет $(9,91 \pm 0,33)$ мкмоль/л, IgM — $(0,83 \pm 0,28)$ мкмоль/л, IgG — $(59,8 \pm 6,5)$ мкмоль/л, $p > 0,05$. Однако внутри всей группы выделялись лица, у которых содержание иммуноглобулинов в крови превышало норму или было заметно сниженным. Так, уровень IgA был повышенным у 11 больных — $(11,1 \pm 0,3)$ мкмоль/л, $p < 0,05$, сниженным у 4 — $(7,2 \pm 0,4)$ мкмоль/л, и нормальным у 17 — $(9,65 \pm 0,28)$ мкмоль/л.

Содержание IgM было повышенным у 9 больных — $(1,3 \pm 0,09)$ мкмоль/л, $p < 0,05$, сниженным у 3 — $(0,41 \pm 0,3)$ мкмоль/л и нормальным у 20 — $(0,79 \pm 0,09)$ мкмоль/л. Содержание IgG было сниженным у 15 больных — $(46,8 \pm 6,7)$ мкмоль/л, $p < 0,05$, повышенным у 2 — $(68,7 \pm 7,2)$ мкмоль/л, $p < 0,05$, нормальным у 18 — $(56,3 \pm 8,4)$ мкмоль/л.

Комбинированное лечение МВ «Великобагачанская» сопровождается улучшением состояния больных ПХП: исчезли боли в пояснице, слабость, потливость, дизурические расстройства, положительный симптом Пастернацкого.

Протеинурия после лечения выявлена у одного больного (0,033 г/л), лейкоцитурия $(4,3 \cdot 10^6)$ /л и гематурия $(1,6 \cdot 10^6)$ /л — у одного. Бактериурия не определялась. Повысилась относительная плотность мочи в пробе Зимницкого до 1,020 у одного больного и до 1,025 еще у одного. У всех больных увеличился суточный диурез [до лечения $(1,2 \pm 0,43)$ л/сут, после лечения $(1,5 \pm 0,1)$ л/сут, $p < 0,01$].

Положительные изменения происходят в содержании Ig в крови: количество лиц с нормальным содержанием IgA увеличилось с 17 до 27, IgM — с 20 до 29, IgG — с 18 до 27, что может свидетельствовать о модулирующем действии комбинированной гидротерапии на эти показатели.

Содержание в крови IgA, IgM и IgG у больных ВХП не отличается достоверно от показателей контрольной группы. Отмечена лишь тенденция к повышению IgG $(60,8 \pm 19,5)$ мкмоль/л, $p = 0,05$, у 8 больных этот показатель повышен достоверно и составляет $(73,5 \pm 8,4)$ мкмоль/л, $p < 0,05$, у 3 содержание IgG было сниженным $(42,2 \pm 15,4)$ мкмоль/л и у 20 — нормальным $(57,9 \pm 9,3)$ мкмоль/л.

Содержание IgA было нормальным у 22 пациентов — $(9,65 \pm 0,15)$ мкмоль/л, повышенным у 5 — $(12,9 \pm 0,15)$ мкмоль/л и сниженным у 4 — $(6,9 \pm 0,42)$ мкмоль/л.

Содержание IgM оказалось нормальным у 24 пациентов — $(0,79 \pm 0,08)$ мкмоль/л, повышенным у 5 — $(1,31 \pm 0,06)$ мкмоль/л и сниженным у 3 — $(0,42 \pm 0,15)$ мкмоль/л.

После курса комбинированной гидротерапии все больные ВПХ отмечали улучшение самочувствия: исчезли боли в поясничной области, слабость, потливость, познание, дизурические расстройства, никтурия, не отмечался положительный симптом Пастернацкого.

При исследовании мочи патологических изменений не обнаружено, относительная плотность

мочи повысилась до 1,021–1,022; нормализовалось соотношение дневного и ночного диуреза, увеличился суточный диурез [до лечения $(1,1 \pm 0,23)$ л/сут, после лечения $(1,53 \pm 0,31)$ л/сут, $p < 0,05$].

В результате комбинированной гидротерапии при ВПХ так же, как и при ПХП, уменьшается количество пациентов с измененными показателями содержания Ig в сыворотке крови: содержание IgA оставалось сниженным у 2 больных, повышенным у 3. У 26 пациентов этот показатель был в пределах нормы. Содержание IgM после лечения оставалось сниженным у одного больного, повышенным у одного, нормальные показатели отмечены у 29 больных.

Наименьшее модулирующее влияние оказывает комбинированная гидротерапия на содержание IgG: после лечения этот показатель оставался повышенным у 6 больных — $(69,3 \pm 9,3)$ мкмоль/л, $p < 0,05$. Уровень IgG оставался сниженным у 3 пациентов и колебался в пределах нормальных значений у 22.

Обсуждение. У части больных с хроническим пиелонефритом, направляемых для санаторно-курортного лечения, имеются признаки активности воспалительного процесса: незначительно выраженные протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, изменение содержания IgG, IgA, IgM в крови.

Выявлены определенные различия этих показателей при ПХП и ВХП: при ПХП отмечено снижение IgG (у 15 из 32 обследованных) на фоне повышения IgA (у 11 из 32 обследованных) и IgM (у 9 из 32 обследованных).

При ВХП чаще повышено содержание IgG (у 8 из 31 обследованного), снижение этого показателя отмечено значительно реже (у 3 из 31 обследованного). Реже наблюдаются также изменения содержания IgA и IgM.

Комбинированная гидротерапия сопровождается значительным улучшением течения ПХП и ВХП: исчезают дизурические расстройства, никтурия, болевой, астенический и мочевого синдромы, увеличивается способность почек концентрировать мочу. При ПХП отмечено моделирующие влияние этого вида лечения на показатели содержания Ig в сыворотке. При ВХП содержание Ig в крови нормализуется значительно реже. По-видимому, эти различия отображают особенности патогенеза ПХП и ВХП: при ПХП большую роль играют нарушения иммунологического гомеостаза, которые сохраняются и в фазе клинко-лабораторной ремиссии, являясь причиной таких особенностей, как резистентность к терапии, латентное течение. Считается, что именно нарушения иммунитета являются пусковым и ведущим звеном патогенеза ПХП, которые могут поддерживаться и усугубляться антибиотиками. Недостаточная продукция IgG характерна для этой формы хронического пиелонефрита в связи с нарушением элиминации бактериальных антигенов и их персистенции [17].

При ВХП ведущим звеном патогенеза являются нарушения уродинамики, сдвиги иммунитета менее выражены, по-видимому, вторичны, являются реакцией на инфекцию и менее подвержены моделирующему влиянию гидротерапии.

Центральным звеном механизма действия питьевых МВ является взаимодействие микро- и макроионов воды с эндокринными клетками APUD желудочно-кишечного тракта. Курс повторяющихся воздействий питьевого фактора опосредует эффект

ты повышенной органной и тканевой резистентности к действию патогенных факторов (первично профилактический эффект) и способствует оптимизации нарушенных метаболических реакций при различных заболеваниях (лечебные эффекты) [18]. Поскольку эндокринные клетки APUD системы широко представлены в организме, в частности слизистой верхних дыхательных путей и, возможно, мочевыводящих, обсуждаются и иные пути реализации адаптогенных эффектов МВ [17].

Авторы [19] подчеркивают важность надфоновых (гормезисных) уровней серийного воздействия бальнеотерапии, необходимость дальнейшего изучения различных аспектов действия МВ, в частности оптимальных концентраций для каждого вида патологий, дозозависимых эффектов и пр.

Многие исследователи склонны считать, что в основе воздействия различных курортных факторов, в том числе МВ, находится «раздражающее» действие (механическое, термическое, химическое), неспецифически влияющее на адаптогенные процессы, реактивность организма.

«Раздражающая» терапия направлена на тренировку, адаптацию и стимуляцию различных функций, которые приводят в действие интегральные устойчивые процессы самоизлечения.

