

**Експериментальна  
і клінічна**

# **МЕДИЦИНА**



**2001 · №3**



ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# **Експериментальна і клінічна МЕДИЦИНА**



# **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

2001 №3

**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*  
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 № 6 від 21.06.01

Підписано до друку 30.08.01. Ум.друк. арк. 10,6. Ум.фарбо-відб. 10,85. Обл.-вид.арк. 14,5.  
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс. Тираж 500 прим. Замовл. *625/1876*  
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

### Теоретична і експериментальна медицина

<b>Н.А. Клименко, Г.Ю. Пышнов.</b> Модуляция воспаления биологически активными веществами тучных клеток и их антагонистами .....	6
<b>Н.И. Горбенко, В.В. Полторак, А.И. Гладких, О.В. Иванова.</b> Влияние фенсуцинала на развитие вторичной инсулинорезистентности у крыс со стрептозотоциновым диабетом .....	8
<b>В.Н. Швец, Н.П. Рудько, В.В. Давыдов, А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш, Т.В. Горбач.</b> Действие производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты на содержание катехоламинов в крови взрослых и старых крыс при стрессе .....	11
<b>А.И. Гоженко, В.П. Бабий, С.Г. Котюжинская, И.В. Николаевская.</b> Роль оксида азота в механизмах воспаления (обзор) .....	13
<b>Я.Е. Вікман, Є.Б. Радзішевська, Я.П. Сотніков, В.В. Романенко, Ю.І. Кокот, Я.К. Радзішевська, В.Г. Гордієнко.</b> Експертна система для діагностики дифузних уражень печінки .....	18
<b>И.Д. Сапегин.</b> Протекторное действие комбинации эфедрина, пикамилаона, тиотриазолина и этамзилата при нарушениях кровоснабжения и кислородного баланса мозга, вызванных действием общей вибрации в эксперименте .....	21
<b>В.В. Чикиткина, Т.В. Бомко, И.В. Кузнецова, О.С. Данькевич.</b> Влияние капсул «Прополтин» на функциональную активность желудочно-кишечного тракта .....	25
<b>Е.Г. Вередина.</b> Эффективность суммы флавоноидов ромашки аптечной при хроническом токсическом поражении печени четыреххлористым углеродом .....	28
<b>В.Д. Садчиков, К.А. Галахин, М.В. Садчикова, А.В. Маслов, А.Е. Олейник.</b> Морфогенез основных типов раннего рака желудка. (Сообщение 1) .....	32

### Терапія

<b>Л.А. Лапшина, Н.П. Дикий, Е.П. Медведева, Ю.В. Ляшко.</b> Гемодинамические маркеры прогрессирующего развития пограничной артериальной гипертензии по результатам двухлетнего наблюдения .....	35
<b>В.А. Чернышов.</b> Характеристика липидотранспортных систем у больных ишемической болезнью сердца с дислиппротеидемией .....	38
<b>А.В. Ягенский.</b> Сравнительная оценка диастолической функции левого желудочка при его дилатации у больных с дилатационной кардиомиопатией и недостаточностью аортального клапана .....	42
<b>Л.М. Самохина, Е.Н. Гольдрин.</b> Нетрипсиноподобная протеиназа химаза и $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ у больных гипертонической болезнью .....	46
<b>Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, Е.М. Власенко, Н.С. Кушнарченко.</b> Эднит в нефрологической практике .....	48
<b>Е. В. Луковская.</b> Содержание альдостерона и электролитов в плазме крови больных системной склеродермией .....	51
<b>О.А. Гончарова.</b> Половой диморфизм в повозрастной динамике частоты микроальбуминурии у больных сахарным диабетом I типа .....	53
<b>Н.Г. Бойко, Ю.А. Капустник, Д.Н. Бойко, Т.А. Хмиль.</b> Применение вермилата при терапии больных с хронической болезнью легких .....	55
<b>Г.Н. Солоденко, В.В. Дець, Л.С. Кравченко, А.Г. Солоденко.</b> Применение апитоксинотерапии в артрологии .....	58
<b>Л.Н. Дереча.</b> Перераспределение макроэлементов в органах и тканях при остром отравлении этанолом .....	61
<b>В.Л. Герасименко.</b> Современные аспекты проблемы лечения диффузного токсического зоба .....	63

<b>А.М. Дащук, В.А. Чипиженко, С.Г. Ткаченко.</b> Результати комплексного лікування хворих із застосуванням селективної інфузійної терапії гелофузином .....	65
<b>Э.Н. Солошенко, А.Е. Дунаева, Е.М. Мамотюк, Н.Е. Узленкова, Л.В. Батюк, А.К. Кондакова.</b> Морфометрическое состояние эритроцитов и функциональное состояние их мембран у больных лекарственной болезнью .....	67

### Педіатрія

<b>В.О. Кондратьев, Л.В. Ващенко.</b> Клінічна характеристика серцево-судинної системи у дітей з хронічним бронхітом .....	73
<b>О.В. Николаева.</b> Состояние кислотно-щелочного баланса при вегетативной дисфункции у детей с хроническими заболеваниями пищеварительной системы .....	76
<b>З.В. Єлосєва.</b> Діагностичне значення реологічних властивостей жовчі при вірусних гепатитах у дітей .....	79
<b>Н.В. Багацька.</b> Результати імуногенетичного аналізу у хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку .....	81

### Неврологія і психіатрія

<b>Е.Г. Дубенко.</b> Мигрень в структуре цефалгических синдромов .....	84
<b>І.Й.Сидорчук.</b> Стан системи імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми .....	88
<b>В.Н. Буряк.</b> Информативность метода коротколатентных слуховых вызванных потенциалов в оценке состояния биоэлектрической активности ствола мозга у подростков с вегетососудистой дисфункцией по гипотензивному типу .....	91
<b>О.О. Потапов.</b> Зміни у системі гемостазу при важкій черепно-мозковій травмі .....	95
<b>А.А. Виноградов.</b> Особенности моделирования острой стадии вазогенного отека-набухания головного мозга .....	98

### Хірургія

<b>В.В. Бойко, В.В. Макаров.</b> Віддалені результати лікування хворих на гострі виразки шлунка, ускладнені кровотечею .....	101
<b>Е.Д. Хворостов, А.И. Цивенко, С.А. Бычков, Ю.Б. Захарченко, И.А. Семенов.</b> Несоответствие патоморфологических изменений в стенке желчного пузыря клинической картине холецистолитиаза .....	102
<b>Г.О. Григорьян, А.К. Флорикян, Мухаммед Зухер Фаджер.</b> Пролежни как осложнение трансторакального дренирования плевральной полости по Бюлау .....	104
<b>В.А. Бондаренко, А.Н. Демченко, Е.М. Коренева.</b> Половая функция у мужчин, оперированных по поводу крипторхизма .....	107
<b>И.А. Туренко, И.А. Торяник.</b> Морфологические изменения лоханочно-мочеточниковых сегментов почек у больных с гидронефрозом .....	109

### Акушерство і гінекологія

<b>В.И. Грищенко, Н.И. Козуб, В.Н. Лоскутов.</b> Пути оптимизации лечения центральной формы синдрома поликистозных яичников .....	114
<b>О.В. Грищенко, О.А. Береснева, А.Ю. Железняков.</b> Методологические основы дифференциальной диагностики некоторых доброкачественных заболеваний органов малого таза у женщин .....	118
<b>Ю.С. Паращук, Н.В. Авраменко, С.А. Гриневич, О.А. Никифоров.</b> Оптимизация диагностики мужского фактора бесплодия .....	120
<b>М.К. Адейшвили-Сыромятникова.</b> Стереометрическая характеристика изменений яичников в пострадиационном периоде .....	124
<b>А.О. Клименко, М.А. Лизин, С.С. Стоцький, Л.В. Пахаренко.</b> Роль марганцю в етіопатогенезі затримки росту міометрія під час гестації .....	127
<b>А.С. Дудниченко, Т.П. Якімова, С.М. Карташов.</b> Особенности гормонального статуса женщин с наследственной предрасположенностью к раку яичников .....	129
<b>А.В. Чурилов.</b> Некоторые аспекты лечения осложненных форм гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки .....	131
<b>И.Ю. Кузьмина.</b> Плацентарные белки в оценке эффективности терапии у беременных с хронической гипоксией плода .....	133

55	<b>И.Н. Щербина.</b> Сравнительная характеристика морфологических изменений в тканях шейки матки при криовоздействии и высокотемпературной коагуляции ..... 136	136
57	<b>В.А. Заболотнов.</b> Коррекция внутриутробного состояния плода у беременных с бронхолегочной патологией ..... 138	138
	<b>С.В. Антіпова.</b> Використання тимогену і циклоферону для корекції імунних порушень у жінок з раком тіла матки ..... 140	140

### Офтальмологія

73	<b>И.А. Соболева, Н.М. Воронцова, Н.А. Гончарова.</b> Роль феномена Гайдингера и фото-стресс-теста в оценке функционального состояния макулярной области у пациентов с артериальной гипотензией ..... 144	144
76		
79	<b>О.В. Недзвецкая.</b> Магнитолазерная лимфотропная терапия при диабетической ретинопатии ..... 146	146

### Гігієна, екологія

31	<b>І.В. Сергета, Л.І. Григорчук, Абунада Абдельхай, В.М. Махнюк.</b> Индекс психофизиологической адаптации та перспективи його використання в ході проведення гігієнічних досліджень ..... 150	150
34	<b>В.М. Запорожан, Б.А. Насібуллін, А.І. Гоженко, Р.А. Шапранов, Є.Б. Насібулліна.</b> Возможные механизмы биологической дії геомагнітного поля (огляд літератури) ..... 153	153
38	<b>В.С. Соколовський, С.П. Пашолок, Л.О. Носкін, О.О. Кирилук, В.Й. Кресюн, Ю.І. Бажора.</b> Оцінка функціонального стану систем життєзабезпечення з використанням інтегральних коефіцієнтів ..... 156	156
31		
35	<b>В.М. Магальяс, В.І. Шестаков, В.К. Макогон, М.В. Магальяс, А.Е. Петрюк, М.П. Кауун.</b> Загальні закономірності нефротоксичності платини ..... 160	160
38		

### Питання методології

	<b>А.Я. Циганенко, М.В. Кривоносов, Ю.С. Паращук, М.П. Воронцов, В.О. Коробчанський.</b> Алгоритмізація дисертаційних досліджень як організаційно-методична основа наукової творчості в медико-біологічних науках ..... 163	163
11		
12	<b>Памяти учителя.</b> Профессор Владимир Иванович Шаповал ..... 166	166
14		
17		
19		
14		
18		
20		
24		
27		
29		
31		
33		

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

МОДУЛЯЦІЯ ВОСПАЛЕННЯ БІОЛОГІЧЕСКИ АКТИВНИМИ  
ВЕЩЕСТВАМИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ИХ АНТАГОНИСТАМИ

Н.А. Клименко, Г.Ю. Пышнов

*Харьковский государственный медицинский университет*

Показана принципиальная возможность использования определенных комплексов биологически активных веществ тучных клеток (или их агонистов) и их антагонистов в модуляции воспаления, направленной на повышение резистентности организма (при необычных по течению воспалительных процессах), и соответственно в противовоспалительной терапии.

**Ключевые слова:** воспаление, тучные клетки, противовоспалительная терапия.

Ранее нами показано модулирующее влияние тучных клеток (ТК) на инфильтративные и пролиферативные явления при воспалении, состоящее в угнетении аккумуляции в очаге и дегрануляции нейтрофилов и стимуляции накопления и функциональной активности моноцитов и фибробластов [1–3]. Установлено также, что эффект ТК на нейтрофилы связан преимущественно с гистамином и гепарином, на моноциты и фибробласты — с гистамином и серотонином; при этом гистамин влияет на нейтрофилы главным образом через  $H_2$ -рецепторы, на моноциты — через  $H_1$ -рецепторы, на фибробласты — через  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы [4, 5]. Показано также, что при воспалении, вызванном в отсутствие ТК, значительно снижается резистентность организма к флогогену, задерживается очищение очага от микроорганизмов [1, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования биологически активных веществ ТК (или их агонистов) и их антагонистов в модуляции воспаления, направленной на повышение резистентности организма.

**Методика исследования.** Опыты проведены на 52 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый инфекционный перитонит, воспроизводимый летальной и полублетальной дозами суточной культуры *E. coli*, выделенной от больного перитонитом, в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [7]. Выполнено три эксперимента, первых два — с использованием ЛД<sub>100</sub> *E. coli*, третий — ЛД<sub>50</sub> *E. coli*. В первом из них вводили  $H_2$ -антагонист циметидин в дозе 120 мкг за 30 мин до вызывания воспаления [8] и гепариннейтрализующий препарат протамина сульфат по 0,6 мг одновременно с воспалительным агентом и далее через каждые 30 мин еще 4 раза [9]. Учитывали время от воспроизведения перитонита до начала судорог. Во втором эксперименте производили аналогичные манипуляции, но животных забивали через 3 ч от начала воспаления. Исследовали количество лейкоцитов в брюшной полости и их жизнеспособность [10]. В третьем опыте циметидин и протамина сульфат применяли по указанной схеме и еще трижды через каждые 3 ч. Через 12 и 14 ч от начала воспаления вводили ком-

плекс, состоящий из 100 мкг гистамина, 10 мкг серотонина и 100 ЕД гепарина [6]. Учитывали выживаемость животных.

**Результаты и их обсуждение.** При перитоните, вызванном ЛД<sub>100</sub> *E. coli*, применение циметидина и протамина сульфата заметно отсрочивало гибель животных — начало гибели в опытной группе наблюдалось почти через 9 ч после воспроизведения перитонита против 3,5 ч в контроле, причем к этому времени уже погибли 50 % контрольных животных. Две крысы из опытной группы (всего включавшей 10) выжили (таблица). Через 3 ч от начала воспаления отмечено заметное усиление аккумуляции лейкоцитов в очаге до  $(7,6 \pm 1,1) \cdot 10^7$ ,  $p < 0,05$ , в контроле  $(3,1 \pm 0,48) \cdot 10^7$  и повышение их жизнеспособности до  $(87,8 \pm 0,83) \%$ ,  $p < 0,05$ , в контроле  $(75,7 \pm 2,43) \%$ .

*Продолжительность жизни крыс при остром инфекционном перитоните, вызванном ЛД<sub>100</sub> E. coli, в условиях применения циметидина и протамина сульфата, ч*

Номер животного	Контроль	Опыт
1	3,35	8,45
2	5,50	10,15
3	6,15	10,30
4	7,50	10,35
5	8,45	10,55
6	9,00	11,35
7	9,10	11,45
8	10,00	12,30
9	11,00	Нет гибели
10	12,00	Нет гибели

Дополнительное введение циметидина и протамина сульфата через 3, 6 и 9 ч и комплекса гистамин-серотонин-гепарин в указанных дозах через 12 и 14 ч после воспроизведения воспаления при перитоните, вызванном ЛД<sub>50</sub> *E. coli*, уменьшало летальность животных в 3 раза (60 % в контроле и 20 % в опыте) и повышало выживаемость в 2 раза (40 % в контроле и 80 % в опыте).

Таким образом, применение блокаторов  $H_2$ -рецепторов и гепарина в начальные сроки воспаления позволяет значительно отодвинуть срок гибели животных при перитоните, вызванном летальной дозой микроорганизмов. Как вытекает из предыдущих [1, 2] и данного исследований, механизм этого в определенной степени связан с некоторым восстановлением аккумуляции нейтрофилов и соответственно количества секретируемых лизосомальных ферментов, жизнеспособности лейкоцитов, предупреждением антиэкссудативного и связывающего нейтрофильные протеиназы эффектов гепарина. Известно, что при воспалении, вызванном летальными и сублетальными дозами микроорганизмов, защитная функция воспаления практически не реализуется, лейкоцитарная реакция выражена слабо, быстро развивается бактериемия, интоксикация, наступает гибель. Здесь целесообразны усилия, направленные на формирование очага воспаления, что в определенной степени достигается отменой контрольных механизмов при воспалении, связанных с  $H_2$ -рецепторами на нейтрофилах и эффектами гепарина. Положительный эффект от введения гистамина, серотонина и гепарина на выживаемость при воспалении, видимо, связан с восполнением дефицита этих веществ, возникающего

вследствие усиленной убыли ТК при действии сублетальных и летальных доз микроорганизмов, и, в частности, со стимуляцией (через  $H_1$ -рецепторы) моноцитов, ответственных за раневое очищение, привлечение и активацию фибробластов к их пролиферации, дифференцировке и синтетико-секреторной активности [11], и (через  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы) самих фибробластов [5].

Полученные результаты и данные литературы указывают на возможность использования биологически активных веществ ТК (или их агонистов) и их антагонистов в модуляции воспаления, направленной на повышение резистентности организма, и соответственно в противовоспалительной терапии, а именно при необычных по течению воспалительных процессах. Так, при вялотекущих затяжных воспалительных реакциях действенными могут быть комплексы, включающие  $H_1$ -агонисты,  $H_2$ -антагонисты и гепаринсвязывающие препараты, как способные усилить экссудацию, инфильтрацию и эффективную пролиферацию. Напротив, при бурном развитии воспаления эффект может быть достигнут с помощью  $H_1$ -антагонистов,  $H_2$ -агонистов и гепарина, обеспечивающих снижение интенсивности экссудации и эмиграции.

### Список литературы

1. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Абрамова Е.В. и др. Роль тучных клеток в реакциях системы крови при воспалении. Бюл. эксперим. биол. 1991; 112, 9: 305–307.
2. Клименко М.О., Пишнов Г.Ю. Роль тучних клітин в інфільтративних явищах при запаленні. Фізіол. журн. 1997; 43, 3-4: 33–39.
3. Клименко Н.А., Татарко С.В. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении. Бюл. эксперим. биол. 1995; 119, 3: 262–265.
4. Клименко Н.А., Пишнов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. Бюл. эксперим. биол. 1993; 115, 1: 29–30.
5. Клименко Н.А., Татарко С.В. Механизмы стимулирующего влияния тучных клеток на репаративные процессы при воспалении. Морфология 1997; 111, 2: 69–72.
6. Пишнов Г.Ю. Роль тучних клітин в інфільтративних явищах при запаленні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1993. 19 с.
7. Клименко Н.А. Взаимодействие тучных клеток с лейкоцитами в повышении проницаемости сосудов очага воспаления. Бюл. эксперим. биол. 1992; 113, 1: 28–30.
8. Hirasawa N., Ohuchi K., Watanabe M., Tsurufuji S. Role of endogenous histamine in postanaphylactic phase of allergic inflammation in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987; 241: 967–973.
9. Ульянов А.М., Шапиро В.В., Ляпина Л.А. Гипогликемическая активность комплекса инсулин-гепарин и условия ее проявления. Пат. физиол. 1989; 1: 54–57.
10. Иммунологические методы; Под ред. Г. Фримеля. Пер. с нем. М.: Медицина, 1987. 472 с.
11. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.

### МОДУЛЯЦІЯ ЗАПАЛЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ ТУЧНИХ КЛІТИН І ЇХ АНТАГОНІСТАМИ

*М.О. Клименко, Г.Ю. Пишнов*

Показана принципова можливість використання певних комплексів біологічно активних речовин тучних клітин (або їх агоністів) та їх антагоністів у модуляції запалення, направленої на підвищення резистентності організму (при незвичайних за перебігом запальних процесах), та відповідно у протизапальній терапії.

**Ключові слова:** запалення, тучні клітини, протизапальна терапія.

### MODULATION OF INFLAMMATION BY BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF MAST CELLS AND THEIR ANTAGONISTS

*N.A. Klimenko, G.Yu. Pyshnov*

A principal possibility to use the complexes of the mast cell-derived biologically active substances (or their agonists) and their antagonists for modulation of inflammation directed to an increase of resistance of the organism (in an unusual course of inflammation) and correspondingly for anti-inflammatory therapy is shown.

**Key words:** inflammation, mast cells, anti-inflammatory therapy.



## ВЛИЯНИЕ ФЕНСУКЦИНАЛА НА РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

*Н.И. Горбенко, В.В. Полторак, А.И. Гладких, О.В. Иванова*

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

Изучен эффект нового антиоксиданта фенсукцинала на развитие вторичной инсулинорезистентности у крыс с инсулинонезависимым сахарным диабетом. Относительную инсулиновую недостаточность воспроизводили внутривенным введением стрептозотоцина, которому предшествовала внутрибрюшинная инъекция никотинамида. Установлено, что пероральное применение фенсукцинала (25 мг/кг) в течение 4 недель уменьшает выраженность интолерантности к глюкозе, ослабляет степень «оксидативного стресса» и предупреждает развитие вторичной инсулинорезистентности у животных со стрептозотоциновым диабетом. Выявленный превентивный эффект фенсукцинала свидетельствует о перспективности его клинического использования с целью предупреждения или коррекции инсулинорезистентных состояний, в том числе сахарного диабета 2-го типа.  
**Ключевые слова:** фенсукцинал, антиоксидант, инсулинорезистентность, стрептозотоциновый диабет

Фенсукцинал ( $\beta$ -фенилэтиламин 2-оксисукциниловой кислоты) — новый низкотоксичный антиоксидант, который в настоящее время проходит клинические испытания в качестве препарата, ослабляющего прогрессирование диабетических микроангиопатий [1]. Ранее нами было показано, что профилактическое действие фенсукцинала состоит в защите панкреатических бета-клеток от цитотоксической агрессии стрептозотоцина и дитизона, что проявляется в отсутствии базальной гипергликемии, нарушенной толерантности к углеводам и изменений морфоструктуры островков Лангерганса [2, 3]. В последние годы возрастает число работ, подтверждающих существование тесной связи между «оксидативным стрессом» и ухудшением чувствительности периферических тканей к инсулину [4]. Авторы [5] предполагают, что свободные радикалы могут снижать действие инсулина посредством изменения физического состояния плазматических мембран клеток-мишеней путем увеличения концентрации внутриклеточного кальция и угнетения продукции окиси азота. Важная роль повышенного уровня свободных радикалов в этом патофизиологическом процессе подтверждается также улучшением инсулинзависимой глюкозной утилизации при проведении антиоксидантной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа [6]. Поскольку фенсукцинал обладает выраженными свойствами ловушки свободных радикалов [7], в настоящей работе изучали его влияние на развитие вторичной инсулинорезистентности у крыс с инсулинонезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД).

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 24 крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г. Относительную инсулиновую недостаточность (модель ИНЗСД) воспроизводили внутривенным введением стрептозотоцина (65 мг/кг массы тела), которому предшествовала внутрибрюшинная инъекция никотинамида (230 мг/кг массы тела) [8]. Фенсукцинал применяли перорально с помощью зонда в дозе 25 мг/кг массы тела в течение 4 недель после индукции диабета. Контрольная группа получала по аналогичной схеме плацебо. Характеристику глюкозного гомеостаза проводили по уровню

глюкемии (базальной, а также во время внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе — ВБТТГ). Забор крови для анализа осуществляли из хвостовой вены крыс после предварительного 4-часового голодания, а также спустя 30, 60 и 120 мин после введения глюкозы (3 г/кг). Уровень глюкозы в крови экспериментальных животных определяли глюкозооксидазным методом с применением анализатора «Эксан-Г» (Литва). Величину интегральной гликемии рассчитывали, суммируя показатели, полученные во всех исследуемых интервалах времени при проведении ВБТТГ [9]. Чувствительность к инсулину оценивали, вычисляя процент снижения базальной гликемии через 30 мин после внутрибрюшинного введения гормона (1 ЕД/кг массы тела) относительно исходного уровня [10]. Оксидативный статус оценивали по содержанию диеновых конъюгатов [11] и восстановленного глутатиона [12] в гомогенатах печени экспериментальных животных. Полученные результаты обработаны статистически с применением критерия Стьюдента [13].

**Результаты.** На 2-й день после индукции диабета у экспериментальных животных отмечалась умеренная базальная гипергликемия, которая сохранялась в течение 4 недель исследования независимо от применения фенсукцинала или плацебо (табл. 1). Относительная инсулиновая недостаточность в данном случае возникает вследствие того, что введение никотинамида за 15 мин до инъекции стрептозотоцина частично защищает бета-клетки от тотальной деструкции и резкого снижения запасов панкреатического инсулина, сохраняя 40 % от контрольного уровня. Выбранная модель характеризуется относительной недостаточностью секреции инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы и развитием вторичной инсулиновой резистентности начиная с 15-го дня после индукции диабета. Таким образом, воспроизводятся главные патогенетические признаки ИНЗСД у человека, а именно нарушение секреции и действия инсулина [14].

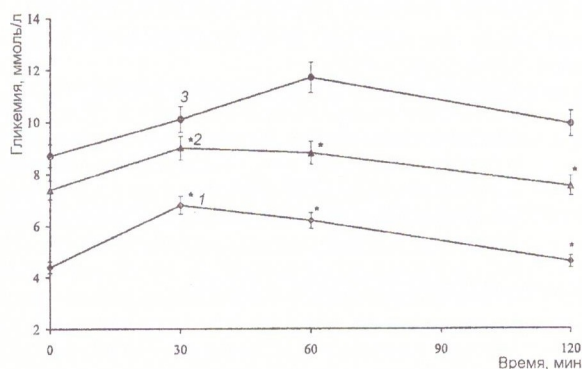
При проведении нагрузочного теста с глюкозой через месяц после введения стрептозотоцина у диабетических крыс контрольной группы наблюдали выраженное ухудшение толерантности к углеводам.

Таблица 1. Базальная гликемия у крыс после индукции инсулинонезависимого сахарного диабета, (X±Sx) ммоль/л

Группа животных	Время, суток		
	1	14	28
Интактный контроль	4,3±0,2*	4,2±0,2*	4,4±0,2*
Диабет + плацебо	8,6±0,8 <sup>#</sup>	8,5±0,3 <sup>#</sup>	8,7±0,6 <sup>#</sup>
Диабет + фенсукцинал	7,9±0,9 <sup>#</sup>	7,5±0,5 <sup>#</sup>	7,4±0,5 <sup>#</sup>

Примечания: 1. n=8 в каждой группе.  
2. p<0,05; <sup>#</sup> относительно группы интактного контроля; \* относительно группы диабет+плацебо.

Подтверждением этому служили более высокие показатели интегральной гликемии по сравнению с интактными животными (рисунок). В то же время у диабетических крыс, получавших фенсукцинал, был выявлен меньший подъем гликемических кривых при проведении ВБТГГ и установлены более низкие показатели интегральной гликемии по сравнению с диабетическими животными контрольной группы. Этот факт свидетельствует о тормозящем влиянии фенсукцинала на развитие интолерантности к глюкозе, индуцированной стрептозотоцином.



Динамика гликемии при проведении внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе у крыс с инсулиннезависимым сахарным диабетом, (X±Sx):

1 — интактный контроль (21,9±0,6); 2 — диабет+фенсукцинал (32,7±2,0); 3 — диабет+плацебо (41,6±2,7). \* p<0,05 относительно группы 3

При оценке чувствительности периферических тканей к действию инсулина выявлено почти двукратное снижение соответствующего коэффициента у диабетических животных, получавших плацебо, по сравнению с интактными животными (табл. 2). Установлено, что применение фенсукцинала предотвращает развитие вторичной инсулинорезистентности у крыс с относительной инсулиновой недостаточностью. Так, процент снижения гликемии после введения стандартной дозы инсулина у животных, леченных фенсукциналом, практически не отличался от аналогичного показателя в группе интактного контроля (табл. 2).

Учитывая важную роль «оксидативного стресса» в ухудшении чувствительности периферических тканей к действию инсулина, было проведено исследование интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы защиты у экспериментальных животных. Как видно из данных табл. 3, применение фенсукцинала в течение 4 недель существенно снижает уровень первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов в гомогенатах печени крыс по сравнению с диабетическими крысами контрольной группы. При оценке антиоксидантной системы также было выявлено достоверное повышение содержания восстановленного глутатиона в гомогенатах печени животных, получавших фенсукцинал, относительно контрольной диабетической группы (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о супрессивном эффекте фенсукцинала на выраженность «оксидативного стресса» у животных с ИНЗСД.

Таблица 2. Влияние фенсукцинала на чувствительность к инсулину у крыс с инсулинонезависимым сахарным диабетом при проведении инсулиновой пробы (X±Sx)

Группа животных	Гликемия, ммоль/л		Коэффициент чувствительности к инсулину, %
	базальный уровень	через 30 мин	
Интактный контроль	4,7±0,2 <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>	41,96±5,04 <sup>#</sup>
Диабет + плацебо	8,1±0,4*	6,6±0,3*	18,30±2,86*
Диабет + фенсукцинал	7,7±0,4*	4,6±0,3 <sup>#</sup>	40,26±3,90 <sup>#</sup>

Примечания см. под табл. 1.

Таблица 3. Влияние фенсукцинала на «оксидативный статус» крыс с инсулинонезависимым сахарным диабетом (X±Sx)

Группа животных	Содержание ДК, мкмоль/г ткани	Содержание восстановл. глутатиона, усл.ед.
Интактный контроль	61,5±8,2 <sup>#</sup>	36,0±3,4 <sup>#</sup>
Диабет + плацебо	92,7±6,8*	45,2±5,4*
Диабет + фенсукцинал	64,7±3,5 <sup>#</sup>	66,2±6,0 <sup>#</sup>

Примечания см. под табл. 1.

**Выводы**

1. Пероральное применение фенсукцинала ослабляет ухудшение толерантности к глюкозе, снижает выраженность «оксидативного стресса» и предупреждает развитие вторичной инсулинорезистентности у животных с относительной инсулиновой недостаточностью.

2. Выявленный превентивный эффект фенсукцинала свидетельствует о перспективности его клинического использования с целью предупреждения или коррекции инсулинорезистентных состояний, в том числе сахарного диабета 2-го типа.

**Список литературы**

1. Полторак В.В., Горбенко Н.І., Гладких О.І. та ін. Ренопротекторний ефект фенсукциналу у кролів з абсолютною інсуліновою недостатністю. Ендокринолог. 1999; 4, 2: 128–134.
2. Горбенко Н.І., Полторак В.В., Гладких О.І. та ін. Протективний ефект фенсукциналу щодо розвитку дитизонового діабету у кролів. Вісник фармації 2000; 21, 1: 44–46.
3. Gorbenko N., Poltorack V., Gladkih et al. Phensuccinal attenuates the development of multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Diabetol.* 1998; 41, Suppl.1: A232.
4. Paolisso G., Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? *Diabetol.* 1996; 3: 357.
5. Steinberg H.O., Brechtel G., Johnson A. et al. Insulin mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1172–1179.
6. Paolisso G., D'Amore A., Galzerano D. et al. Pharmacological doses of vitamin E and insulin action in elderly subjects. *Am. J. Clin.Nutr.* 1994; 59: 1291–1296.
7. Gorbenko N., Poltorack V., Gladkih et al. Novel antioxidant phensuccinal attenuates the development of dithizone-diabetes in rabbits. *Diabetol.* 1999; 42, Suppl.1: A233.
8. Masiello P., Broca C., Gross R. et al. Experimental NIDDM: Development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes* 1998; 47, 2: 224–29.
9. Coupland R., Davidson J., Lazarow A. An index of diabetes in the rats as determined by use of the glucose tolerance test. *Anat. Res.* 1956; 124: 394.
10. Akinmokin A., Selby P., Ramaiya K. et al. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp. *Diabet. Med.* 1992; 9: 432–437.
11. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов. Чехослов. мед. обзор 1970; 10, 1: 30–41.
12. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен): Уч. пособие. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 271 с.
13. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1978. 285 с.
14. Taonis M., Broca C., Masiello P. et al. Delayed occurrence of insulin resistance in a new experimental model of NIDDM. *Diabetol.* 1998; 41, Suppl. 1: A. 198.

**ВПЛИВ ФЕНСУКЦИНАЛУ НА РОЗВИТОК ВТОРИННОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ**

*Н.І. Горбенко, В.В. Полторак, О.І. Гладких, О.В. Іванова*

Досліджено ефект нового антиоксиданту фенсукциналу на розвиток вторинної інсулінорезистентності у щурів з інсулінонезалежним цукровим діабетом. Відносно інсулінову недостатність відтворювали внутрішньовенним введенням стрептозоточину, котрому передувала внутрішньочеревна ін'єкція нікотинаміду. Встановлено, що пероральне застосування фенсукциналу (25 мг/кг) протягом 4 тижнів зменшує виразність інтолерантності до глюкози, послаблює ступінь «оксидативного стресу» та запобігає розвитку вторинної інсулінорезистентності у щурів із стрептозоточинним діабетом. Виявлений превентивний ефект фенсукциналу свідчить про перспективність його клінічного застосування з метою попередження або корекції інсулінорезистентних станів, у тому числі цукрового діабету 2-го типу.

**Ключові слова:** фенсукцинал, антиоксидант, інсулінорезистентність, стрептозоточинний діабет.

**THE IMPACT OF PHENSUCCINAL ON THE SECONDARY INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT IN STREPTOZOTOCIN-DIABETIC RATS**

*N.I. Gorbenko, V.V. Poltorack, O.I. Gladkih, O.V. Ivanova*

The effect of novel antioxidant phensuccinal on the secondary insulin resistance development in rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus was studied. The relative insulin deficiency was induced by intravenous administration of streptozotocin after nicotinamide intraperitoneal injection. Phensuccinal administration (25 mg/kg per os for 4 weeks) was established to ameliorate glucose intolerance, to attenuate «oxidative stress» and to prevent the secondary insulin resistance development in streptozotocin-diabetic rats. Protective effect of phensuccinal may be beneficial in prevention and treatment of insulin resistance states including Type 2 diabetes.

**Key words:** phensuccinal, antioxidant, insulin resistance, streptozotocin-diabetes.

## ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТИОТРИАЗОЛИЛ-5-МЕРКАПТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В КРОВИ ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ

*В.Н. Швец, Н.П. Рудько, В.В. Давыдов, А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш, Т.В. Горбач\**

*Запорожский государственный медицинский университет  
\*Харьковский государственный медицинский университет*

В эксперименте на взрослых и старых крысах линии Вистар было изучено влияние морфолиниевой (румосол, препарат 1) и калиевой (препарат 2) соли на изменение концентрации адреналина и норадреналина в крови при иммобилизационном стрессе. Показано, что использованные производные 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты обладают способностью ограничивать накопление адреналина и норадреналина в крови крыс при стрессе. Проявление этого эффекта зависит от возраста животных. У взрослых крыс он возникает при введении препарата 1, у старых — препарата 2. Высказано предположение, что в основе влияния изученных препаратов на уровень катехоламинов в крови при стрессе может лежать их прямое воздействие на эндокринную функцию мозгового слоя надпочечников.

**Ключевые слова:** стресс, старение, адреналин, норадреналин, производные 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что стресс при некоторых условиях является причиной возникновения ряда внутренних заболеваний [1–3]. Важное значение в их лечении и профилактике отводится антистрессорной терапии, перспективным направлением которой представляется использование антиоксидантных средств [4, 5]. Несмотря на широкое применение антиоксидантов для защиты организма от повреждающего действия стресса, их влияние на состояние симпатoadреналовой системы изучено недостаточно. С учетом этого факта, а также существования возрастных особенностей в устойчивости организма к повреждающему действию стресса [6, 7] нами проведено изучение влияния новых синтетических антиоксидантов — производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты [8] на содержание катехоламинов в крови взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 50 крысах самцах линии Вистар двух возрастов: взрослых (10–12 мес.) и старых — (22–25 мес.). Обе группы животных были разделены на 4 подгруппы: 1-я — интактные, 2-я — подвергнутые иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 30 мин; 3 и 4-я — крысы, которым за 60 мин до иммобилизации внутривенно вводилась морфолиниевая соль 3-(4-пиридил)-1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты (румосол, препарат 1) или калиевая соль 3-(4-пиридил)-1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты (препарат 2) в дозе 5 мг на 100 г массы. Используемые препараты перед введением растворялись в изотоническом растворе натрия хлорида.

Эффективность воспроизведения стресса контролировали патоморфологически по изменению структуры надпочечников и тимуса, а также на основании измерения в крови концентрации глюкокортикоидных гормонов [9].

В сыворотке крови определяли концентрации адреналина и норадреналина [10]. До исследования пробы хранились в жидком азоте.

Полученные данные статистически обработали с использованием метода Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что иммобилизация взрослых и старых крыс сопровождалась увеличением концентрации адреналина в крови на 136 и 99 % соответственно по сравнению с его уровнем у интактных животных соответствующих возрастных групп. Содержание норадреналина при этом также возрастало. Однако у старых крыс оно увеличивалось на 143 %, а у взрослых только на 38 % по сравнению с исходной величиной (таблица). Обнаруженное повышение концентрации адреналина и норадреналина в крови отражало состояние возбуждения симпатoadреналовой системы у иммобилизованных животных. Причем у старых животных оно проявлялось большим увеличением концентрации норадреналина, а у взрослых — адреналина.

Профилактическое введение румосола (при последующей иммобилизации взрослых крыс) вызывало снижение выраженности гиперadreналинемии на 79 % по сравнению с ее величиной у животных, которым препарат не вводился. У старых крыс эффект от применения данного препарата был слабо выражен.

Влияние препарата 2 на концентрацию адреналина в крови у животных исследованных возрастных групп при стрессе было противоположным румосолу. Его предварительное введение существенно не влияло на концентрацию адреналина в крови взрослых иммобилизованных крыс. У старых животных при иммобилизационном стрессе препарат 2 снижал выраженность гиперadreналинемии на 36 % по сравнению с ее уровнем у крыс данной возрастной группы, которым этот препарат не вводился.

Аналогичным образом влияли на концентрацию норадреналина в крови иммобилизованных животных производные 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты (таблица). Однако при этом эффект румосола на стрессорное накопление норадреналина у взрослых крыс был выражен в значи-

Влияние производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты на концентрацию адреналина и норадреналина в крови взрослых и старых крыс при стрессе (M+t), нмоль/л

Возрастная группа	Концентрация в крови	Интактные	Стресс	Препарат 1 (румосол)	Препарат 2
Взрослые	Адреналин	1,68±0,19	3,98±0,45*	0,86±0,07***	3,32±0,32*
n		6	5	5	6
Старые		0,97±0,13**	1,83±0,12*	1,51±0,24	1,17±0,13***
n		6	12	5	5
Взрослые	Норадреналин	18,0±2,2	24,9±1,8*	13,3±0,7**	23,8±1,4
n		6	5	5	6
Старые		10,0±0,7*	24,3±1,4*	23,6±1,5*	9,5±0,6**
n		6	12	5	5

Примечание. p<0,05, \* достоверно по отношению к интактным животным; \*\* к взрослым интактным; \*\*\* к иммобилизованным.

тельно меньшей мере, чем на накопление адреналина. Действие препарата 2 у старых крыс, наоборот, в большей мере проявлялось по отношению к адреналину, чем к норадреналину.

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение о том, что оба использованных производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты обладают способностью уменьшать накопление адреналина и норадреналина в крови при стрессе у животных соответствующих возрастных групп. Реализация этого эффекта в значительной мере определяется возрастом животных. Важной особенностью фармакологического действия производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты представляется их способность больше влиять на концентрацию того катехоламина, уровень которого при стрессе увеличивается в большей мере.

В основе эффекта исследованных соединений на уровень катехоламинов в крови может лежать их прямое воздействие на эндокринную функцию мозгового слоя надпочечников. Данное свойство в

совокупности с выраженной антиоксидантной активностью, по всей вероятности, предопределяет защитное действие этих препаратов при стрессе.

Вместе с тем, тонкий механизм ограничивающего влияния производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты на стрессорное увеличение концентрации катехоламинов в крови остается неясным. Непонятны и причины их различной возрастной эффективности. Изучению этих вопросов будут посвящены наши дальнейшие исследования.

#### Выводы

1. Введение производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты способствует уменьшению накопления адреналина в крови крыс при стрессе.

2. Существуют возрастные особенности в реализации эффекта ограничения гиперкатехоламинемии при стрессе у крыс под влиянием производных 1,2,4-тиотриазолил-5-меркаптоуксусной кислоты.

#### Список литературы

1. Федоров Б.М. Эмоции и сердечная деятельность. М.: Медицина, 1977. 362 с.
2. Sime W.E., Buel J.C. Quantification of physiological response to emotional stress. J.Cardiovasc.Pulm. Techn. 1980; 8, 5: 27-41.
3. Косицкий Г.И., Михайлова С.Д., Семушкина Т.М., Горожанин С.Л. Центральные механизмы развития ишемических нарушений сердечного ритма. Кардиология 1987; 27, 5: 89-91.
4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Наука, 1984. 270 с.
5. Vendemiale G., Grattagliano I., Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease. Int.J.Clin.Lab.Res. 1999; 29, 2: 49-55.
6. Lakatta E.G. Age-related alteration in the cardiovascular response to adrenergic mediated stress. Fed.Proc. 1980; 39, 41: 314-317.
7. Docherty I.R. Cardiovascular responses in aging. Pharmacol. Rev. 1990; 42: 103-126.
8. Швец В.Н., Давыдов В.В. Особенности защитного действия антиоксидантов на сердце крыс разного возраста при стрессе. Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы: Матер. Всеукр. симп. с международ. участием. Запорожье, 1992: 64-67.
9. Панасенко А.И., Кечин И.Л., Давыдов В.В., Швец В.Н. Изучение антиоксидантных свойств морфолина 3-(4-пиридил) — 1,2,4-триазолил-5-тиоацетата (румосола) в эксперименте на крысах, подвергнутых иммобилизационному стрессу. Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики 1998; 1, 2: 91-93.
10. Atrac C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissues samples using a single column of strongly acid cation exchange resin. Acta Pharmacol. Toxicol. 1978; 42: 35-57.

#### ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІЇ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТІОТРИАЗОЛІЛ-5-МЕРКАПТООЦТОВОЇ КИСЛОТИ У ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ПІД ЧАС СТРЕСУ

В.М. Швець, Н.П. Рудько, В.В. Давидов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Т.В. Горбач

В експерименті на дорослих і старих щурах лінії Вістар було вивчено вплив морфолінієвої (румосол, препарат 1) і калієвої (препарат 2) солі на зміну концентрації адреналіну та норадреналіну в крові під час іммобілізаційного стресу. Виявлено, що використані похідні 1,2,4-тіотриазоліл-5-меркаптооцтєвої кислоти мають властивість обмежувати накопичення адреналіну та норадреналіну в крові щурів під час стресу. Вияв цього

ефекту залежить від віку тварин. У дорослих щурів він виникає при введенні румосолю, а у старих — під впливом препарату 2. Висловлюється припущення, що в основі впливу вивчених препаратів на рівень катехоламінів у крові під час стресу може лежати їх пряма дія на ендокринну функцію мозкового шару надниркових залоз.

**Ключові слова:** стрес, старіння, адреналін, норадреналін, похідні 1,2,4-тіотриазоліл-5-меркаптооцтової кислоти.

#### THE STUDY OF 1,2,4-THIOTRIAZOLYL-5-MERCAPTOACETIC ACID DERIVATIVES EFFECT TO ADULT AND OLD RATS DURING STRESS

V.N. Shvets, N.P. Rudko, V.V. Davydov, A.I. Panasenko, E.G. Knysh, T.V. Gorbach

The effect of morfolinic salt (Rumosol, drug 1) and potassium salt (drug 2) upon the content of adrenaline and noradrenaline in blood of adult and old Wistar rats during immobilization stress was studied. It was revealed that the used 1,2,4-thiotriazolyl-5-mercaptoacetic acid derivatives have the capacity for restriction of adrenaline and noradrenaline accumulation in blood of rats during stress. The manifestation of this effect depends upon the age of animals. In adult rats it's appears at Rumosol treatment and in old rats it results at drug 2 ones. Supposedly, the influence of the studied 1,2,4-thiotriazolyl-5-mercaptoacetic acid derivatives to the catecholamines level was accompanied by their direct action to the adrenal medulla.

**Key words:** stress, aging, adrenaline, noradrenaline, 1,2,4-thiotriazolyl-5-mercaptoacetic acid derivatives.

## РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР)

А.И. Гоженко, В.П. Бабий, С.Г. Котюжинская, И.В. Николаевская

Одесский государственный медицинский университет

Рассматривается роль оксида азота в механизмах развития воспаления. Дана характеристика NO как представителя нового класса универсальных биологических мессенджеров физиологических функций организма. Показано, что генерация NO влияет на течение воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** оксид азота, лейкоциты, молекулы адгезии, фибринолитическая система, фагоцитоз.

Воспаление относится к тем феноменам, дискуссии о которых медики и биологи ведут на протяжении многих столетий, но до сих пор не имеют единого представления о механизмах этого типового патологического процесса.

Взгляды на воспаление значительно изменились после появления данных о новых медиаторах воспаления.

Наше время ознаменовалось осознанием важной роли в человеческом организме эндогенного регулятора — оксида азота (NO), который, как оказалось, выполняет многообразные функции в развитии и течении воспаления, влияя на основные его стадии — альтерацию, экссудацию, эмиграцию лейкоцитов и пролиферацию [1, 2]. Наиболее влияет NO на изменения в микроциркуляторном русле, эмиграцию лейкоцитов через сосудистую стенку, систему гемостаза и фагоцитоз [3, 4].

Оксид азота является небольшим и структурно простым внутриклеточным мессенджером, обладает высокой диффузной активностью [5]. Клеточные мембраны не являются барьером для него, но при этом кровеносные сосуды ограничивают диффузию NO в ткани [6, 7]. В частности, ограниченная диффузия NO с супероксидами при формировании пероксинитритов — важный компонент бактерицидного действия макрофагов и нейтрофилов [8, 9].

Обладая высокой реакционной способностью, NO может как активировать цепные свободнорадикальные реакции, так и ингибировать их [10].

Эндогенно NO образуется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы (NOS). При этом, помимо NO, одновременно образуется неактивное соединение L-цитруллин, которое затем вновь рециклируется, пополняя внутриклеточные запасы аргинина. Одними из основных продуктов метаболизма NO являются ионы  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ . Ионы  $\text{NO}_2^-$

весьма активно превращаются в NO и  $\text{NO}_3^-$  в организме млекопитающих, при этом ионы  $\text{NO}_3^-$  в основном выводятся из организма [11, 12].

При дефиците кислорода (гипоксия или патологические процессы, протекающие на фоне гипоксии) роль NO-синтазного механизма снижается. При этом возможно восстановление не только ионов  $\text{NO}_2^-$  в NO, но и ионов  $\text{NO}_3^-$  в  $\text{NO}_2^-$ . Благодаря превращению NO в другие менее активные соединения увеличивается время существования NO, что позволяет ему, несмотря на короткий период полураспада, участвовать не только во внутри-, но и в межклеточной сигнализации [11].

Известны две изоформы NOS: конститутивная (ингредиентная), то есть присутствующая в клетках постоянно (с-NOS), и индуцируемая (i-NOS), обе являются продуктами различных генов.

Активность с-NOS, содержащейся в эндотелии, нервных клетках, тромбоцитах, в условиях физиологического покоя постоянна и весьма низка. Однако под влиянием ацетилхолина, АДФ, тромбина и других веществ, стимулирующих вход кальция в клетку, ее кальцийзависимая активность заметно повышается, что приводит к синтезу небольших количеств и выделению на короткое время NO, выполняющей через цГМФ в клетках-мишенях сугубо регуляторные («сигнальные») функции [13, 14]. Оксид азота стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к образованию цГМФ, вызывающего (через активацию протеинкиназ и последующие внутриклеточные реакции) соответствующие эффекты в клетках-мишенях. При этом показано влияние образующегося NO на активность NO-синтазы по механизму отрицательной обратной связи [11, 13].

Индукцируемая NOS — кальцийнезависимая; под влиянием иммуногенных и провоспалительных стимулов (эндотоксины, бактериальные липополи-

сахариды и др.) происходит экспрессия гена, ответственного за синтез i-NOS. При этом соответствующие клетки — макрофаги, нейтрофилы, моноциты и др. — продуцируют и выделяют на протяжении многих часов, иногда дней, NO в тысячу раз больше, чем при активации cNOS, а локальная концентрация NO может возрастать более чем в 100 раз. Образующийся NO подавляет активность гемсодержащих ферментов и вызывает, в конечном счете, гибель как проникающих в организм чужеродных клеток, так и клеток собственного организма [15–17].

В сосудистой стенке освобожденный эндотелиальными клетками NO регулирует сосудистый тонус (расслабление гладких мышц, снижение периферического сопротивления), что увеличивает кровоток и снижает системное артериальное давление (АД), повышает проницаемость сосудистой стенки.

Примечательно, что проницаемость и текучесть взаимосвязаны в поддержании сосудистого гомеостаза. NO также принимает активное участие в стабилизации реологических свойств крови, обусловленных молекулами клеточной адгезии. Снижение их экспрессии ведет к уменьшению агрегации тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов [3, 4, 18].

Изменения в микроциркуляторном русле кровообращения сопровождают любой патологический процесс. С точки зрения микроциркуляции особо следует отметить регуляцию NO процессов агрегации и адгезии тромбоцитов и нейтрофилов, ее взаимодействие с другими факторами, регулирующими эти процессы и тромбообразование в целом. Важно отметить, что в отличие от простаглицина — мощного антиагрегационного фактора, продуцируемого эндотелием, NO дает подобный эффект, синтезируясь не только в эндотелиальных клетках, но и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегационное действие тромбоксана  $A_2$ , осуществляя тем самым саморегуляцию тромбоцитами собственной функциональной активности [7, 19].

Противоречивы взгляды относительно влияния NO на изменение сосудистой проницаемости, вызванное провоспалительными медиаторами (гистамином, брадикинином, серотонином). Так, например, доказано, что гистамин связывается со специфическим рецептором и повышает уровень цГМФ, ведущего к увеличению проницаемости сосудов [20, 21], с другой стороны, все сосудистые эффекты медиаторов рассматриваются как NO-опосредованные.

Нами также установлено, что оксид азота участвует в регуляции гемостаза на его последней стадии, так как введение экзогенного донора NO — нитрита натрия — животным в экспериментах приводит к увеличению функциональной активности фибринолитической системы и коагуляционного звена гемостаза [3, 4].

Оксид азота активно участвует в эмиграции лейкоцитов, начиная с активного их движения под действием изменения внутритканевой среды, обусловленного повреждением. Как известно, процесс эмиграции лейкоцитов включает несколько этапов движения клеток — краевое стояние (маргинацию), прохождение через стенку сосуда (диапедез), движение в ткани.

Для осуществления маргинации необходимы два условия: активированное состояние лейкоцитов и повышение адгезивных свойств эндотелиальных клеток [1]. Пусковым механизмом начального этапа движения лейкоцитов является повреждение сосудистой стенки, клеток крови, ткани и образо-

вание медиаторов воспаления. В связи с этим активируются факторы свертывания крови, агрегация и адгезия тромбоцитов и происходит развитие сладж-феномена, в результате чего лейкоциты аккумулируются в плазматическом слое, что дает им возможность активно участвовать в процессе маргинации [1].

В настоящее время известно, что эмиграция лейкоцитов из кровеносного русла через стенку сосуда опосредуется лигандорецепторными взаимодействиями трех типов молекул адгезии: селектин — олигосахарид, интегрин — белок суперсемейства иммуноглобулинов и хемоаттрактант-хемоаттрактант рецептор [22]. Такая разновидность лигандорецепторных пар обеспечивает их способность стимулировать эмиграцию лейкоцитов конкретного вида. Такое явление характерно как для острого, так и для хронического воспаления [23]. При этом роль рецептора выполняет молекула клеточной адгезии одной клетки (МКА), например, лейкоцита, а роль лиганда — МКА другой клетки, например, эндотелия. Известно, что первым экспрессируется E-селектин для нейтрофилов, поэтому они первыми эмигрируют в очаг воспаления [24].

Оксид азота включается в регуляцию воспаления и, в частности, в эмиграцию лейкоцитов. Его участие зависит от типа и фазы воспаления, в которых он может проявлять про- и противовоспалительные свойства [25, 26]. Если на ранней стадии альтерации наблюдается ингибирование образования NO-радикалов вследствие повреждения эндотелия, что вызывает вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов, адгезию гранулоцитов к эндотелию и их миграцию в очаг повреждения, то на более поздней стадии под влиянием цитокинов и бактериальных липополисахаридов активируется i-NOS, активность которой в 100–1000 раз выше активности c-NOS, и количество NO возрастает во много раз, что обуславливает вазодилатацию, угнетение адгезии и эмиграции [2]. В то же время образующееся большое количество NO является важным механизмом вторичной альтерации.

Снижение NO также стимулирует тучные клетки при контакте с эндотелием к выбросу проадгезивных агентов, включая фактор активации тромбоцитов [27], активацию нейтрофилов и эндотелия сосудов и экспрессию P- и L-селектинов, а позже CD11 и CD18 интегринов [28] и ICAM-1 [29].

Известно, что начальные этапы развития воспаления опосредуются различными видами селективных. На следующем этапе экспрессируются интегрин и белки суперсемейства иммуноглобулинов.

Необходимо отметить, что L-селектин экспрессируется постоянно на поверхности всех видов лейкоцитов. E-селектин экспрессируется рано — через 20 мин после повреждения на поверхности эндотелиальных клеток, P-селектин синтезируется в эндотелиальных клетках постоянно и накапливается в гранулах, экспрессируется на ранней стадии воспаления в течение нескольких минут, именно эта молекула адгезии обеспечивает начальное замедление движения лейкоцитов [30].

Экспрессия молекул детерминируется различными провоспалительными агентами — цитокинами: ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухолей) [31], ИЛ-1 (интерлейкин-1), ИЛ-4 [32], другими медиаторами воспаления (лейкотриен  $B_4$ ), в том числе хемокинами (фактор хемотаксиса зоинофилов и нейтрофилов) [33], а также липополисахаридами [31].

Вторая фаза эмиграции лейкоцитов нуждается в устойчивой лейкоцито-эндотелиальной адгезии. Она опосредуется взаимодействием между интегринами активированных лейкоцитов и белками суперсемейства иммуноглобулинов эндотелия [24].

Значительное влияние на угнетение экспрессии молекул адгезии CD11/CD18 на поверхности полиморфно-ядерных лейкоцитов оказывают различные доноры NO (LEA 3162, LEA 3175 и SIN-1) [31]. Такое же действие оказывают аналоги цГМФ [34].

Дальнейшая эмиграция лейкоцитов связана с состоянием эндотелия.

Известно, что после адгезии к эндотелиальной мембране лейкоцит перемещается по ее поверхности к межэндотелиальной щели, которая значительно расширена из-за сокращения и округления клеток эндотелия. Морфологически при воспалении в эндотелии микрососудов первоначально обнаруживаются признаки повышенной активности в виде усиленного пиноцитоза, затем эндотелиальные клетки сокращаются, округляются, и эндотелиальные щели расширяются [35]. В дальнейшем эндотелиальные клетки деформируются, изменяется форма ядра от овальной до круглой, накапливается сократительный белок, и клетка становится способной к мышечному сокращению [1]. Наиболее частым механизмом повышения проницаемости эндотелия является сокращение эндотелиальных клеток, которое вызывается практически всеми медиаторами воспаления. Есть доказательства того, что образование таких щелей — результат активного сокращения (ретракции) эндотелиальных клеток, вызываемого такими медиаторами воспаления, как гистамин, брадикинин, воздействующими на специфические рецепторы поверхности эндотелия [35].

Возможен механизм прямого повреждения эндотелиальных клеток (ожоги, некоторые бактериальные инфекции), в результате чего происходит разъединение этих клеток. Кроме того, активированные лейкоциты, прикрепленные к эндотелию, могут вызвать повреждение эндотелия протеолитическими ферментами и активными радикалами кислорода, по-видимому, в том числе и NO, что способствует увеличению межэндотелиальных щелей [30].

Ретракция цитоскелета эндотелиальных клеток может происходить под влиянием эндогенных оксидантов — гипохлорита и хлорамина, и сопровождается повышением сосудистой проницаемости. Разрыв клеточных контактов между эндотелиоцитами облегчает эмиграцию лейкоцитов в очаг воспаления [36].

Поскольку NO синтезируется интактным эндотелием, при его повреждении происходит снижение активности с-NOS и уровня NO и, следовательно, развивается вазоконстрикция [2]. Разбухшие эндотелиоциты, в свою очередь, являются преградой для свободной диффузии NO в гладкие миоциты, которые регулируют сосудистый тонус, что также вызывает спазм сосудов [37]. Кроме того, снижение концентрации NO может быть обусловлено активацией эндотелиальной ксантиноксидазы при повреждении, образованием супероксиданиона ( $O_2^-$ ) и их совместным инактивирующим действием с образованием пероксинитрита:  $O_2^- + NO + H^+ \rightarrow ONOON$  [38].

Таким образом, ксантиноксидаза эндотелиальных клеток уменьшает количество NO через синтез  $O_2^-$ , что способствует адгезии нейтрофилов, агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. В дальнейшем накопление пероксинитрита приводит к ак-

тивации циклооксигеназы, ключевого фермента синтеза простагландинов, которые являются сильными медиаторами воспаления. Кроме того, пероксинитрит стимулирует проколлагеназу нейтрофилов человека (матричную металлопротеиназу-8), с которой связана деградация соединительной ткани в местах воспаления [39, 40].

На более поздней стадии воспалительного процесса под действием цитокинов (IL-1, ФНО- $\alpha$ ) и бактериальных липополисахаридов в макрофагах, гранулоцитах и эндотелиоцитах активируется индуцибельная NO-синтаза. Индукция NO-синтазы происходит в ответ не только на бактериальные стимулы и цитокины, но и на вирусы, в частности вирус гепатита, и простагландины. Впервые ген i-NOS человека клонирован из гепатоцитов, обработанных цитокинами IL-1, ФНО-2, интерфероном- $\gamma$ , синергично активирующих экспрессию гена i-NOS в печени, которые также индуцируются ядерным фактором NF-каппа B (NFkB) [41]. В таком случае высокий уровень генерации NO способствует вазодилатации, снижению адгезии и эмиграции лейкоцитов. Экспрессию i-NOS можно рассматривать как адаптивный ответ, обеспечивающий снижение степени повреждения при воспалении.

Кроме того, эндогенный NO способен подавлять NF-каппа B в активированном цитокинами эндотелии, а также понижать mRNA интерлейкина-8, способного усиливать активность нейтрофилов (привлечение нейтрофилов) [42]. Таким образом, увеличение синтеза NO в реакциях активации эндотелия снижает провоспалительные эффекты — как секрецию хемокинов, так и эмиграцию нейтрофилов.

Ингибиторы NOS в эндотелии, такие как L-NAME и L-DMA, способны оказывать провоспалительный эффект на функциональную активность клеток крови и эндотелий в виде усиления воспалительной реакции — адгезии и эмиграции лейкоцитов, агрегации тромбоцитов, дегрануляции тучных клеток, повышения проницаемости стенок венул с увеличением содержания альбуминов (30–50 %) в экссудате [43].

В развитии процесса эмиграции, как уже отмечалось, особо следует выделить изменения функциональных и структурных особенностей лейкоцитов, связанных с их активацией и локомоцией. В результате этих изменений клетка способна «чувствовать» градиент хемотаксического сигнала по всей длине поверхности еще до того, как начнется ее движение (локомоция) на этот сигнал [44]. При этом медиаторы воспаления могут прямо воздействовать на лейкоциты. Такая активация сопровождается образованием активных кислородных радикалов  $O_2^-$ , NO, OH и  $H_2O_2$  в результате метаболического взрыва. В то же время медиаторы могут активировать клетку таким образом, что ответ ее на последующие стимулы усиливается. Это явление получило название «примирование» [2].

Активация может происходить без развития фагоцитоза и быть обусловлена липополисахаридами и тейхоевыми кислотами грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также брадикинином, который часто образуется при бактериальных инфекциях [39].

В механизме активного перемещения лейкоцитов в направлении наибольшей концентрации хемоаттрактантов, кроме ЛПС и тейхоевых кислот, имеют большое значение N-формильные пептиды, выделяемые бактериями и пораженными митохон-



дриями. Нейтрофилы имеют рецепторы для этих веществ. Известны синтетические аналоги (N-формил-метионин-лейцил-фенилаланин) и цитохалазин В, которые в эксперименте привлекали и активировали нейтрофилы, а также усиливали экзоцитоз [45].

К числу наиболее сильных хемоаттрактантов относятся лейкотриен В<sub>4</sub>, супероксиданион (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Функция и структура нейтрофильных гранулоцитов существенно изменялись. Под плазмолеммой нейтрофилов имеется слой неполимеризованного актина, который полимеризовался при активации клетки указанными веществами. Слой актина становился тоньше, возникала сеть подмембранных микрофиламентов [46]. Такие нейтрофилы способны активно перемещаться в очаг воспаления. Известны дефекты полимеризации актина, имеющие наследственную основу, что приводит к нарушению локомоции и захвата нейтрофилами микроорганизмов [47].

Исследования антибактериальных свойств нейтрофилов с точки зрения NO-продукции показали, что у нейтрофилов процессы активации и фагоцитоза напрямую связаны с процессом образования NO. Так, нейтрофилы, как в нормальном, так и в активированном состоянии, способны продуцировать NO, фиксируемый в виде нитратов и нитритов (в отличие от макрофагов, выделяющих NO только при активации). Причем фагоциты выделяют NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> интенсивнее неактивированных нейтрофилов. Выход нитратов и в том, и в другом случаях, как правило, превышает уровень нитритов, а ин-

тенсивность выделения нитратов одним нейтрофилом, в основном, превосходит уровень образования нитритов [48]. Также было обнаружено, что в случае незавершенного фагоцитоза наблюдается отрицательная динамика образования нитритов и положительная — нитратов [49].

Исследования фагоцитарной активности нейтрофилов с использованием донатора NOS — нитроглицерина и ингибитора — N<sup>w</sup>-нитро-L-аргинина позволили выявить зависимость фагоцитарной активности от исходного уровня фагоцитоза. Так, при изначально достаточной фагоцитарной активности (завершенном фагоцитозе) нитроглицерин резко стимулировал образование NO и увеличивал фагоцитарное число, однако не оказывал влияния на переваривающую активность фагоцитов. Добавление нитроглицерина при изначально нарушенном фагоцитозе не только стимулировало выделение NO, но и способствовало восстановлению переваривающей способности фагоцитов. Фагоцитоз становился завершенным.

Обработка нейтрофилов ингибитором NOS умеренно подавляла как образование NO, так и фагоцитарную активность, независимо от исходного состояния фагоцитарного звена [50].

Следовательно, эндогенный оксид азота может рассматриваться как один из медиаторов воспаления, влияющий на основные механизмы его развития. В свою очередь, понимание роли NO в этих механизмах даст возможность более эффективно управлять воспалением, регулируя образование и эффекты NO на разных стадиях процесса.

#### Список литературы

1. Воспаление: Руководство для врачей; Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995: 43–95.
2. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении. Успехи соврем. биол. 1997; 117, 2: 155–168.
3. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Котюжинский А.И. и др. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови (обзор). Укр. мед. альманах 2000; 3, 1: 197–200.
4. Котюжинська С.Г., Котюжинський А.Л. Вплив оксиду азоту на фібринолітичну систему. Фізіол. журн. 2000; 46, 2: 8–9.
5. Хаютин В.М. Регуляция просвета артерий, определяемая чувствительностью эндотелия к скорости течения и вязкости крови. Вестник АМН СССР 1987; 6: 89–95.
6. Марков Х.Ф. О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота. Пат. физиол. и экспер. терапия 1996; 1: 34–39.
7. Kubes P. Nitric Oxide: A modulator of cell-cell interaction in the microcirculation. Molecular Biology Intelligence Unit. 1996. University of Calgary. 173 p.
8. Sakuma I., Stuehr D.J., Gross S.S. et al. Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1988; 85, 22: 8664–8667.
9. Schmidt H.H.W., Nau H., Wittfoht W. et al. Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. Eur. J. Pharmacol. 1988; 154, 2: 213–216.
10. Stamler J.S., Lohet E., Roddy M.A. et al. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activator forms. Science 1992; 258: 1898–1902.
11. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1998. 159 с.
12. Сорокин Д.Ю. Нитрификация в тканях млекопитающих. Успехи соврем. биол. 1991; 3, 2: 201–206.
13. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases. Arzheimittelforschung 1994; 44, 3A: 402–407.
14. Schulz R., Triggle C.R. Role of NO in vascular smooth muscle and cardiac muscle function. TIPS 1994; 15, 7: 255–259.
15. Меерсон Ф.З., Лапшин А.В., Мордвинцев П.И. и др. Увеличение генерации оксида азота в тканях животных при адаптации к кратковременным стрессовым воздействиям. Бюл. эксперим. биологии 1994; 3: 242–244.
16. Busse R., Mulsch A., Fleming I. et al. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. Circulation 1993; 87, 5: 18–25.
17. Vincent S.R. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. Progr. Neurobiol. 1994; 42: 129–160.
18. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов. Бюл. эксперим. биол. 1995; 3: 230–235.
19. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 1: 49–56.
20. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота (обзор). Биохимия 1998; 63, 7: 939–947.

21. Porsti I., Paakkari I. Nitric oxide-based possibilities for pharmacotherapy. *Ann. Med.* 1995; 27, 3: 407-420.
22. Butcher E. Leukocyte — endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991; 67: 1033-1036.
23. Springer T.A. Traction signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 306-314.
24. Campbell J.J., Hegrick J., Zlotnic A. et al. Chemokines and the arrest of lymphocytes rolling under flow condition. *Science* 1998; 279: 381-384.
25. Moilanen E., Whittle B.R.J., Moncada S. Nitric oxide a factor in inflammation. In Zallen J.L., Snydeman R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 3-rd ed Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 1999: 787-800.
26. Yrisham M.B., Jour'd'Heuil D., Wink D.A. Nitric oxide: Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implication in inflammation. *Amer. J. Physiol.* 1999; 276: 315-321.
27. Hickey M.J., Kubes P. Role of nitric oxide in regulation of leukocyte — endothelial cell interaction. *Exp. Physiol.* 1995; 282: 339-348.
28. Jordan J.E., Zhao, Visten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia — reperfusion injury. *Cardiov. Res.* 1999; 43, 4: 860-878.
29. Salas A., Panes J., Rosebloom C.L. et al. Differential effects of a nitric oxide donor on reperfusion induced microvascular dysfunction in diabetic and non-diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42, 11: 1350-1358.
30. Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. *Basic Pathology* (5-th edition). Bangalore Jndea: W.B. Saunders Company, 1992: 25-47.
31. Kosonen O., Kankaanranta H., Malo-Ranta U., Morlanen E. Nitric oxide — releasing compounds inhibit neutrophil adhesion to endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 382, 2: 111-117.
32. Adamec-Yuzik T., Creniawska-Mysic Y., Yuzic T. Bronchial asthma — a chronic inflammatory disorder. *Przedy Lek.* 1996; 53, 1: 12-19.
33. Ramaswamy K., He Y., Salafsky B. ICAM and i-NOS expression increased in the irradiated cercarial of schistosoma. *Exp. Parasitol.* 1997; 86, 2: 118-132.
34. Holm P., Kankaanranta H., Metsa-Ketela T., Moilanen E. Radical releasing properties of nitric oxide donor. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 117: 401-406.
35. Патологическая физиология. Под ред А.Д. Адо, М.А. Адо, В.Ч. Пацкого и др. М.: Триада-Х., 2000. 187 с.
36. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. *Арх. патол.* 1997; 59, 2: 3-7.
37. Harricon D.Y. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Basic Res. Cardiol.* 1994; 89, 1: 87-102.
38. Ткаченко М.Н. Оксид азота и сосудистая регуляция. *Клин. мед.* 1997; 3, 2: 241-254.
39. Маеда Х., Акоице Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке (обзор). *Биохимия* 1998; 63, 7: 1007-1019.
40. Антоняк Г.Л. Роль протеолитических ферментов в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. *Успехи соврем. биол.* 1999; 119, 5: 476-486.
41. Тейлор Б.С., Алорсон Л.Х., Биллиар Т.В. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функция (обзор). *Биохимия* 1998; 63, 7: 905-923.
42. Fowler A.A., Fisher B.J., Suceney L.B. et al. Nitric oxide regulates interleukin-8 gene expression in activated endothelium by inhibiting NF-kappa B binding to DNA: effects on endothelial function. *Biochem. Cell. Biol.* 1999; 77, 3: 201-208.
43. Kurose I., Uolf R., Yrisham M.B., Yranger D.N. Effects of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis on postcapillary venules. *Amer. J. Physiol.* 1995; 268, 6: 2224-31.
44. Ерюхин И.А., Белый В.А., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция. Л.: Наука, 1989: 40-65.
45. Van Uffelen B.E., Vander Lee J., de Koster B.M., Van Stevinick J., Elferink J.G. Sodium azide enhances neutrophil migration and exocytosis: involvement of nitric oxide, cyclus GMP and calcium. *Science* 1998; 63, 8: 645-657.
46. Хомерики С.П., Морозов И.А. Количественный анализ ультраструктуры полиморфно-ядерных нейтрофилов крови у больных ишемической болезнью сердца после сеанса внутривенной лазеротерапии. *Арх. патол.* 1998; 60, 6: 24-26.
47. Stossel T.P. The machinery of blood cell movements. *Blood.* 1994; 84, 2: 367-379.
48. Гоженко А.И., Николаевская И.В., Федорук А.С., Котюжинская С.Г., Гоженко Е.А. Образование нитритов и нитратов нейтрофилами человека в процессе фагоцитоза. *Вісн. морськ. мед.* 1998; 4: 91-92.
49. Ніколаєвська І.В. Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів за допомогою оцінки рівня NO-синтазної активності. *Тез. доп. підсумк. наук. конф. студентів і молодих вчених. Одеса, 1999: 139.*
50. Ніколаєвська І.В. Особливості впливу деяких донаторів й інгібіторів NO-синтази на фагоцитуючі нейтрофіли. *Тез. доп. підсумк. наук. конф. студентів і молодих вчених. Одеса, 2000: 165.*

#### РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ ЗАПАЛЕННЯ

*A.I. Gozhenko, V.P. Babiy, S.G. Kotjuzhinskaja, I.V. Nikolaevskaja*

Розглядається роль NO в механізмах розвитку запалення. Надана характеристика оксиду азоту як представника нового класу універсальних біологічних месенджерів фізіологічних функцій організму. Показано, що генерація NO впливає на перебіг запального процесу.

**Ключові слова:** оксид азоту, лейкоцити, молекули адгезії, фібринолітична система, фагоцитоз.

#### THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN MECHANISMS OF INFLAMMATION

*A.I. Gozhenko, V.P. Babiy, S.G. Kotjuzhinskaja, I.V. Nikolaevskaja*

This paper reviews an involvement of NO to mechanisms of development of inflammation. NO is characterized as a new biological messenger of physiological functions of the organism. It was shown, that NO generation influences on the course of inflammatory process.