Авторы [20], отметив, что основной задачей курортной терапии является целостное воздействие на организм (адаптация к теплу, холоду, физическим нагрузкам, перестройка вегетативной и гормональной регуляции и реактивности, общая релаксация, нормализация обмена веществ), которое достигается гидро-бальнео-диетотерапией, задает вопрос: «Курорты в 2000 году будут почетным реликтом или

медицинской необходимостью?». Определенный кризис курортной медицины в XX в. связан с мощным прогрессом лекарственной терапии. Однако на Конгрессе Международной федерации курортологии и климатологии, объединившем 32 страны Европы, Азии, Америки и Африки (22–24 мая 1996 г.), отмечено, что эффективность курортных факторов при лечении многих заболеваний превышает возможности медикаментозной терапии [21].

Важной задачей в настоящее время является серьезная научная разработка проблемы эффективности различных природных лечебных факторов, оценка их преимуществ перед лекарственными препаратами, выработка научной концепции медицинских показаний для направления на санаторно-курортное лечение, принципов выделения критериев этого вида терапии.

Выводы

1. Минеральная вода «Великобагачанская» может быть использована для больных хроническим пиелонефритом.
2. У больных первично-хроническим пиелонефритом комбинированная гидротерапия обладает модулирующим влиянием на содержание иммуноглобулинов сыворотки крови.
3. У больных вторично-хроническим пиелонефритом положительный эффект достигается, помимо питьевого компонента лечения.
4. При отборе больных первично-хроническим пиелонефритом для санаторно-курортного лечения рекомендуется использовать показатели иммунологического гомеостаза, в частности иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Список литературы

1. Френкель И.Д. Методологические аспекты биологического и лечебного действия физических факторов. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1988; 5: 1–6.
2. Hartman B. Frage: ist Thermalwasser schädlich für die Venen? *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 1990; 19, 1: 7–8.
3. Pendergast D.K., Bold A.J., Parik M., Harg S.K. Effect of headant immersion on plasma arterial natriuretic factor in man. *Proc. exp. Med. Biol.* 1987; 184, 4: 429–435.
4. Schnizer W. Das BADEIN interessantes Modell zum Studium der Regulation von Blutvolumen und Salzwasser-Haushalt am Beispiel des atrialen natriuretischen Factors (ANF). *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 1989; 18, 2: 62–65.
5. Нестеров И.И. Физические факторы в терапии хронического пиелонефрита. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1991; 1: 65–67.
6. Улащик В.С. Участие кожи в реализации действия лечебных физических факторов. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1990; 2: 8–16.
7. Пратцель Х.Г., Артман К. Бальнеотерапия и иммунный статус кожи. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1991; 2: 13–21.
8. Зеленецкая В.С., Андреев С.В. О механизмах биологического и лечебного действия бальнеопроцедур. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1992; 1: 46–51.
9. Николенко С.Н. Микробиология питьевых минеральных вод. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1990; 2: 71–72.
10. Яременко М.С., Флюнт І.С., Лахін П.В., Попович І.Л. Інтегральна оцінка дозозалежного ефекту води «Нафтуся» на водний обмін у собак. *Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія* 1997; 2: 36–38.
11. Хохлов С.Б. Показания для лечения на курорте «Трускавец» различных групп больных с урологической патологией. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1992; 3: 53–57.
12. Титаренко П.Н. Применение слабоминерализованной воды источника № 4 курорта Моршин в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1983. 24 с.
13. Гораздюк И.В. Обоснование применения консервированной Збручанской минеральной воды для лечения больных хроническим пиелонефритом во внекурортных условиях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ивано-Франковск, 1996. 26 с.
14. Гребельник Н.Т. Реабилитация больных сахарным диабетом с сопутствующей патологией мочевыделительной системы в условиях санаторно-курортного лечения маломинерализованными минеральными водами: Тез. докл. науч.-практ. конф. «Диабет — проблема общечеловеческая»; Вып. 4. Днепропетровск, 1999: 102–103.
15. Полунина Н.Д., Фролков В.Г. Экспериментально-клинические параллели гормонотерапии и лечебной физической культуры 1996; 2: 28–32.
16. Полунина Н.Д. Адаптационные реакции в гормональных системах при внутреннем применении минеральных вод. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1991; 6: 26–29.

17. Калугина Т.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф. Хронический пиелонефрит. М.: Медицина, 1993. 238 с.
18. Хингалов Б.П., Полунина Н.Д., Фролков В.К. Влияние однократной ингаляции минеральной воды на гормональный статус крови у здоровых добровольцев. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1998; 1: 36–39.
19. Давыдова О.Б., Тупицина Ю.Д., Анисимкина А.Н. Лечебное действие хлоридно-натриевых ванн. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1997; 5: 51–53.
20. Schipperges H. Kuren im Jahre 2000 - Entbehrliches Relikt der medizinische Notwendigkeit? *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 1989; 41, 8: 244–254.
21. Пономаренко Т.Н. Международный конгресс «Курортная медицина: наука и практика». *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 1996; 4: 54–55.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ГІДРОТЕРАПІЇ МІНЕРАЛЬНОЮ ВОДОЮ «ВЕЛИКОБАГАЧАНСЬКА» НА ПЕРЕБІГ ПІЄЛОНЕФРИТУ

Н.Т. Гребельник, Ж.Д. Семидоцька

Наведено результати комбінованої гідротерапії мінеральною водою «Великобагачанська» (ванни в поєднанні з питним режимом) хворих на хронічний пієлонефрит у санаторії «Псел» (Полтавська обл.). Встановлено позитивний вплив гідротерапії на перебіг пієлонефриту; при первинно-хронічному пієлонефриті виявлено імуномодуючий ефект мінеральної води.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, комбінована гідротерапія, мінеральна вода «Великобагачанська».

INFLUENCE OF COMBINED HYDROTHERAPY BY MINERAL WATER «VELIKOBAGACHANSKA» ON PYELONEPHRITIS DEVELOPING

H. Grebelnik, J. Semidotska

The results of combined hydrotherapy by mineral water «Velikobagachanska» (baths combined with drinking regimen) in patients with chronic pyelonephritis in the sanatorium «Psyol» (Poltava region) are presented. The positive effect of hydrotherapy on pyelonephritis developing was established. Immunomodulating effect of the mineral water was revealed in primary-chronic pyelonephritis.

Key words: chronic pyelonephritis, combined hydrotherapy, mineral water «Velikobagachanska».

СОВРЕМЕННАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Т.Д. Звягинцева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изложены результаты обследования больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Проведена сравнительная оценка эффективности Панкреаля Киршнера и Мезима Форте. Установлен выраженный положительный эффект Панкреаля Киршнера на клинические, лабораторные показатели панкреатической внешнесекреторной недостаточности и восстановление уровня жирорастворимых витаминов по сравнению с Мезимом Форте. Наличие симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы является показанием для избирательного назначения ферментных препаратов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ферментные препараты, жирорастворимые витамины.

Хронический панкреатит (ХП) является гетерогенным заболеванием и характеризуется структурными и/или функциональными изменениями ткани поджелудочной железы, которые сохраняются, несмотря на прекращение воздействия этиологического фактора, и приводят к развитию экзо- и эндокринной недостаточности органа.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы может быть результатом как общего или изолированного снижения выработки ферментов поджелудочной железой, так и результатом нарушения активации ферментов в тонком кишечнике.

Панкреатическая секреция играет основную роль в кишечном полостном пищеварении благодаря высокой активности секрета — наличию в нем ферментов, расщепляющих практически все группы питательных веществ. От эффективности гидролиза нутриентов в полости тонкой кишки зависит их последующее расщепление, всасывание и пищеварительно-транспортный конвейер.

Адаптационные свойства поджелудочной железы таковы, что нарушения панкреатической секреции проявляются синдромом мальабсорбции лишь при тяжелой степени поражения органа. Только когда секреция панкреатической липазы и трипсина снижается более чем на 90 %, стеаторея и креаторея манифестируют. Последние исследования [1, 2] подтверждают эти данные у большинства больных ХП.

Основными причинами развития ХП признаны патология билиарного тракта и употребление алкоголя. Что же касается других факторов, то на их роль в возникновении заболевания существуют различные точки зрения. Патогенез панкреатита в конечном счете сводится к повреждению поджелудочной железы вследствие внутрипанкреатической активации собственных ферментов [3–4].