**Key words:** nitric oxide, leukocyte, adhesion molecules, fibrinolytic system, phagocytosis.

## ЕКСПЕРТНА СИСТЕМА ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ДИФУЗНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ

**Я.Е. Вікман, Є.Б. Радзішевська\*, Я.П. Сотніков\*, В.В. Романенко\*,  
Ю.І. Кокот\*, Я.К. Радзішевська, В.Г. Гордієнко**

*Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, м. Харків  
\*Харківський державний медичний університет*

Розроблена експертна система діагностики захворювань печінки є результатом класифікації, яку було проведено у статистичному середовищі «STATISTICA-5.W». За допомогою дискримінантного аналізу із великого набору клінічних, лабораторних та інструментальних показників вилучено 10 найбільш інформативних з точки зору диференціації дифузних уражень печінки та побудовано класифікаційні функції.

**Ключові слова:** портальна гіпертензія, дифузні ураження печінки, експертна система, дискримінантний аналіз.

Діагностика портальної гіпертензії (ПГ) є однією з найскладніших проблем медицини. Останнім часом інтерес до неї значно зріс у зв'язку з новими перспективами, зумовленими істотним прогресом діагностики захворювань печінки. Радіологічні методи дослідження зайняли одне з головних місць у сучасній гепатології [1–7].

Одним із найважливіших аспектів даної проблеми є аналіз критеріїв променевої діагностики портальної гіпертензії.

Поняття «портальна гіпертензія» введено в медичну практику французькими клініцистами А.Н. Gilbert (1901) і М. Villaret (1906).

Механічна перешкода току портальної крові можлива в будь-якій ділянці портальної системи кровотоку: до печінки, на рівні внутрішньопечінкових розгалужень (внутрішньопечінкова блокада), на рівні позапечінкових стовбурів печінкових вен або надпечінкового сегмента нижньої порожнистої вени (надпечінкова блокада).

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 85 хворих із ПГ різного генезу, серед них 43 чоловіки і 42 жінки у віці від 31 до 73 років. Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, яке включало з'ясування скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивні дані фізикального дослідження (клінічні аналізи крові й сечі, біохімічні дослідження: визначення рівнів утримання в крові білірубину, протромбіну, АсТ, АлТ, білкових фракцій тощо).

Розроблена експертна система є результатом класифікації, проведеної за допомогою пакета статистичних програм «STATISTICA-5.W».

Як відомо, до задач класифікації належать такі, у яких необхідно розділити деякі об'єкти або явища на однорідні групи (класи) при наявності певної кількості ознак, що описують ці об'єкти [8–9]. Зокрема, це визначення належності об'єкта до однієї з груп, які задані навчальними вибірками, тобто задача дискримінантного аналізу. У нашому випадку задача має такий вигляд.

Є група пацієнтів з референтним діагнозом і сукупністю клінічних, лабораторних та інструментальних показників. Із усієї сукупності показників слід відібрати такі, що є найбільш інформативними з точки зору диференціювання діагнозу, так звані «дискримінантні змінні». Класифікуючою змінною в цьому випадку є нозологія (діагноз).

Нами вивчалася група хворих із дифузними ураженнями печінки: цироз печінки у фазі компенсації (ЦК), цироз печінки у фазі декомпенсації (ЦДК), хронічний персистуючий гепатит (ХГ), гепатити (Г), пухлинне ураження печінки (М)\*. Вибірка складалася з 85 пацієнтів із загальною кількістю показників 32.

У дискримінантному аналізі розрізняють дві задачі: інтерпретації та класифікації. Задача інтерпретації — визначення кількості та значущості канонічних дискримінантних функцій та їх значень для пояснювання різниць між класами (у нашому випадку — між різними діагнозами). Канонічні дискримінантні функції являють собою деяку лінійну комбінацію дискримінантних змінних (тобто показників).

Задача класифікації полягає у визначенні класу, до якого належить об'єкт, тобто на підставі навчальної вибірки розроблюється класифікаційне правило, за яким надалі кожний новий об'єкт відноситься до того або іншого класу.

Оскільки задача інтерпретації є первинною та найбільш трудомісткою, наведемо її основні етапи:

- вибір дискримінантних змінних;
- побудова набору дискримінантних канонічних функцій як лінійної комбінації дискримінантних змінних;
- побудова класифікаційних функцій на підставі дискримінантних.

**Результати та їх обговорення.** За результатами виконаної роботи запропоновано 10 дискримінуючих ознак: скарги на слабкість, скарги на біль у животі, тривалість вживання алкоголю, швидкість осідання еритроцитів, активність АлТ, концентрація фібриногену, альбумін-глобуліновий коефіцієнт, структура печінки, отвір воротної вени та тип кровотоку. Значення  $\lambda$ -Уілкса (0,0028) свідчить про високий ступінь загальної дискримінації. З протоколу змінних моделі вочевидь виходить, що кожна з 10 дискримінантних змінних статистично вірогідно дискримінує класи між собою (табл. 1).

На підставі наявних даних побудовано 4 канонічні дискримінантні функції (табл. 2). Три перші з них мають дуже високий коефіцієнт канонічної кореляції, що характеризує ступінь залежності між дискримінантними функціями та класами (діагнозами).

Аналіз стандартизованих коефіцієнтів канонічних функцій показав, що найбільш вагомий

\*Такі скорочення надалі використовуються у протоколах ПЕОМ.

Таблиця 1. Змінні в моделі

Показник	$\lambda$ -Wilks	$\lambda$ -partial	F-remove (4,71)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Z_SLABOS	0,038363	0,739914	6,239278	0,000232	0,668037	0,331963
Z_ZIVOT	0,041113	0,690408	7,959422	2,33E-05	0,874448	0,125552
ALCOHOL	0,037944	0,748074	5,977609	0,000333	0,757753	0,242247
COE	0,050605	0,560912	13,89492	2,02E-08	0,569711	0,430289
AKT_ALT	0,06126	0,463354	20,55767	2,77E-11	0,602776	0,397224
KONFIBR	0,03916	0,724855	6,737656	0,000118	0,622512	0,377488
AGCOEF	0,030773	0,922408	1,493103	0,213465	0,728493	0,271507
PECHEN_S	0,049377	0,574862	13,12699	4,69E-08	0,727357	0,272643
VOR_VENA	0,038729	0,732922	6,468124	0,00017	0,59628	0,40372
KROV_TYP	0,036333	0,781257	4,969799	0,001371	0,658703	0,341297

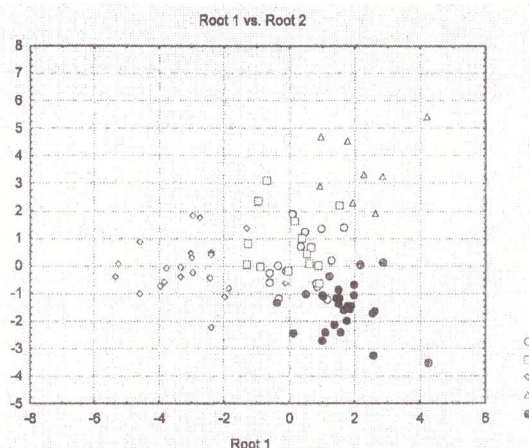
Таблиця 2. Канонічні корні

Roots	Eigen-Value	Canonial R	$\lambda$ -Wilks	Chi-Sqr.	Df	p-level
0 (Root 1)	3,996136	0,894341	0,028385	272,4848	40	0
1 (Root 2)	2,154961	0,826462	0,141815	149,422	27	7,38E-19
2 (Root 3)	0,833467	0,674229	0,447422	61,52532	16	2,94E-07
3 (Root 4)	0,219016	0,42387	0,820334	15,15037	7	0,034149

вклад у формування першої канонічної дискримінантної функції вносять суб'єктивні скарги (біль у животі, слабкість), тип кровотоку та структура печінки; другої канонічної дискримінантної функції — активність АлТ, структура печінки, концентрація фібриногену, отвір воротної вени, ШОЕ, третьої — активність АлТ, четвертої — зловживання алкоголем. Найвагомий внесок у формування перших двох дискримінантних функцій вносять результати УЗД-досліджень, суб'єктивні скарги, показники клінічного та біохімічного аналізу крові та коагулограми.

Матриця факторної структури (табл. 3), значення елементів якої відображають кореляції між змінними моделі та канонічними функціями, дозволяє зробити висновки, що перша та третя канонічні функції характеризують порушення порталного кровотоку, друга — зміну структури печінки.

В інтерпретації дискримінантних функцій допомагає також графік (рисунок), де за вісь 0x править перша дискримінантна функція, а за вісь 0y — друга. Схоже, що перша канонічна функція дискримінує декомпенсований цироз і метастази від усіх інших, друга — гострий гепатит і метастази. Цей висновок



Графік парної залежності канонічних функцій

підтверджують також результати апостеріорної класифікації, тобто класифікації тих самих хворих, на підставі яких було розроблено класифікаційне правило (табл. 4). Ми начебто відкидаємо факт наявності референтного діагнозу і класифікуємо хворих

Таблиця 3. Матриця факторної структури

Показник	Root 1	Root 2	Root 3	Root 4
Z_SLABOS	0,247971	0,082873	-0,11411	-0,56345
Z_ZIVOT	0,41193	-0,00519	-0,22054	-0,1151
ALCOHOL	0,287778	-0,15819	0,141578	0,365668
COE	-0,04763	0,321568	-0,49962	-0,01733
AKT_ALT	-0,16057	-0,39023	-0,50387	-0,41828
KONFIBR	0,0076	-0,03135	0,204636	-0,46167
AGCOEF	-0,2499	0,071028	0,421017	0,122693
PECHEN_S	0,128419	0,405054	-0,32885	0,263696
VOR_VENA	0,334462	0,00412	-0,0928	0,017502
KROV_TYP	-0,4029	-0,10752	0,414353	-0,06124

Таблиця 4. Результати апостеріорної класифікації

Захворювання	Percent correct	ХГ, p=0,16471	ЦК, p=0,16471	ЦДК, p=0,25882	Г, p=0,09412	М, p=0,31765
ХГ	71,42857	10	2	0	0	2
ЦК	85,71429	1	12	0	0	1
ЦДК	95,45454	1	0	21	0	0
Г	100	0	0	0	8	0
М	100	0	0	0	0	27
Total	91,76471	12	14	21	8	30

за нашим алгоритмом. Результати такої апостеріорної класифікації дають 100%-ве розпізнавання метастатичних уражень і гепатиту. Декомпенсований цироз диференційовано на 96 %, компенсований — на 86 %, хронічний гепатит — на 71 %. Низький відсоток диференціації хронічного гепатиту пов'язаний з тим, що кілька випадків останнього помилково віднесено до компенсованого цирозу. Цей факт є цілком природним, бо ці обидві нозології є стадіями одного процесу. Загальний відсоток правильної класифікації становить 91,7.

Нарешті, останнім етапом дискримінантного аналізу є побудова на підставі дискримінантних

му іншому пацієнтові) слід знайти значення кожної класифікаційної функції. Випадок належить до тієї групи, для якої класифікаційна функція є максимальною.

#### Висновки

Наявність на сучасному ринку програмного забезпечення потужних пакетів для статистичної обробки інформації дозволяє використовувати багатомірний статистичний аналіз медичної інформації. За допомогою дискримінантного аналізу відібрано найінформативніші з точки зору диференціальної діагностики показники та побудовано класифікаційні

Таблиця 5. Класифікаційні функції

Показник	ХГ, p=0,16471	ЦК, p=0,16471	ЦДК, p=0,25882	Г, p=0,09412	М, p=0,31765
Z_SLABOS	4,411558	1,498395	6,013113	-2,89751	1,730675
Z_ZIVOT	0,976542	0,937344	9,194355	-0,94028	-1,07827
ALCOHOL	0,640445	1,010468	0,948985	0,758157	0,399129
COE	0,045678	0,023442	-0,14089	0,102618	0,346456
AKT_ALT	0,691194	0,959554	0,567711	4,220944	0,668333
KONFIBR	0,399653	0,060324	0,164162	-0,59646	0,343349
AGCOEF	16,17826	15,45962	12,29564	12,1722	16,13679
PECHEN_S	-0,11266	-1,36282	4,55067	-7,86328	5,111393
VOR_VENA	2,999965	3,34944	3,402638	3,646759	2,224222
KROV_TYP	4,659863	4,434574	0,840315	6,451154	4,446517
Constant	-35,62	-36,3581	-41,2925	-40,584	-32,1171

функцій класифікаційного правила (табл. 5). Для кожної нозології формується своя власна класифікаційна функція. Для класифікації будь-якого випадку (тобто для встановлення діагнозу будь-яко-

функції для диференціації дифузних уражень печінки: цирозу печінки у фазі компенсації, цирозу печінки у фазі декомпенсації, хронічного персистуючого гепатиту, гепатитів, пухлинного ураження печінки.

#### Список літератури

1. Богер М.М., Мордвов С.А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. Новосибирск: Наука, 1988. 159 с.
2. Камалов Ю.Р., Северов М.В. Диагностические возможности ультразвукового исследования печени. Тер. архив 1986; 2: 89–90.
3. Логинов А.С. Передовые рубежи гепатологии. Тер. архив 1994; 66, 2: 3–6.
4. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987. 272 с.
5. Логинов А.С., Топорков А.С. Допплеровская сонография и возможности ее применения в гепатологии. Тер. архив 1994; 2: 72–76.
6. Никаноров А.Ю., Поляев Ю.А., Водолазов Ю.А. и др. Эндovasкулярная окклюзия селезенки в педиатрической практике. Вестн. РАМН 1994; 3: 45–47.
7. Krajina A., Hulek P., Elias P. et al. Transjugularni intrahepaticky portosystemovy zkrat. Cor Vasa 1993; 35, 4: 157–161.
8. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере; Под ред. В.Э.Фигурнова. М.: ИНФА, 1998. 528 с.
9. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.

**ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИФFUЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ**

Я.Э. Викман, Е.Б. Радзишевская, Я.П. Сотников, В.В. Романенко, Ю.И. Кокот, Я.К. Радзишевская, В.Г.Гордиенко

Предлагаемая экспертная система диагностики заболеваний печени является результатом классификации, проведенной при помощи пакета «STATISTICA-5.W». При помощи дискриминантного анализа из большого набора клинических, лабораторных и инструментальных показателей было отобрано 10 наиболее информативных с точки зрения дифференциации диффузных поражений печени и построены классификационные функции.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, диффузные поражения печени, экспертная система, дискриминантный анализ.

**EXPERT SYSTEM FOR DIAGNOSTICS OF DIFFUSE LESIONS OF THE LIVER**

Y.E. Vikman, E.B. Radzishvskaya, Y.P. Sotnikov, V.V. Romanenko, Y.I. Kokot, Ya.K. Radzishvskaya, V.G. Gordienko

We propose the expert system of diagnostics of liver diseases, which is the result of the classification by means of «STATISTICA-5.W» software. By dint of discriminant analysis from a major panel of clinical, laboratory and tool parameters 10 most informative parameters were selected for the differentiation of diffuse lesions of the liver. Classification functions were constructed.

**Key words:** portal hypertension, diffuse lesions of the liver, expert system, discriminant analysis.

ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ЭФЕДРИНА,  
ПИКАМИЛОНА, ТИОТРИАЗОЛИНА И ЭТАМЗИЛАТА  
ПРИ НАРУШЕНИЯХ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ  
И КИСЛОРОДНОГО БАЛАНСА МОЗГА,  
ВЫЗВАННЫХ ДЕЙСТВИЕМ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**И.Д. Сапегин**

*Крымский государственный медицинский университет  
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

В хронических экспериментах на бодрствующих кроликах с вживленными в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус электродами методом водородного клиренса установлено, что общая широкополосная вибрация вызывает замедление мозгового кровотока (КТ), угнетение реакций сосудов на ингаляцию  $\text{CO}_2$  ( $\text{KpCO}_2$ ) и  $\text{O}_2$  ( $\text{KpO}_2$ ). Методом полярографии зарегистрировано падение напряжения  $\text{O}_2$  ( $\text{PO}_2$ ) в тех же структурах. Протекторное действие изучаемой смеси препаратов основано на сочетании центрального депримирующего, вестибулопротекторного, антигипоксического, мембранопротекторного, антиагрегантного и сосудорасширяющего эффектов. Использование комбинации препаратов позволило наряду с полным устранением тканевой гипоксии и частичным восстановлением  $\text{KpO}_2$  добиться нормализации КТ, чего не происходило на фоне действия ее компонентов. Комбинация эфедрина, пикамилона, тиотриазолина и этамзилата рекомендована для клинических испытаний в качестве средства профилактики нарушений мозгового кровообращения при вибрационной болезни.

**Ключевые слова:** вибрация, мозговое кровообращение, эфедрин, пикамилон, тиотриазолин, этамзилат.

Общая вибрация широко распространена на производстве и транспорте и действует на организм, особенно на мозговое кровообращение, биологическую активность и метаболизм нервной ткани.

Вибрация вызывает уменьшение объемной скорости мозгового кровотока [1], рост биоэлектрической активности нейронов, коррелирующей с ростом потребления кислорода тканями мозга и активности фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и развитием гипоксии [2]. В патогенезе этих изменений определенную роль играет повышение тонуса сосудов в результате раздражения эндотелия силой гидродинамического удара [3], раздражение вестибулярного анализатора [4], изменение содержания катехоламинов [5, 6], ухудшение проникновения кислорода в ткани в результате повреждения мембран [7] как непосредственно виброускорениями [3], так и процессами перекисного окисле-

ния липидов (ПОЛ) [7, 8] и, наконец, рост агрегации тромбоцитов [7, 8].

Таким образом, ввиду сложности патогенеза фармакопрофилактика и фармакотерапия указанных изменений должна проводиться с помощью комбинации препаратов с различными механизмами действия. В связи с этим и на основании ранее выполненных исследований для дальнейшего изучения была выбрана комбинация из вестибулопротектора симпатомиметика эфедрина [9, 10], ноотропного средства пикамилона [11, 12], антиоксиданта и антигипоксанта тиотриазолина [9, 13] и мембранопротектора этамзилата [14, 15]. Указанная смесь получила рабочее название «эфпитиозтам».

**Материал и методы исследования.** Опыты проведены на беспородных кроликах обоего пола массой 2,5–3,5 кг. Общую широкополосную вибрацию воспроизводили с помощью специально сконструированного стенда. Для регистрации изучае-

мых показателей использовали предварительно вживленные в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатые платиновые электроды [12]. Координаты необходимых структур мозга находили согласно атласу стереотаксических исследований на мозге кролика [16]. Изучение объемной скорости локального кровотока (КТ) и реактивности сосудов осуществляли методом регистрации клиренса водорода [17]. Объемную скорость локального мозгового кровотока (КТ) вычисляли по известной формуле [18], полученные данные выражали в  $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 100 \text{ г}^{-1}$  ткани. Вазодилаторный коэффициент реактивности сосудов ( $\text{КрСО}_2$ ) определяли как отношение КТ на фоне ингаляции 7%-ной смеси углекислого газа с воздухом к исходному значению КТ на данный период времени. Вазоконстрикторный коэффициент реактивности ( $\text{КрО}_2$ ) получали аналогично с помощью ингаляции чистого кислорода. Напряжение  $\text{O}_2$  в мозге ( $\text{PO}_2$ ) регистрировали полярографическим методом [19], а изменения оценивали в % к исходным значениям. Использовали следующие лекарственные формы и дозы препаратов: 5%-ный раствор эфедрина из расчета 5 мг/кг; субстанция пикамилона — 10 мг/кг; 2,5%-ный раствор тиотриазолина производства НПО «Фарматон» (Украина) — 25 мг/кг; 12,5%-ный раствор дицинона фирмы Lek (этамзилат) — 20 мг/кг. Все препараты последовательно вводили в краевую вену уха кролика непосредственно перед началом действия вибрации, сразу после регистрации контрольных показателей. Динамическую регистрацию показателей проводили в течение 2 ч воздействия вибрации. Математическую и статистическую обработку вычисленных показателей осуществляли с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты.** Вибрация вызвала небольшое, но достоверное замедление КТ в коре и гипоталамусе с тенденцией к частичной нормализации в течение эксперимента (рис. 1). Эфпитиозтам препятствовал уменьшению объемной скорости КТ в гипоталамусе и увеличивал ее в коре больших полушарий.  $\text{PO}_2$  в тканях коры и гипоталамуса без применения препаратов достоверно постепенно снижалось, в таламусе практически не изменялось. Изучаемая смесь не только полностью ликвидировала гипоксию тканей в гипоталамусе, но и вызвала некоторый рост  $\text{PO}_2$  в коре и таламусе.

$\text{КрСО}_2$  без применения препаратов немного, но достоверно уменьшался в гипоталамусе и возрастал в таламусе (рис. 1). Под действием эфпитиозтама наблюдалось небольшое угнетение вазодилаторной реактивности в коре и таламусе. Наиболее выраженными без применения препаратов были изменения  $\text{КрО}_2$ , который уменьшался в течение всего эксперимента в коре и гипоталамусе и только через 2 ч — в таламусе. Смесь препаратов вызвала частичное восстановление  $\text{КрО}_2$  к концу наблюдения во всех исследуемых структурах.

**Обсуждение результатов.** Действию виброскоростей в первую очередь подвергаются жидкокристаллические структуры эндотелия сосудов и нервных элементов [3]. При этом происходит механическое повреждение мембран, ведущее со стороны сосудов к росту их проницаемости и развитию отека ткани, а также запуску процессов агрегации тромбоцитов и ухудшению реологических свойств крови [7, 8], что, в конечном итоге, приводит к ухудшению отдачи кислорода тканям и снижению артериовенозной разницы по  $\text{O}_2$  [7]. Со стороны нервных элементов имеют место микрораз-

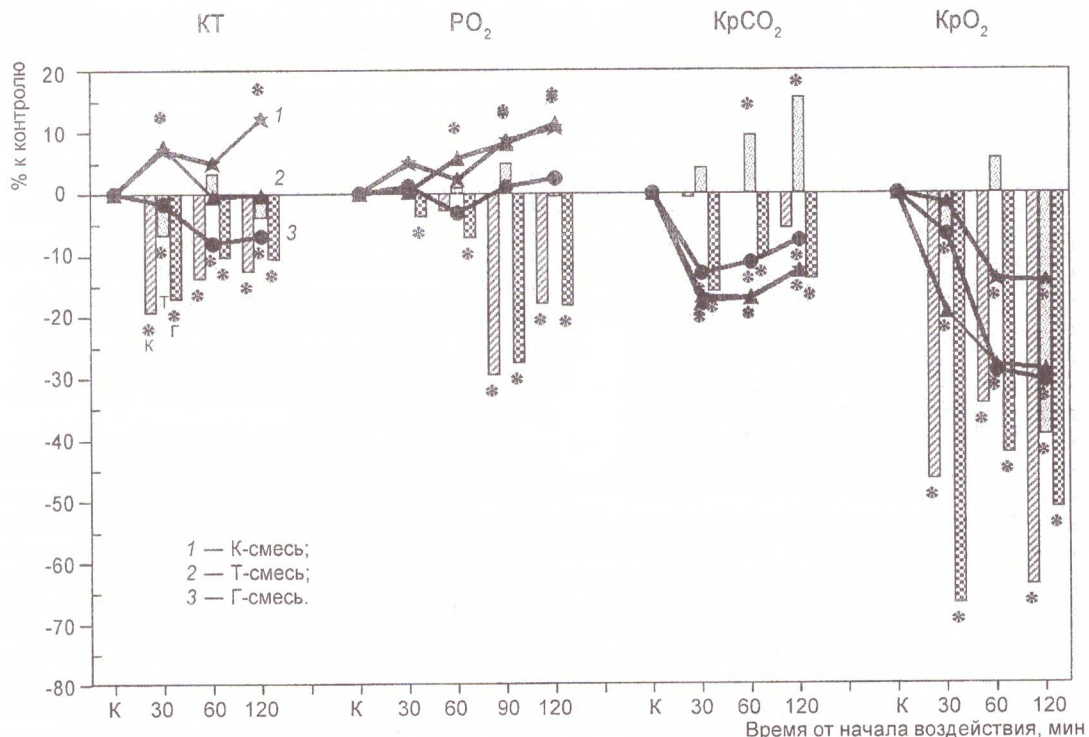


Рис. 1. Динамика локального мозгового кровотока (КТ) и напряжения кислорода ( $\text{PO}_2$ ), вазодилаторного ( $\text{КрСО}_2$ ) и вазоконстрикторного ( $\text{КрО}_2$ ) коэффициентов реактивности в коре больших полушарий (К), таламусе (Т) и гипоталамусе (Г) бодрствующих кроликов при вибрации в  $\pm\%$  к исходному уровню без фармакологической коррекции и на фоне действия препаратов (\*  $p < 0,05$ )

рывы миелиновых оболочек нервов [20] и, следовательно, ухудшение проведения импульсов, что на периферии проявляется снижением чувствительности [21]. Повреждение эндотелия сосудов влечет за собой нарушение функции  $\alpha$ -адренорецепторов и дефицит эндотелиального релаксирующего фактора [20]. В результате спазмированные вследствие механического раздражения эндотелия сосуды также в значительной степени теряют нервную и гуморальную регуляцию. Именно этим и объясняется уменьшение объемной скорости КТ, угнетение реактивности и падение  $PO_2$ . К причинам развития гипоксии тканей кроме расстройства кровоснабжения и ухудшения транскапиллярного обмена следует отнести и рост потребления кислорода нейронами в результате роста их биоэлектри-

систему — этамзилат [14, 15, 22] или торможения процессов ПОЛ в результате антиоксидантного и антигипоксикантного действия — тиотриазолин [9, 13] и пикамилон [11, 12];

• улучшение реологических свойств крови, опосредованное через тромбоксан-простаглицлиновую систему — этамзилат [14, 15, 22].

На основании полученных данных можно сделать вывод, что результатом взаимодействия изучаемых препаратов является синергизм их антигипоксического эффекта и полное устранение гипоксии тканей мозга (рис. 2). Хотя ни один из компонентов смеси самостоятельно не уменьшал рефлекторной вазоконстрикции, их сочетанное применение частично нормализовало объемную скорость КТ в гипоталамусе и вызвало ее рост

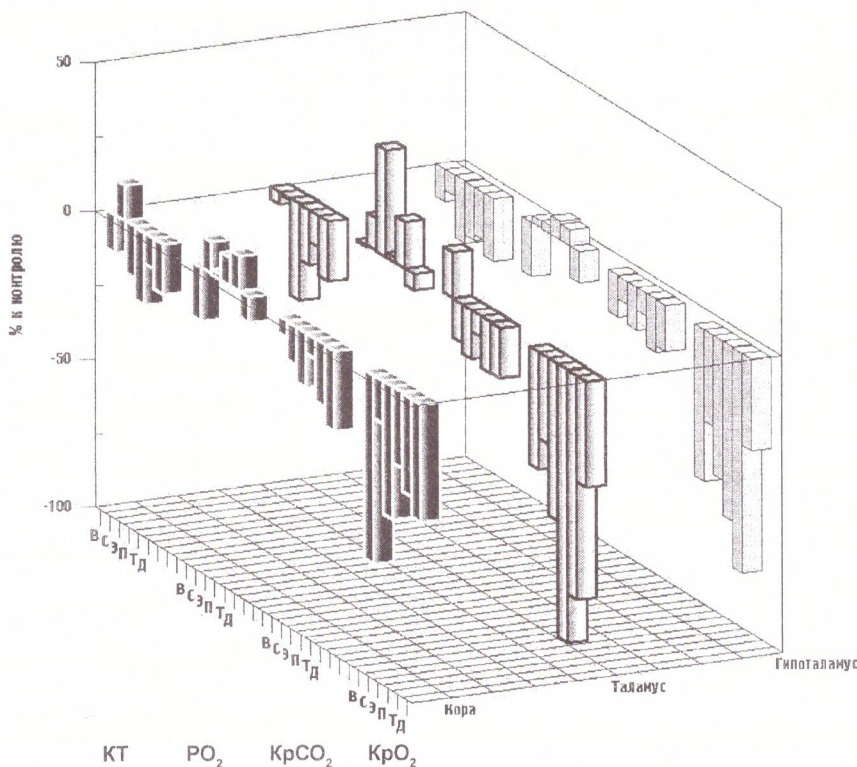


Рис. 2. Сравнительная характеристика протекторного действия смеси препаратов (С), эфедрина (Э), пикамилона (П), тиотриазолина (Т) и этамзилата (дицинона Д) в отношении изучаемых показателей через 2 ч действия вибрации (В) в  $\pm\%$  к исходному уровню

ческой активности [2], которая, в свою очередь, обусловлена как непосредственным механическим раздражением нейронов, так и импульсами со стороны вестибулярного анализатора [4]. Действие компонентов используемой смеси направлено на следующие патогенетические звенья:

- уменьшение избыточного возбуждения нейронов, снижение их энергетических запросов и потребности в кислороде в результате центрального депримирующего действия — пикамилон и вестибулопротекторного — эфедрин [9, 10] и пикамилон [11, 12];
- повышение устойчивости тканей к гипоксии в результате оптимизации энергетического обмена — тиотриазолин [9, 13] и пикамилон [11, 12], а также восстановления нейротрофической функции адренергической системы — эфедрин [5, 6];
- восстановление функции мембран и, следовательно, транскапиллярного обмена путем ингибирования синтеза простагландинов в стенках сосудов и действия на тромбоксан-простаглицлиновую

в коре больших полушарий. Действие эфепитиозтама в отношении  $KpCO_2$  было таким же, как и отдельных его компонентов, в отношении  $KpO_2$  — гораздо эффективнее.

**Выводы**

1. Общая широкополосная вибрация вызывает замедление кровотока, угнетение цереброваскулярной реактивности и падение напряжения кислорода в тканях мозга.
2. Эфепитиозтам полностью нормализует мозговой кровоток, кислородный баланс тканей и частично предупреждает угнетение констрикторной реактивности сосудов.
3. На основании полученных данных рекомендована комбинация эфедрина, пикамилона, тиотриазолина и этамзилата для клинических испытаний в качестве средства профилактики нарушений мозгового кровообращения при вибрационной болезни.



## Список літератури

1. Асадулаев М.М. Клинико-реовазографические и реоэнцефалографические параллели при вибрационной болезни. Гигиена труда 1985; 9: 39-41.
2. Минасян С.М., Баклаваджян О.Г., Саакян С.Г. Влияние общей вибрации на электрическую активность и окислительный метаболизм в различных структурах мозга. Гиг. тр. и проф. забол. 1989; 12: 22-26.
3. Айзенштадт В.С., Карханин Н.П., Есин М.С., Каришников А.В. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы). Гигиена труда 1986; 6: 41-43.
4. Минасян С.М., Саакян С.Г., Адамян И.И. Влияние вибрации на электрокортикографические сдвиги при выключении специфической и неспецифической афферентных систем мозга. Гигиена труда 1991; 11: 28-30.
5. Минасян С.М., Баклаваджян О.Г., Оганесян А.О., Чификян М.Д. Содержание биогенных аминов в препаратах мозга, крови и надпочечниках кроликов при действии шума и вибрации. Физиол. журн. СССР 1985; 4: 439-445.
6. Ariizumi M., Okada A. Effects of whole body vibration on biogenic amines in rat brain. Br. J. Ind. Med. 1985; 42, 2: 133-6.
7. Сухаревская Т.М., Лосева М.И., Болотнова Т.В. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза гипоксии при вибрационной болезни от действия локальной вибрации. Тер. архив 1991; 63, 2: 84-88.
8. Аксенова В.М., Гоголева О.И. Состояние перекисного окисления липидов и агрегация тромбоцитов при вибрационной болезни. Гигиена труда 1992; 2: 25-27.
9. Скоромный Н.А. Фармакологическая коррекция цереброваскулярных нарушений при моделировании вестибуловегетативных расстройств: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань, 1991. 48 с.
10. Wood C.D., Stewart J.J., Wood M.J. et al. Therapeutic effects of antimotion sickness medications on the secondary symptoms of motion sickness. Aviat Space Environ Med. 1990; 61, 2: 157-61.
11. Розанов В.А. Фармакологические свойства и клиническое значение препарата пикамилон. Фармакол. вісник 1998; 1: 32-35.
12. Сапегин И.Д. Влияние пикамилона и фенибуты на мозговое кровообращение при моделировании гемодинамических нарушений, связанных с болезнью движения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1993. 20 с.
13. Тишкин В.С. Клинико-экспериментальное исследование эффективности средств метаболической коррекции в комбинированной терапии острого инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1990. 40 с.
14. Kovacs L., Falkay G. Etamsylate as inhibitor of prostaglandin biosynthesis in pregnant human myometrium in vitro. Experientia 1981; 37, 11: 1182-83.
15. Okuma M., Takayama H., Sugiyama T. et al. Effects of etamsylate on platelet functions and arachidonic acid metabolism. Thromb. Haemost. 1982; 48, 3: 330-3.
16. Monier M., Gangloff M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit. Amsterdam. Elsher Publishing Company, 1961. 145 p.
17. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса. Физиол. журн. СССР 1981; 67, 1: 178-183.
18. Lassen N., Ingvar D.N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. Euphrentia 1961; 17: 42-45.
19. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Элштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. М.: Медицина, 1975. 231 с.
20. Ho S.T., Yu H.S. Ultrastructural changes of the periphera nerve induced by vibration: An experimental study. Brit. J. Industr. Med. 1989; 46, 3: 157-64.
21. Kakigi R., Shibasaki H. Mechanisms of pain relief by vibration and movement. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55, 4: 282-6.
22. Rennie J.M., Doyle J., Cooke R.W. Ethamsylate reduces immunoreactive prostacyclin metabolite in low birthweight infants with respiratory distress syndrome. Early Hum. Dev. 1986; 14, 3-4: 239-44.

**ПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОМБІНАЦІЇ ЕФЕДРИНУ, ПІКАМІЛОНУ, ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ЕТАМЗИЛАТУ ПРИ ПОРУШЕННЯХ КРОВОПОСТАЧАННЯ І КИСНЕВОГО БАЛАНСУ МОЗКУ, ВИКЛИКАНИХ ДІЄЮ ЗАГАЛЬНОЇ ВІБРАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**І.Д. Сапегін**

В хронічних експериментах на ненаркотизованих кроликах з імплантованими в кору великих півкуль, таламус і гіпоталамус електродами методом водневого кліренсу встановлено, що загальна широкопasmовна вібрація викликає уповільнення мозкового кровотоку (КТ), пригнічення реакцій судин на інгаляцію CO<sub>2</sub> (KrCO<sub>2</sub>) та O<sub>2</sub> (KrO<sub>2</sub>). Методом полярографії зареєстровано падіння напруги O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) у тих самих структурах. Протекторна дія вивченої комбінації ґрунтується на сполученні центрального депримуєчого, вестибулопротекторного, антигіпоксичного, мембранопротекторного, антиагрегантного та судинорозширювального ефектів. Вживання комбінації препаратів дозволило поряд із повним усуненням тканинної гіпоксії та частковим поновленням KrO<sub>2</sub> досягти нормалізації КС, чого не відбувалося на тлі дії її компонентів. Комбінація ефедрину, пікамилону, тіотриазоліну та етамзилату рекомендована для клінічних випробувань як засіб профілактики порушень мозкового кровообігу під час вібраційної хвороби.