Наличие симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы является показанием для назначения ферментных препаратов.

В настоящее время существует три группы ферментных препаратов по их месту действия: 1) в состав которых входят только панкреатические ферменты; 2) содержащие, помимо того, пепсин, соляную кислоту, что позволяет компенсировать пищеварение не только в тонкой кишке, но и в желудке; 3) содержащие, кроме панкреатических ферментов и элементов желчи, кишечные ферменты [5].

Выбор препарата для лечения ХП с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы должен основываться на высокой гидролизующей способности его по отношению к пищевым

субстратам, резистентности к действию желудочного сока, отсутствию желчных кислот в составе препарата, ликвидации болевого и диспепсического синдромов. Способность препарата активизироваться только в щелочной среде — очень важное свойство, которое резко повышает эффективность ферментов. Однако у больных ХП значительно снижена продукция бикарбонатов, что приводит к нарушению защелачивания в двенадцатиперстной кишке. Перспективным следует считать использование протеолитических ферментов растительного происхождения, а главное — кислотоустойчивых видов липаз, которые образуются в слизистой оболочке языка и желудка у человека и некоторых животных, а также грибами *Aspergillus niger* и *Rhizopus arrhizus* [6].

Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке эффективности полиферментных препаратов Панкреаль Киршнера (Евромедекс, Франция) и Мезим Форте (Германия) у больных ХП.

Материал и методы. Было обследовано 26 больных (16 женщин и 10 мужчин) ХП, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении городской клинической больницы № 2 г. Харькова. Больные I группы (16 чел.) получали Панкреаль Киршнера (по 2 табл. 3 раза в день — 21 день), который является комплексным препаратом для заместительной терапии, содержащим натуральные ферменты животного, растительного, грибкового происхождения. Одна таблетка содержит 150 мг панкреатина, включающего 5500 ЕД липазы, 5300 ЕД амилазы, 300 ЕД протеазы, протеолитический фермент папаин, экстрагируемый из млечного сока зеленых плодов данного дерева (50 мг) и грибной целлюлозы (273 мг). Оболочка, покрывающая кишечнорастворимую таблетку Панкреаля Киршнера, обеспечивает устойчивость ее ферментов к действию желудочного сока.

Больным II группы (10 чел.) назначали Мезим Форте (по 2 драже 3 раза в день — 21 день), также являющийся комбинированным препаратом, одно драже которого содержит 140 мг панкреатина, включающего 3500 ЕД липазы, 4200 ЕД амилазы и 250 ЕД протеазы.

Больным проводили тщательное комплексное клинико-лабораторное обследование до и после лечения. Изучали характер и длительность болевого синдрома, наличие диспепсических явлений, изменений аппетита и массы тела. Дважды проводили копрологическое исследование, определяли вес фекальных масс, оценивали активность ами-

лазы в моче и крови, изучали содержание жирорастворимых витаминов в сыворотке крови. Кроме того, до начала лечения пациентам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерографию и фракционное исследование желудочного сока.

Показаниями к назначению полиферментных препаратов у всех больных служили клинические или лабораторные признаки панкреатической внешнесекреторной недостаточности (вздутие живота, частый жидкий или неоформленный стул, похудение, изменение копрограммы, указания о наличии метеоризма при УЗИ брюшной полости).

Результаты. До начала приема препаратов у всех больных отмечался болевой синдром различной степени выраженности: у 10 больных I группы и 6 больных II группы боли в животе были интенсивными, у всех пациентов наблюдалось вздутие живота, у 12 больных I группы и 6 больных II группы были поносы с частотой стула 3–4 раза в сутки, у 4 больных I группы и 4 больных II группы — до 2 раз в сутки. У 16 пациентов отмечалось снижение массы тела.

По данным копрологического исследования, креаторея вследствие волокон, сохранивших поперечную исчерченность, наблюдалась у 11 больных I группы и 7 больных II группы, вследствие волокон, потерявших поперечную исчерченность, у 12 больных I группы и 8 II группы; перевариваемая растительная клетчатка была обнаружена у 13 больных I группы и 8 больных II группы. Стеаторея была у всех больных: вследствие нейтрального жира у 13 больных I группы и 7 II группы, вследствие жирных кислот у 10 больных I группы и 5 II группы. Полифекалия наблюдалась у всех пациентов.

При исследовании органов брюшной полости у больных обнаружена картина диффузной гиперэхогенности поджелудочной железы разной степени. Активность амилазы в крови и моче была в пределах нормальных величин у всех больных ХП.

На фоне приема Панкреала Киршнера у всех больных исчезли интенсивные боли в животе, у 2 больных отмечались кратковременные, ноющие болевые ощущения. Восстановилась частота (1–2 раза в день) и консистенция стула у всех больных, исчез метеоризм. Из 11 больных, у которых до начала лечения наблюдалось снижение массы тела, после 3-недельного лечения вес увеличился в среднем на 3 кг у 7 больных, у 4 — стабилизировался.

Прием Панкреала Киршнера способствовал устранению креатореи, амилореи. Стеаторея вследствие нейтрального жира не была обнаружена ни у одного больного, вследствие мыл — обнаружена у 2 больных.

После лечения Мезимом Форте также наступило улучшение клинической картины заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Прием Мезима Форте сопровождался исчезновением интенсивных болей, у 3 больных они носили периодический, ноющий характер. Нормализация стула была выявлена у 8 больных, у 2 — сохранялся неустойчивый стул, у 3 — периодически наблюдался метеоризм. Масса тела повысилась у 5 больных. Улучшился кал. Креаторея вследствие мышечных волокон, сохранивших поперечную исчерченность, сохранилась у 2 пациентов, вследствие волокон, потерявших поперечную исчерченность, — у 2; у 3 больных выявлено повышенное содержание жирных кислот (табл. 1).

Таблица 1. Динамика клинических симптомов и лабораторных показателей у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения ферментными препаратами

Клинические симптомы и лабораторные показатели	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боли в животе				
интенсивные	10	-	6	-
умеренные	6	2	4	3
Вздутие живота	16	-	10	3
Частота стула, раз				
3-4	12	-	6	1
1-2	4	16	4	8
Полифекалия, >300 г/сут	13	2	10	2
Стеаторея	15	2	10	3
Креаторея	13	-	8	4
Амилорея	10	-	5	2

ХП с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы сопровождается нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, выполняющих антиоксидантную функцию в организме. Изучено содержание витаминов А, Е и их предшественников. Установлено, что при экзокринной недостаточности поджелудочной железы имеет место значительное снижение витамина Е — ($0,05 \pm 0,007$) мкмоль/мл, $p < 0,05$, витамина А — ($0,013 \pm 0,001$) мкмоль/мл, $p < 0,01$, α -токоферилхинона — ($0,15 \pm 0,05$) Д/мл, $p < 0,05$, окисленного токоферола — ($0,068 \pm 0,004$) мкмоль/мл, $p < 0,05$, каротина — ($0,018 \pm 0,001$) мкмоль/мл, $p < 0,025$ (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей жирорастворимых витаминов в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом на фоне лечения ферментными препаратами ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	
		I группа	II группа
ОТФ, мкмоль/мл	$0,068 \pm 0,004$	$0,014 \pm 0,05$	$0,098 \pm 0,002$
ТФХ, Д/мл	$0,15 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,01$	$0,275 \pm 0,020$
Витамин Е, мкмоль/мл	$0,05 \pm 0,007$	$0,681 \pm 0,003$	$0,061 \pm 0,001$
Витамин А, мкмоль/мл	$0,013 \pm 0,001$	$0,28 \pm 0,09$	$0,024 \pm 0,004$
Каротин, мкмоль/мл	$0,018 \pm 0,001$	$0,628 \pm 0,007$	$0,061 \pm 0,005$

В результате проведенного лечения Панкреалем Киршнера отмечено достоверное повышение содержания жирорастворимых витаминов в сыворотке крови: Е, А, α -токоферилхинона, окисленного токоферола, каротина ($p < 0,05$).