**Ключові слова:** вібрація, мозковий кровообіг, ефедрин, пікамилон, тіотриазолін, етамзилат.

**PROTECTIVE EFFECT OF COMBINATION OF EPHEDRINE, PICAMILONE, THIOTRIASOLINE AND ETAMSYLATE UPON THE DISTURBANCES OF BLOOD SUPPLY AND OXYGEN BALANCE OF THE BRAIN CAUSED BY ACTION OF WHOLE BODY VIBRATION IN EXPERIMENT**

**I.D. Sapegin**

In chronic experiments on awake rabbits with electrodes implanted into the brain cortex, thalamus and hypothalamus it has been founded by the method of hydrogen clearance that the wide frequency vibration of the whole body causes the slowing down of the cerebral blood flow (BF), the inhibition of reactions of cerebral blood vessels upon the inhalation of CO<sub>2</sub> (KrCO<sub>2</sub>) and O<sub>2</sub> (KrO<sub>2</sub>). Using the method of polarography the drop of O<sub>2</sub> tension (PO<sub>2</sub>) in these structures was registered. The protective effect of the examined combination is based on the combination in it of

central deprimery, vestibuloprotective, antihypoxic, membranoprotective, antiaggregant and vasodilating effects. The use of this drug combination has allowed to achieve together with complete elimination of tissue hypoxia and partial restoration of  $KrO_2$ , the normalization of BF, that has not been observed in the isolated action of the combination's components. The obtained results allow to recommend the combination of ephedrine, picamilone, thiotriazolone and etamsylate for clinical examinations as an agent for the prophylaxis of cerebral circulation disturbances in vibration disease.

**Key words:** vibration, brain circulation, ephedrine, picamilone, thiotriazolone, etamsylate.

## ВЛИЯНИЕ КАПСУЛ «ПРОПОЛТИН» НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**В.В. Чикиткина, Т.В. Бомко, И.В. Кузнецова, О.С. Данькевич**

*Национальная фармацевтическая академия Украины, г. Харьков*

В экспериментах на животных изучали фармакологическую активность и влияние на основные функции ЖКТ нового противоязвенного препарата капсул «Прополтин». На модели этанол-преднизолонового повреждения слизистой оболочки желудка капсулы «Прополтин» проявляют выраженное гастрозащитное действие в условно-терапевтической дозе 100 мг/кг. Исследуемый препарат не влияет на секреторную и двигательную активность и не подавляет пищеварительную функцию ЖКТ. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать капсулы «Прополтин» для применения в гастроэнтерологии.

**Ключевые слова:** прополтин, экспериментальная язва желудка, секреторная, двигательная, пищеварительная функция ЖКТ.

Язвенные патологии желудочно-кишечного тракта — одна из центральных проблем современной гастроэнтерологии. Несмотря на имеющийся огромный арсенал фармакологических средств для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в настоящий момент отсутствуют надежные методы консервативной терапии данных заболеваний, что обуславливает актуальность поиска и создания новых противоязвенных препаратов.

На современном этапе в Украине сохраняется тенденция разработки новых отечественных фармацевтических средств из природных субстанций растительного происхождения, в том числе из прополиса [1]. Широкий спектр фармакологических свойств прополиса (репаративное, антимикробное, антиоксидантное, иммуномодулирующее действие), высокая биологическая активность, низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов позволяют использовать его при различных патологиях. Народная медицина давно применяет прополис в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, основываясь на его противовоспалительных и обезболивающих свойствах.

В научных публикациях последних лет отражена высокая терапевтическая эффективность прополиса при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2–4]. Так, согласно клиническим наблюдениям авторов [2] местные аппликации 20%-ным спиртовым раствором прополиса, включенные в комплексное лечение язвы желудка, выражено стимулировали репаративные процессы в области язвенного дефекта. Регенерация в большинстве случаев происходила по типу физиологической без образования рубцовой ткани. В работе [3] сообщается, что эндоскопическое введение прополиса (до 15 сеансов) приводило к рубцеванию язв у 96,5 % больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при сокращении сроков лечения в 2,1 раза и уменьшало число рецидивов заболевания в течение 6 мес. на 50 %. В результате тера-

пии происходила активация местного иммунитета с преимущественным синтезом IgA, оказывающего протективный эффект. В клинических исследованиях [4] установлено рубцевание язв у 89,7 % больных язвенной болезнью желудка после лечения дипромаком — противоязвенной композицией (дибунол, димексид, прополис и кукурузное масло) в течение одного месяца. Отмечена нормализация кислотности желудочного сока, эвакуаторной функции желудка. В группах, получавших традиционную терапию при ЯБЖ (антациды, метилурацил, антибактериальные препараты, блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина), происходило заживление язвенных дефектов лишь у 52,8 % больных [4].

Существенными недостатками используемых авторами методов лечения являются применение эндоскопического введения (не всегда удобно и безопасно для больного) и отсутствие стандартизации прополиса, что свидетельствует о целесообразности разработки новых противоязвенных препаратов на его основе.

Результатом интенсивных исследований, проводимых в Национальной фармацевтической академии Украины, по изучению биологически активных веществ прополиса явилось создание стандартизованной полифенольной субстанции прополиса (ПСП), обладающей выраженными противоязвенными, обезболивающими, противовоспалительными, антимикробными, репаративными, противовирусными, мембраностабилизирующими, иммуномодулирующими, антиоксидантными, антихеликобактерными свойствами [1, 5, 6].

Объектом настоящего исследования явился новый гастропротекторный препарат капсулы «Прополтин» на основе ПСП. В задачи работы входило экспериментальное изучение противоязвенного эффекта капсул «Прополтин» на модели этанол-преднизолонового поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ), а также влияния препарата на функциональную активность желудочно-кишечного тракта.

**Материал и методы.** Опыты проводили на белых беспородных крысах массой 180–230 г и белых мышах массой 20–22 г.

Экспериментальное изучение противоязвенного действия проведено на модели острого поражения желудка у крыс смесью этилового спирта и преднизолона [7]. В течение 12 ч животных выдерживали на голодной диете со свободным доступом к воде. Затем крысам перорально через металлический зонд вводили смесь преднизолона в дозе 20 мг/кг и 80 % этилового спирта из расчета 0,8 мл на 100 г массы. Использование указанной комбинации обосновано тем, что под влиянием преднизолона происходит ингибирование биосинтеза простагландинов Е в СОЖ, которые являются ульцеропротекторами. На таком фоне увеличиваются гастродеструктивные эффекты 80 % этанола, который вызывает дегидратацию и коагуляционный некроз СОЖ.

Капсулы «Прополтин» изучали в условно-терапевтической дозе 100 мг/кг, установленной в фармакологическом скрининге. Животных контрольной группы не лечили.

В связи с тем, что в настоящее время в гастроэнтерологии нет препарата среди гастроэнтерологических лекарственных средств, подобного прополтину по спектру фармакологических свойств, с точки зрения экспериментальной фармакологии представляло интерес проводить исследование противоязвенной активности капсул «Прополтин» в сравнении с известным репаратом метилурацилом, который применялся ранее в комплексной терапии язвенной болезни [8]. Условно-терапевтическая доза метилурацила для крыс 126 мг/кг была рассчитана по методу Ю.П. Рыболовлева [9] с использованием коэффициента пересчета с суточной дозы для человека на дозу для животных.

Через 24 ч животных всех групп выводили из эксперимента дислокацией шейных позвонков, извлекали желудок, промывали физиологическим раствором и визуально оценивали состояние СОЖ. При этом учитывали площадь язв и количество животных с язвами, которые позволили рассчитать интегральный показатель противоязвенной активности — язвенный индекс (ЯИ). Градацию язвенной поверхности в баллах проводили в зависимости от суммарной площади язвенных дефектов следующим образом: 1–2 мм<sup>2</sup> — 1 балл, 3–5 мм<sup>2</sup> — 5 баллов, 6–10 мм<sup>2</sup> — 10 баллов, в случае гибели животных от перфорации желудка интенсивность поражения оценивали в 15 баллов. Язвенный индекс рассчитывали по формуле

$$\text{ЯИ} = S_{\text{я}} \cdot \mathcal{N}_{\text{я}} / 100,$$

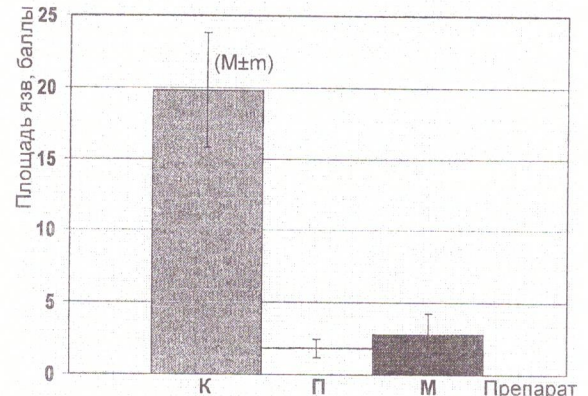
где  $S_{\text{я}}$  — площадь язв у всех животных, баллов;

$\mathcal{N}_{\text{я}}$  — количество животных с язвами в группе, %.

Исследование влияния капсул «Прополтин» на СОЖ и секреторную функцию желудка крыс проводили по методу Н.А. Андреевой и С.А. Шаровой [10]. С целью исследования влияния длительного введения капсул «Прополтин» на полостное и мембранное пищеварение изучаемый препарат вводили в течение 28 дней, один раз в сутки внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали метилурацил в дозе 126 мг/кг. На 14-е и 28-е сутки эксперимента оценивали влияние препарата на полостное и мембранное пищеварение путем определения липолитической (ЛА), протеолитической (ПА) и амилитической (АА) активности дуоденального содержимого, а также инвертазной

активности (ИА) в слизистой оболочке тонкого кишечника крыс [11–13]. Мембранное (пристеночное) пищеварение оценивали по активности фермента инвертазы [13]. Содержание белка в гомогенатах слизистой оболочки кишечника определяли по методу Лоури в модификации Миллера. Изучение влияния капсул «Прополтин» на моторику ЖКТ проводили по методу J.S. Stickney с соавт. [14].

**Результаты и их обсуждение.** Капсулы «Прополтин» на модели этанол-преднизолонового поражения желудка крыс показали выраженную способность усиливать процессы репарации в слизистой. Площадь язв у животных, получавших препарат прополиса, снизилась почти в 10 раз (рисунок). Метилурацил по язвозаживляющему действию несколько уступал исследуемому препарату. Репаративная активность капсул «Прополтин» объясняется установленными ранее антиоксидантными свойствами, которые обусловлены высоким содержанием полифенольных соединений — кумаринов и фенолкарбоновых кислот [1,5].



Состояние слизистой оболочки желудка крыс с этанол-преднизолоновым поражением:

К — контроль; П — лечение капсулами «Прополтин» в дозе 100 мг/кг; М — метилурацилом в дозе 126 мг/кг

Визуальное исследование слизистой оболочки желудка здоровых крыс с помощью лупы после перорального введения капсул «Прополтин» в условно-терапевтической дозе 100 мг/кг свидетельствует о том, что макроскопическая картина СОЖ опытных животных не отличалась от таковой интактной группы. Таким образом, капсулы «Прополтин» не вызывают местно-раздражающего действия СОЖ при однократном введении лечебной дозы. Однократное введение капсул «Прополтин» в названной дозе не изменяло объем желудочного содержимого, свободную, общую и связанную кислотность, следовательно, исследуемый препарат не влияет на секреторную функцию желудка. Аналогичные результаты получены при изучении метилурацила в дозе 126 мг/кг.

Результаты изучения влияния капсул «Прополтин» на полостное и мембранное пищеварение представлены в таблице. Установлено, что введение капсул «Прополтин» в условно-терапевтической дозе 100 мг/кг не изменяло ЛА, АА и ПА дуоденального содержимого как на 2-й, так и на 4-й неделе эксперимента.

Препарат сравнения метилурацил через 2 недели достоверно, в 1,9 раза увеличивал активность липазы у самок в сравнении с контролем. К 4-недельному сроку введения метилурацила уровень

Активність ферментів дуоденального содержимого і гомогената слизистої оболочкі кишечника крыс, получавших капсулы «Прополтин» ( $M \pm m$ )

Условия введения	Активность			
	липолитическая, мкмоль олеин. к-ты/мл·ч	амилолитическая, г крахм/л·ч	протеолитическая, прот.ед./мл·мин	инвертазная, мкмоль глюкозы/мг белка·ч
<b>2 недели введения</b>				
интактный контроль	620,2±53,4	5,41±0,78	3,14±0,53	8,91±0,93
	711,3±65,7	4,65±0,35	2,88±0,06	8,11±0,65
прополтин, 100 мг/кг	577,1±64,1	4,29±0,74	3,25±0,36	6,42±0,54
	678,2±58,9	4,43±0,46	3,05±0,30	8,70±0,49
метилурацил, 126 мг/кг	1165,3±120,6*	6,29±0,46	2,49±0,33	6,09±0,87
	374,7±85,5*	3,58±0,45*	1,41±0,43*	8,21±0,86
<b>4 недели введения</b>				
интактный контроль	639,4±68,8	5,20±0,44	3,26±0,59	9,22±0,77
	746,3±38,5	4,92±0,58	2,90±0,44	8,07±0,53
прополтин, 100 мг/кг	591,4±64,1	5,16±0,35	3,07±0,39	7,79±0,45
	785,9±58,5	5,65±0,54	3,30±0,39	8,39±0,58
метилурацил, 126 мг/кг	703,7±90,3	6,01±0,34	3,13±0,13	8,85±0,49
	588,4±72,2	3,36±0,33*	1,74±0,31*	7,56±0,73

\*  $p < 0,05$ , различие достоверно по отношению к данным интактного контроля.

Примечания: 1. В числителе — самок, в знаменателе — самцов. 2.  $n=6$ .

ЛА приблизился к контрольным значениям интактного контроля. В отличие от самок у самцов наблюдалось снижение ЛА на 2-й неделе эксперимента на 34,4 %, а к 4-й неделе проявилась тенденция к нормализации активности. Кроме того, у самцов на обоих сроках изучения метилурацил существенно снижал АА (на 23,0 и 31,7 % соответственно) и ПА (на 51,0 и 40,0 % соответственно).

Капсулы «Прополтин» и метилурацил не изменяли уровень ИА у самок и самок во все сроки изучения.

Следовательно, капсулы «Прополтин» при 2- и 4-недельном пероральном введении в дозе 100 мг/кг не оказывают подавляющего действия на пищеварительную функцию желудочно-кишечного тракта как на уровне мембранного, так и полостного пищеварения.

Препарат сравнения — метилурацил вызывает достоверное снижение активности ферментов полостного пищеварения — ЛА, АА и ПА — у самок крыс на обоих сроках введения. У самок установлено повышение ЛА на 2-й неделе введения метилурацила.

### Список литературы

1. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса. Под ред. А.И. Тихонова. Харьков: Основа, 1998. 384 с.
2. Корочкин И.М., Пославский М.В. Лечение хронических гастродуоденальных язв местными аппликациями прополиса. Сов. медицина 1986; 10: 105–107.
3. Кабанов А.Н., Суворов А.М., Лесных Ю.Ф., Кононов А.В., Лопушанский В.Г. Эндоскопическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки препаратом «Препосол». Сов. медицина 1989; 6: 92–94.
4. Дудченко М.О. Эффективність лікування хворих на виразкову хворобу шлунка композицією із дибунолу, димексиду, прополісу, кукурудзяної олії. Ліки 1998; 1: 34–36.
5. Чикиткина В.В., Яковлева Л.В., Гордиенко А.Д., Шаповал О.Н., Городнянский Д.Л. Антиоксидантная активность нового препарата на основе прополиса. IV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. Москва, 8-12 апреля 1997 г. Москва, 1997: 303.
6. Яковлева Л.В., Чикиткина В.В., Тихонова С.А., Сахарова Т.С. Антихеликобактерная активность феюльного гидрофильного препарата прополиса. Матер. міжнар. конф., присв. 75-річчю з дня народження проф. Д.П. Сала. Харків: Основа, 1998: 376–383.
7. Алиева А.Д. Влияние преднизолона на развитие экспериментальных язв желудка у крыс. Матер. выездной науч. сессии: Азербайдж. гос. ин-т усовершенств. врачей. Махачкала, 1973; 4 II: 19–20.
8. Ждан П.П. Применение метилурацила в комплексном лечении больных язвенной болезнью. Врач. дело 1980; 3: 24–28.
9. Рыболовлев Ю.П., Сигляров Д.П., Афонин Н.И. Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. М., 1981: 9.

10. Андреева А.И., Шарова С.А. Некоторые показатели влияния пиразидола на желудочно-кишечный тракт. Фармакол. и токсикол. 1978; 4: 428–432.
11. Крондль Д., Завражникова Г., Бондар Б. и др. Влияние угнетения поджелудочной липазы хлортетрациклином на переваривание и всасывание жиров. Чехосл. обозрение 1964; 4: 312–322.
12. Каверзнева Е.Д. Стандартный метод определения протеолитической активности для комплексных препаратов протеаз. Прикл. биохимия и микробиология 1971; 7, 2: 225–228.
13. Шевченко И.А. Лабораторные методы исследования при заболеваниях органов пищеварения. Изд. 2-е. Л.: Медицина, 1986. 232 с.
14. Stickney J.S., Van Liere E.J., Narthup D.W. Correlation between progressive motility and length of the small-intestine in albino rats and dogs. Amer. J. Physiol. 1951; 167, 2: 399–402.

**ВПЛИВ КАПСУЛ «ПРОПОЛТИН» НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**  
**В.В. Чикіткіна, Т.В. Бомко, І.В. Кузнєцова, О.С. Данькевич**

В експериментах на тваринах вивчали фармакологічну активність і вплив на основні функції ШКТ нового противиразкового препарату капсул «Прополтин». На моделі етанол-преднізолонного ураження слизової оболонки шлунка капсули «Прополтин» проявляють виражену гастрозахисну дію в умовно-терапевтичній дозі 100 мг/кг. Досліджуваний препарат не впливає на секреторну і рухову активність і не пригнічує травну функцію ШКТ. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати капсули «Прополтин» для застосування в гастроентерології.

*Ключові слова:* прополтин, експериментальна виразка шлунка; секреторна, рухова, травна ШКТ.

**INFLUENCE OF CAPSULES «PROPOLTIN» ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF GASTROINTESTINAL TRACT**  
**V.V. Chikitkina, T.V. Bomko, I.V. Kuznetsova, O.S. Dankevich**

Was studied of new antiulcerogenic «Propoltin» capsules influence on basic function of gastrointestinal tract (GIT). The «Propoltin» capsules in dose 100 mg/kg displayed expressionly gastroprotection action on model of etanol-prednisolonic damage of stomach's mucosa. This did not influence on secretoric and motive action and did not inhibition on digestive function of GIT. The results of this research permitted give recommendation of «Propoltin» capsules to application in gastroenterology.

*Key words:* propoltin, experimental ulcer of stomach, secretic, motive, digestive function of GIT.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ**

**Е.Г. Вередина**

*Государственный научный центр лекарственных средств, г. Харьков*

Проведено изучение гепатопротекторных свойств флавоноидов ромашки аптечной в условиях хронического токсического поражения печени  $CCl_4$ . Выявлено, что гепатопротекторный эффект суммы флавоноидов ромашки аптечной обусловлен предотвращением нарушения основных функций печени и нормализацией гистоморфологической структуры печени.

*Ключевые слова:* флавоноиды ромашки аптечной, хроническое токсическое поражение печени, гепатопротекторный эффект.

Особенности физиологического действия фенольных соединений растительного происхождения, принадлежащих к классу флавоноидов, изучаются давно. В настоящее время известно около 4 тыс. флавоноидных соединений, но поиск новых и их изучение продолжают [1].

Данное исследование посвящено изучению гепатопротекторных свойств суммы флавоноидов ромашки аптечной (*Chamomilla recutita* L.), в которую входят флавоны апигенина и лютеолина, флавонолы изорамнетина и кверцетина и т. д. Изучаемое вещество было получено методом спиртовой экстракции с последующим концентрированием и очисткой. В качестве объекта сравнения выбрана сумма флавоноидов, выделенная из цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) со сходным составом флавоноидов и обладающая гепатозащитным эффектом [2, 3].

**Материал и методы.** Исследования проведены на 75 половозрелых нелинейных белых крысах-

самцах массой 180–200 г. Животных содержали при обычной температуре и влажности вивария, на стационарном рационе питания, в условиях естественной смены дня и ночи.

Хроническое токсическое поражение печени вызывали путем подкожной (п/к) инъекции 50%-ного раствора  $CCl_4$  в кукурузном масле. Гепатотоксин вводили 2 раза в неделю в объеме 0,4 мл/100 г массы тела животного в течение восьми недель подряд. Интактные животные составили первую группу; во вторую группу вошли контрольные животные, которые получали кукурузное масло (п/к) в объеме 0,2 мл/100 г массы тела животного и 1%-ный раствор крахмала внутривентрикулярно (в/в); в третью — животные, получавшие  $CCl_4$  и крахмал. В четвертую и пятую группы вошли животные, получавшие соответственно препарат сравнения и сумму флавоноидов ромашки аптечной, которые вводили в/ж зондом в дозе 160 мг/кг в 1%-ный крахмальный раствор один раз в сутки в течение вось-

ми недель, с первого дня и до конца эксперимента. Эвтаназия животных и определение показателей функционального и морфологического состояния печени проводились в конце эксперимента. Степень тяжести патологического процесса оценивали, определяя показатели основных функций печени: обмен белков, углеводов, липидов, пигментов, ферментов, а также по результатам патоморфологического исследования. Уровень активности ферментов — аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию холестерина, глюкозы, мочевины, общего белка и общего билирубина в сыворотке крови определяли с помощью стандартных биотестов фирмы Lachema (Чехия). Концентрацию общего белка в тканях печени определяли по методу Лоури [4]. Материал для светооптического исследования фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, проводили по спиртам восходящей концентрации, заливали в целлоидин-парафин. Срезы для обзорной микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином [5]. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием t-критерия Стьюдента [6]. Результаты анализа показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Сравнительный анализ изучаемых показателей интактных и контрольных живот-

ных не выявил достоверных различий между ними, за исключением содержания общего белка — и в сыворотке крови, и в тканях печени этот показатель был достоверно ниже у контрольных животных. В литературе есть указания на то, что введение кукурузного масла может приводить к снижению содержания общего белка в печени [7], поэтому далее данные опытных групп сравниваются только с данными контрольной группы.

Биохимическое исследование позволило выявить у крыс, получавших  $CCl_4$ , основные синдромы патологии печени: цитолиз и функциональную недостаточность гепатоцитов, холестаза, воспалительный синдром. Повышение уровня активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови (рис. 1) свидетельствовало о нарушении целостности мембран гепатоцитов и выходе цитоплазматических ферментов в кровь. Достоверное по сравнению с контролем повышение концентрации билирубина и ЩФ — экскреторного фермента — предполагало нарушение внешнесекреторной функции печени (наличие холестаза). При этом не наблюдалось гиперхолестеринемии, а наоборот, концентрация холестерина в крови была понижена. Это может указывать на снижение синтетической функции печени и нарушение обмена липидов. Наличие гипогликемии, как результата дисбаланса углеводов, также в данном случае может быть связано с нарушением синте-

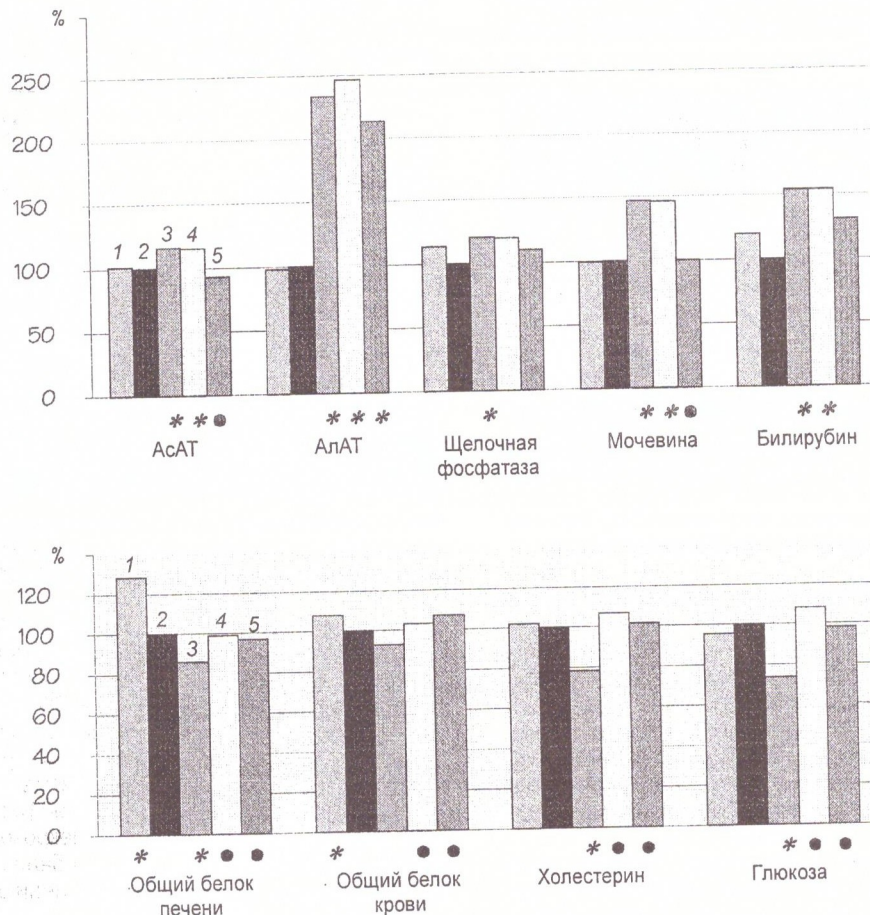


Рис. 1. Влияние флавоноидов ромашки и бессмертника на метаболические показатели крови и печени крыс в условиях хронического токсического поражения печени  $CCl_4$  (в % к контролю); \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем, • —  $p < 0,05$  в сравнении с  $CCl_4$ : 1 — 1-я группа, интактные животные; 2 — 2-я, контроль; 3 — 3-я,  $CCl_4$ ; 4 — 4-я, флавоноиды бессмертника и  $CCl_4$ ; 5 — 5-я, флавоноиды ромашки и  $CCl_4$

тических процессов в печени. Вывод о снижении функциональных возможностей паренхимы печени позволил подтвердить тот факт, что концентрация общего белка в сыворотке крови и тканях печени крыс, получавших  $CCl_4$ , была достоверно ниже контрольных значений. Это согласуется с данными [8] о нарушении обмена белка, возникающем в результате отравления организма  $CCl_4$ . Гипербилирубинемия также подтверждала присутствие синдрома функциональной недостаточности гепатоцитов, при которой возможно нарушение захвата пигмента из крови и связывания его в гепатоцитах, то есть изменение пигментного обмена. Повышение в 1,5 раза концентрации мочевины в крови (рис. 1), возможно, было связано с нарушением функции почек вследствие развития гепаторенального синдрома [9, 10].

Наличие деструктивных изменений в паренхиме печени крыс, получавших  $CCl_4$ , подтверждалось данными патоморфологического исследования (рис. 2). Микроскопическая картина отражала резкое изменение структуры ткани: нарушение балочного строения, дистрофические и некротические сдвиги, застойное полнокровие, цирротические изменения. Воспалительный синдром проявлялся в наличии лимфомакрофагальной инфильтрации перипортальных зон. Дистрофические изменения в основном проявлялись в стеатозе, который сопровождался перипортальным, центрлобулярным и кое-где мостовидным некрозом. На отдельных участках микропрепаратов прослеживался формирующийся фиброз.

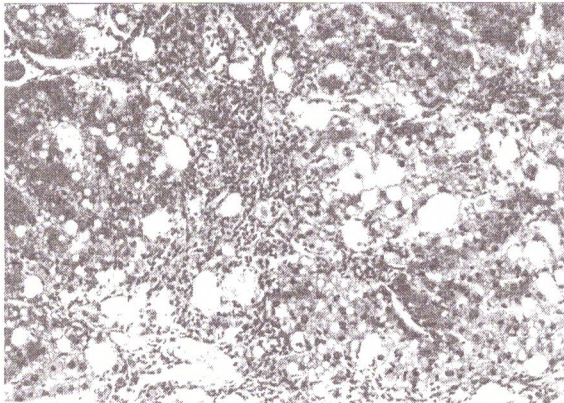


Рис. 2. Участок печени крысы, получавшей  $CCl_4$ . Жировая дистрофия, некроз, воспалительный инфильтрат.  $\times 160$

Таким образом, данные биохимического анализа сыворотки крови и ткани печени крыс, а также патоморфологического исследования печени крыс, получавших гепатотоксин, позволили сделать вывод о наличии у этих животных хронического токсического поражения печени. Это явилось причиной нарушения основных функций печени: обмена белков, углеводов, липидов, пигментов, ферментов, и причиной холестаза. Результаты наших исследований соответствуют данным [11–14].

Введение суммы флавоноидов бессмертника песчаного смягчало токсическое действие  $CCl_4$ . Содержание общего белка, глюкозы и холестерина достоверно не отличалось от контрольных значений (см. рис. 1). Вместе с тем, повышенная активность АлАТ и АсАТ, высокая концентрация билирубина в сыворотке крови животных свидетельствовали о нарушении функционального состояния печени.

На микропрепаратах печени крыс, получавших флавоноиды бессмертника, площади некрозов были несколько меньше, чем у крыс с  $CCl_4$ , отмечались более выраженные признаки компенсаторно-приспособительных процессов. В то же время стеатоз был еще выражен, достаточно обширными были участки печеночной дольки с нарушением балочного рисунка, выражена клеточная инфильтрация.

Введение суммы флавоноидов ромашки аптечной в сочетании с  $CCl_4$  приводило к значительному снижению гепатотоксичности этого яда. Содержание холестерина, глюкозы, мочевины, билирубина, ЩФ, АсАТ, общего белка в сыворотке крови и концентрации общего белка в тканях печени контрольных и опытных животных не имели достоверных отличий (см. рис. 1). И только повышенная концентрация АлАТ в крови, хотя и в меньшей степени, чем у животных с токсическим повреждением печени, свидетельствовала о наличии деструкции мембран гепатоцитов.

На микропрепаратах печени крыс, получавших флавоноиды ромашки, по сравнению с крысами, получавшими только  $CCl_4$ , балочный рисунок сохранен на значительных участках, площади некрозов и выраженность дистрофии были меньшими (рис. 3). Стеатоз был не только меньше выражен, но и носил у подавляющего большинства крыс в основном микровезикулярный характер. В некротических проявлениях преобладал нерезко выраженный рассеянный моноцеллюлярный клеточный некроз. В перипортальных зонах практически отсутствовала фиброплазия, выраженность лимфоидно-клеточной ин-

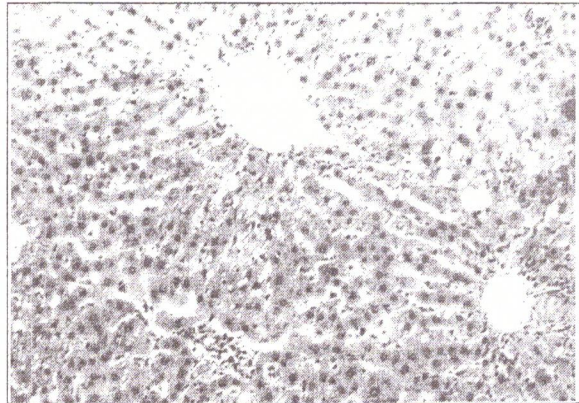


Рис. 3. Участок печени крысы, получавшей  $CCl_4$  и флавоноиды ромашки. Очаговая мелко- и среднекапельная жировая вакуолизация, скудная воспалительная реакция.  $\times 200$

фильтрации была невелика. Репаративные процессы в тканях печени происходили на фоне возрастания числа митозов и численности двуядерных клеток. Полуколичественная оценка наблюдаемых морфологических изменений в печени подтвердила благоприятное воздействие флавоноидов ромашки на структуру ткани: отмечалось снижение выраженности стеатоза в 1,6 раза, клеточной инфильтрации — в 1,5 раза, уменьшение площади некрозов в 1,47 раза, интенсивность восстановления балочного рисунка возрастала в 2,2 раза по сравнению с таковой крыс, получавших только  $CCl_4$ .

Таким образом, анализ результатов биохимических и патоморфологических исследований позволил сделать вывод о том, что применение суммы флавоноидов ромашки аптечной в условиях хронического токсического поражения печени зна-

чительно снижало гепатотоксичность  $CCl_4$ . В данном эксперименте указанный эффект флавоноидов ромашки был выражен значительно сильнее, чем у флавоноидов бессмертника. Гепатопротекторное действие суммы флавоноидов ромашки аптечной проявлялось в снижении выраженности основных синдромов поражения печени: цитолиза функциональной недостаточности гепатоцитов холестаза и воспалительного синдрома. Это привело к предотвращению нарушения обмена белков, углеводов, липидов и пигментов, снижению дистрофических и некротических проявлений в тканях печени, активизации регенераторных процессов.

**Обсуждение.** Считается, что гепатотоксичность  $CCl_4$  обусловлена, прежде всего, поражением мембранных структур клеток. Это происходит вследствие активации перекисления липидов, индуцированной образованием свободнорадикальных метаболитов  $CCl_4$  [15, 16]. Повреждающее действие свободных радикалов ограничивает антиоксидантная система организма, компонентами которой могут служить биофлавоноиды — растительные фенольные соединения [12, 17]. Экспериментально установлена антиоксидантная активность флавоноидов апигенина и рутина [18], входящих в число флавоноидов ромашки аптечной. Это могло способствовать стабилизации мембранных структур гепатоцитов и оптимизации восстановительных процессов в паренхиме печени крыс при введении флавоноидов ромашки. Еще одним важным аспектом гепатопротекторного эффекта явилось сдерживание развития холестаза, что, возможно, частично было связано с наличием желчегонной активности у кверцетина

и рутина, входящих в его состав. Противовоспалительное действие суммы флавоноидов ромашки аптечной было ранее выявлено на модели экспериментальной почечной патологии, его связывают с наличием апигенина, кверцетина, рутина [19–21]. В нашей модели следствием противовоспалительного эффекта явилось снижение выраженности лимфоидно-клеточной инфильтрации и застойного полнокровия. Можно полагать, что важным звеном механизма гепатопротекторного эффекта флавоноидов ромашки аптечной является то, что они нормализуют содержание общего белка и глюкозы, что повышает энергетический потенциал паренхимы печени. Таким образом, гепатопротекторное свойство суммы флавоноидов из ромашки аптечной обусловлено, по-видимому, суммарным эффектом входящих в нее флавоноидов: апигенина, кверцетина, рутина, лютеолина, изорамнетина и др.

#### Выводы

1. В условиях экспериментального хронического токсического поражения печени  $CCl_4$  выявлен гепатопротекторный эффект суммы флавоноидов ромашки аптечной.

2. Механизм гепатозащитного эффекта суммы флавоноидов ромашки аптечной обусловлен предотвращением нарушения основных функций печени и нормализацией ее гистоморфологической структуры.

3. Гепатопротекторный эффект суммы флавоноидов ромашки аптечной проявился значительно сильнее, чем суммы флавоноидов бессмертника песчаного.