У больных II группы имела место тенденция к восстановлению уровня названных витаминов.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать Панкреаль Киршнера как эффективный препарат в лечении различных форм недостаточности поджелудочной железы и отвечающий требованиям физиологии пищеварения.

Отмечена высокая эффективность Панкреаля Киршнера по сравнению с Мезимом Форте.

Список литературы

1. Di Magno E.R. Pancreatic Enzymes in Health and Disease. Berlin, 1991: 1–10.
2. Lankisch P.G., Buchler M., Mossner J., Muller-Lissner S. A Primer of Pancreatitis. Berlin, 1997.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М., 1996. 515 с.
4. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит. Рус. мед. журн. 1996; 4(3): 156–160.
5. Шатихин А.И. Панцитрат — новая микротаблированная энтеросолюбильная форма панкреатина. Практикующий врач 1997; 10: 26.
6. Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Ферментные препараты при консервативном лечении хронического панкреатита. Тер. архив 1998; 10: 86–88.

СУЧАСНА ФЕРМЕНТНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Т.Д. Звягінцева

Викладено результати обстеження хворих на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози. Проведено порівняльну оцінку ефективності Панкреаля Киршнера і Мезима Форте. Встановлено виражений позитивний ефект Панкреаля Киршнера на клінічні, лабораторні показники панкреатичної зовнішньосекреторної недостатності і відновлення рівня жиророзчинних вітамінів у порівнянні з Мезимом Форте. З огляду на важливу роль панкреатичної секреції в травленні наявність симптомів зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози є показанням для вибірного призначення ферментних препаратів.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ферментні препарати, жиророзчинні вітаміни.

MODERN FERMENT THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS

T. Zvyagintseva

The article deals with results of the investigation conducted on patients of chronic pancreatitis with pancreas exocrine deficiency. A comparable evaluation was done to identify the effectiveness of Kirshner's Pancreal and Mezim Forte. Compared with Mezim Forte, Kirshner's Pancreal produced a remarkable positive effect on clinical, laboratory indices of pancreatic exocrine deficiency and restoration of the level of liposoluble vitamins. Taking into consideration the importance of pancreatic secretion for digestion, the presence of symptoms of pancreas exocrine deficiency is a ground for selective prescription of enzyme medications.

Key words: chronic pancreatitis, enzyme medications, liposoluble vitamins.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ВЫЗВАННЫХ НПВП

И.Л. Кляритская

*Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,
Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского*

У пациентов с пептической язвой на фоне длительной терапии НПВП проводили лечение контрольным или нуклеинатом натрия. Установлено, что синдром диспепсии и боли быстрее и чаще исчезают в группе, получавшей контролок, чем нуклеинат натрия. Частота рубцевания язв в обеих группах статистически не различалась, однако дуоденальные язвы чаще рубцевались в группе, получавшей контролок, а язвы желудка — в группе, получавшей нуклеинат натрия. Ремиссия поддерживалась в обеих группах с одинаковой частотой. Это позволяет рекомендовать препарат дрожжевой РНК в лечении пептических язв, вызванных длительным приемом НПВП.

Ключевые слова: дуоденальные и пептические язвы, лечение, контролок, нуклеинат натрия.

Длительная терапия НПВП в отличие от их кратковременного применения может привести к хроническому повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с образованием гастродуоденальных язв и последующими серьезными осложнениями (кровотечением и перфорацией), в некоторых случаях приводящими к смерти [1]. Нередко могут возникнуть бессимптомные повреждения слизистой, угрожающие жизни. Тяжелые поражения при наличии язвы встречаются с одинаковой частотой и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке [2]. По данным ряда авторов, геморагии, эрозии, язвы слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются у 50–75 % пациентов, длительно принимающих НПВП [3–5].

У любого пациента, принимающего НПВП, могут развиваться гастродуоденальные осложнения. Наличие жалоб со стороны ЖКТ не всегда позволяет говорить о развитии эрозивно-язвенных изменений слизистой. Примерно у 30–40 % больных, получающих длительную (более 6 недель) терапию НПВП, отмечаются симптомы диспепсии, которые не коррелируют с данными, полученными при эндоскопическом обследовании: до 40 % больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб, и, наоборот, до 50 % пациентов с диспепсией имеют нормальную слизистую оболочку [3, 6, 7].

Существует несколько факторов, которые увеличивают риск развития желудочных язв и их осложнений при назначении НПВП. К ним относятся: возраст старше 65 лет; язвенная болезнь в анамнезе; большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВП; сопутствующая терапия глюкокортикостероидами и антикоагулянтами; длительность приема НПВП (6 недель и более); наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП; имеющие II или III степень риска поражения слизистой оболочки желудка и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки; внутримышечное введение НПВП; принадлежность к женскому полу; курение; прием алкоголя; наличие НР [3].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности длительной поддерживающей терапии контролоком и нуклеинатом натрия в рубцевании язв желудка и двенадцатиперстной кишки и продолжительности ремиссии у пациентов, длительно принимающих терапию НПВП.

Известно, что у больных с язвенной болезнью (ЯБ), леченных нуклеинатом натрия в течение месяца, рубцевание язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке отмечалось на 35,3 %, а в желудке на 38,8 % чаще, чем у нелеченных [8]. Положительное влияние нуклеината натрия при лечении и противорецидивном применении у больных с ЯБ связано с положительным влиянием его на некоторые факторы «защиты», в частности на увеличение белка и углеводов в желудочном содержимом, а также на общие регуляторные системы, усиливающие регенераторную потенцию в организме в целом, — иммунную систему, нуклеиновый обмен. Препарат дрожжевой РНК — нуклеинат натрия ускоряет заживление экспериментальных гистаминовых язв в желудке, а предварительное его введение предупреждает их возникновение [8, 9].

Материал и методы. Под наблюдением находилось 43 пациента, большинство с ревматоидным артритом, остеоартрозом, длительно (более 6 недель) принимающие НПВП, у которых возникли язвы или эрозии (более 10) в желудке или двенадцатиперстной кишке или их сочетание. Наиболее часто применяли пироксикам, индометацин, диклофенак. Сопутствующая терапия — глюкокортикоиды (преднизолон в суточной дозе 10–15 мг или его эквивалент).

Гастродуоденальные поражения подтверждались с помощью эндоскопического исследования. Все пациенты подвергались обследованию на наличие НР-инфекции с помощью 13С-уреазного дыхательного теста.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (23 пациента) получала дополнительно ингибитор протонной помпы (ИПП) — контролок в дозе 40 мг два раза в день, 2-я группа — препарат дрожжевой РНК — нуклеинат натрия (НН) в суточной дозе 2,0 г в 4 приема в течение 4 недель. Через 4 недели пациенты обеих групп были переведены на поддерживающую терапию в течение всего срока наблюдения: пациенты 1-й группы получали контролок 40 мг 1 раз в день, 2-й — НН в суточной дозе 1,0 г в 2 приема. Наблюдение осуществляли в течение 6–12 мес. Пациентам, которые были НР — (+), назначали тройную терапию: контролок 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1 г 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем переводили на поддерживающую терапию: либо контролок, либо НН. Контроль за рубцеванием осуществ-

ляли через 8 недель от начала терапии, контроль за эрадикацией — через 4 недели после окончания лечения тройным режимом или после поддерживающей терапии ИПП.

Результаты и их обсуждение. У 16 (37 %) пациентов НР-инфекция сочеталась с приемом НПВП. Через 4 недели симптомы диспепсии уменьшились или исчезли у пациентов 1-й группы с 35 до 4 %, 2-й группы — с 25 до 10 %; болевой синдром значительно уменьшился в группе, получавшей контролок, в сравнении с группой, принимавшей НН: с 26 до 4 % и с 30 до 15 % соответственно.