#### Список литературы

1. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. Харьков, 1996: 54–103.
2. Дроговоз С.М., Филлипова Л.И. К фармакодинамике фламина. Врач. дело 1984; 11: 99–101.
3. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов. Фармация 1990; 3: 75–78.
4. Miller G. L. Protein determination for large number of samples. Anal. Chem. 1959; 34, 5: 964–966.
5. Меркулов Г. А. Курс патолого-гистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 424 с.
6. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных данных исследований. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1960; 4: 76–81.
7. Noriega Ponce Percy, Bernal Osorio Maria, Zegarra Aragon Fredy. DNA y proteínas en el hígado de ratas alimentadas con maíz: importancia de expresar la concentración de proteínas hepáticas en función del DNA. Arch. Latinoamer. Nutr. 1981; 31, 3: 471–487.
8. Бессмертный В.Е., Курляндский Б.А. О длительном действии четыреххлористого углерода в малых концентрациях на механизмы регуляции синтеза белка. Гигиена труда и проф. заболевания 1978, 1: 33–37.
9. Чиркин А.А., Окороков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта. Минск: Беларусь, 1993: 495–496.
10. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. М.: Медицина, 1989: 341–345.
11. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина 1984: 18, 46. 78.
12. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь: Збруч, 1995. 272 с.
13. Никитин Ю.П., Курилович С.А., Давидик Г.С. Печень и липидный обмен. Новосибирск: Наука, 1985. 191 с.
14. Сотникова Е.П. Защитная роль биогенных препаратов при токсических поражениях печени. Фармакол. и токсикол. К., 1987; 22: 78–80.
15. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л., 1986. 280 с.
16. Кудрин А.Н., Левшин Б.И., Мехтиев М.А. Фармакотерапия препаратами селена экспериментального гепатита. Баку, 1978. 222 с.
17. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. К.: Наукова думка, 1976: 25, 111.
18. Петрусевич Ю.М. Биоантиокислители. М., 1975: 247–251.
19. Ларьяновская Ю.Б. Морфогенез воспаления при действии нестероидных противовоспалительных препаратов хлотазола и камиллофлана. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1989. 24 с.
20. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. М.: Наука, 1984. 160 с.
21. Перфилова Т.Н. Влияние галаскорбина на синтез органической матрицы при заживлении переломов трубчатых костей. Ортопедия: Сб. тр. К., 1967; 3: 162–165.



**ЕФЕКТИВНІСТЬ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ТОКСИЧНІЙ ПОРАЗЦІ ПЕЧІНКИ ЧОТИРИХЛОРИСТИМ ВУГЛЕЦЕМ****О.Г. Вередіна**

Проведено вивчення гепатозахисних властивостей флавоноїдів ромашки аптечної в умовах хронічної токсичної поразки печінки  $CCl_4$ . Виявлено, що гепатозахисний ефект суми флавоноїдів ромашки аптечної зумовлений запобіганням порушень основних функцій і нормалізацією гістоморфологічної структури печінки.

**Ключові слова:** флавоноїди ромашки аптечної, хронічна токсична поразка печінки, гепатозахисний ефект.

**EFFICIENCY OF THE FLAVONOIDS SUM OF A CHAMOMILLA RECUTITA AT CHRONIC TOXICAL DEFEAT OF A LIVER BY TETRACHLORIDE****H.G. Veredina**

The study of hepatoprotective properties of flavonoids of a Chamomilla recutita in conditions of a chronic toxical defeat of a liver by tetrachloride is carried out. It was detected, that hepatoprotective effect of the sum of flavonoids of a Chamomilla recutita is caused by prevention of infringement of the basic exchange processes and normalization of histomorphological structure of a liver.

**Key words:** flavonoids of a Chamomilla recutita, chronic toxical defeat of a liver, hepatoprotective effect.

**МОРФОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ ТИПОВ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА  
(СООБЩЕНИЕ 1)****В.Д.Садчиков, К.А.Галахин\*, М.В.Садчикова, А.В.Маслов, А.Е.Олейник***Харьковская медицинская академия последипломного образования**\*Институт онкологии АМН Украины, г. Киев*

Изучено 49 фокусов внутрислизистого рака желудка, 14 из них отнесены к экспансивным и 35 к инфильтративным новообразованиям. Оба типа возникают в зоне расположения герминативных клеток слизистой оболочки. Экспансивные опухоли развиваются на фоне выраженного атрофического и атрофически-гиперпластического гастрита и сочетаются с I вариантом гипосекреторного типа дисплазий желудочного и с дисплазиями кишечного эпителия. На ранних этапах прогрессирования они имеют тенденцию к распространению по желудочным ямкам и кишечным криптам к поверхности слизистой оболочки. В последней часто развивается фиброзирование и выявляется выраженная лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация.

**Ключевые слова:** рак желудка, морфогенез различных типов.

В настоящее время различают два основных типа рака желудка (РЖ): экспансивный (или кишечный) и инфильтративный (или диффузный) [1, 2], в зависимости от эпидемиологии, возрастного пика заболеваемости, характера предраковых процессов, роста, гистоструктуры [3–8]. Изучение ранних этапов развития указанных типов новообразований способствует не только выяснению особенностей их становления, но и служит ключом к разработке дифференциально-диагностических критериев рака и выраженных дисплазий эпителия, а также к пониманию различий их клинических проявлений.

**Материал и методы.** Исследовали фиксированные в 10%-ном растворе нейтрального или забуференного по Лили формалина резецированные желудка, из которых готовили гистотопограммы по Ю.М. Лазовскому. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, кармином Беста, муцикармином, альцеановым синим при pH 2,5 и 1,0, при помощи ШИК-реакции и в части случаев метиловым зеленым — пиронином по Браше.

Всего изучено 49 фокусов внутрислизистого РЖ, 14 из которых отнесены к экспансивным и 35 к инфильтративным новообразованиям. При определении типа опухолей руководствовались преимущественно особенностями гистоструктуры. К экспансивному типу новообразований были отнесены хорошо- и умереннодифференцированные аденокарциномы (АК), а к инфильтративным — низкодифференцированные АК (6 фокусов опухоли), низко-

дифференцированные АК с переходом в недифференцированный и перстневидноклеточный рак (8), недифференцированный рак (10), недифференцированный рак с переходом в перстневидноклеточный (6) и перстневидноклеточный рак (5). Из 49 фокусов внутрислизистого рака 30 обнаружено в 21 наблюдении РЖ, ограниченного пределами слизистой оболочки, и 19 — в 14 наблюдениях распространенного РЖ. Размеры их в гистологических препаратах колебались от 0,4x2,5 до 6,0x32 мм; наибольшие фокусы опухоли выявлены при полиповидном или развившемся в полипе РЖ. Толщина дополнительных внутрислизистых фокусов новообразований при распространенном РЖ не превышала 0,7 мм, так как учитывались только те из них, под которыми сохранялись железы слизистой оболочки. Латеральная распространенность этих фокусов колебалась от 2,5 до 21 мм. Структуру внутрислизистых раков сравнивали со структурой опухолей, проникающих в подслизистый (16 наблюдений) и мышечный (42 наблюдения) слой стенки желудка.

**Результаты.** Как при экспансивных, так и при инфильтративных раках в слизистой оболочке желудка всегда выявлялись изменения, соответствующие тем или иным формам хронического гастрита. Хорошо- и умереннодифференцированные АК обнаруживались на фоне выраженного атрофического или атрофически-гиперпластического гастрита и сочетались преимущественно с I вариантом гипосекреторного типа дисплазий желудочного и с диспла-

зиями кишечного эпителия. В трех наблюдениях они возникли в адеоматозном полипе, в одном — в гиперплазиогенном и в одном — в зоне так называемой плоской аденомы. Один полиповидный внутрислизистый рак не содержал элементов адеоматозного или гиперплазиогенного полипа. В двух наблюдениях опухоль обнаружена в краях язвы, имеющей морфологические черты хронической. Остальные 6 внутрислизистых АК не проявляли тенденций к полипообразованию и не содержали ни элементов аденомы, ни элементов хронической язвы.

Наименьшие фокусы внутрислизистой АК имели размеры 0,5x3,3; 0,6x3,0 и 0,5x8,6 мм. Они располагались в верхней части антральной слизистой оболочки и были отделены от собственного ее мышечного слоя группами частично сохранившихся желез; в слизистой оболочке, примыкавшей к опухоли, постоянно обнаруживались желудочные ямки и кишечные крипты с дисплазией эпителия, в том числе и выраженной. Такие желудочные ямки и кишечные крипты встречались и на территории раковых фокусов, оказываясь окруженными опухолевыми тубулами или разделяя последние на более мелкие фокусы. На серийных срезах часто удавалось проследить слияние этих «субфокусов» друг с другом, но некоторые из них, преимущественно в периферических отделах новообразований, оказывались изолированными от основного опухолевого узла. Такие «субфокусы», обычно состоящие из 1–5 тубул и занимающие только среднюю часть слизистой оболочки, то есть зону расположения нижней части желудочных ямок и шеек желез, представляют собою, на наш взгляд, наиболее ранние этапы становления АК. В последующем на начальных фазах прогрессирования опухолевые клетки распространяются преимущественно по предшествующим структурам (желудочным ямкам) по направлению к поверхности слизистой оболочки, вытесняя неопухольчатый эпителий. Формирующиеся раковые тубулы обычно выстланы высоким цилиндрическим эпителием и отличаются от дисплазированных желудочных ямок и кишечных крипт выраженной многорядностью расположения и полихромазией ядер, частичной потерей их полярности, иногда образованием почковидных и веерообразных разрастаний эпителия, более или менее равномерным распределением митотически активных клеток, частым оттеснением их от базальной мембраны к просвету тубул, нарастанием числа метафазных фаз и патологических митозов, ядерно-цитоплазматического и особенно ядрышково-ядерного отношения, снижением количества межэпителиальных лимфоцитов.

Дальнейшие изменения раковых тубул заключаются в нарастании их извилистости, сближении и слиянии друг с другом, они превращаются в причудливо ветвящиеся жгутовидной формы структу-

ры, от которых в собственную пластинку слизистой оболочки отпочковываются мелкие солидные и железистоподобные комплексы клеток. Подобный метаморфоз опухолевых тубул, как правило, нарастает от поверхностных отделов слизистой оболочки к глубоким. В этом же направлении нарастает часто наблюдаемое при внутрислизистых АК фиброзирование стромы. Последняя в зонах отщепления от раковых тубул эпителиальных комплексов разрыхлена, отечна, окрашивается альциановым синим при pH 2,5 и реже при pH 1,0. На границе с собственным мышечным слоем в слизистой оболочке иногда встречаются как бы отдаленные к нему и параллельно ему расположенные раковые тубулы. Подобные картины мы не наблюдали в дисплазированных структурах, как не наблюдали при дисплазиях эпителия и встречающихся в боковых отделах АК сдавление прилежащих структур слизистой оболочки.

В глубоких отделах слизистой оболочки, особенно при расположении опухоли в поверхностной ее части, нередко обнаруживается выраженная лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация, иногда с формированием фолликулоподобных структур, состоящих в основном из малых лимфоцитов. В поверхностных отделах слизистой оболочки в воспалительном инфильтрате часто выявляется примесь сегментоядерных лейкоцитов. Скопление их нередко определяется и в просвете опухолевых тубул. В этих случаях практически всегда среди лейкоцитов обнаруживается различная микробная флора: кокки, палочки, изредка грибы.

В двух случаях на фоне атрофии желез слизистой оболочки и распространенной кишечной метаплазии начальные проявления АК обнаружены в базальных отделах кишечных крипт. Пролиферирующий опухолевый эпителий, распространяясь от их основания в верхние отделы, вытеснял неопухольчатый эпителий, оставаясь в основном в пределах предсуществующих структур. В некоторых криптах, в зоне их основания, отмечалось исчезновение базальной мембраны и формирование мелких почковидных и железистоподобных комплексов, внедряющихся в прилежащую соединительнотканную основу.

При прогрессировании внутрислизистой АК инвазия опухолевых железистоподобных комплексов в подслизистый слой происходит в местах «разрывов» собственного мышечного слоя слизистой оболочки, заполненных волокнистой соединительной тканью, на фоне резкого снижения интенсивно стилемфоидно-плазмоцитарной инфильтрации. Обращает на себя внимание, что инвазивные раковые тубулы по сравнению с внутрислизистым компонентом новообразования имеют более «спокойный» вид, в них, как правило, менее выражена многорядность эпителия, полиморфизм и полихромазия ядер.

### Список литературы

1. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965; 64: 31–49.
2. Ming S.-Ch. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475–85.
3. Бутов Ю.Л. Является ли кишечный тип рака желудка по P. Lauren кишечноклеточным раком? Актуальные вопросы патологической анатомии: Юб. сб. научн. тр., посвященный 100-летию со дня рождения проф. Г.Л. Дермана. Харьков, 1990: 40–44.
4. Василенко И.В. Морфо- и гистогенез основных гистологических форм рака желудка: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1979. 30 с.
5. Садчиков В.Д. Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка при экспансивном и инфильтративном раке. XXI Межобл. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы патологической анатомии»: Тез. докл. Харьков-Полтава, 1993: 14.

6. Садчиков В.Д. Дисплазии покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Врач. дело 1986; 10: 65–68.

7. Сургай Н.Н. Морфологические особенности слизистой оболочки при основных гистологических формах рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1993. 24 с.

8. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988; 48: 3554–60.

#### **МОРФОГЕНЕЗ ОСНОВНИХ ТИПІВ РАНЬОГО РАКУ ШЛУНКА. (ПОВІДОМЛЕННЯ 1)**

**В.Д. Садчиков, К.А. Галахін, М.В. Садчикова, А.В. Маслоу, А.Е. Олейник**

Вивчено 49 фокусів внутрішньослизового раку шлунка, 14 з них віднесені до експансивних і 35 до інфільтративних новоутворень. Обидва типи виникають у зоні розташування гермінативних клітин слизової оболонки. Експансивні пухлини розвиваються на тлі вираженого атрофічного й атрофічно-гіперпластичного гастриту і сполучаються з I варіантом гіпосекреторного типу дисплазій шлункового і з дисплазіями кишкового епітелію. На ранніх етапах прогресування вони мають тенденцію до поширення по шлункових ямках і кишкових криптах до поверхні слизової оболонки. В останній часто розвивається фіброзування і виявляється виражена лімфоїдно-плазмочитарна інфільтрація.

**Ключові слова:** рак шлунка, морфогенез.

#### **MORPHOGENESIS OF MAIN TYPES OF EARLY GASTRIC CANCER. (REPORT 1)**

**V.D. Sadchikov, K.A. Galahin, M.V. Sadchikova, A.V. Maslov, A.E. Oleynik**

49 focal points intramucosal gastric cancer are investigate, 14 of them are expansive and 35 infiltrative cancer. Both types arise in a zone of germinative cells of mucosa. Expansive tumors develop on a background expressed atrophic and atrophic-hyperplastic gastritis and combined with I variant of hyposecretion type of gastric dysplasias and with intestinal dysplasias. At early stage of progressive they have tend to distribution on gastric fosses and intestinal crypts to surface of mucosae. In a last often fibrosae develop and lymphatic plasmocistic infiltration reveal.

**Key words:** gastric cancer, morphogenesis.

## ТЕРАПІЯ

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАЗВИТИЯ ПОГРАНИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Л.А. Лапшина, Н.П. Дикий\*, Е.П. Медведева\*, Ю.В. Ляшко\*

Харьковский государственный медицинский университет

\*Национальный научный центр физико-технического института, г. Харьков

Обследовано 162 пациента с пограничной артериальной гипертензией (ПАГ). Исследование гемодинамики включало тетраполярную грудную реографию и венозную окклюзионную плетизмографию. Наблюдение в течение двух лет показало, что у 34,6 % пациентов АД нормализовалось, у 41,9 % — оставалось на уровне пограничного, в 23,5 % случаев развилась стабильная гипертензия. Использование математического анализа функции распределения плотности вероятности в сопоставлении с результатами двухлетнего наблюдения позволило установить, что маркерами исхода ПАГ в стабильную гипертензию являются тахикардия и гиперкинетический тип циркуляции.

**Ключевые слова:** пограничная артериальная гипертензия, гемодинамика, прогноз.

Пограничная артериальная гипертензия (ПАГ) является прямым фактором риска или предшественником артериальной гипертензии [1–5]. Факторами риска, которые способствуют переходу в гипертоническую болезнь (ГБ), являются отягощенная наследственность, избыточная масса тела, возраст, курение, уровень суточного артериального давления (АД), алкоголизм, гипертрофия миокарда левого желудочка, сердечно-сосудистые реакции на физические и эмоциональные нагрузки, психологические особенности личности, нарушения липидного обмена, гиперурикемия, микроальбуминурия, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину [1–8].

Приведенные факторы риска доказаны многочисленными эпидемиологическими исследованиями. ПАГ включает разные варианты гемодинамических и гуморальных нарушений, что предполагает существование не только эпидемиологических, но и патогенетических маркеров прогрессирующего ее развития. В ряде работ обсуждается значение ряда гемодинамических показателей в качестве факторов риска исхода ПАГ в стабильную гипертензию, для чего анализируются кардиальные и вазоконстрикторные механизмы при одномоментных обследованиях [1–8].

Общепринятой является дифференциация на типы гемодинамики: гипер-, эу- и гипокINETический. В литературе имеются противоречивые данные о том, какой из этих типов циркуляции при ПАГ наиболее вероятно прогрессирует в стабильную гипертензию: гиперкинетический [3, 5, 9] или гипокINETический [10, 11].

Целью настоящего исследования явилось определение прогностической значимости показателей центральной и периферической гемодинамики у пациентов с ПАГ как маркеров ее перехода в стабильную гипертензию.

**Объект и методы исследования.** Обследовано 162 пациента с ПАГ молодого возраста, средний возраст ( $24 \pm 2,3$ ) года, которым в условиях стационара отделения артериальной гипертонии Института терапии АМН Украины была исключена вторичная артериальная гипертензия. В течение последующих двух лет каждые полгода проводился осмотр, измерение АД, коррекция рекомендаций в амбулаторных условиях. Через 2 года наблюдения выделены три группы пациентов: 1-ю составили 55 (34,6 %) чел. с нормализацией АД, 2-ю — 68 (41,9 %) чел., у которых АД оставалось на уровне пограничного, 3-ю — 37 (23,5 %) больных с повышением АД до гипертензивного уровня.

Центральную и периферическую гемодинамику изучали методом тетраполярной грудной реографии [12] с определением сердечного индекса (СИ) и удельного периферического сопротивления (УПС). Методом венозной окклюзионной плетизмографии определяли сопротивление покоя ( $R_{пок}$ ), сопротивление реактивной гиперемии ( $R_{пр}$ ), регионарный кровоток в покое ( $I_{пок}$ ) и в условиях реактивной гиперемии ( $I_{пр}$ ).

Математическая обработка проводилась методом анализа функции распределения плотности вероятности (ФРПВ) [13].

**Результаты и их обсуждение.** Важным гемодинамическим показателем, который отражает уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, является частота сердечных сокращений (ЧСС). Согласно полученным данным уровень ЧСС, превышающий 80 уд/мин в покое, определен в 1-й группе у 22,7 % пациентов, во 2-й — у 33,3 %, в 3-й — у 50 % (рис. 1). В последние годы наличие тахикардии у лиц молодого возраста рассматривается как один из факторов риска исхода ПАГ в ГБ [1–3, 14]. У лиц молодого возраста с постоянной тахикардией и нормальным уровнем АД частота

развития АГ в 2 раза превышала таковую у лиц без тахикардии [15]. Тахикардия является маркером увеличения симпатического и снижения парасимпатического тонуса, в связи с этим причастна к патогенезу таких факторов сосудистого риска, как АГ, резистентность к инсулину, увеличенный гематокрит, гипертрофия левого желудочка, аритмогенез,

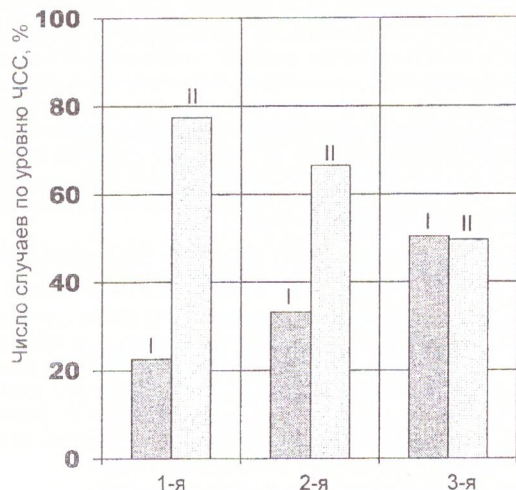


Рис. 1. Распределение больных ПАГ в зависимости от уровня ЧСС: I — ЧСС выше нормы, II — в пределах нормы в зависимости от исхода ПАГ по результатам 2-летнего наблюдения: 1-я группа — АД нормализовалось; 2-я — АД осталось на пограничном уровне; 3-я — исход в гипертоническую болезнь

сосудистые повреждения, атеросклероз, и является важным предиктором гипертонии, ранним маркером дисфункции миокарда, снижения миокардиального резерва [14].

ФРПВ СИ 1-й группы обследованных (ПАГ с последующей нормализацией АД) показала, что ее значения варьируют в широком диапазоне, (от 1,6 до 5,2 л·мин<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>, что свидетельствует о гемодинамической неоднородности этой группы (рис. 2). ФРПВ имеет трехпиковую кривую, соответствующую гипер-, зу- и гипокинетическому типам гемодинамики. Наиболее высокая амплитуда второго пика свидетельствует о наиболее значительной выборке этой группы, соответствующей эукинетическому типу. ФРПВ СИ 2-й группы больных (с исходом в ПАГ) характеризовалась несимметричной кривой с максимумом в области 3,62, уменьшением доли гипокинетического типа, выравниванием количества больных с зу- и гипокинетическим типами. Для 3-й группы с последующим прогрессированием ПАГ в ГБ I ст. кривая ФРПВ несимметрична, интервал значений СИ более узкий, лежит в пределах 3,0–6,3 л·мин<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>, при этом ФРПВ имеет двухпиковую кривую. Обращает на себя внимание второй пик для более многочисленной группы больных, который имеет более высокую амплитуду и диапазон значений СИ от 4,85 до 6,3 л·мин<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>, что указывает на преобладание гиперкинетического типа циркуляции.

ФРПВ УПС 1-й группы обследованных показала, что ее пределы расширены от 430 до 1100 н·с·дм<sup>-5</sup>·м<sup>-5</sup> (рис. 2). Кривая асимметричная, с максимальным значением амплитуды в области 678,1 н·с·дм<sup>-5</sup>·м<sup>-5</sup>. Для 2-й группы (с исходом в ПАГ) сохраняется большой диапазон колебаний УПС — от 420 до 1160 н·с·дм<sup>-5</sup>·м<sup>-5</sup>, со средним значением, аналогичным значению в предыдущей группе, — 680,2 н·с·дм<sup>-5</sup>·м<sup>-5</sup>. Кривая ФРПВ для 3-й группы (с исходом в ГБ I ст.) более сконцентрирована по амплитуде и пределам значений УПС: от 350 до 690 н·с·дм<sup>-5</sup>·м<sup>-5</sup>, что свидетельствует об однородно-

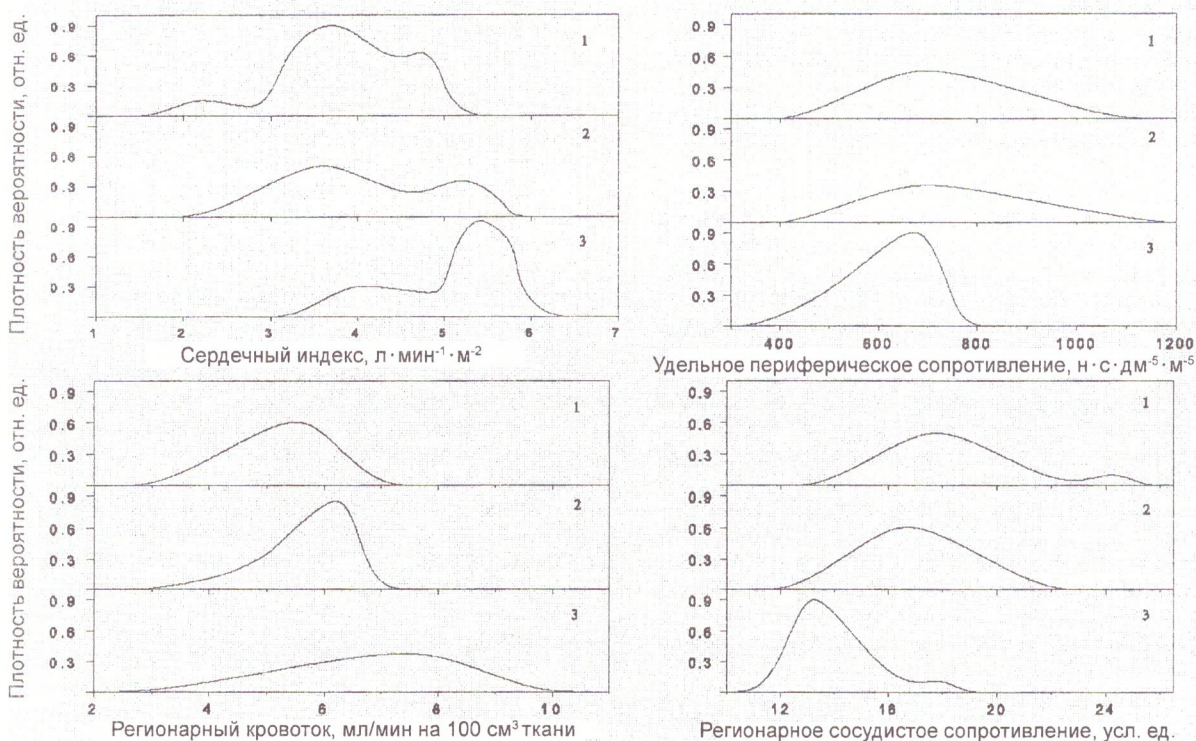


Рис. 2. Функция распределения плотности вероятности показателей гемодинамики при ПАГ по результатам 2-летнего наблюдения: 1 — АД нормализовалось; 2 — АД осталось на пограничном уровне; 3 — исход в гипертоническую болезнь

ных (ПАГ) азала, что пазоне, (от 1-й до 3-й группы) (рис. 2). Ответствующим параметрам гемодинамики (рис. 2) характерны для всех трех групп пациентов с ПАГ. Наиболее показательным для данного параметра является сдвиг вправо максимума  $I_{gr}$  в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й. Что касается такого показателя, как  $R_{gr}$ , то для 1-й группы пациентов характерны два пика симметричных кривых с максимумами в области 18 и 24 усл.ед. Группе с исходом в ПАГ соответствует несимметричная кривая с нерегулярными значениями и максимумом, сдвинутым в область более низких значений этого показателя. Эта же тенденция, но более выраженная в сторону уменьшения параметра  $R_{gr}$ , отмечается в 3-й группе.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что гиперкинетический тип циркуляции (увеличение ЧСС, СИ) с нормальным или сниженным УПС (снижение УПС, сопротивления в условиях реактивной гиперемии, увеличении кровотока в условиях реактивной гиперемии) более характерен

для пациентов с ПАГ, у которых произошло прогрессирование в ГБ. Патологическими детерминантами гиперкинетического типа циркуляции как фактора риска стабилизации АД у пациентов с ПАГ является дисрегуляция автономной нервной системы: сочетание увеличенного симпатического тонуса со снижением парасимпатического, приводящее к увеличению ЧСС, СИ, нормальному периферическому сопротивлению [5, 9, 16]. Нейрогуморальные воздействия на формирование увеличенного СИ при ПАГ не ограничивается соотношением симпатической и парасимпатической систем. По данным [17, 18], у пациентов с ПАГ положительная корреляция найдена между СИ и уровнями АРП,  $\beta$ -эндорфина, эйкозаноидов, то есть гиперкинетический тип является следствием гиперфункции гуморальных систем при ПАГ. В связи с их перенапряжением и наступающим истощением именно в этой группе раньше, чем в других, на смену функциональным приходят структурные и метаболические нарушения с прогрессирующим поражением сердца и сосудов и трансформацией ПАГ в ГБ [5, 9, 16]. Таким образом, гиперкинетический тип циркуляции можно обоснованно считать важным фактором риска исхода ПАГ в ГБ.

ных показателем от 430 до 500 усл.ед. в области коронарного в ПАГ) и УПС — значением, в 3-й группе, — от 350 до 400 усл.ед.

### Список литературы

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. СПб.: Гиппократ, 1992. 192 с.
2. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб: Сотис, 1995. 311 с.
3. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Баранов В.А., Карлов В.А. Артериальные гипертензии. СПб: Специальная литература, 1997. 320 с.
4. 1999 World Health organization — International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J. of Hypertension 1999; 17: 151–183.
5. Julius S. Borderline hypertension. Clin. Exp. Hypertens. 1999; Jul.-Aug. 21 (5-6): 741–747.
6. Коробко И.Ю., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М. и др. Критерии прогрессирования пограничной артериальной гипертензии и гипертонической болезни I ст. при трехлетнем наблюдении; Тез. докл. I конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ. М., 1997: 158.
7. Bellodi G., Rossi G., Bossini P., Descovidi G. Arterial hypertension in relation to life style and other cardiovascular risk factors. Epidemiologic study of a population of blood donors. Project AVIS. Minerva Cardioangiol. 1994; 42(3): 73–84.
8. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. Clin. Exp. Hypertens 1996; 18: 305–321.
9. Выявление и профилактика основных факторов риска ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии при массовых обследованиях студентов высших учебных заведений: Метод. рекомендации. МОЗ СССР, 1991. 23 с.
10. Бигар В.П. Роль нейрогуморальных факторов і гемодинамічних порушень у розвитку первинної ювенільної артеріальної гіпертензії. Врач. дело 1995; 5-6: 51–55.
11. Бабак О.Я. Эндогенные опиоидные пептиды при пограничной артериальной гипертензии. Клин. мед. 1984; 11: 38–40.
12. Гаджиев Х.Э., Гаджиев А.Н. О ранней диагностике гипертонической болезни. Тер. архив 1997; 4: 10–13.
13. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.А., Кухарчук В.В., Цветков А.А., Хеймец З.И., Шпинькин В.М. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности. Кардиология 1977; 7: 85–86.
14. Дикий Н.П., Медведева Е.П., Шляхов Н.А. и др. Физико-аналитический комплекс в медицине. Ядерно-физические методы. Статистическая обработка. Компьютерная диагностика. Препринт. Харьков, 1994. 17 с.
15. Коломиец В.И., Бабак О.Я., Старченко Т.Г., Волос Б.Е. Тромбоцитарный гемостаз и система простагландинов на ранних стадиях артериальной гипертензии. Клин.мед. 1989; 4: 82–85.
16. Palatini P., Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. J.Hypertens. 1997; 15, 1: 73–79.
17. Schmieder R.E., Messerli F., Ruddel H. Risk for arterial hypertension. Cardiol. Clin. 1986; 4, 1: 57–66.
18. Julius S., Kraus H., Shork N.J. et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh. Michigan. J. Hypertension 1991; Jun. 9(1): 77–84.

### ГЕМОДИНАМІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГРЕСИВНОГО РОЗВИТКУ ПОГРАНИЧНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДВОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Л.А. Лапшина, М.П. Дикий, О.П. Медведева, Ю.В. Ляшко

Обстежено 162 пацієнти з пограничною артеріальною гіпертензією (ПАГ). Дослідження гемодинаміки включало тетраполярну грудну реографію і венозну оклюзійну плетизмографію. Спостереження протягом двох років показало, що в 34,6% пацієнтів артеріальний тиск нормалізувався, у 41,9% — залишався на рівні пограничного, у 23,5% випадків розвилася стабільна гіпертензія. Використання математичного аналізу функції розподілу щільності вірогідності в зіставленні з результатами дворічного спостереження дозволило встановити, що маркерами виходу ПАГ у стабільну гіпертензію є тахікардія та гіперкінетичний тип циркуляції.

**Ключові слова:** погранична артеріальна гіпертензія, гемодинаміка, прогноз.

**HEMODYNAMIC RISK-FACTORS OF PROGRESSIVE DEVELOPMENT OF BORDERLINE ARTERIAL HYPERTENSION ON RESULTS OF 2-YEARS OBSERVATION**

*L.A. Lapshina, N.P. Dykij, E.P. Medvedeva, Yu.V. Lyashko*

There were researched 162 patients with arterial hypertension (BAH) which were included tetrapolar torax reography and venous occlusion pletismography. Observation during 2 years showed in 34,6 % of patients arterial pressure decreased, in 41,9 % arterial pressure was in the borderline level, in 23,5 % developed stabile hypertension. Using of mathematic analysis of distribution of probability density in compassion with results of 2-years allowed to determine that the markers of outcome of BAH to stabile hypertension are tachycardia and hyperkinetic circulation type.

**Key words:** *borderline arterial hypertension, hemodynamic, prognosis.*

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДОТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ  
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
С ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ**

**В.А. Чернышов**

*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Дана характеристика липидотранспортных систем у больных ишемической болезнью сердца с дислиппротеидемией (ДЛП). Показан вклад отдельных показателей липидотранспортных систем в формирование ДЛП. Обсуждаются механизмы, объясняющие взаимосвязь показателей липидного обмена между собой при различных фенотипах ДЛП.

**Ключевые слова:** *дислиппротеидемия, липидотранспортные системы, ишемическая болезнь сердца.*

Под дислиппротеидемией (ДЛП) следует понимать различные нарушения спектра липопротеидов (ЛП) плазмы крови человека, обусловленные повышением или снижением концентрации ЛП отдельных классов, а кроме того, накопление фракций ЛП, которые обычно отсутствуют или количество которых в плазме минимально [1, 2].

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются главной транспортной системой холестерина (ХС) из печени и кишечника к клеткам органов и тканей [3, 4]. Главной системой обратного транспорта ХС являются липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), обладающие способностью выводить ХС из клеток периферических тканей в печень, где происходит его катаболизм и выход из организма [5, 6]. По всей вероятности, накопление ХС и связанные с ним признаки атеросклероза являются результатом преобладания поступления ХС в артериальную стенку над процессом его естественного удаления из тканей [7, 8]. Главными компонентами двух систем транспорта являются липидотранспортные белки — аполиппротеиды (Апо-ЛП) В (Апо-В) и А1 (Апо-А1) [9, 10].

При различных фенотипах ДЛП могут избирательно преобладать те или иные нарушения липидотранспортных систем, ведущие к накоплению ХС в клетках. Во многом это зависит от абсолютного или относительного преобладания в плазме липопротеидных фракций, имеющих определенный апо-белковый состав. Каждый апо-белок обладает выраженной способностью специфично связывать липиды отдельных классов [11, 12]. Отсюда актуальным представляется изучение вклада отдельных показателей липидотранспортных систем в формирование ДЛП.

Цель работы — дать характеристику липидотранспортных системам у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ДЛП.

**Материал и методы.** Обследовано 149 больных ИБС, находившихся на лечении в клинике Института терапии АМН Украины. Все обследован-

ные — мужчины в возрасте от 26 до 67 лет, средний возраст (47,4±1,9) лет. Клиническим проявлением заболевания у них была стабильная стенокардия напряжения I–IV ФК; 59 (39,6 %) больных в анамнезе перенесли инфаркт миокарда. Давность постинфарктного кардиосклероза до исследования составляла от 3 до 13 лет. Больные с заболеваниями печени, почек, тяжелой сердечной недостаточностью, сахарным диабетом в исследование не включались.

У всех больных ферментативным методом определяли содержание в плазме общего холестерина (ОХС), общих триглицеридов (ОТГ) и ХС ЛПВП. Содержание ХС в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле  $ХС\ ЛПОНП = ОТГ/5$ , уровень ХС ЛПНП =  $ОХС - (ХС\ ЛПНП + ОТГ/5)$ . Холестериновый коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле  $КА = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$ . Фенотипирование ДЛП осуществляли по Д. Фредрикссону. Поскольку снижение уровня ХС ЛПВП — гипоальфахолестеринемия (ГАХС) является самостоятельным, независимым фактором риска атеросклероза, выделены дополнительные фенотипы ДЛП, отражающие как изолированную ГАХС, так и ее сочетания с IIa, IIb и IV типами ДЛП по Д. Фредрикссону [13]. Содержание в плазме крови Апо-А1 и Апо-В определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

По фенотипу ДЛП больные распределены следующим образом: нормолипидемия — 17 (11,4 %), IIa тип — 77 (11,4 %), IIb — 15 (10,1 %), IV — 16 (10,7 %), ГАХС — 18 (12,1 %), IIa + ГАХС — 22 (14,8 %), IIb + ГАХС — 25 (16,8 %) и IV + ГАХС — 19 (12,7 %) чел.