Через 8 недель рубцевание язв и исчезновение эрозий наблюдалось у 74 % 1-й группы и 80 % 2-й группы, различия были недостоверны ($p > 0,05$). Среди пациентов с дуоденальными язвами из 1-й группы, получавшей контролок, частота рубцевания была значительно выше, чем среди пациентов группы, получавших НН: 89 % (8 чел. из 9) и 75 % (6 чел. из 8) соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с локализацией язвы в желудке или с двумя язвами как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке рубцевание отмечено у 64 % (9 чел. из 14) из 1-й группы и у 83 % (10 чел. из 12) из 2-й.

Ремиссия наблюдалась в течение 6 месяцев в 82 и 83 % случаев соответственно в 1-й и 2-й группе. Эрадикация НР-инфекции наблюдалась у 14 из 16 (88 %) пациентов. У всех пациентов, которые

стали НР — (-), язвы зарубцевались, и на протяжении срока наблюдения отмечена стойкая ремиссия.

Таким образом, контролок и нуклеинат натрия эффективны в лечении язв, вызванных длительным приемом НПВП. Контролок достоверно быстрее и в большем проценте случаев купировал симптомы диспепсии и болевой синдром в сравнении с НН. Рубцевание дуоденальных язв достоверно чаще имело место при назначении контролока в сравнении с НН, рубцевание язв желудка чаще наблюдалось в группе, получавшей НН. Ремиссия в течение периода наблюдения поддерживалась на одинаковом уровне в обеих группах.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат дрожжевой РНК — нуклеинат натрия в комплекс пациентам с язвенным поражением гастродуоденальной зоны вследствие длительного приема НПВП для лечения и с профилактической целью. Среди пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВП в 37 % случаев встречается сочетание с НР-инфекцией. У пациентов с пептическими язвами, вызванными приемом НПВП в сочетании с НР-инфекцией, необходимо проводить антихеликобактерную терапию с дальнейшей поддерживающей терапией ингибитором протонной помпы или нуклеинатом натрия на протяжении всего срока терапии НПВП.

Список литературы

1. Gracham D.Y., Smith J.L. Aspirin and the stomach. *Ann Intern. Med.* 1986; 104: 390–8.
2. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J., Yeomans N.D. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 727–34.
3. Гринько А.В., Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт. *Рус. мед. журн.* 1999; 2: 42–48.
4. Elliott S. L., Yeomans N. D., Buchanan R. R. C., Smallwood R. A. Efficacy of 12 months' misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers. A placebo-controlled trial. *Scand. J. Rheumatol.* 1994; 23: 171–6.
5. Cullen D., Bardhan K. D., Eisner M., Kogut D. G., Peacock R. A., Thomson J. M., Hawkey C. J. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 135–40.
6. Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S., Wingren P. E., Anker-Hansen O., Lundegardh G., Thorhallsson E., Unge P. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31: 753–8.
7. Andersson T., Bredberg E., Lagerstrom P. O., Naesdal J., Wilson I. Lack of drug interaction between three different non-steroidal anti-inflammatory drugs and omeprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 399–404.
8. Передерий В. Г. Эффективность рибонуклеиновой кислоты при язвенных поражениях гастродуоденальной зоны. Автореферат дис. ... докт. мед. наук, М., 1983. 37 с.
9. Передерий В. Г., Земсков А. М., Бычкова Н. Г., Земсков В. М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К.: Здоров'я, 1995. 211 с.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ВИКЛИКАНИХ НПЗП

І.Л. Клярітська

У пацієнтів з пептичною виразкою на фоні тривалої терапії НПЗП проводили лікування контролоком або нуклеїнатом натрію. Встановлено, що синдром диспепсії і болю швидше і частіше зникає в групі, яка отримувала контролок. Частота рубцювання виразок в обох групах статистично не розрізнялася, однак дуоденальні виразки частіше рубцювалися в групі, яка отримувала контролок, а виразки шлунку — в групі, яка отримувала нуклеїнат натрію. Ремісія підтримувалася в обох групах з однаковою частотою. Це дозволяє рекомендувати препарат дріжджевої РНК до лікування пептичних виразок, викликаних тривалим прийманням НПЗП.

Ключові слова: дуоденальні і пептичні виразки, лікування, контролок, нуклеїнат натрію.

ACTUALITY OF A PROBLEM OF TREATMENT BOTH PREVENTIVE MAINTENANCE OF A STOMACH AND DUODENUM LESIONS CAUSED BY NSAID

I. Klyaritskaya

At patients with peptic ulcer on a background of long therapy NSAID spent treatment by Controlock or Sodium nucleinat. In a findings of investigation set, that dyspepsia syndrome and the pains are faster and more often disappear in the group receiving Controlock. Frequency of cicatrization of ulcers in both groups statistically did not differ, however duodenal ulcers are more often cicatrized in the group receiving Controlock, and ulcer of a stomach — in group receiving Sodium nucleinat. Remission was sustained in both groups with identical frequency. It allows to recommend a drug yeast RNA in treatment of peptic ulcers caused by longitudinal reception NSAID.

Key words: duodenal and peptic ulcer, treatment, Controlock, Sodium nucleinat.

ВЛИЯНИЕ ГЕПАБЕНЕ НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

Закут Ваиль Рафик

Харьковский государственный медицинский университет

Сравнительная оценка эффективности лечения больных ХДЗП двумя способами: с применением карсила и гепабене, показала положительное влияние этих препаратов на течение заболевания с различной степенью выраженности. Применение гепабене, в отличие от карсила, у больных ХГ вызывает не только более выраженный лечебный эффект, сокращение сроков лечения и улучшение функционального состояния печени, но и способствует восстановлению состояния желчевыделения независимо от вида дисфункции желчного пузыря и сфинктеров гепатобилиарной системы, а также биохимических свойств желчи.

Ключевые слова: *хронический гепатит, желчевыделение, биохимические свойства желчи, карсил, гепабене.*

Важной проблемой в гепатологии является лечение больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП). Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили расширить представления об этиологии и патогенезе заболевания. Разработаны классификации заболеваний печени, определены диагностические критерии при них, намечены лечебные мероприятия при отдельных формах заболеваний печени [1–4]. Описано более тысячи препаратов, применяемых при заболеваниях печени [5]. Подробно представлены показания и схемы лечения с применением интерферонов при ХДЗП вирусного генеза, эффективность применения глюкокортикостероидов при аутоиммунных заболеваниях печени, отдельных иммуномодуляторов, антиоксидантов и гепатопротекторов при хронических гепатитах и циррозах печени [6–10]. Однако эффективность влияния гепатопротекторов на состояние желчевыделения и желчеобразования у больных ХДЗП освещена недостаточно. Отсутствуют сведения об изменении функции желчного пузыря и желчевыделительной системы, а также о состоянии биохимических свойств желчи у этих больных под влиянием проводимой терапии. Вопросы, связанные с применением корректирующей терапии у больных ХДЗП с учетом состояния желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени, определением показаний к применению препаратов, влияющих на эти показатели, а также эффективностью их применения, являются весьма актуальными.

Цель работы — обоснование применения гепабене в комплексном лечении больных хроническими гепатитами (ХГ), а также определение влияния препарата на состояние желчевыделения и биохимические свойства желчи у этих больных.

Материал и методы. В условиях гастроэнтерологического отделения Харьковской облклинбольницы обследовано 48 больных ХДЗП, из них 25 хроническим гепатитом умеренной активности (ХГУА); 23 хроническим гепатитом выраженной активности (ХГВА). Диагноз верифицировался на основании клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, морфологических, радиоизотопных и других инструментальных методов исследования. О состоянии желчевыделительной функции гепатобилиарной системы судили по результатам многофазового дуоденального зондирования. Состояние биохимических свойств желчи оценивали по результатам ис-

следования содержания билирубина, холестерина, суммы желчных кислот, липидного комплекса и показателей холатохолестеринового коэффициента в пузырной и печеночной желчи.

В зависимости от способа лечения каждая группа больных была разделена на две идентичные подгруппы. Больным первой подгруппы ХГУА и ХГВА лечение проводилось общепринятым способом и включало лечебное питание (стол № 5), поливитамины и гепатопротектор карсил перорально по 70 мг 3 раза в день до еды. Больным второй подгруппы ХГУА вместо карсила назначали гепабене по 1 таблетке 3 раза в день после еды и 1 таблетку на ночь, больным ХГВА назначали гепабене по 2 таблетки 3 раза в день после еды.

Все исследования проводились в динамике: в первые 3 дня при поступлении в клинику и через 3 недели после проведенного курса лечения.

Результаты. Под влиянием проводимой терапии у больных ХГУА в обеих подгруппах наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение клинических проявлений заболевания. У больных, принимавших карсил, улучшение наблюдалось на 8-й день, а исчезновение большинства клинических синдромов наступало на 12-й день лечения. У двух больных клинический эффект был слабо выраженным. У больных, принимавших гепабене, улучшение отмечалось на 5-й день, а исчезновение большинства синдромов — на 8-й день лечения.

При сравнении показателей желчевыделения после проведенного лечения отмечалось улучшение показателей многофазового дуоденального зондирования у больных обеих подгрупп, но с различной степенью выраженности (табл.1). У больных первой подгруппы ХГУА улучшение желчевыделения проявлялось сокращением продолжительности холедоховой фазы с уменьшением в этот период объема дуоденального содержимого, а также достоверным сокращением периода печеночной фазы. Со стороны других показателей отмечалась лишь тенденция к улучшению. У больных второй подгруппы установлено более выраженное восстановление внешнесекреторной функции гепатобилиарной системы, что проявлялось достоверным сокращением продолжительности I, II, III, IV и V фаз желчевыделения, восстановлением объема дуоденального содержимого в I и II фазах, а также в пузырной и печеночной фазах. Восстановление показателей продолжительности желчевыделения в

Таблица 1. Показатели многофазового дуоденального зондирования у больных ХГУА и ХГВА в динамике лечения ($M \pm m$)

Фаза	1-я подгруппа (n=14)				2-я подгруппа (n=14)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	t, мин	v, мл	t, мин	v, мл	t, мин	v, мл	t, мин	v, мл
Больные ХГУА								
I (холедоховая)	22,0±0,52	25,5±0,68	18,6±0,38*	20,8±0,42*	24,0±0,78	27,0±0,72	17,8±0,32*	18,8±0,46* **
II (закр. сф. Одди)	8,5±0,32	-	7,4±0,28	-	8,9±0,49	-	6,8±0,31*	-
III (откр. сф. Одди)	6,5±0,28	7,3±0,27	6,2±0,32	6,6±0,23	6,8±0,19	7,2±0,19	5,8±0,21*	6,3±0,11*
IV (пузырная)	33,1±0,42	73,5±2,55	31,4±0,38	63,5±1,65	32,4±1,48	72,0±1,75	28,0±0,45* **	52,6±1,95* **
V (печеночная)	17,8±0,53	24,5±0,54	13,8±0,57*	22,5±0,55	18,4±0,62	25,8±0,62	13,2±0,48*	21,3±0,56* **
Больные ХГВА								
I (холедоховая)	22,5±0,51	27,5±0,95	18,9±0,54*	22,4±0,85*	23,9±0,42	29,2±0,93	18,01±0,48*	19,6±0,94*
II (закр. сф. Одди)	8,5±0,31	-	7,6±0,34	-	9,1±0,28	-	7,2±0,32*	-
III (откр. сф. Одди)	6,8±0,28	6,9±0,31	6,5±0,32	6,7±0,24	7,3±0,24	7,1±0,28	6,0±0,26*	6,4±0,23
IV (пузырная)	35,0±0,86	73,0±2,15	32,4±0,44	68,5±2,25	37,0±0,93	75,0±2,18	28,5±0,42* **	55,4±2,12* **
V (печеночная)	22,8±0,75	28,8±1,35	18,2±0,42*	25,2±0,58	23,8±0,82	28,9±1,65	14,4±0,52* **	21,6±0,55* **

*Достоверно в подгруппе ($p < 0,05$); **достоверно между подгруппами ($p < 0,05$).

пузырную фазу и объема желчи в I, IV и V фазы было достоверно более выраженным у больных второй подгруппы при сравнении с показателями первой подгруппы.

Показатели биохимических свойств желчи в обеих подгруппах не претерпевали заметных изменений (табл. 2). У больных второй подгруппы наблюдалось достоверное повышение содержания липидного комплекса в обеих порциях желчи.

После проведенного лечения в обеих подгруппах больных ХГВА наблюдалось улучшение различной степени выраженности. У больных первой подгруппы улучшение общего состояния наблюдалось на 9-й день лечения, уменьшение клинических проявлений — на 14-й день. Однако к концу курса терапии у части больных (6 чел.) сохранялись отдельные симптомы. У больных второй подгруппы улучшение наблюдалось на 7-й день лечения, исчезно-

Таблица 2. Показатели биохимических свойств желчи у больных ХГУА и ХГВА в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Порция желчи	1-я подгруппа (n=12)		2-я подгруппа (n=11)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		Больные ХГУА			
Билирубин, мкмоль/л	В	590,0±11,5	590,0±11,5	578,0±14,5	615,0±12,5
	С	293,0±12,6	306,0±11,4	295,0±13,4	302,0±12,6
Холестерин, ммоль/л	В	3,95±0,21	3,93±0,29	3,87±0,35	3,91±0,35
	С	1,04±0,16	0,99±0,14	1,10±0,25	0,96±0,25
Желчн. кислоты, ммоль/л	В	5,36±0,17	5,25±0,29	5,45±0,19	5,19±0,27
	С	4,10±0,12	3,93±0,17	4,18±0,14	3,99±0,27
Холатахолестеринов. коэф.	В	1,35±0,13	1,33±0,17	1,44±0,15	1,33±0,21
	С	3,94±0,18	3,97±0,22	3,80±0,21	4,15±0,23
Липидный комплекс, г/л	В	8,06±0,32	8,88±0,28	8,15±0,34	9,92±0,26 *
	С	3,20±0,17	3,82±0,23	3,25±0,19	4,18±0,21 *
		Больные ХГВА			
Билирубин, мкмоль/л	В	538,0±13,7	565,0±12,3	543,0±11,2	588,0±10,7*
	С	257,0±11,6	276,0±12,4	264,0±11,2	282,0±11,2
Холестерин, ммоль/л	В	5,47±0,31	4,38±0,29	5,72±0,33	4,16±0,27*
	С	1,37±0,30	1,15±0,29	1,52±0,31	1,12±0,29
Желчн. кислоты, ммоль/л	В	5,97±0,15	5,28±0,25	6,04±0,14	5,23±0,14*
	С	4,56±0,13	4,51±0,23	4,72±0,12	4,21±0,11*
Холатахолестеринов. коэф.	В	1,10±0,12	1,20±0,13	1,06±0,12	1,26±0,13
	С	3,33±0,24	3,92±0,24	3,10±0,14	3,75±0,11*
Липидный комплекс, г/л	В	7,18±0,28	8,24±0,27	7,25±0,22	9,75±0,24 *,**
	С	2,58±0,28	3,72±0,22*	2,72±0,29	4,05±0,21 *

*Достоверно в одной подгруппе ($p < 0,05$); **достоверно между подгруппами ($p < 0,05$).

вание большинства диагностических критериев — на 10-й день, к концу лечения у трех больных сохранялись отдельные симптомы заболевания. Под влиянием карсила не наблюдалось заметного улучшения желчевыделительной функции гепатобилиарной системы у больных ХГВА первой подгруппы (табл. 1). Установлено лишь достоверное сокращение продолжительности выделения желчи и уменьшение объема дуоденального содержимого в холедоховую фазу. Применение гепабене у больных ХГВА второй подгруппы способствовало сокращению времени и уменьшению объема желчи во всех фазах желчевыделения. Скорость выделения пузырной желчи в среднем составляла 1,95 мл/мин, печеночной — 1,5 мл/мин. Показатели желчевыделения у больных этой подгруппы достоверно были более выраженными, чем у больных первой подгруппы.

Применение карсила и гепабене у больных ХГВА оказывало положительное влияние на биохимические свойства желчи, но в различной степени выраженности (табл. 2). У больных первой подгруппы наблюдалось лишь достоверное повышение содержания липидного комплекса в печеночной желчи. Со стороны других показателей отмечалась лишь тенденция к улучшению.