Для характеристики липидотранспортных систем рассчитывали следующие соотношения: Апо-В/Апо-А1; ОХС/ХС ЛПВП; ХС ЛПВП/Апо-А1; (ОХС — ХС ЛПВП)/Апо-В; ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП; ОТГ/Апо-В; ХС ЛПНП/Апо-В; ХС ЛПВП/ХС ЛПНП.

Полученные данные обработали с помощью методов вариационной статистики и корреляцион-

ного анализа. Достоверность различий определяли по критерию *t* Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Показатели липидного обмена и липидотранспортных систем у больных ИБС с ДЛП представлены в таблице.

Известно, что корреляция между содержанием в крови ОХС и ИБС почти полностью определяется корреляцией между ИБС и концентрацией ЛПНП, выраженной в единицах концентрации входящего в их состав ХС [14]. Отдельными исследователями показано, что наиболее информативно определение не ХС ЛПНП, а Апо-В [15, 16]. Уровень Апо-В в плазме крови, отражающий в основном содержание изоформы Апо-В печеночного происхождения (Апо-В-100) в частицах ЛПНП, лучше коррелирует с количеством частиц ЛПНП, чем входящий в их состав ХС. Это обусловлено тем, что в каждой частице ЛПНП содержится лишь одна молекула Апо-В-100, в то время как концентрация в ней ХС может варьировать в широких пределах [4, 17].

Содержание Апо-В в сыворотке (плазме) по существу является интегральным показателем транспорта липидов к тканям в составе содержащих этот белок ЛПНП и ЛПОНП.

Согласно данным таблицы среднее содержание в плазме крови ХС ЛПНП у больных ИБС с IIa типом ДЛП [(232±5) мг/дл] было максимальным и достоверно ( $p < 0,001$ ) превышало аналогичный показатель: на 48,3 % у больных с нормолипидемией, на 42,6 % у больных с изолированной ГАХС, на 40,9 % у пациентов с IV типом ДЛП, на 40,5 % — с сочетанием IV типа ДЛП и ГАХС. Менее выраженные достоверные ( $p < 0,001$ ) отличия имелись у больных с сочетанием IIa и IIb типов ДЛП с ГАХС (на 15,5 и 17,2 % соответственно) и у пациентов с IIb типом ДЛП (на 19,8 %).

Содержание ХС ЛПНП в плазме крови обратно коррелирует с уровнем ОТГ при IIb и IV типах ДЛП ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$  соответственно). При сочетании указанных фенотипов ДЛП с ГАХС эта зависимость ослабевает ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ). По-видимому, в условиях гипертри-

глицеридемии (ГТГ) повышенное образование ЛПОНП уменьшает долю этих частиц, превращающихся в ЛПНП, что и приводит к снижению содержания в плазме ХС ЛПНП [11, 16]. При сочетании ГТГ с ГАХС низкий уровень ЛПВП ослабляет способность последних блокировать рецепцию ЛПНП [6]. Рецепторный катаболизм ЛПНП усиливается, обеспечивая более низкое содержание ХС ЛПНП в плазме крови.

Плазменный уровень Апо-В у больных с IIa типом ДЛП достоверно ( $p < 0,001$ ) превышал на 42,5 % аналогичный показатель у больных с нормолипидемией, на 25,5 % ( $p < 0,05$ ) — у больных с IIb типом ДЛП, на 41,5 и 35,6 % ( $p < 0,001$ ) — у пациентов с IV типом ДЛП и ГАХС соответственно. Больные с ГАХС, сочетавшейся с IIa, IIb и IV типом ДЛП, достоверных различий по уровню Апо-В не имели. В сравнении с IIa типом ДЛП прослеживалась тенденция к уменьшению содержания Апо-В в плазме крови при сочетании ГАХС с IIa (на 6,9 %,  $p > 0,05$ ), IIb (на 7,4 %,  $p > 0,05$ ) и IV (на 14,9 %,  $p > 0,05$ ) типами ДЛП.

Соотношение ХС ЛПНП/Апо-В у больных ИБС с ДЛП не имело достоверных отличий от такового при нормолипидемии. Как известно, ХС (ЛПНП+ЛПОНП)/ОХС-ХС ЛПВП. Отсюда следует, что соотношение (ОХС-ХС ЛПВП)/Апо-В является наиболее информативным показателем транспорта ХС к тканям в составе ЛП, содержащих Апо-В. Как видно из таблицы, величина соотношения (ОХС-ХС ЛПВП)/Апо-В была различна в зависимости от фенотипа ДЛП. Так, у больных ИБС с нормолипидемией ГАХС показатель был одинаковым, у больных с IIa, IIb типами ДЛП и их сочетанием с ГАХС достоверных различий по величине соотношения (ОХС-ХС ЛПВП)/Апо-В не выявлено. Лишь у больных с IV типом ДЛП в результате ГТГ показатель соотношения достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал таковой в сравнении с больными, имевшими сочетание IV типа ДЛП с ГАХС. У всех больных, независимо от фенотипа ДЛП, отмечен больший вклад Апо-В в транспорт ХС ЛПНП, нежели ХС ЛПОНП.

Показатели липидного обмена и липидотранспортных систем у больных ИБС с ДЛП (M±m)

Показатель	Фенотипы ДЛП							
	Нормолипидемия (n=17)	IIa (n=17)	IIb (n=15)	IV (n=16)	ГАХС (n=18)	IIa+ГАХС (n=22)	IIb+ ГАХС (n=25)	IV+ГАХС (n=19)
ОХС, мг/дл	187±2	305±5	276±5	242±3	193±4	266±5	278±4	220±9
ХС ЛПВП, мг/дл	42±0,5	48±1	41±0,8	46±2	37±0,6	37±0,3	37±0,4	36±0,8
КА	3,5±0,06	5,5±0,2	5,7±0,2	4,3±0,3	4,2±0,1	6,1±0,2	6,6±0,1	5±0,2
ОТГ, мг/дл	123±9	127±7	242±15	290±28	115±10	163±8	253±12	227±8
ХС ЛПОНП, мг/дл	25±2	25±1	48±5	58±5	23±2	33±2	51±2	45±2
ХС ЛПНП, мг/дл	120±5	232±5	186±6	137±9	133±4	196±6	192±4	138±8
Апо-А1, мг/дл	95±7	124±7	96±6	99±7	93±7	105±8	106±12	89±11
Апо-В, мг/дл	108±7	188±19	140±12	110±12	121±8	175±14	174±14	160±22
Апо-В/Апо-А1	1,2±0,1	1,5±0,2	1,5±0,1	1,1±0,1	1,4±0,09	1,7±0,1	1,8±0,1	1,8±0,2
ОХС/Апо-А1	4,5±0,06	6,5±0,2	6,7±0,2	5,3±0,3	5,3±0,1	7,1±0,2	7,6±0,1	6±0,2
ХС ЛПВП/Апо-А1	0,5±0,04	0,4±0,02	0,4±0,03	0,5±0,06	0,4±0,05	0,4±0,02	0,4±0,03	0,4±0,05
(ОХС-ХС ЛПВП)/Апо-А1	1,4±0,09	1,6±0,2	1,7±0,1	1,9±0,3	1,4±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1	1,2±0,1
ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП	0,6±0,04	0,5±0,04	1,2±0,08	1,3±0,1	0,6±0,05	0,9±0,03	1,4±0,07	1,2±0,05
ОТГ/Апо-В	1,1±0,09	0,8±0,01	1,7±0,1	2,6±0,1	1±0,1	1,1±0,1	1,6±0,1	1,6±0,2
ХС ЛПНП/Апо-В	1,0±0,2	1,23±0,3	1,3±0,3	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2	1,1±0,3	1,1±0,02
ХС ЛПВП/ХС ЛПНП	0,3±0,01	0,2±0,02	0,2±0,01	0,3±0,02	0,3±0,01	0,2±0,01	0,2±0,01	0,3±0,01



Максимальная величина соотношения ОТГ/Апо-В ( $2,6 \pm 0,1$ ) отмечена у больных ИБС с IV типом ДЛП и достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала аналогичный показатель у больных с остальными фенотипами ДЛП. Как видно из таблицы, повышение величины соотношения ОТГ/Апо-В у больных с IV типом ДЛП связано с неадекватным усилением образования ТГ. Показатель был достоверно меньше при фенотипе ДЛП IIb (на 34,6 %,  $p < 0,001$ ) в результате повышения содержания в плазме Апо-В. Аналогичная динамика соотношения ОТГ/Апо-В имела место при фенотипах ДЛП, характеризующихся сочетанием ГАХС с IIb и IV типами ДЛП (снижение на 38,5 %,  $p < 0,001$  в сравнении с IV типом). Лишь у больных с IIb типом ДЛП, сочетавшимся с ГАХС, величина соотношения определялась параллельным повышением содержания в плазме ОТГ и Апо-В (на 51,4 %,  $p < 0,001$  и 37,9 %,  $p < 0,001$  соответственно в сравнении с нормолипидемией). Уровень ХС ЛПВП можно считать более строгим, чем содержание Апо-А1 в плазме крови, показателем, характеризующим обратный транспорт ХС. Вероятно, это связано с тем, что ЛПВП — гетерогенная по происхождению и апобелковому составу фракция [10]. Изменение уровня ХС ЛПВП сопровождается, по крайней мере у больных ИБС, изменением содержания лишь той фракции ЛПВП, которая содержит только один белок — Апо-А1, но не Апо-А1, связанный с Апо-АII [8, 9, 15], и, как показано на клеточных культурах, в обратный транспорт ХС вовлечена именно фракция ЛПВП, содержащая Апо-А1 без Апо-АII [12]. Иными словами, если уровень Апо-В в плазме крови действительно отражает изменения концентрации ЛПНП и ЛПОНП, то суммарный Апо-А1 не только не отражает, но иногда и «маскирует» изменения содержания отдельных фракций ЛПВП, с которыми связаны изменения уровня ХС ЛПВП [18].

Содержание ХС ЛПВП было максимальным ( $48 \pm 1$  мг/дл) у больных с IIa типом ДЛП, что, возможно, с одной стороны, обусловлено компенсаторной перегрузкой ЛПВП холестерином в условиях гиперхолестеринемии (ГХС) [6]. С другой стороны, его более высокое содержание (на 12,5 %,  $p < 0,001$  в сравнении с нормолипидемией) может иметь отношение к максимальному уровню ХС ЛПНП ( $232 \pm 5$  мг/дл) у этих больных. Между анализируемыми показателями при IIa типе ДЛП обнаружена прямая зависимость ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), что, вероятно, связано со способностью ЛПВП блокировать рецепцию ЛПНП и уменьшать поступление ХС внутрь клеток [15]. Показательным в данном случае является соотношение ХС ЛПВП/ХС ЛПНП, которое для больных ИБС с нормолипидемией должно быть больше 0,4. При IIa типе ДЛП этот показатель составлял  $0,2 \pm 0,02$ . В данном случае не исключается возможность присутствия среди ЛПВП незначительного количества частиц, обладающих способностью заменять собой ЛПНП при рецепции (имеются в виду Апо-Е, содержащие ЛПВП) [16]. У больных с IIb типом ДЛП в сравнении с IIa плазменный уровень ХС ЛПВП был на 14,6 % ниже ( $p < 0,001$ ), что, по-видимому, связано с ГТГ ( $242 \pm 15$  мг/дл). В группе больных с IV типом ДЛП содержание ХС ЛПВП ( $46 \pm 2$  мг/дл) может быть следствием быстрого гидролиза ЛПОНП под воздействием липопротеидлипазы в условиях ГТГ [19, 20]. По-видимому, это связано с ролью ЛПВП как акцептора некоторых конечных продуктов распада

ЛПОНП и хиломикронов [8, 10]. Вероятно, у больных с IV типом ДЛП, сочетающимся с ГАХС, уровень ХС ЛПВП ( $36 \pm 0,8$  мг/дл, что на 14,3 %,  $p < 0,001$ , ниже в сравнении с нормолипидемией) связан с дефектом катаболического звена обмена ЛП, богатых ТГ [13, 21].

При анализе такого показателя, как соотношение ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП, обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий у больных с IIb и IV типом ДЛП и сочетанием этих же фенотипов ДЛП с ГАХС. При этом содержание в плазме крови ХС ЛПВП у больных с IV типом ДЛП достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало аналогичный показатель у больных с IIb типом, что подтверждает предположение о быстром гидролизе ЛПОНП в условиях ГТГ.

При сочетании IIb и IV типов ДЛП с ГАХС показатели соотношения ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП ( $1,4 \pm 0,07$  и  $1,2 \pm 0,05$  соответственно) почти такие же, как при IIb и IV типах ДЛП ( $1,2 \pm 0,08$  и  $1,3 \pm 0,1$ ). В то же время известно, что IIb тип ДЛП отличается от типа IV более выраженной ГХС, что подтверждают данные таблицы. У больных с изолированной ГАХС (ХС ЛПВП= $37 \pm 0,6$  мг/дл) величина соотношения ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП ( $0,6 \pm 0,05$ ) не отличается от аналогичной при нормолипидемии ( $0,6(0,04)$ ). При сравнении фенотипов ДЛП IIb+ГАХС и IV+ГАХС с IIa+ГАХС показатель соотношения ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже при IIa типе ДЛП, сочетающемся с ГАХС. При изолированной ГХС, то есть при IIa типе ДЛП, этот показатель достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже аналогичного по сравнению с типом IIa+ГАХС. Полученные данные позволяют исключить самостоятельное влияние ГАХС на величину соотношения ХС ЛПОНП/ХС ЛПВП, что подтверждает предположение о возможном дефекте катаболического звена обмена ЛП, богатых ТГ, при сочетании ГТГ с ГАХС. Исследования с ЛПОНП, мечеными по 125I белку, показывают, что при катаболизме этих ЛП у человека Апо-В переходит в ЛПНП через стадию образования ЛП промежуточной плотности (ЛППП). Причем обратный переход Апо-В из ЛПНП в ЛПОНП невозможен, то есть ЛПНП образуются в результате последовательных стадий делипидизации ЛПОНП [19]. У больных с фенотипами ДЛП IIb и IV, сочетавшимися с ГАХС, содержание Апо-В в плазме достоверных различий не имело, что указывает на возможный дефект катаболизма ЛПОНП. ХС-акцепторные свойства ЛПВП характеризуют три показателя: соотношение ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПВП/Апо-А1 и КА. Целесообразно выделять три степени ГХС [22]: мягкую при уровне  $200 < \text{ОХС} < 250$  мг/дл, умеренную — при  $250 \leq \text{ОХС} < 300$  мг/дл и выраженную — если содержание в плазме крови  $\text{ОХС} \geq 300$  мг/дл. Согласно данным таблицы мягкая ГХС наблюдалась у больных с IV типом ДЛП, сочетающимся с ГАХС (уровни ОХС соответственно 242 и 220 мг/дл); умеренная — у больных с фенотипами IIb (ОХС — 276 мг/дл), IIa+ГАХС [ОХС—( $266 \pm 5$ ) мг/дл] и IIb+ГАХС [ОХС—( $278 \pm 4$ ) мг/дл]; выраженная ГХС — у больных с IIa типом ДЛП [ОХС—( $305 \pm 5$ ) мг/дл]. Величина соотношения ОХС/ХС ЛПВП у больных с нормолипидемией была достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже аналогичного показателя у больных с изолированной ГАХС за счет достоверно ( $p < 0,001$ ) более низкого содержания в крови этих пациентов ХС ЛПВП. Не выявлено зависимости изучаемых соотношений ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПВП/Апо-А1 и КА от уровня ОХС плазмы. Так, средняя величина соотношения ОХС/

итно, у боль-  
> ГАХС, уро-  
на 14,3%,  
ипидемией)  
зена обмена

ик соотноше-  
на себя вни-  
ий у больных  
(же феноти-  
ие в плазме  
ДЛП досто-  
й показатель  
эт предполо-  
словиях ГТГ.  
> ГАХС пока-  
ВП (1,4±0,07  
> же, как при  
В то же вре-  
ється от типа  
рждают дан-  
анной ГАХС  
отношения  
личается от  
6(0,04). При  
л IV+ГАХС с  
КС ЛПОНП/  
при IIa типе  
лированной  
азатель дос-  
с сравнению  
е позволяют  
ГАХС на ве-  
ВП, что под-  
ом дефекте  
атых ТГ, при  
ЛПОНП, мето-  
при ката-  
тереходит в  
промежучо-  
ный переход  
ен, то есть  
довательных  
/ больных с  
ися с ГАХС,  
ых различий  
й дефект ка-  
е свойства  
отношение  
. Целесооб-  
мягкую при  
ную — при  
если содер-  
л. Согласно  
ась у боль-  
АХС (уровни  
меренная —  
276 мг/дл),  
АХС [ОХС—  
ольных с IIa  
ина соотно-  
ромилипиде-  
налогичного  
ой ГАХС за  
го содержа-  
Не выявле-  
лений ОХС/  
уровня ОХС  
шения ОХС/

ХС ЛПВП при фенотипах ДЛП с умеренной ГХС (7,1±0,1) достоверно превышала аналогичные величины в случаях ДЛП с мягкой и выраженной ГХС (5,6±0,1,  $p<0,001$  и 6,5±0,2,  $p<0,01$  соответственно). Средний КА при умеренной ГХС (6,1±0,2) был достоверно выше такового при мягкой и выраженной ГХС (4,6±0,2,  $p<0,001$  и 5,5±0,2,  $p<0,01$  соответственно). Средние величины соотношения ХС ЛПВП/Апо-А1 не имели достоверных различий по уровню ОХС (для мягкой ГХС — 0,4±0,04; для умеренной — 0,4±0,02 и для выраженной — 0,4±0,02) и были достоверно ( $p<0,01$ ) ниже показателя соотношения ХС ЛПВП/Апо-А1 у больных ИБС с нормолипидемией. Полученные данные свидетельствуют о нарушении ХС-акцепторных свойств ЛПВП при ГХС.

Если проанализировать соответствие ХС ЛПВП уровню Апо-А1 в плазме крови, то оказывается, что при сниженном содержании Апо-А1 (то есть менее 100–120 мг/дл) уровень ХС ЛПВП был нормальным у больных с такими фенотипами ДЛП, как нормолипидемия, IIb и IV. В случаях, когда ГАХС сочеталась с IIa и IIb типами ДЛП, нормальному уровню Апо-А1 соответствовал низкий уровень ХС ЛПВП. И лишь при наличии изолированной ГАХС или при сочетании последней с IV типом ДЛП наблюдалось соответствие низких уровней Апо-А1 низкому содержанию ХС в ЛПВП. Соотношение ХС ЛПВП/Апо-А1 при ГАХС и ее сочетании с IIa, IIb и IV типами ДЛП было одинаковым и составляло 0,4 независимо от концентрации Апо-А1 в плазме. По-видимому, в данном случае суммарный Апо-А1 не только не отражает, но даже «маскирует» изменения содержания отдельных фракций ЛПВП, с которыми связаны изменения уровня ХС ЛПВП [18]. Подтверждением этому могут служить приблизительно равные вели-

чины соотношения ХС ЛПВП/Апо-А1 (0,4) при IIa и IIb типах ДЛП и IV типе ДЛП в сравнении с нормолипидемией (0,5). Вероятно, в условиях повышения плазменных концентраций ЛПОНП и ЛПНП у больных ИБС усугубляется дисбаланс притока и оттока ХС к печени, что включает компенсаторный механизм переноса части ТГ и ХС на ЛПНП и приводит к нагрузке частиц ЛПВП холестерином [19].

#### Выводы

1. При IIb и IV типах дислипидемии содержание ХС ЛПНП обратно коррелирует с уровнем ОТГ ( $r = -0,47$ ,  $p<0,05$ ;  $r = -0,51$ ,  $p<0,05$  соответственно). При сочетании указанных фенотипов ДЛП с ГАХС эта зависимость ослабевает ( $r = -0,32$ ,  $p<0,05$ ;  $r = -0,43$ ,  $p<0,05$ ).

2. У всех больных, независимо от фенотипа ДЛП, отмечен больший вклад Апо-В в транспорт ХС ЛПНП, нежели ХС ЛПОНП.

3. При IIa типе ДЛП обнаружена прямая зависимость между ХС ЛПВП и ХС ЛПНП ( $r = 0,61$ ,  $p<0,01$ ), что, возможно, объясняется перегрузкой системы выведения ХС в условиях ГХС или способностью ЛПВП блокировать рецепцию ЛПНП.

4. В условиях ГХС, вероятно, происходит нарушение ХС-акцепторных свойств ЛПВП, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий показателя соотношения ХС ЛПВП/Апо-А1 у больных с различной выраженностью ГХС и несоответствие низкого содержания ХС ЛПВП нормальному уровню Апо-А1 при сочетании IIa и IIb типов ДЛП с ГАХС.

5. При ДЛП, характеризующейся повышением плазменных концентраций ЛПОНП и ЛПНП, по-видимому, включается компенсаторный механизм перегрузки частиц ЛПВП холестерином.

#### Список литературы

1. Коблянская А.В., Смирнова И.П. Роль дислипидемий в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца. Укр. кардиол. журн. 1995; 1: 75–79.
2. Перова Н.В. Значение дислипидемий в атерогенезе. Кардиология 1985; 8: 5–8.
3. Chapman M.J., Guerin M., Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. Eur. Heart J. 1998; 19 (Suppl. A): A24–A30.
4. Sniderman A.D., Pedersen T., Kjekshus J. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis. Amer. J. Cardiol. 1997; 79: 64–67.
5. Перова Н.В. Перспективные направления исследований роли липопротеидов в атерогенезе у человека: влияние на прогрессирование заболевания, значение в диагностике, возможности корректирующих вмешательств. Кардиология 1989; 6: 5–9.
6. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине. Журн. практ. врача 1996; 5: 34–38.
7. Fruchart J.C., Ailhaud G. Apoprotein A-containing lipoprotein particles: physiological role, quantification and clinical significance. Clin. Chem. 1992; 38, 6: 793–797.
8. Репин В.С., Смирнов В.Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. М.: НПО «Союзмединформ», 1989. 69 с.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995. 297 с.
10. Титов В.Н. Транспорт холестерина липопротеидами высокой плотности с позиции биохимии белка. Вопр. мед. химии 1995; 3: 2–8.
11. Холодова Ю.Д., Чаяло П.П. Липопротеины крови. К.: Наукова думка, 1990. 205 с.
12. Целуйко В.И. К вопросу о классификации нарушений липидного обмена. Укр. кардиол. журн. 1995; 3: 21–23.
13. Никонова А.Л., Погода Т.В., Метельская В.А. и др. Наследственный дефект аполипопротеина В-100 как причина гиперхолестеринемии при ишемической болезни сердца. Кардиология 1994; 2: 98v103.
14. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 1999. 504 с.
15. Чаяло П.П. Нарушения обмена липопротеидов. К.: Здоров'я, 1990. 181 с.
16. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. Eur. Heart J. 1998; 19 (Suppl. A): A20–A23.
17. Метельская В.А., Айнгорн Е.Д., Масленникова Г.Я. и др. Атерогенные дислипидемии у подростков: связь с наличием ишемической болезни сердца у отцов, возможность прогнозирования. Кардиология 1989; 9: 28–34.
18. Demant T., Packard C. In vivo studies of VLDL metabolism and LDL heterogeneity. Eur. Heart J. 1998; 19 (Suppl. H): H7–H10.
19. Erkelens D.W. Metabolic basis for hypertriglyceridemia in familial combined hyperlipidaemia. Eur. Heart J. 1998; 19 (Suppl. H): H23–H26.

20. Курашвили Л.В., Владимирова А.А. Содержание триглицеридов в липопротеидах высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1992; 7-8: 35-37.
21. Перова Н.В. Показания и основные принципы лечения гиперлипидемий. Аптека и больница. Весна/95: 16-21.
22. Swenson T.L. Transfer proteins in reverse cholesterol transport. Cur. Opin. Lipidol. 1992; 3: 67-74.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІПІДОТРАНСПОРТНИХ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ ДИСЛІПОПРТЕЇДЕМІЄЮ**

**В.А. Чернишов**

Надана характеристика ліпідотранспортних систем у хворих на ішемічну хворобу серця з дисліпопротеїдемією (ДЛП). Показано внесок окремих показників ліпідотранспортних систем у формуванні ДЛП. Обговорюються механізми, що пояснюють взаємозв'язок показників ліпідного обміну між собою при різних фенотипах ДЛП.

**Ключові слова:** дисліпопротеїдемія, ліпідотранспортні системи, ішемічна хвороба серця.

#### **LIPIDTRANSPORT SYSTEMS CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DYSLIPOPROTEINEMIA**

**V.A. Chernyshov**

Lipidtransport systems characteristics in patients with ischemic heart disease and dyslipoproteinemia is given. The contribution of some lipidtransport system values to formation of dyslipoproteinemia is shown. The mechanisms explained a relationship between lipid exchange parameters in different phenotypes of dyslipoproteinemia are discussed.

**Key words:** dyslipoproteinemia, lipidtransport systems, ischemic heart disease.

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЕГО ДИЛАТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

**А.В. Яценский**

*Луцкая городская клиническая больница*

Состояние диастолической функции левого желудочка исследовано с помощью доплер-эхокардиографии у 39 больных с дилатацией левого желудочка и сердечной недостаточностью, а также у 25 здоровых лиц. Средние значения параметров диастолической функции в группах больных были близки к рестриктивному варианту диастолической дисфункции. Основным параметром, коррелировавшим с показателями диастолической функции, был функциональный класс сердечной недостаточности. Показано, что диастолическая функция левого желудочка при его дилатации не зависит от ее причины, а определяется сложным взаимодействием разных гемодинамических факторов.

**Ключевые слова:** диастолическая функция левого желудочка, сердечная недостаточность, дилатация левого желудочка, дилатационная кардиомиопатия, недостаточность аортального клапана.

Следствием процессов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при сердечной недостаточности (СН) является не только нарушение его систолической функции, но и диастолического наполнения [1]. В последнее время доказано, что нарушения диастолы, независимо от других факторов, ухудшают прогноз при СН [2, 3]. Состояние диастолической функции в конечной точке ремоделирования — дилатации ЛЖ изучено неплохо [4-7]. Однако практически нет сравнительных исследований диастолической дисфункции (ДДФ) при различных причинах дилатации.

Целью данной работы была сравнительная оценка состояния диастолической функции ЛЖ при увеличении его полости вследствие принципиально различных причин — диффузного поражения миокарда (дилатационная кардиомиопатия) и перегрузки объемом (недостаточность аортального клапана).

**Материал и методы.** Исследованы 39 больных с дилатацией ЛЖ (конечный диастолический размер больше 60 мм), наличием клинических призна-

ков СН (I-IV функциональный класс по классификации NYHA) и синусовым ритмом. У 19 из них (11 мужчин, 8 женщин) диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и у 20 (11 мужчин и 9 женщин) — недостаточность аортального клапана (НАК). Критериями исключения больных из исследования являлось наличие клапанных стенозов и выраженной артериальной гипертензии. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц (13 мужчин и 12 женщин).

Эхокардиография проводилась по стандартной методике на аппарате Toshiba 38 SSD (Япония) с помощью датчика 2,5 МГц. Измерялись размеры камер сердца, толщина стенок с последующим расчетом объемных показателей и фракции выброса (ФВ) по L.E. Teichholz [8], индекса массы миокарда по R.B. Devereux [9]. Диастолическая функция ЛЖ изучалась с помощью доплер-эхокардиографии в пульсовом режиме путем анализа спектра трансмитрального потока из верхушечного доступа в 4-камерной позиции. Оценивали следующие показатели: скорость (E) и интеграл скорости (E<sub>i</sub>) ран-

него наполнения, скорость (А) и интеграл скорости (А) позднего наполнения, соотношение этих скоростей (Е/А) и их интегралов (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления раннего наполнения (DT).

Полученные данные статистически обрабатывали. Достоверность разницы между количественными признаками устанавливали с помощью t-теста Стьюдента для независимых выборок, а между порядковыми и качественными признаками (функциональный класс, степень митральной и аортальной регургитации) с помощью критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь между отдельными количественными параметрами оценивали при проведении корреляционного анализа Пирсона, а между порядковыми и качественными признаками — рангового корреляционного анализа Спирмена. Достоверной считалась разница при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выбраны две группы больных с принципиально разными причинами дилатации ЛЖ: диффузным поражением миокарда (ДКМП) и перегрузкой объемом вследствие НАК. Достоверных различий по возрасту между группами не было. По основным клинико-гемодинамическим показателям группы больных существенно отличались от группы контроля и были сопоставимы между собой (табл. 1). Исключение составил уровень диастолического АД у больных с НАК, что является типичным следствием аортальной регургитации [10]. Среднее значение конечного диастолического размера (КДР) в обеих группах было практически идентичным, не различались группы и по тяжести СН. Таким образом, основная разница между группами состояла в причине нарушения гемодинамики, а не в их выраженности.

В процессе ремоделирования диастолическое наполнение ЛЖ претерпевает ряд существенных изменений. В начальной стадии ведущая роль принадлежит замедлению расслабления вследствие гипертрофии миокарда [11]. Классическим прояв-

Таблица 1. Основные и эхокардиографические показатели у больных с дилатацией ЛЖ и у лиц контрольной группы

Показатель	Контроль	ДКМП	НАК
Возраст, лет	51±16	49,8±9,9	52,7±14,4
САД, мм рт.ст.	123±13	134±32	137±30
ДАД, мм рт.ст.	75±8	83±20 <sup>#</sup>	65±27 <sup>*</sup>
ЧСС, мин	71,2±11,3	79,8±12,5	74,3±21,0
ФК	0	2,7±0,9	2,9±1,0
Митральная регургитация	0	2,61±1,2	2,2±1,4
Левое предсердие, мм	34,4±4,0	47,6±6,6	47,8±7,7
КДР, мм	48,6±4,6	67,2±5,1	69,6±9,0
КДО, мл	112±23	234±40	257±85
ФВ, %	65,6±6,1	34,7±16,3	45,4±17,5
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	86,2±13,8	176,0±44,5	209±112

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  против НАК. Разница между контрольной группой и группами с дилатацией ЛЖ по показателям, находящимся ниже двойной линии, достоверна ( $p < 0,01$  во всех случаях).

Примечание. ИММ — индекс массы миокарда; КДО — конечный диастолический объем ЛЖ; КДР — конечный диастолический размер.

лением этого процесса при анализе трансмитрального потока является уменьшение Е/А, удлинение IVRT и DT. По мере прогрессирования СН полость ЛЖ увеличивается, возрастает доля соединительной ткани в общей массе желудочка. Все это приводит к увеличению жесткости миокарда [12]. При анализе доплеровского спектра трансмитрального потока выявляется увеличение Е/А, а также укорочение DT и IVRT. Такой вариант ДДФ в чистом виде характерен для рестриктивных поражений миокарда, поэтому часто называется рестриктивным [13]. Считается, что при СН этот вариант является следствием конечных этапов ремоделирования ЛЖ [1].

Исследование диастолической функции (табл. 2) показало, что в спектре трансмитрального потока принципиальных различий между группами с разными причинами дилатации ЛЖ нет и что есть существенное отличие их от контроля. Обращает на себя внимание однонаправленность этих изменений. Она состояла в некотором увеличении скорости раннего наполнения и снижении скоростей и интегралов скоростей позднего наполнения, что в конечном итоге привело к существенному увеличению соотношений Е/А и Е/А. Кроме того, зарегистрирована четкая тенденция к укорочению DT, не достигшая, впрочем, степени достоверности.

Таблица 2. Показатели диастолической функции у больных с ДКМП и НАК и у лиц контрольной группы

Показатель	Контроль	ДКМП	НАК
Е, см/с	72,4±12,6	79,7±30,9	93,8±31,4 <sup>**</sup>
А, см/с	56,0±18,7	35,7±27,7 <sup>**</sup>	45,9±23,8
Е/А	1,39±0,39	2,09±1,18 <sup>*</sup>	2,39±1,38 <sup>**</sup>
DT, мс	170±35	147±42	148±35
IVRT, мс	85±22	93,9±30,4	91,8±47,5
Е <sub>1</sub> , см	8,8±2,4	8,2±3,0 <sup>#</sup>	10,54±4,01
А <sub>1</sub> , см	3,65±1,25	2,59±2,73 <sup>*</sup>	2,92±2,04 <sup>*</sup>
Е <sub>1</sub> /А <sub>1</sub>	2,4±1,0	4,28±3,08 <sup>*</sup>	4,91±3,32 <sup>**</sup>

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; <sup>#</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой НАК.

Таким образом, усредненные параметры трансмитрального потока у больных как с ДКМП, так и с НАК были близки к рестриктивному варианту ДДФ без существенной разницы между группами.

При проведении корреляционного анализа между наиболее информативными показателями диастолической функции — Е/А, DT и основными клинико-гемодинамическими параметрами был выявлен ряд важных взаимосвязей (указана только статистически достоверная корреляция). У больных с ДКМП была установлена четкая связь между DT и ЧСС ( $r = -0,68$ ), ФВ ( $r = 0,51$ ), ФК ( $r = -0,51$ ), степенью митральной регургитации ( $r = -0,57$ ); между Е/А и ФК ( $r = 0,53$ ), ударным объемом ( $r = -0,53$ ). У больных с НАК была установлена достоверная связь между DT и ЧСС ( $r = -0,68$ ), ФВ ( $r = 0,63$ ), ФК ( $r = -0,62$ ), а также между Е/А и ФК ( $r = 0,54$ ), размером левого предсердия ( $r = 0,57$ ).

Направленность корреляции еще раз подтверждает преобладание рестриктивных нарушений диастолической функции. Так, чем выше был ФК, тем короче становилось DT (отрицательная корреляция) и тем больше было отношение Е/А (прямая корреляция).

ляция). Такая же, только обратная закономерность наблюдалась и в отношении ФВ. Следовательно, больные с ДКМП и НАК имели не только близкие средние величины показателей, характеризующих диастолическую функцию, но и в целом сходные тенденции во взаимоотношении этих показателей с клинико-гемодинамическими параметрами. Это свидетельствует о том, что характер ДДФ при дилатации ЛЖ принципиально не зависит от причины дилатации. Вместе с тем не была выявлена непосредственная связь размеров и массы ЛЖ с параметрами диастолической функции — КДР, и индекс массы ЛЖ не коррелировал ни с  $E/A$ , ни с  $DT$ . Следовательно, диастолическое наполнение ЛЖ при его дилатации больше коррелирует с функциональными параметрами, чем с размером полости ЛЖ.

Взаимоотношение нарушений систолической и диастолической функции обсуждается в работах [1, 11]. В ряде исследований не выявлена связь основных показателей диастолической функции с ФВ [1]. По нашим данным, ФВ коррелировала с  $DT$ . Кроме того, была отмечена достаточно сильная корреляционная связь между ФВ и ФК в обеих группах ( $r = -0,71$  при ДКМП и  $r = -0,65$  при НАК). Для того чтобы установить, связаны ли эти оба фактора с диастолической функцией непосредственно или на эту связь накладывається их взаимодействие, был проведен множественный регрессионный анализ. Кроме ФК и ФВ, в анализ были включены КДР,  $E/A$  и  $DT$ . В результате было установлено, что единственным параметром, коррелировавшим с показателями диастолической функции у больных с НАК, был ФК. При ДКМП вообще не был выявлен фактор, независимо коррелирующий с диастолической функцией, что свидетельствует о сложных взаимных влияниях этих показателей без преобладания одного из них.