Применение гепабене у больных второй подгруппы способствовало заметному восстановлению биохимических свойств желчи с достоверным повышением содержания билирубина в печеночной желчи, снижением содержания холестерина и желчных кислот в обеих порциях желчи, повышением показателей холатохолестеринового коэффициента и содержания липидного комплекса в пузырной и печеночной порциях желчи.

Обсуждение. Результаты проведенных исследований подтверждают положительное влияние карсила, а также гепабене на течение ХДЗП и улуч-

шение отдельных функций печени у этих больных. Достоверно установлено положительное влияние гепабене на функциональное состояние желчного пузыря и желчевыделительной системы у больных ХГ. Применение карсила у больных ХГ способствует улучшению общего состояния больных, исчезновению клинических проявлений заболевания и восстановлению отдельных функций печени. Наряду с этим, карсил слабо влияет на состояние желчевыделения и биохимический состав желчи, вызывая лишь тенденцию к улучшению этих показателей.

Применение гепабене у больных ХГУА и ХГВА вызывало улучшение не только общего состояния больных в более короткие сроки, а также и более выраженное восстановление функционального состояния печени, способствовало улучшению показателей желчевыделения у этих больных, независимо от вида дисфункции желчного пузыря и сфинктеров гепатобилиарной системы, с восстановлением биохимических свойств желчи.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения гепабене в комплексном лечении больных хроническими гепатитами, протекающими с нарушением желчевыделительной и желчеобразовательной функции печени.

Выводы. Применение гепабене в комплексном лечении больных хроническими гепатитами вызывает положительный лечебный эффект, способствует улучшению функционального состояния печени, восстановлению процессов желчевыделения и биохимических свойств желчи.

В сравнении с карсилом применение гепабене у больных хроническими гепатитами умеренной и выраженной активности вызывает не только более выраженный лечебный эффект, но и способствует сокращению сроков лечения.

Список литературы

1. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1992. 270 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей; 3-е изд. М.: Медицина, 1998. 704 с.
3. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. К.: Блиц-инфо, 1999. 208 с.
4. Маянский Д.Н. О патогенетической диагностике хронического воспаления. Тер. архив 1992; 2: 3–7.
5. Компендиум 1999/2000 — лекарственные препараты; Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. К.: Морион, 1999. 1200 с.
6. Харченко Н.В. Лечение больных хроническим гепатитом. Сучасна гастроентерол. і гепатол. 2000; 2: 60–63.
7. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1994. 336 с.
8. Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие. Информ. бюлл., 1999; 2(6): 3–11.
9. Буеверов А.Д. Современная терапия хронических гепатитов. Рос. мед. журн. 1997; 5, 22: 1442–1445.
10. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов. М., 1999. 108 с.

ВПЛИВ ГЕПАБЕНЕ НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ ТА БІОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

Закут Вайль Рафік

Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на ХДЗП двома способами: із застосуванням карсилу і гепабене, показала позитивний вплив цих препаратів на перебіг захворювання у різній мірі. Використання гепабене при порівнянні з карсилом у хворих на ХГ викликає не тільки більш виражену лікувальну дію, скорочення строків лікування і поліпшення функціонального стану печінки, але й сприяє відновленню стану жовчовиділення незалежно від виду дисфункції жовчного міхура та сфінктерів гепатобіліарної системи, а також біохімічних властивостей жовчі.

Ключові слова: хронічний гепатит, жовчовиділення, біохімічні властивості жовчі, карсил, гепабене.

EFFECT OF HEPABENE ON STATE OF BILIARY EXCRETION AND BIOCHEMICAL PROPERTIES OF BILE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITES

Zakut Vail Rafic

In the course of comparative assessment of effectiveness of treatment of patients suffering from chronic diffusive hepatic diseases by two methods: application of Carsil, and Hepabene, there was found a positive effect of these preparations with different degree of manifestation on improvement of the disease course. Application of Hepabene unlike Carsil by patients with chronic hepatitis results not just in more marked remedial effect, reduction of treatment period and improvement of functional state of liver, but also facilitates recovery of state of biliary excretion despite types of dysfunction of gallbladder and sphincters of hepatobiliary system, as well as biochemical properties of bile.

Key words: chronic hepatitis, biliary excretion, biochemical properties of bile, Carsil, Hepabene.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ ПРИ ОБОСТРЕНИИ И РЕМИССИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЕГО СТАДИЯХ

Н.Г. Бойко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Обследовано 126 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в возрасте от 17 лет до 61 года. При ХОБ I ст. преобладали больные с давностью заболевания до 5 лет. Оценены показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на различных этапах развития ХОБ, а также клинические проявления заболевания. В результате проведенных фармакологических проб установлены различные типы бронхиальной обструкции (обратимый и необратимый) в зависимости от стадии и периода ХОБ. Установлена корреляция между тяжестью заболевания и изменениями показателей ФВД.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, функция внешнего дыхания, фармакологические пробы.

В последние годы отмечается рост заболеваемости хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [1–3]. Этому во многом способствует учащение эпидемий респираторных вирусных инфекций, распространенность табакокурения, усиливающиеся процессы урбанизации и экологический кризис. Количество больных ХОБ увеличивается во всем мире [4]. В связи с этим не ослабевает интерес к изучению клиники ХОБ [5–7].

Целью настоящей работы явилось изучение клиники заболевания и состояния функции внешнего дыхания у больных ХОБ при обострении и ремиссии на различных его стадиях.

Материал и методы. Обследовано 126 больных ХОБ в возрасте от 17 лет до 61 года, из них 85 мужчин и 41 женщина. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили 64 больных ХОБ I ст., вторую — 62 больных ХОБ II ст. Распределение больных в зависимости от длительности заболевания (менее или более 5 лет), периода (обострение или ремиссия) ХОБ представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от длительности заболевания и периода ХОБ

Длительность заболевания, лет	ХОБ I ст.		ХОБ II ст.	
	период обострения	период ремиссии	период обострения	период ремиссии
До 5	24	25	10	12
Более 5	8	7	19	21

У всех больных исследована функция внешнего дыхания на аппаратно-программном комплексе «Пульмоvent-3», а также выполнена фармакологическая проба [4, 5, 8, 9] с ипратропиумом бромидом (дозированный ингалятор «Атровент»): спирограммы регистрировались до и через 30 мин после ингаляции двух доз (40 мкг) ипратропиума бромида. Результат пробы оценивался по относительному приросту (в %) ОФВ₁. Больным ХОБ II ст. также проведена проба с фенотеролом (дозированный ингалятор «Беротек», ингаляция двух доз — 400 мкг препарата, учет результатов через 15 мин) и с беродуалом (в одной дозе препарата 20 мкг ипратропиума бромида и 50 мкг фенотерола, учет пробы через 30 мин после ингаляции двух доз беродуа-

ла). Расчет должных спирографических величин выполнен по формулам [10].

Результаты и их обсуждение. Клиническое состояние больных оценивали по следующим симптомам: сухой и влажный кашель, одышка в покое и при физической нагрузке, а также по наличию сухих и влажных хрипов. Данные о клиническом состоянии больных ХОБ I и II ст. в зависимости от периода заболевания представлены в табл. 2.

Таблица 2. Клиническое состояние больных ХОБ I и II ст. в зависимости от периода заболевания

Клинический симптом	ХОБ I ст.		ХОБ II ст.	
	период обострения (n=32)	период ремиссии (n=32)	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)
Сухой кашель	31	8	29	15
Влажный кашель	32	16	29	24
Одышка в покое	-	-	12	6
Одышка при физ. нагрузке	30	7	29	33
Сухие хрипы	32	5	29	14
Влажные хрипы	7	-	18	3

Результаты исследований функции внешнего дыхания у больных ХОБ I и II ст. приведены в табл. 3.

Результаты, полученные после проведения больным фармакологической пробы с ипратропиумом бромидом, приведены в табл. 4. Относительный прирост показателей ФВД после пробы показан в табл. 5.

При анализе полученных данных выявлено, что наиболее изменялся после пробы с ипратропиумом бромидом показатель ОФВ₁ у больных ХОБ I ст.: в период обострения — на 17,6 %, в период ремиссии — на 22,0 %, что свидетельствовало об обратимом характере обструкции. У больных ХОБ II ст. увеличение ОФВ₁ было заметно меньшим: в период обострения — только на 8,2 %, а в период ремиссии — на 10,5 %. Это свидетельствовало о том, что характер обструкции у больных ХОБ II ст. имел уже необратимый характер. Значительно менее выраженными были изменения индекса Тиффно. Показатель ЖЕЛ изменялся незначительно.

Таблиця 3. Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБ (M±m)

Показатель	ХОБ I ст.		ХОБ II ст.	
	период обострения (n=32)	период ремиссии (n=32)	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)
ЖЕЛ, % от должного	72,4±2,6	81,4±2,4**	55,8±3,4	62,4±3,6*
ОФВ ₁ , % от должного	71,3±2,8	80,6±3,8**	50,1±3,6	58,3±4,8*
Индекс Тиффно, %	66,1±3,2	77,5±4,2**	56,4±3,9	65,8±4,2*

*p<0,1; **p<0,01.

Таблиця 4. Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБ после фармакологической пробы с ипратропиумом бромидом (M±m)

Показатель	ХОБ I ст.		ХОБ II ст.	
	период обострения (n=32)	период ремиссии (n=32)	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)
ЖЕЛ, % от должного	75,6±3,4	84,7±2,4**	56,2±4,8	63,9±3,7*
ОФВ ₁ , % от должного	83,9±3,8	96,8±2,2**	54,3±4,4	64,4±2,4**
Индекс Тиффно, %	70,8±5,0	85,6±4,2**	59,7±4,2	71,9±2,8**

*p<0,1; **p<0,01.

Таблиця 5. Относительный прирост показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБ после фармакологической пробы с ипратропиумом бромидом (M±m), %

Показатель	ХОБ I ст.		ХОБ II ст.	
	период обострения (n=32)	период ремиссии (n=32)	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)
ЖЕЛ	4,4±0,6	3,3±0,2**	0,2±0,1	0,3±0,1
ОФВ ₁	17,6±1,9	22,0±2,0**	8,2±1,0	10,5±1,3*
Индекс Тиффно	7,1±0,6	10,4±0,9**	6,4±0,7	9,3±1,1**

*p<0,1; **p<0,01.

Таблиця 6. Показатели ФВД у больных ХОБ II ст. после проведения проб с фенотеролом (беротеком) и беродуалом (M±m)

Показатель	После пробы с фенотеролом (беротеком)		После пробы с беродуалом	
	период обострения (n=32)	период ремиссии (n=32)	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)
ЖЕЛ, % от должного	58,3±3,6	65,8±2,6**	59,9±4,8	65,3±4,5*
ОФВ ₁ , % от должного	55,8±4,2	65,5±5,2**	57,8±1,6	66,8±1,7**
Индекс Тиффно, %	61,4±3,8	72,3±2,7**	61,8±2,6	73,4±4,4**

*p<0,1; **p<0,01.

Таблиця 7. Относительный прирост показателей ФВД у больных ХОБ II ст. после проведения проб с фенотеролом (беротеком) и беродуалом (M±m), %

Показатель	После пробы с фенотеролом (беротеком)		После пробы с беродуалом	
	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)	период обострения (n=29)	период ремиссии (n=33)
ЖЕЛ	4,5±0,6	5,5±0,4	7,4±0,5**	8,0±0,7**
ОФВ ₁	11,2±1,3	12,4±0,9	14,0±1,2**	14,6±0,8**
Индекс Тиффно	9,0±0,8	9,8±1,0	9,8±0,7*	11,2±0,8*

*p<0,1; **p<0,01 (при сравнении беродуала с беротеком).

Больным ХОБ II ст. дополнительно проводились пробы с фенотеролом (беротеком) и беродуалом. Результаты этих проб приведены в табл. 6. Относительный прирост показателей ФВД представлен в табл. 7.

У больных ХОБ II ст. после проведения проб с фенотеролом (беротеком) и беродуалом более заметно возрос показатель ОФВ₁. Однако относительный прирост этого показателя не превысил 15 %, что говорило о необратимости обструкции бронхов. Относительный прирост индекса

Тиффно был заметно ниже. Показатель ЖЕЛ претерпел наименьшие изменения. Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеет ОФВ₁, изменение которого позволяет провести дифференциальную диагностику между ХОБ I и II ст. Следует отметить, что относительный прирост ОФВ₁ в период ремиссии был выше, чем в период обострения, как на I стадии ХОБ, так и на II. Выявлена корреляционная связь между тяжестью заболевания и изменениями показателей ФВД.

Выводы

1. ХОБ I ст. преобладает у больных с длительностью заболевания менее 5 лет, тогда как ХОБ II ст. — с длительностью более 5 лет.

2. В клинике заболевания при ХОБ I ст. наблюдалась одышка при физической нагрузке, редко при аускультации легких выслушивались влажные хрипы. У больных ХОБ II ст. наблюдалась одышка как в покое, так и при физической нагрузке, а при аускультации легких нередко встречались влажные хрипы.

3. Дифференциально-диагностическим критерием между ХОБ I и II ст. было возрастание показателя ОФВ₁ после пробы с ипратропиумом бромидом. У больных ХОБ I ст. этот показатель возрастал более чем на 15 %, а у больных ХОБ II ст. — менее чем на 15 %.

4. После проведения проб с фенотеролом показатель ОФВ₁ возрастал от (11,2±1,3) до (12,4±0,9) %, а после проведения пробы с беродуалом — от (14,0±1,2) до (14,6±0,8) % и также не превысил 15 %.

Список литературы

1. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень. Укр. пульмонолог. журн. 1997; 1: 5–9.
2. Фещенко Ю.І. Сучасні проблеми пульмонології. Укр. пульмонолог. журн. 1997; 2: 3–9.
3. Фещенко Ю.І., Яшина Л.А. Хронический обструктивный бронхит. Диагностика та лікування 1998; 3: 27–31.
4. Хронічний обструктивний бронхіт (методичні рекомендації); Під. ред Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, В.О. Юхимець та ін. К., 1998. 18 с.
5. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А. и др. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирометрических показателей. Л., 1986, 219 с.
6. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит. Тер. арх. 1997; 3: 5–9.
7. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS consensus statement. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.
8. American Thoracic Society (Medical Section of American Lung Association). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 152: S77–S210.
9. The aspectum of chronic obstructive disease of the airways, in Pulmonary Disease an Disorders, 2d ed., A.P. Fishman (ed.). N. Y., McGraw-Hill, 1987, Chap. 68.
10. Овчаренко С.І. Хронический обструктивный бронхит: клиника, диагностика, лечение. Клин. мед. 1997; 6: 53–57.

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ І РЕМІСІЇ НА РІЗНИХ ЙОГО СТАДІЯХ

М.Г. Бойко

Обстежено 126 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) у віці від 17 до 61 року. При ХОБ I ст. тривалість захворювання була переважно до 5 років. Оцінено показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) на різних етапах розвитку ХОБ, а також клінічні прояви захворювання. В результаті проведених фармакологічних проб встановлені різні типи бронхіальної обструкції (зворотний та незворотний) в залежності від стадії та періоду ХОБ. Встановлена кореляція між важкістю захворювання і змінами показників ФЗД.

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, функція зовнішнього дихання, фармакологічні проби.

CLINIC-FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF OUTWARD BREATH IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS DURING EXACERBATION AND REMISSION ON DIFFERENT ITS STAGES

N. Boyko

There were studied 126 patients with chronic obstructive bronchitis (COB), aged from 17 till 61. The major part of COB I stage patients were ill for 5 years. The markers of outward breath function (OBF) on the different stages of COB development and clinical features were examined. Different types of bronchial obstruction, which are depend on stage and period of COB, were found as a result of pharmacological tests. It was demonstrated a correlation between severity of disease and changings of OBF.

Key words: Chronic Obstructive Bronchitis, outward breath function, pharmacological tests.