Таким образом, результаты данного исследования в целом подтверждают опубликованные ранее данные о тесной связи ФК и параметров диастолической функции при выраженной СН [1, 11]. Однако вряд ли можно согласиться с мнением, что «функциональный класс хронической сердечной недостаточности оказывает... влияние на конфигурацию спектра трансмитрального потока» [11]. Необходимо напомнить, что корреляция свидетельствует о наличии связи, а не зависимости между признаками. Это особенно актуально при анализе такого сложного и многоэтапного процесса, как ремоделирование ЛЖ. Обсуждая корреляционные связи ФК и ФВ с показателями диастолической функции, нельзя утверждать, что последние зависят от функционального состояния миокарда и тяжести СН. Речь скорее идет о взаимном влиянии параметров друг на друга. С одной стороны, ФК является интегральным показателем тяжести СН, и в этом смысле можно говорить о зависимости диастолической функции от ФК. С другой — повышение давления в левом предсердии вследствие ДДФ может усугублять клинические проявления СН, уменьшая, таким образом, толерантность к нагрузке. Более того, у достаточно большой части больных именно ДДФ является причиной СН и соответственно определяет функциональный класс [14].

Такие же сложные взаимоотношения между параметрами диастолической функции и ФВ. Ограничение наполнения при рестриктивном варианте ДДФ может уменьшать ФВ по механизму Франка-Старлинга, тогда как снижение сократительной спо-

собности ЛЖ приводит к повышению конечного диастолического давления и ограничивает его наполнение в диастолу [13]. Как с точки зрения теории, так и результатов данного и нескольких других исследований [2, 11] имеет место комплекс сложных, во многом индивидуальных взаимоотношений систолической функции и диастолического наполнения. Эти взаимоотношения являются весьма динамичными и могут изменяться под влиянием ряда факторов (пред-, постнагрузка, нейрогуморальные влияния и т.д.) [13, 15].

Таким образом, на конечных этапах ремоделирования дилатация ЛЖ, нарушения систолической и диастолической функции являются параллельными процессами, дополняющими друг друга и конкурирующими за роль ведущего звена в патогенезе СН.

При общей схожести проявлений ДДФ при ДКМП и НАК имеется и ряд отличий. Особенностью поражения миокарда при ДКМП является его диффузность с развитием деструкции кардиомиоцитов и замещением их соединительной тканью. Вследствие этого жесткость миокарда увеличивается уже на ранних стадиях и, следовательно, раньше развивается картина, характерная для рестриктивной ДДФ, вплоть до исчезновения пика позднего диастолического наполнения [13]. В данном исследовании пик позднего наполнения отсутствовал у 4 больных с ДКМП и только у одного больного с НАК. Небольшое количество наблюдений не позволяет сделать окончательные выводы. Однако, учитывая результаты других исследований, можно согласиться с мыслью, что крайние проявления ДДФ по рестриктивному типу в виде отсутствия эффективной систолы предсердия больше свойственны ДКМП [6, 12].

У больных с НАК ДДФ также имеет свои особенности. Основная — более быстрое выравнивание давления в ЛЖ во время диастолы вследствие дополнительного его наполнения потоком регургитации. Теоретически это должно приводить к смешению наполнения в сторону ранней диастолы и, возможно, к уменьшению  $DT$  [15]. Таким образом, наличие аортальной регургитации может усугублять проявления рестриктивной ДДФ. Наши результаты частично подтверждают эти предположения — интеграл скорости раннего наполнения был существенно больше при НАК, чем при ДКМП, однако это не привело к достоверному различию в соотношениях  $E/A$  и  $E/A$ . Кроме того, не было существенных различий в величине  $DT$ . Корреляционный анализ не выявил непосредственного влияния степени митральной и аортальной регургитации на параметры диастолической функции у больных с НАК.

#### Выводы

Нарушения диастолической функции ЛЖ при его дилатации имеют однонаправленную динамику, характерную для рестриктивного варианта и в целом не зависят от причины дилатации. Вместе с тем сама по себе дилатация ЛЖ не является определяющим фактором ДДФ, и диастолическое наполнение больше коррелирует с функциональными параметрами, чем с размером полости ЛЖ.

Анализируя взаимоотношения размеров ЛЖ, а также функциональных показателей его систолы и диастолы, можно утверждать, что на конечных этапах развития СН имеет место комплекс взаимных влияний. Часто они развиваются параллельно, как результат прогрессирующих изменений миокарда.

## Список литературы

1. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1998; 3: 56–61.
2. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Bosimini E. et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. J. Amer. Coll. Cardiol. 1996; 28: 383–390.
3. Lapu-Bula R., Robert A., De Kock M. et al. Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy: contribution of Doppler-derived left ventricular filling. Amer. J. Cardiol. 1998; 82: 779–785.
4. Karl S., Dujardin K. S., Tei C. et al. Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol. 1998; 82: 1071–76.
5. Parameswaran R., Kotler M.N., Parry W., Goldman A.P. Echocardiographic analysis of left ventricular filling in isolated pure chronic aortic regurgitation. Amer. J. Cardiol. 1986; 58: 790–794.
6. St. Goar F.G., Masuyama T., Alderman E.L., Popp R.L. Left ventricular diastolic dysfunction in end-stage dilated cardiomyopathy: simultaneous Doppler echocardiography and hemodynamic evaluation. J. Am. Soc. Echocardiogr. 1991; 9: 349–360.
7. Waggoner A. D. Congestive heart failure and the role of two-dimensional doppler echocardiography: a primer for cardiac sonographers. J. Amer. Soc. Echocardiogr. 2000; 13: 157–163.
8. Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Amer. J. Cardiol. 1976; 37: 7–11.
9. Devereux R. B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Amer. J. Cardiol. 1986; 57:450–458.
10. Braunwald E. Valvular heart disease. Heart disease. W.B. Saunders Company; Ed. E. Braunwald. 1997: 1007–1076.
11. Агеев Ф.Т., Джанхангиров Т.Ш., Первез Гхани и др. Возможности ультразвуковой доплер-эхокардиографии в оценке нарушений диастолической функции сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 1994; 12: 12–17.
12. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. Тер. архив. 1994; 9: 3–7.
13. DeMaria A.N., Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. J. Amer. Coll. Cardiol. 1999; 34: 1659–62.
14. Senzaki H., Fetis B., Chen C-H., Kass D.A. Comparison of ventricular pressure relaxation assessments in human heart failure: Quantitative influence on load and drug sensitivity analysis. J. Amer. Coll. Cardiol. 1999; 34: 1529–36.
15. Yip G.W.K., Ho P.P.Y., Woo K.S., Sanderson J.E. Comparison of frequencies of left ventricular systolic and diastolic heart failure in chinese living in Hong Kong. Amer. J. Cardiol. 1999; 84: 563–567.

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ЙОГО ДИЛАТАЦІЇ У ХВОРИХ З ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ ТА НЕДОСТАТНІСТЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

**А.В. Ягенський**

Стан діастолическої функції лівого шлуночка досліджено за допомогою доплер-ехокардіографії у 39 хворих з діляцією лівого шлуночка та серцевою недостатністю, а також у 25 здорових осіб. Середні значення параметрів діастолическої функції в групах хворих були близькі до рестриктивного варіанта діастолическої дисфункції. Основним параметром, який корелював з показниками діастолическої функції, був функціональний клас серцевої недостатності. Продемонстровано, що діастолическа функція при діляції лівого шлуночка в цілому не залежить від її причини, а визначається складною взаємодією різних гемодинамічних чинників.

**Ключові слова:** діастолическа функція лівого шлуночка, серцева недостатність, діляція лівого шлуночка, діляційна кардіоміопатія, недостатність аортального клапана.

**DIASTOLIC FUNCTION OF DILATED LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AND AORTIC REGURGITATION: COMPARATIVE STUDY**

**A.V. Yagensky**

Left ventricular diastolic function was assessed with dopplerechocardiography in 39 patients with heart failure and left ventricle dilatation and compared to diastolic function in healthy individuals. Mean values of transmitral flow parameters in groups with dilatation were close to restrictive patterns of diastolic filling. NYHA functional class was the main factor that correlated to diastolic function. It was shown that left ventricular diastolic function does not depend on dilatation per se and complex interaction between hemodynamic factors.

**Key words:** left ventricular diastolic function, heart failure, left ventricle dilatation, dilated cardiomyopathy, aortic regurgitation.

## НЕТРИПСИНОПОДОБНАЯ ПРОТЕИНАЗА ХИМАЗА И $\alpha$ -1-ИНГИБИТОР ПРОТЕИНАЗ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.М. Самохина, Е.Н. Гольдрин

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Исследовали изменения активности нетрипсиноподобных протеиназ (НП), химаза,  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ ( $\alpha$ -1-ИП) у больных гипертонической болезнью с наличием ишемической болезни сердца (ГБ+ИБС) в ходе антигипертензивной терапии с использованием манжеточной пробы. Отмечена взаимосвязь исследуемых показателей до и после лечения. Проведение антигипертензивной терапии приводит к нормализации уровня химазы у больных с ГБ+ИБС. Наблюдается односторонний характер изменений химазы и НП. Оценку активности НП можно использовать наравне с определением химазы для контроля эффективности антигипертензивной терапии у данного контингента больных.

**Ключевые слова:** нетрипсиноподобные протеиназы, химаза,  $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

Известно, что у людей в сердце, артериях и почках преобладает химазозависимое образование ангиотензина II (АII) [1, 2]. На начальных стадиях гипертонической болезни (ГБ) более важную роль в образовании АII в тканях сосудов играет ангиотензинпревращающий фермент, а химаза практически не участвует [2]. Нетрипсиноподобная протеиназа химаза является также эндотелинпревращающим ферментом, то есть участвует в образовании эндотелина-1 из его предшественника [3, 4].

$\alpha$ -1-ингибитор протеиназ ( $\alpha$ -1-ИП) подавляет активность химазы. Следует отметить, что он может синтезироваться эндотелиальными клетками [5]. Известно также, что химаза человека, связанная с гепарином (нативная форма), может участвовать в образовании АII и в присутствии  $\alpha$ -1-ИП [6].

У больных с ГБ II-III стадии после манжеточной пробы (МП) нами ранее было отмечено повышение активности  $\alpha$ -1-ИП в сыворотке крови [7]. После курса антигипертензивной терапии с применением лозартана не отмечено увеличения  $\alpha$ -1-ИП после МП. Мы предполагали возможность использования оценки  $\alpha$ -1-ИП в качестве критерия эффективности лечения на функции эндотелия. В этом исследовании также было выявлено, что уровень нетрипсиноподобных протеиназ (химаза, химотрипсин, простатспецифический антиген или калликреин III, тромбин секреторных гранул) повышался практически в два раза, достигая нормальных величин. Характер и возможные механизмы проявления активности химазы в комплексной связи с  $\alpha$ -1-ИП при ГБ с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) не изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений активности нетрипсиноподобных протеиназ (НП), химазы,  $\alpha$ -1-ИП у больных с ГБ на фоне ИБС (ГБ+ИБС) в ходе антигипертензивной терапии с использованием МП.

**Материал и методы.** Обследовано 57 больных ГБ II-III стадии с наличием ИБС. Диагноз устанавливали на основании критериев ВОЗ (1998 г.). Возраст больных составил от 39 до 71 года (средний возраст 58,4 года). Длительность заболевания — от 5 до 25 лет (средняя длительность 14,24 года). Наследственность по ГБ отмечена у 30 % пациентов. В контрольную группу были включены 22 практически здоровых лица.

Лечение проводили основными антигипертензивными препаратами, используя современные схемы терапии. Курс лечения составил 4–6 недель.

Образцы сыворотки крови отбирали до и после лечения, а также с МП, которую проводили обычным тонометром: вначале измеряли уровень артериального давления (АД), затем в манжетку нагнетали воздух до уровня АД выше исходного на 10 мм Hg. Время компрессии на предплечье составило 5 мин. Забор крови осуществляли непосредственно до и после проведения МП.

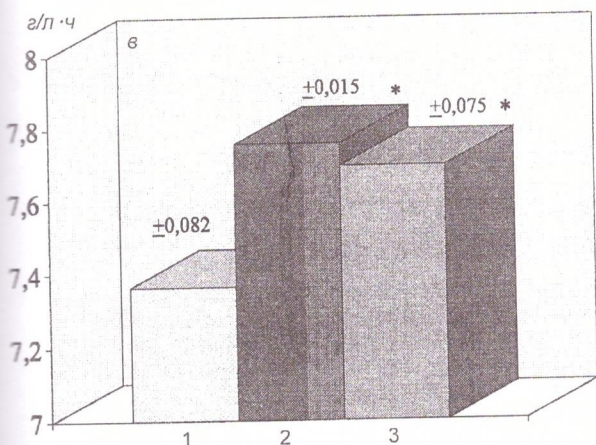
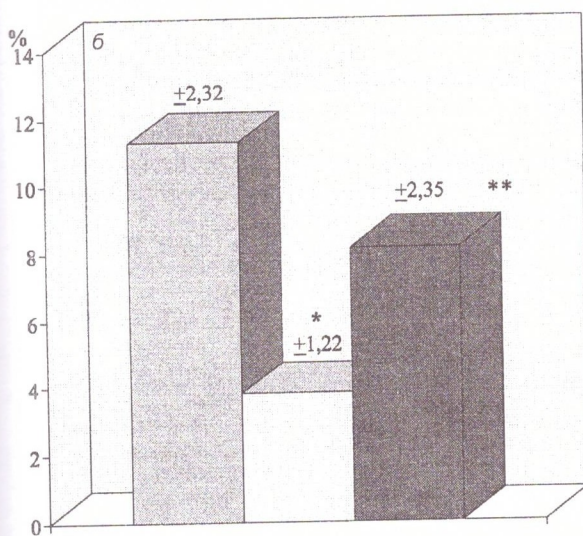
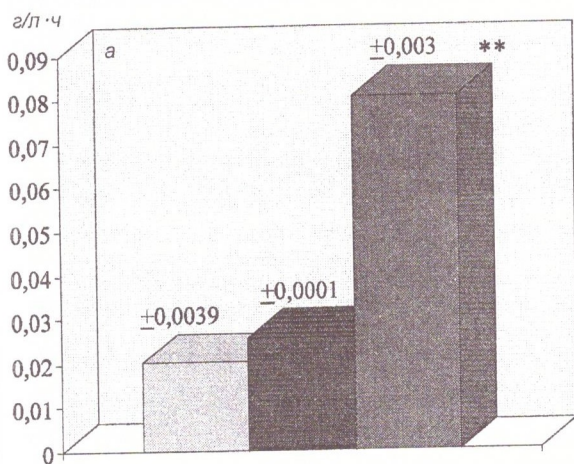
Трипсинингибиторную активность  $\alpha$ -1-ИП определяли с использованием тест-систем, разработанных в Институте терапии АМН Украины на основе высокочувствительного (10-9-10-10 г) метода [8]. Инструкция по их применению утверждена Фармакологическим Комитетом МЗ Украины (1994 г.). Для определения активности НП, химазы проводили отдельно реакцию ингибирования ферментов, таких как трипсин, плазмин, сывороточный калликреин, а также тонина (имеет и трипсин- и химотрипсинподобную активность) добавлением 1:1 по объему соевого ингибитора трипсина (СИТ) в количестве 0,01 мкг/мл и инкубировали 5 мин при 37 °С. Затем проводили реакцию расщепления иммобилизованного комплекса маркерного фермента и субстратного белка. Для определения уровня химазы в качестве субстрата использовали фрагмент 5–8 АII. Активность химазы выражали в процентах расщепляемого субстрата. Уровень НП оценивали по калибровочной кривой зависимости величины оптической плотности от концентрации контрольных растворов трипсина.

В исследованиях использовали пероксидазу хрена, БСА (Россия), кристаллический трипсин фирмы Spofa (Чехия), СИТ производства Reanal (Венгрия), фрагмент 5–8 АII фирмы ICN (США), полистироловые плашки фирмы Linbo (США) и многоканальный микроспектрофотометр фирмы Flow (Великобритания).

Полученные данные обработаны статистически согласно методу Стьюдента-Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что у больных с ГБ II-III стадии при наличии ИБС уровень  $\alpha$ -1-ИП может быть низким, нормальным и высоким в отличие от такового с ГБ без сопутствующей патологии, где  $\alpha$ -1-ИП всегда выше контрольного значе-

ния — (7,365±0,082) г/л·ч. В связи с различным характером исследуемых групп [7] при проведении



Активность нетрипсиноподобных протеиназ (а), химазы (б) и  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ (в): 1 — контроль; 2 — до лечения; 3 — после лечения.

\* достоверное отличие в сравнении с контролем; \*\* достоверное отличие до и после лечения

сравнительного анализа полученных результатов с данными предыдущего исследования учитывали лишь тех пациентов, у которых  $\alpha$ -1-ИП был выше контрольного уровня (n=30). Следует также отметить, что исследования, проведенные нами ранее, показали отсутствие значимых различий активности НП по половому признаку среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому сравнение результатов проводили без учета пола.

**Результаты.** Результаты исследований представлены на рисунке. Существенных изменений уровня исследуемых показателей до и после МП у пациентов с ГБ+ИБС не выявлено, поэтому данная часть результатов на рисунке не отображена. Учитывая приведенные сведения, необходимо подчеркнуть различный характер ответной реакции на проведение МП у больных с ГБ II-III стадии и ГБ+ИБС, а именно отсутствие изменений активности  $\alpha$ -1-ИП после МП у больных ГБ+ИБС в отличие от пациентов с ГБ II-III стадии. На основании этого можно сделать заключение о правильности высказанного нами ранее предположения, касающегося возможности использования  $\alpha$ -1-ИП в качестве критерия эффективности лечения больных с ГБ II-III стадии. Кроме того, оценку данного показателя до и после проведения МП при необходимости можно также использовать для выявления наличия сопутствующей патологии у больных с ГБ.

Анализ исследуемых показателей до и после лечения показал, что уровень НП повышается, несмотря на его нормальные значения до лечения, наблюдается однонаправленный характер изменений активности НП и химазы, низкий уровень химазы нормализуется в результате проведенной антигипертензивной терапии,  $\alpha$ -1-ИП в результате лечения не изменяется.

В связи с тем, что определение активности НП, а именно подавление трипсиноподобных протеиназ с помощью СИТ перед проведением протеолитической реакции, имеет методические особенности, следует подчеркнуть отсутствие проявления активности НП катепсина G, а также тонина, так как они подавляются СИТ. Катепсин G, тонин, химаза катализируют расщепление AI до AII [9-11]. AII может также прямо образовываться из ангиотензиногена в реакции, катализируемой тонинном, катепсином G или тканевым активатором плазминогена. Следовательно, именно химаза оказывает эффект на изменение активности НП.

Таким образом, можно использовать оценку активности НП так же, как и определение химазы. Это в значительной мере будет способствовать облегчению проведения исследований в связи со специфичностью определения химазы и отсутствием распространенных стандартизованных тестов для ее оценки в биологических жидкостях.

**Выводы**

Активность химазы ниже нормы у больных ГБ+ИБС с высоким уровнем  $\alpha$ -1-ИП.

Проведение антигипертензивной терапии приводит к нормализации уровня химазы.

Оценку активности нетрипсиноподобных протеиназ можно использовать наравне с определением химазы для контроля эффективности антигипертензивной терапии у больных с ГБ+ИБС.



### Список литературы

- Hollenberg N.K. Implications of species difference for clinical investigation: studies on the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35, 1, Pt.2: 150–154.
- Takai S., Miyazaki M. Role of angiotensin II-forming enzymes, angiotensin-converting enzyme and chymase. Article in Japanese. *Nippon. Rinsho* 1999; 57, 5: 1078–1083.
- Inui D., Yoshizumi M., Okishima N. et al. Mechanism of endothelin-1-(1-31)-induced calcium signaling in human coronary artery smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* 1999; 276, 6: 1067–72.
- Yoshizumi M., Inui D., Kirima K. et al. Comparison of the effects of endothelin-1, -2 and -3 (1–31) on changes in  $[Ca^{2+}]_i$  in human coronary artery smooth muscle cells. *Jpn. J. Pharmacol.* 1999; 81, 3: 298–304.
- Harvima I.T., Naukkarinen A., Paukkonen K. et al. Mast cell tryptase and chymase in developing and mature psoriatic lesions. *Arch. Dermatol. Res.* 1993; 285, 4: 184–192.
- Takai S., Jin D., Sakaguchi M., Miyazaki M. Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation* 1999; 100, 6: 654–658.
- Самохіна Л.М., Коваль С.Н., Милославський Д.К., Гольдрин Е.Н.  $\alpha$ -інгібітор протеїназ в оцінці ефективності застосування лозартану у хворих з гіпертензією. Нові горизонти клініки внутрішніх захворювань: Сб. науч. тр. Харьков, 1998: 157–160.
- Патент 20171. Україна. Спосіб визначення активності протеїназ або їх інгібіторів у біологічних рідинах. Л.М. Самохіна, А.А. Дубінін. Опубл. 25.12.97. Бюл. № 6.
- Белова Л.А., Оглоблина О.Г., Чихладзе Н.М. и др. Химотрипсинподобные протеиназы и их роль в патогенезе артериальной гипертензии. Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Сб. научн. тр. СПб., 1998; 1: 176–179.
- Guthrie G.P. Angiotensin receptors: physiology and pharmacology. *Clin. Cardiol.* 1995; 18, 6, Suppl.3: 29–34.
- Lippoldt A., Paul M., Fuxe K., Ganten D. The brain renin-angiotensin system: molecular mechanisms of cell to cell interactions. *Clin. Exp. Hypertens.* 1995; 17, 1–2: 251–266.

### НЕТРИПСИНОПОДІБНА ПРОТЕЇНАЗА ХІМАЗА І $\alpha$ -1-ІНГІБІТОР ПРОТЕЇНАЗ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

**Л.М. Самохіна Е. Гольдрин**

Досліджували зміни активності нетрипсиноподібних протеїназ (НП), хімази,  $\alpha$ -1-інгібітора протеїназ ( $\alpha$ -1-ІП) у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю ішемічної хвороби серця (ГХ+ІХС) у ході антигіпертензивної терапії з використанням манжеткової проби. Відзначено взаємозв'язок досліджуваних показників до і після лікування. Проведення антигіпертензивної терапії приводить до нормалізації рівня хімази у хворих із ГХ+ІХС. Спостерігається односпрямований характер змін хімази і НП. Оцінку активності НП можна використовувати нарівні з визначенням хімази для контролю ефективності антигіпертензивної терапії у даного контингенту хворих.

**Ключові слова:** нетрипсиноподібні протеїнази, хімаза,  $\alpha$ -1-інгібітор протеїназ, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця.

### NONTRYPSIN-LIKE PROTEINASES CHYMASE AND $\alpha$ -1-PROTEINASE INHIBITOR IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

**L.M. Samokhina, E.N. Goldrin**

The changes of nontrypsin-like proteinases (NP), chymase,  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor ( $\alpha$ -1-PI) activities in patients with hypertension and presence of ischemic heart disease (HD+IHD) after antihypertensive therapy using the cuff loading test were researched. The interrelation of researched parameters before and after treatment was marked. After antihypertensive therapy the level of chymase has returned to norm in HD+IHD patients including in research. The one-direction character of chymase and NP changes was observed. The detection of NP activity can be used simultaneously with chymase definition for a control of efficiency of antihypertensive therapy in HD+IHD patients.

**Key words:** nontrypsin-like proteinase, chymase,  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor, hypertension, ischemic heart disease.

## ЭДНИТ В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, Е.М. Власенко, Н.С. Кушнарченко**

**Харьковский государственный медицинский университет**

Обследовано 58 больных хроническим гломерулонефритом с достаточной функцией почек и хронической почечной недостаточностью I–II стадии. Установлено, что под влиянием приема эднита (эналаприла малеата) в дозе 10–20 мг в сутки в течение 3 недель у 84,2 % больных происходит положительная динамика в клиническом проявлении заболевания, что свидетельствует о стабильном гипотензивном эффекте препарата, а также его гипопротеинурическом действии. Результаты динамического наблюдения за больными показали эффективность использования ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента, в частности эднита, в терапии хронического гломерулонефрита.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, нефропротекторное действие.

Традиционные средства и методы лечения, применяемые в современной нефрологии, не могут в полной мере удовлетворить ни врачей, ни пациентов, поскольку зачастую не уменьшают скорости прогрессирования болезни.

Согласно современным представлениям гибель нефронов почек, являющаяся характерным признаком прогрессирования гломерулонефрита (ГН), обусловлена гемодинамическими и негемодинамическими механизмами [1–4]. Одним из механизмов ус-

кореня темпа прогрессирования почечных заболеваний и развития склеротических процессов в почках является нарушение внутривисочечной гемодинамики с развитием внутривисочечковой гипертензии и гиперфилтрации. Повреждающее действие внутривисочечковой гипертензии проявляется, прежде всего, в повышении проницаемости базальной мембраны гломерулярного аппарата почек с последующим развитием нарушений его структуры, в усилении инфильтрации мезангия белками плазмы, развитии склеротических процессов в почечных клубочках и снижении функции почек [2, 3, 5]. Среди вторичных факторов, способствующих прогрессированию ГН, особая роль принадлежит артериальной гипертензии (АГ) — присоединение ее всегда рассматривалось как прогностически неблагоприятный признак течения болезни. В то же время адекватная гипотензивная терапия может замедлить темп ухудшения функции почек [1, 5–9].

В последние годы в нефрологии стали активно использовать препараты группы ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (ИАКФ). Влияние ИАКФ на почки и почечные функции многообразно. Обладая преимущественно вазодилатирующим эффектом на выносящие артериолы, препараты этой группы воздействуют на внутривисочечную гемодинамику и вследствие этого уменьшают клубочковую гипертензию. Кроме того, в эксперименте показано защитное действие на почки ИАКФ, а в клинике и эксперименте наблюдали снижение протеинурии, повышение общего белка сыворотки крови, концентрации альбумина, уровня иммуноглобулинов при нефротическом синдроме [6–8, 10–12].

Ввиду преимущественной элиминации ИАКФ почками существует традиционно осторожное отношение к применению этих препаратов при патологии почек, особенно у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако в настоящее время накоплено немалое количество данных, свидетельствующих о возможности применения ИАКФ не только для лечения больных с нарушением функции почек [6–8, 13, 14], но и в качестве активного средства торможения прогрессирования ХПН [4, 9, 11, 13, 15]. В связи с изложенным представляется перспективным использование ИАКФ в терапии хронического гломерулонефрита (ХГН).

Целью нашего исследования была оценка эффективности препарата «Эднит» (эналаприла малеат) фирмы «Химический завод Гедеон Рихтер А.О.» в терапии ХГН.

**Материал и методы.** Эналаприла малеат — специфический ИАКФ, обеспечивающий эффективное лечение эссенциальной гипертензии, ренопаренхимной и вазоренальной гипертензии. В организме человека эналаприла малеат гидролизует в биологически активный метаболит эналаприлат, являющийся специфическим ингибитором дипептидилкарбоксипептидазы, которая переводит ангиотензин I в ангиотензин II и расщепляет кинины, включая брадикинин. Угнетая АКФ, эналаприл воздействует на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) и альдостерон, которые играют ведущую роль в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе ренальной гипертензии. Эналаприл путем уменьшения общего периферического сопротивления снижает АД у больных как с эссенциальной, так и ренопаренхимной гипертензией. Блокируя АКФ, эналаприл уменьшает концентрацию ангио-

тензина II в плазме крови, сосудистой стенке, что является основой его гипотензивного эффекта.

Обследовано 58 больных ХГН, находившихся на лечении в нефрологическом отделении областного нефроурологического центра (в среднем в течение 3 недель). У 42 из них функция почек была достаточной: у 28 ХГН сочетался с АГ и у 14 была нефротическая форма ХГН. У 16 больных была диагностирована ХПН I-II стадии. Возраст пациентов колебался от 19 до 54 лет. Больные до 40 лет составляли 67,5 %. Женщин было 42,4 %, мужчин — 57,6 %.

Больные обследовались по общепринятой схеме: клинические анализы крови и мочи, проба по Зимницкому, проба по Нечипоренко, геморенальные пробы, электролитный баланс, белковый спектр крови, рентгенологическое и ультразвуковое исследование, реносцинтиграфия. Исследования проводили до начала и после окончания лечения.

Больные получали препарат «Эднит» в среднем в дозе 10–20 мг/сут. Доза препарата зависела от выраженности АГ. Так, пациенты, у которых систолическое АД (САД) колебалось от 140 до 155 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) — от 90 до 100 мм рт. ст., получали монотерапию эднитом в дозе 10 мг/сут. Больные, у которых САД превышало 160 мм рт. ст., а ДАД — 100 мм рт. ст., получали препарат в дозе 20 мг/сут на фоне патогенетической терапии. У больных ХГН с нарушенной функцией почек доза препарата рассчитывалась по специальной формуле [16] с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Перед началом терапии изучалось соотношение «концентрация — эффект» [14], так как имеется прямая корреляционная зависимость между степенью снижения САД после однократной дозы эналаприла и при длительной терапии. Это помогало не только прогнозировать эффективность препарата у каждого конкретного больного, но и выбрать режим дозирования.

**Результаты и их обсуждение.** Отмечено статистически достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД в среднем на 15–20 % от исходного уровня после приема эднита в дозе 20 мг/сут. Гипотензивное действие препарата проявлялось через 1 ч после приема натощак, достигало максимума через 4 ч и продолжалось не менее 16–24 ч. При этом не наблюдалось изменения частоты сердечных сокращений и параметров ЭКГ, а также побочных эффектов применения препарата.

В результате лечения в течение 3 недель у всех больных отмечалось улучшение общего самочувствия. Положительная динамика со стороны клинических проявлений заболевания наблюдалась у 84,2 % пациентов. У них отмечалось уменьшение выраженности отеков, увеличение диуреза, снижение АД.

В группе больных, получавших монотерапию эднитом, отмечено снижение САД со  $(150,7 \pm 4,94)$  до  $(129,49 \pm 2,67)$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и ДАД со  $(96,76 \pm 2,58)$  до  $(85,12 \pm 6,70)$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). В группе больных с более высокими значениями АД через 3 недели от начала лечения также наблюдалось снижение АД. Так, САД снизилось в среднем со  $(167,32 \pm 7,24)$  до  $(136,45 \pm 3,47)$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, отмечено увеличение диуреза в среднем до  $(1024,43 \pm 34,12)$  мл/сутки ( $p < 0,01$ ). Обращает на себя внимание уменьшение протеину-

рии. Так, в среднем суточная потеря белка снизилась с  $(2,31 \pm 0,34)$  до  $(0,94 \pm 0,21)$  г/сут ( $p < 0,01$ ). Причем, у больных нефротической формой ХГН отмечено снижение протеинурии на 66,4 % [с  $(6,37 \pm 0,85)$  до  $(2,14 \pm 0,46)$  г/сут,  $p < 0,01$ ]. Остальные лабораторные показатели изменялись незначительно. СКФ у пациентов с достаточной функцией почек увеличивалась, однако увеличение не было статистически достоверным. У больных с ХПН СКФ увеличилась на 10,8 % по сравнению с исходными данными. Тот факт, что под влиянием терапии эднитом наблюдалось лишь незначительное увеличение СКФ у больных ХГН с достаточной функцией почек, подтверждает экспериментальные и клинические данные о том, что ИАКФ повышают ее лишь при клиренсе креатинина менее 80 мм/мин и препятствуют возникновению гиперfiltrации [8, 13].

Результаты исследований показали эффективность использования ИАКФ, в частности эднита, в терапии ХГН не только в качестве гипотензивного препарата, но и безопасного нефропротектора. Положительный эффект эднита связан со снижением давления в гломерулярных капиллярах в основном в результате блокады сосудосуживающего эффекта локального почечного ангиотензина II, действующего преимущественно на эфферентные артериолы, что, в свою очередь, приводит к улучшению и нормализации фильтрационной функции почек, что было подтверждено данными реносцинтиграфии, проведенной части больных. Кроме того, нормализация гломерулярной гипертензии значительно уменьшает повреждение базальной мем-

браны белками и холестерином, подавляя их накопление в мезангиуме, что тормозит прогрессирование патологического гломерулярного процесса в почках и отдалает сроки наступления ХПН. Препараты данной группы, в частности эднит, кроме того, что положительно влияют на гемодинамику, характеризуются отсутствием нежелательных метаболических воздействий и достаточно хорошей переносимостью. Этим объясняется растущая заинтересованность в них нефрологов. Результаты данной работы подтверждают высокую эффективность ИАКФ, в частности эналаприла, в терапии гломерулонефрита.

#### Выводы

1. Эднит (эналаприла малеат) является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом как при монотерапии, так и при комбинированном его использовании в терапии хронического гломерулонефрита.

2. Эднит (эналаприла малеат) благотворно воздействует на почечную ткань и сосудистую систему почек, повышает порог чувствительности к повреждающим воздействиям и может быть рекомендован для лечения различных клинических форм хронического гломерулонефрита в качестве препарата нефропротекторного действия.

3. Терапия эднитом (эналаприла малеатом) может улучшить прогноз у больных гломерулонефритом в результате поддержания скорости клубочковой фильтрации, снижения протеинурии и артериального давления.

#### Список литературы

1. Тареева И. Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Тер. архив 1996; 6: 5–10
2. Couser W., Jonson R. Mechanismus of progressive renal diseases in glomerulonephritis. Amer. J. Kidney Diseases 1994; 23: 193–194
3. Есаян А. М., Каюков И. Г., Никогосян Ю. И. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — эналаприла на темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности. 1-й съезд нефрологов России: Тез. докл. Казань, 1994: 15.
4. Kedne W. F., Ahapiro B. E. Renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. Amer. J. Cardiol. 1990; 65, 19: 49–53.
5. Шулушко Б. И. Артериальная гипертензия при гломерулонефрите. Врач. дело 1990; 6: 21–24.
6. Оспанова Т. С. Фармакологічна корекція дисгомеостатичних станів при гломерулонефриті: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харків, 1995. 31 с.
7. Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А. Почка и артериальная гипертензия. Врач. практика 1997; 1: 23–30
8. Ferder L. F., Inserra F., Daccordi H. et al. Effects of enalapril on renal parameters in patients with primary glomerulonephritis associated with chronic renal failure. Drugs. 1990; Suppl. 2: 40–46.
9. Peters H., Ritz E. Dosing angiotensin II blockers — beyond blood pressure. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14, 11: 2568–2570.
10. Оспанова Т.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хроническом гломерулонефрите. Лікар. справа 1996; 7-9: 22–26.
11. Bianchini Y., Letizia C., Domenici A., Scavo D. The effect of enalapril on nephrotic proteinuria and determination of serum angiotensin-converting enzyme before and after treatment. Drugs Exp. and Clin. Res. 1991; 17, 5: 263–268.
12. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. Ann. Intern. Med. 1995; 123: 754–762.
13. Ермоленко Е. М., Лифшиц Н. Л., Зисельман С., Б., Тацьевский В. А. Лечение тяжелой артериальной гипертензии у больных с ХПН каптоприлом и  $\beta$ -адреноблокаторами. Урол. и нефрол. 1991; 3: 41–48.
14. Meredith P. A., Elliott H. L., Donnelly R., Reid J. L. Prediction of response to antihypertensive therapy with enalapril and nifedipine. J. Hypertens. 1989; 7, Suppl. 6: 252–253.
15. Mioli V., Boggi R., Yreco A. et al. Enalapril in the treatment of hypertension associated with renal failure: Results from a multicenter study. Rev. Eur. Sci. Med. Pharmac. 1990; 12, 2: 127–134.
16. Begg E. G., Bailey R. R., Lynn K. L., et al. The pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with renal impairment. Hypertens 1989; 6, 5: 29–32.

#### ЕДНІТ В НЕФРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, Є.М. Власенко, Н.С. Кушнарєнко**

Обстежено 58 хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) з достатньою функцією нирок і хронічною нирковою недостатністю (ХНН) I–II стадій. Виявлено, що під впливом прийому едніту (еналаприлу малеату) в дозі 10–20 мг на добу протягом 3 тижнів у 84,2 % хворих відмічено позитивну динаміку з боку клінічних ознак захворю-

вання у вигляді стабільного гіпотензивного ефекту препарату, а також гіпротейнуричної дії. Результати динамічного спостереження за хворими свідчать про ефективність використання інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту (едніту) в терапії хронічного гломерулонефриту.

**Ключові слова:** гломерулонефрит, артеріальна гіпертензія, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту, нефропротекторний ефект.

#### ENALAPRIL IN NEPHROLOGICAL CLINIC

Zh.D. Semidotskaja, T.S. Ospanova, E.M. Vlasenko, N.S. Kushnarenko

58 patients with chronic glomerulonephritis and with chronic glomerulonephritis associated with chronic renal failure I-II stages were examined. They have been treated by taking enalapril maleate 10–20 mg daily during 3 weeks. After treatment 84,2% of patients had good antihypertensive effect. Investigation showed good effect of enalapril to the proteinuria. Therefore, ACE inhibitors can be used in therapy of glomerulonephritis as hypotensive and effective nephroprotective medicines.

**Key words:** glomerulonephritis, ACE inhibitors, hypertension, nephroprotective effect.

## СОДЕРЖАНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА И ЭЛЕКТРОЛИТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Е. В. Луковская

Харьковский государственный медицинский университет

У больных системной склеродермией изучался уровень альдостерона и электролитов ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ) в плазме крови. Установлено, что содержание альдостерона и натрия имеет тенденцию к снижению, причем между этими показателями обнаружена прямая корреляционная связь. Количественное преобладание больных системной склеродермией с гипонатриемией над больными с пониженным содержанием альдостерона рассматривается как возможное свидетельство снижения функции канальцевого эпителия почек. Содержание калия колебалось в пределах нормы.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, альдостерон, электролиты ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ) плазмы, радиоиммунное определение, пламенная фотометрия.

Системная склеродермия (ССД) — одно из заболеваний склеродермической группы, имеет полисимптомный характер. В его основе лежит системное поражение соединительной ткани, приводящее к уплотнению кожи, нарушению микроциркуляторного русла, фибротическим дегенеративным изменениям различных органов и систем организма, включая сердце, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт [1, 2].

Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно. По мнению авторов [3], заболевание возникает при взаимодействии неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов с генетической предрасположенностью к заболеванию.

Описаны случаи «семейной» ССД, однако авторы [4] склонны придавать большее значение факторам окружающей среды, чем генетической предрасположенности в возникновении этого заболевания.

В последнее время ученые все больше связывают развитие ССД с определенными факторами окружающей внешней и производственной среды, такими как винилхлорид, органические растворители, пестициды и др. [5]. Определенную роль в патогенезе ССД играет так называемый «окислительный стресс», который приводит к повреждению эндотелия свободнорадикальным окислением [6]. Активность перекисного окисления липидов у больных ССД значительно превосходит нормальные величины.

Существенное значение в патогенезе ССД имеет вирусная инфекция, особенно группы ретровирусов и герпес-вирусов [3]. Показано также участие аутоиммунных процессов в развитии ССД [7].

ССД поражает женщин в 3–4 раза чаще, чем мужчин [8]. Соотношение женщин и мужчин среди больных ССД составляет 4,6:1 [9]. Заболевание возникает обычно в старших возрастных группах, на 40–50-м году жизни, но описаны случаи развития заболевания у детей, а также у лиц старше 60 лет [8].

Задачей исследования было изучение уровня альдостерона и состояния электролитного гомеостаза у больных ССД как возможного звена патогенетической цепи развития ССД.

**Объект и методы.** Исследования проведены на 32 больных ССД, находившихся на стационарном лечении. Все больные — женщины в возрасте от 21 до 69 лет, из них 80% старше 40 лет.

Альдостерон определяли радиоиммунным методом с помощью набора реактивов производства фирмы Immunotech (A Becton Coulter Company). Содержание  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  определяли методом пламенной фотометрии с помощью фотометра фирмы «Карл Цейс Йена». В качестве нормы для альдостерона использовали показатели, полученные в лаборатории фирмы Immunotech, приведенные в инструкции к наборам. Нормальные показатели содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  приведены в работе [10].

Забор крови производился утром натощак из локтевой вены в положении лежа. Кроме того, у больных измерялось артериальное давление (АД), проводились другие стандартные исследования. Пищевой режим больных был обычным, без ограничения потребления пищевой соли.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные показали, что уровень альдостерона у больных ССД колебался в пределах 0,01–0,42 нмоль/л,

составляя в среднем  $(0,103 \pm 0,017)$  ммоль/л. При сравнении с нормой обнаруживается смещение показателей в сторону более низких значений. При этом у 84,4 % больных уровень альдостерона находился в пределах нормальных величин, у 15,6 % был ниже минимального предела нормы.

Содержание натрия в плазме крови колебалось от 121,8 до 147,9 ммоль/л, составляя в среднем  $(135,6 \pm 10,7)$  ммоль/л. При сравнении с нормальными пределами колебаний прослеживается тенденция, характерная для альдостерона, то есть смещение колебаний в сторону более низких значений. Так, нижняя граница содержания натрия в плазме здоровых лиц — 130,5 ммоль/л, максимальная — 156,6 ммоль/л. У 25 % больных уровень натрия был ниже минимального предела нормы, у 75 % находился в пределах нормы.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем альдостерона и натрия в плазме крови больных ( $r=0,63$ )

Содержание калия у больных колебалось от 3,59 до 5,13 ммоль/л, составляя в среднем  $(4,31 \pm 0,65)$  ммоль/л, и не выходило за пределы нормальных колебаний  $(3,44 \pm 5,30)$  ммоль/л.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что уровень альдостерона и натрия в плазме крови больных ССД характеризуется тенденцией к снижению, причем между величинами этих показателей существует определенная связь. И это закономерно, поскольку именно альдостерон контролирует обратное всасывание натрия в дистальных извитых канальцах нефрона [11]. Однако пониженное содержание натрия в плазме крови обнаруже-

но у 25 % больных ССД, а больные с пониженным уровнем альдостерона составляли только 15,6 %. Это значит, что снижение уровня  $Na^+$  в плазме обследованных больных обусловлено не только низким содержанием альдостерона. Известно, что дистальная реабсорбция натрия регулируется не только альдостероном, но и другими биологически активными веществами — натрийуретическим гормоном, гормонами гипофиза [11].

Кроме того, существует и не зависящая от альдостерона реабсорбция натрия, имеющая место в проксимальных извитых канальцах, причем по объему значительно большая — 3/4 всего профильтровавшегося натрия [11]. На этом основании можно предположить, что у больных ССД имеет место некоторое снижение функциональной активности канальцевого эпителия почек. По данным [12], у больных ССД при жизни диагностируется почечная патология в 10–40 % случаев, в то время как на вскрытии обнаруживается у 80 % страдавших ССД.

#### Выводы

Уровень альдостерона в плазме крови больных ССД имеет тенденцию к снижению. Содержание натрия в плазме больных ССД находится ниже нормы у 25 % больных. Между уровнем альдостерона и натрия в плазме крови имеется прямая корреляционная связь. Более выраженная частота снижения  $Na^+$ , чем альдостерона, в плазме крови может свидетельствовать о снижении функции канальцевого эпителия почек. Содержание калия в плазме крови больных ССД находится в пределах нормы.

#### Список литературы

1. Rodnan G.P. Progressive systemic sclerosis: clinical feature and pathogenesis of cutaneous involvement (scleroderma) Clin. Rheumatol. 1979; 5: 49–51.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993. 272 с.
3. Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Латогуз И.К. Диагностика и лечение ревматических болезней. Харьков: Основа, 1999. 288 с.
4. Stephens C.O., Briggs D.C., White J. et al. Familial scleroderma — evidence for environmental versus genetic trigger. Br. J. Rheumatol. 1994, Dec 33 (12): 1131–35.
5. Nietert P.J., Silver R.M. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. Curr. Opin. Rheumatol. 2000; 12 (6): 520–526.
6. Gabriele S., Alberto P., Sergio G. et al. Emerging potentials for antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis. Toxicology 2000; Nov. 30; 155 (1–3): 1–15.
7. Rands A.L., White J., Cox B. et al. MHC class II associations with autoantibody and T-cell immune responses to the scleroderma autoantigen topoisomerase I. J. Autoimmun 2000 Dec. 15 (4): 451–458.
8. Gilliam J.N., Cohen S.B., Sontheimer R.D., Moshella S.L. Connective tissue diseases. Dermatology 1987; 2: 1087–1136.
9. Tager R.E., Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. AADE J. 1999, May. 38 (5): 397–400.
10. Клиническая оценка лабораторных тестов. Пер. с англ.; Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 480 с.
11. Основы нефрологии; Т. I. Под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1972. 552 с.
12. Haugeberg G., Bie R., Orstavik R. Renal crisis in systemic sclerosis. Tidss K Nor. Laegeforen. 1999 Apr. 10: 119 (9): 1278–80.

#### ВМІСТ АЛЬДОСТЕРОНУ ТА ЕЛЕКТРОЛІТІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА СКЛЕРОДЕРМІЮ

О. В. Луковська

У хворих на системну склеродермію вивчено вміст альдостерону та електролітів ( $Na^+$  та  $K^+$ ) в плазмі крові. Встановлено, що вміст альдостерону та натрію має тенденцію до зниження, причому між цими показниками існує прямий кореляційний зв'язок. Кількісне переважання хворих з гіпонатріемією над хворими зі зменшеним рівнем альдостерону розглядається як можливе свідчення зниження функції канальцевого епітелію нирок. Рівень  $K^+$  не виходив за межі норми.

**Ключові слова:** системна склеродермія, альдостерон, електроліти ( $Na^+$  та  $K^+$ ) плазми, радіоімунне визначення, полуменева фотометрія.

## ALDOSTERONE AND ELECTROLYTES PLASMA CONTENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA)

E. V. Lukovska

Plasma aldosterone and electrolytes ( $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ ) were studied in the patients with systemic sclerosis (Scleroderma). Data obtained revealed the tendency of plasma aldosterone and  $\text{Na}^+$  to decrease. The tendency concerning  $\text{Na}^+$  exceeded that of aldosterone. On this base the assumption about the lowering of renal epithelium function was made. The level of  $\text{K}^+$  in plasma was normal.

**Key words:** systemic sclerosis, aldosterone,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , radioimmunoassay, flame photometry.

## ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ В ПОВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКЕ ЧАСТОТЫ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

О.А. Гончарова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У 178 больных СД I типа исследована частота микроальбуминурии (МА) как предвестника развития ДН в зависимости от пола, возраста, длительности диабета, возраста к моменту манифестации СД. Выявлено наличие полового диморфизма в частоте МА в зависимости от возраста больных СД I типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет I типа, микроальбуминурия, половой диморфизм.

Диабетическая нефропатия (ДН) — тяжелое, прогностически неблагоприятное осложнение сахарного диабета (СД). Она является наиболее частой причиной смерти больных СД I типа до 40-летнего возраста, а 50 % больных до 30-летнего возраста умирают от хронической почечной недостаточности [1]. По данным авторов [1, 2], ДН развивается только у 35–50 % больных СД I типа, и в настоящее время исследователи пытаются выявить маркеры генетической предрасположенности к ее развитию [3].

Известно, что наличие микроальбуминурии (МА) у больных СД I типа является признаком доклинической стадии ДН [4], а также свидетельствует о генерализации сосудистой патологии [5, 6]. Частота МА достигает пика к 16 годам течения СД, затем снижается, но через 32 года заболеваемости вновь достигает пика. Оба пика имеют разный патогенез [7].

В связи со сказанным представляется целесообразным изучить особенности динамики частоты МА у больных СД I типа в различные возрастные периоды, а также связь этого показателя с возрастом к моменту манифестации СД и длительностью СД I типа у лиц женского и мужского пола.

**Материал и методы.** Уровень экскреции альбуминов исследован у 178 больных СД I типа (97 женщин и 81 мужчина) в возрасте от 14 до 73 ( $41,27 \pm 1,03$ ) лет, с длительностью СД I типа от 1 до 44 ( $22,74 \pm 2,16$ ) лет, у которых отсутствовала макропротеинурия.

Исследование проведено на аппарате АИФ-Ц-1С иммуноферментным методом, который позволяет выявлять альбумины при минимальной их концентрации в моче (0,156 мг/л). Уровень альбуминурии исследовали трехкратно, в течение одного месяца, МА определяли при показателе экскреции альбуминов более 26 мг/л не менее чем в двух из трех исследований [8].

**Результаты.** МА выявлена у 41,24 % женщин и 39,5 % мужчин. Анализ частоты зависимости МА от возраста больных СД I типа показал, что в группе женщин наибольший удельный вес больных с МА наблюдается в возрастных группах до 30 лет (66,66 %) и 31–40 лет (63,63 %), табл. 1. Обращает на себя внимание значительное снижение частоты МА среди женщин в возрасте 41–50 лет — 22,58 % ( $p < 0,002$  по сравнению с группами в возрасте до 30 и 31–40 лет) и в возрасте 51 год и более — 26,96 % ( $p < 0,01$  по сравнению с группами в возрасте до 30 и 31–40 лет). При сравнении с аналогичными показателями среди мужчин, больных СД I типа, такой зависимости не выявлено. В возрастных группах до 30 и 31–40 лет частота МА у мужчин была достоверно ( $p < 0,05$ ) меньшей. В возрастной группе 41–50 лет имело место достоверное по сравнению с женщинами аналогичного возраста ( $p < 0,01$ ) и по сравнению с мужчинами в возрасте 31–40 лет ( $p < 0,1$ ) повышение частоты МА. Среди лиц старшего возраста — 51 год и более — частота МА достоверно не различается между лицами мужского и женского пола.

Таблица 1. Частота МА в зависимости от возраста больных СД I типа

Возрастная группа, лет	Женщины (n=97)			Мужчины (n=81)			P
	число наблюдений	число лиц с МА	% лиц с МА	число наблюдений	число лиц с МА	% лиц с МА	
До 30	18	22	66,66	24	8	33,333	<0,05
31-40	22	14	63,63	22	7	31,81	<0,05
41-50	31	7	22,58	19	11	57,89	<0,01
51 и более	26	7	26,92	16	6	37,56	

Анализ частоты МА в зависимости от длительности СД I типа (табл. 2) показал, что уже в группе с длительностью диабета до 10 лет МА выявляется у половины женщин, с длительностью 11–15 и 16–20 лет — незначительно снижается, а затем при длительности 21 год и более выявляется менее чем у трети больных. В группе лиц мужского пола в группах с длительностью диабета до 10, 11–15 и 21 года и более частота МА примерно одинакова; максимальная — в группе с длительностью диабета 16–20 лет, при этом достоверных различий в частоте МА в группах не выявлено.

растной группе 31 год и более у мужчин, в отличие от женщин, наблюдается рост частоты МА.

**Обсуждение.** Выявлена достоверно различная динамика изменений частоты МА в различные возрастные периоды у мужчин и женщин. У женщин максимальная частота МА выявляется в возрастные периоды до 30 и 31–40 лет и статистически достоверно меньшая в последующие возрастные периоды. У мужчин в возрастные периоды до 30 и 31–40 лет частота МА достоверно ниже, чем у женщин аналогичных возрастных групп, в возрастной период 41–50 лет растет и достоверно превышает

Таблица 2. Частота МА в зависимости от длительности СД I типа

Длительность заболевания	Женщины (n=97)			Мужчины (n=81)		
	число наблюдений	число лиц с МА	% лиц с МА	число наблюдений	число лиц с МА	% лиц с МА
До 10	34	17	50,00	33	13	39,39
11-15	17	7	41,18	18	6	33,33
16-20	19	8	42,11	15	8	53,33
21 и более	27	8	29,63	15	5	33,33

С учетом данных литературы о высокой частоте хронической почечной недостаточности у больных СД I типа, заболевших в возрасте до 30 лет, проанализировано распределение больных в зависимости от возраста к моменту манифестации диабета и зависимость частоты МА от возраста к моменту заболевания диабетом (табл. 3). Частота МА

данный показатель для женщин. В возрасте 51 год и старше показатели МА у мужчин и женщин аналогичные.

У лиц женского пола частота МА максимальная в возрастной период 16–30 лет и достоверно снижена у заболевших в более старшем возрасте, в то время как у мужчин наблюдается тенденция к

Таблица 3. Частота МА в зависимости от возраста к моменту манифестации СД I типа

Возрастная группа, лет	Женщины (n=97)			Мужчины (n=81)		
	число наблюдений	число лиц с МА	% лиц с МА	число наблюдений	число лиц с МА	% лиц с МА
До 15	29	13	44,83	18	6	33,33
16-30	27	14	51,85*	37	13	35,13
31 и более	41	13	31,70*	26	13	50,00

\* $p < 0,1$ .

у женщин была высокой в возрастной группе до 15 лет, максимальной — в группе заболевших в 16–30 лет. Среди заболевших в возрастной группе 31 год и более частота МА выявлена значительно реже (различие достоверно по отношению к группе заболевших в 16–30 лет ( $t=1,672$ ;  $p < 0,1$ )). Среди мужчин удельный вес лиц с МА был примерно одинаковым в группах до 15 и 16–30 лет и в то же время ниже аналогичных показателей для женщин. В воз-

росту частоты МА в группе больных в возрасте 31 год и более.

#### Выводы

1. Имеется половой диморфизм в частоте МА в различные возрастные периоды.

2. Максимальный риск развития ДН у лиц, заболевших в возрасте до 30 лет, в большей степени характерен для женщин.

#### Список литературы

- Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
- Deckert J., Zeldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
- Ильина И.М., Левченко Т.П., Кравчун Н.А., Гончарова О.А. Использование иридогенетического исследования для прогнозирования диабетической нефропатии. Плід як частина родини. Сб. тез II Конгресу Укр. асоціації спеціалістів УЗД в перинатології, генетиці та гінекології. Харків: Константа, 2000: 54–55.
- Vibert G., Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus; relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984; 33, 7: 686–692.
- Fisher B.M. Heart abnormalities in IDDM. *GB. Diabetologia* 1997; 40: 127–129.
- Molgaard H., Christensen P.D. Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 57: 788–796.
- Dienum J., Ronn B., Mathiesen E. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with IDDM. *Diabetologia* 1999; 42: 1006–10.

8. Feldt-Rasmussen B., Mathiesen E. R., Jensen T. et al. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164–170.

### СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ У ВІКОВІЙ ДИНАМІЦІ ЧАСТОТИ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

О.А. Гончарова

У 178 хворих на ЦД I типу проведено дослідження частоти мікроальбумінурії (МА) як провісника ДН в залежності від статі, віку, тривалості діабету та віку до моменту маніфестації. Виявлена присутність статевого диморфізму в частоті МА в залежності від віку хворих на ЦД I типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет I типу, мікроальбумінурія, статевий диморфізм.

### SEX DIMORPHISM IN AGE DYNAMICS OF MICROALBUMINURYS PREVALENCE AND I TYPE DIABETES MELLITUS

О.А. Goncharova

The paper analyses the dependence of microalbuminury's prevalence of age and 1 type diabetes duration in male and female. It has been studied 178 patients with I type diabetes mellitus. It has revealed sex difference in prevalence of microalbuminury in dependence of age.

**Key words:** diabetes mellitus 1 type, microalbuminury, sex difference.

## ПРИМЕНЕНИЕ ВЕРМИЛАТА ПРИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н.Г. Бойко, Ю.А. Капустник, Д.Н. Бойко, Т.А. Хмель

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Обследованы больные хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) II ст. и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Помимо базисной терапии, больным в экспериментальных группах проводилось небулирование полипептидного препарата «Вермилат» в дозе 0,6 мг 2 раза в день в течение 10 дней. В результате проведенного лечения наблюдалось улучшение клинического течения и показателей функции внешнего дыхания ХНБ, ХОБ II ст. и в меньшей мере ХОБЛ, более выраженное при лечении вермилатом.

**Ключевые слова:** вермилат, небулирование, хронический необструктивный бронхит, хронический обструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания.

В последние годы в связи с отчетливым ростом распространенности хронического необструктивного бронхита (ХНБ) и обструктивной патологии легких (хронический обструктивный бронхит–ХОБ, хроническая обструктивная болезнь легких–ХОБЛ) все большее значение приобретает своевременное и эффективное лечение этих заболеваний [1–3].

Вермилат воздействует на все этапы воспалительного процесса: имеет антиальтеративное, антиэкссудативное, антипролиферативное действие. Он влияет на регенерацию соединительной ткани, обладает иммуномодулирующим эффектом, антиоксидантным действием, а также может непрямым действием влиять на активность перекисного окисления липидов.

Вермилат — это полипептидный препарат, имеющий большой заряд молекулы, в связи с чем ему свойственна тропность к соединительной ткани, что важно при нарушении обмена этой ткани при воспалительном процессе, в частности при ХОБЛ.

Вермилат имеет колагенопротекторный эффект, который определяется по снижению скорости распада коллагена. Действие препарата на метаболизм соединительной ткани основывается на снижении активности коллагенолиза, что сопровождается снижением концентрации в сыворотке крови одного из конечных продуктов деструкции коллагена — оксипролина.

Ранее нами проводились клинико-экспериментальные исследования, в которых было доказано более выраженное позитивное действие вермилата при терапии экспериментальной ХОБЛ по сравнению с базисной [4].

Целью исследования явилось изучение изменений клинического течения ХОБ и нарушений функций внешнего дыхания (ФВД) при применении вермилата в комплексном лечении ХНБ, ХОБ II ст. и ХОБЛ.

Вермилат — новый препарат пептидов, выделенных из ткани кольчатых червей *Eisenia foetida* по оригинальной методике [1]. Это лекарственное средство разработано сотрудниками Украинской медицинской стоматологической академии при содействии Института фармакологии и токсикологии АМН Украины [5, 6].

Способом применения вермилата было избрано небулирование, которое обеспечивает оптимальную возможность для доставки лекарственного препарата в бронхи, в связи с чем он был создан в виде высокодисперсного аэрозоля [7, 8].

**Материал и методы.** Обследованы больные, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении Полтавской областной клинической больницы им. Н.В. Склифосовского. В экспериментальные группы вошли 24 больных ХНБ, 22 больных ХОБ II ст. и 18 больных ХОБЛ; в контрольные — соответ-



ственно 22, 22 и 20 больных. Все больные ХОБ были в фазе умеренного обострения. Всем больным проводилась базисная терапия (атровент, муколитики, мукокинетики, антибиотики по показаниям). В экспериментальных группах в дополнение к базисной терапии проводилось небулирование полипептидного препарата «Вермилат» в дозе 0,6 мг<sup>2</sup> раза в день с использованием небулайзера Pari Boy. Курс проводимой терапии составил 10 дней. До начала терапии и после окончания курса лечения оценивали клиническое состояние больных, исследовали показатели ФВД (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>), определяемые при помощи аппарата Пульмомент-3. Должные величины этих показателей рассчитывали по формулам [9].

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При применении вермилата отмечено значительное облегчение отделения мокроты и увеличение ее количества в первые 3–5 дней терапии у больных с влажным кашлем. В последующем количество отделяемой мокроты уменьшалось, отмечалось или полное исчезновение влажных хрипов у части больных или значительное уменьшение их количества. Это было наиболее выражено у больных ХОБ II ст., тогда как при ХОБ I количество отделяемой мокроты и количество влажных хрипов уменьшалось в меньшей степени (с 77,7 до 38,8 % от общего числа). При ХНБ после лечения вермилатом уменьшились сухие хрипы (с 91,6 до 37,5 %), что в контрольной группе не наблюдалось (с 86 до 63,6 %); при ХОБ II ст. эти по-

казатели свидетельствуют об эффекте лечения вермилатом (со 100 до 45,4 % в экспериментальной группе и со 100 до 68,1 % в контрольной группе). В группах больных, получавших только базисную терапию, такой выраженный эффект не наблюдался (с 70 до 45 %), происходило постепенное, более медленное уменьшение количества мокроты. У пациентов с ХНБ различия были мало заметны в связи с исходным небольшим количеством мокроты у них (табл. 1). Уменьшилась также выраженность одышки, особенно в покое (при ХОБ I с 83,3 до 50 %).

Объективно улучшение бронхиальной проходимости в результате проведенного лечения отражало изменение показателей ФВД (табл. 2). У больных ХНБ показатели до и после лечения как в контрольной, так и в экспериментальной группе находились в пределах нормы и изменились не достоверно, что подтверждает отсутствие у них бронхоспазма.

Проведенное лечение существенно повлияло и на снижение одышки при физической нагрузке у больных ХНБ (с 29,1 до 12,5 %).

У больных ХОБ II ст. в экспериментальной группе наблюдалось достоверное увеличение показателей ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>. Это свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов. В контрольной группе эти показатели изменились не достоверно.

У больных ХОБ I достоверной динамики показателей ФВД не наблюдалось как в клинической, так и в экспериментальной группе. Это свидетельствует о необратимом характере бронхообструкции

Таблица 1. Динамика основных клинических симптомов ХОБ под влиянием терапии (количество больных, у которых имелись клинические признаки ХОБ)

Заболевание и клин. симптом	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>ХНБ (n<sub>контр</sub>=22; n<sub>эксп</sub>=24)</b>				
сухой кашель	17 (77,2)	12 (54,5)	15 (62,5)	7 (29,1)
влажный кашель	5 (22,7)	–	4 (16,6)	–
одышка в покое	–	–	–	–
одышка при физической нагрузке	6 (27,2)	5 (22,7)	7 (29,1)	3 (12,5)
сухие хрипы	19 (86,3)	14 (63,6)	22 (91,6)	9 (37,5)
влажные хрипы	1 (4,5)	–	3 (12,5)	–
<b>ХОБ II ст. (n<sub>контр</sub>=22; n<sub>эксп</sub>=22)</b>				
сухой кашель	11 (50)	12 (54,5)	13 (59)	9 (40,9)
влажный кашель	11 (50)	7 (31,8)	9 (40,9)	6 (27,2)
одышка в покое	12 (54,5)	9 (40,9)	11 (50)	5 (22,7)
одышка при физической нагрузке	20 (90,9)	13 (59)	21 (95,4)	8 (36,3)
сухие хрипы	22 (100)	15 (68,1)	22 (100)	10 (45,4)
влажные хрипы	9 (40,9)	4 (18,1)	12 (50)	3 (13,6)
<b>ХОБ I (n<sub>контр</sub>=20; n<sub>эксп</sub>=18)</b>				
сухой кашель	9 (45)	9 (45)	10 (55,5)	12 (66,6)
влажный кашель	11 (55)	8 (40)	8 (44,4)	4 (22,2)
одышка в покое	17 (85)	14 (70)	15 (83,3)	9 (50)
одышка при физической нагрузке	20 (100)	19 (95)	18 (100)	18 (100)
сухие хрипы	20 (100)	20 (100)	18 (100)	18 (100)
влажные хрипы	14 (70)	9 (45)	14 (77,7)	7 (38,8)

Примечание. В скобках — %.

Таблиця 2. Изменение показателей функции внешнего дыхания у больных

Заболевание и клин. симптом	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>ХНБ (n<sub>контр</sub>=22; n<sub>эксп</sub>=24)</b>				
ЖЕЛ, % от должн.	76,8±6,4	79,2±7,2	75,1±6,1	79,6±5,7
ОФВ <sub>1</sub> , % от должн.	83,2±4,3	87,3±5,0	84,9±4,7	86,7±5,3
индекс Тиффно	73,4±3,6	75,1±4,3	76,0±4,1	79,2±5,5
МОС <sub>50</sub> , % от должн.	67,7±6,2	68,7±5,6	66,4±6,0	69,8±4,8
МОС <sub>75</sub> , % от должн.	64,5±5,2	68,1±5,7	67,2±4,1	69,9±5,2
<b>ХОБ II ст. (n<sub>контр</sub>=22; n<sub>эксп</sub>=22)</b>				
ЖЕЛ, % от должн.	46,9±4,1	47,8±3,4	47,3±5,0	48,9±4,8
ОФВ <sub>1</sub> , % от должн.	47,1±3,2	53,3±2,9	46,7±3,7	54,2±2,8*
индекс Тиффно	46,2±3,8	52,4±5,2	47,1±5,0	54,7±2,8
МОС <sub>50</sub> , % от должн.	40,2±2,6	43,3±4,5	41,1±2,9	46,7±2,1*
МОС <sub>75</sub> , % от должн.	44,1±1,8	48,2±2,1*	43,7±2,4	50,0±2,7*
<b>ХОБЛ (n<sub>контр</sub>=20; n<sub>эксп</sub>=18)</b>				
ЖЕЛ, % от должн.	37,8±2,2	39,1±3,6	38,9±3,7	40,2±3,0
ОФВ <sub>1</sub> , % от должн.	36,6±3,4	39,5±2,7	38,0±3,6	39,1±4,1
индекс Тиффно	37,6±2,9	39,5±4,2	40,6±3,9	41,7±2,7
МОС <sub>50</sub> , % от должн.	31,8±3,3	33,1±4,9	30,2±5,3	34,2±4,4
МОС <sub>75</sub> , % от должн.	33,7±2,1	36,3±3,4	32,8±3,7	36,0±3,5

\* p&lt;0,05.

при данном заболевании, которая обусловлена морфологическими изменениями мелких бронхов и бронхиол и резистентна к фармакологическим воздействиям. Несмотря на отсутствие изменений показателей вентиляционной функции легких, больные в экспериментальной группе отмечали улучшение общего состояния, что можно объяснить общим стимулирующим действием вермилата.

Вермилат хорошо переносился всеми больными. Бронхоспастические реакции при его применении не наблюдались.

### Выводы

1. Небулирование вермилата имеет муколитический эффект и потенцирует бронхолитическое действие базисной терапии у больных ХНБ и обструктивными заболеваниями легких.
2. Вермилат хорошо переносится больными.
3. Вермилат целесообразно включать в комплекс терапии ХОБ II ст. Эффективность его применения у больных ХОБЛ с выраженным снижением показателей функции внешнего дыхания требует дальнейшего изучения.

### Список литературы

1. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронический обструктивный бронхит. Лікування та діагностика 1998; 3: 27–31.
2. Фещенко Ю.И. Сучасні проблеми пульмонології. Укр. пульмонол. журн. 1997; 2: 3–9.
3. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит. Тер. архив 1997; 3: 5–9.
4. Бойко М.Г., Капустник Ю.О., Бойко Д.М. Морфологічна характеристика експериментального хронічного запального процесу в бронхолегеневому комплексі на ранньому етапі формування та шляхи його корекції вермілатом та дексаметазоном. Вісн. проблем біології і медицини 2001; 4: 43–48.
5. Пат. Украины 5743. Препарат тканинних біологічно-активних речовин, який має регенеративну дію, та спосіб його одержання. Кайдашев І.П., Катрушов А.В., Цебержинський О.І. і др. Бюл. №8-1, 1994.
6. Лобурець В.В., Безшапочний С.Б., Кайдашев І.П. Використання препарату «Вермілат» при проведенні ендоназальних оперативних втручань. Журн. вушних, носових і горлових хвороб 1999; 5: 63–67.
7. Геппе Н.А. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей. Тер. архив 1999; 10: 42–48.
8. Grossman J. The evolution of inhaler technology. J. Asthma 1994; 31, 1: 55–64.
9. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А. и др. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л., 1986. 136 с.

### ВИКОРИСТАННЯ ВЕРМІЛАТУ ПРИ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ОБСТРУКТИВНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЛЕГЕНЬ

**М.Г. Бойко, Ю.О. Капустник, Д.М. Бойко, Т.А. Хміль**

Обстежені хворі на хронічний необструктивний бронхіт (ХНБ), хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) II ст. і хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ). У експериментальних групах на додаток до базисної терапії проводилось небулювання поліпептидного препарату «Вермілат» у дозі 0,6 мг 2 рази на день протягом 10 днів. У результаті проведеного лікування спостерігалось поліпшення клінічного перебігу і показників функції зовнішнього дихання ХНБ, ХОБ II ст. і меншою мірою ХОХЛ, більш виражене при лікуванні вермілатом.

**Ключові слова:** вермілат, небулювання, хронічний необструктивний бронхіт, хронічний обструктивний бронхіт, хронічна обструктивна хвороба легень, функція зовнішнього дихання.

## USING WERMILATE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE PATHOLOGY DISEASE

N.G. Boyko, Yu.A. Kapustnik, D.N. Boyko, T.A. Khmil

The patients with chronic nonobstructive bronchitis (ChNB), chronic obstructive bronchitis (ChOB) II st. and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were investigated. In experimental groups in addition to basis therapy the nebulization of polypeptide drug wermilate in dose 0,6 mg 2 times per day were fulfilled duration 10 days. In the result of treatment improvement clinical flow and indices out-breath function OBF of ChNB, ChOB and in less COPD were observed. More positive dynamic observed after therapy by wermilate.

**Key words:** wermilate, nebulization, chronic nonobstructive bronchitis, chronic obstructive bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, out-breath function.

## ПРИМЕНЕНИЕ АПИТОКСИНОТЕРАПИИ В АРТРОЛОГИИ

Г.Н. Солоденко, В.В. Дець, Л.С. Кравченко, А.Г. Солоденко

Одесский государственный медицинский университет

Исследована эффективность включения в комплексное лечение больных ревматоидным артритом (РА) и деформирующим остеоартрозом (ДОА) апитоксинотерапии (АТТ). Основная группа больных РА и ДОА на фоне обычной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) получала АТТ на протяжении 1,5–2 мес. В контрольных группах больные получали только НПВС. Установлено, что применение АТТ значительно повышает эффективность лечения больных РА и ДОА, уменьшает количество рецидивов в ближайший год после лечения.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, апитоксинотерапия.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении этиологии, патогенеза, особенностей клинического течения и в лечении ревматических заболеваний [1–3]. В арсенале врача появилось много новых эффективных и сильнодействующих противовоспалительных и болеутоляющих препаратов [4]. Однако и сегодня вопросы эффективного и безопасного лечения суставной патологии разработаны еще недостаточно. Общеизвестным является тот факт, что чем более эффективным является применяемый препарат, тем меньше диапазон его терапевтического действия и раньше проявляется токсический эффект. Поэтому не ослабевает интерес практических врачей к возможностям нелекарственных методов лечения (иглорефлексотерапия, фитотерапия, апитерапия и др.). Широкое применение в артрологической практике имеют продукты пчеловодства — мед, маточное молочко, прополис и пчелиный яд [5–7].

Многолетняя практика показала, что одним из наиболее эффективных методов лечения заболеваний суставов является применение пчелиного яда в виде мазей, электрофореза, фонофореза и особенно в виде ужалений пчелы [7, 8]. Пчелиный яд в качестве лечебного средства используется в артрологии с древних времен. Известно, что еще Карл Великий и Иван Грозный излечились от подагры с помощью ужалений пчел [5]. И это не удивительно, так как при научных исследованиях было убедительно доказано, что пчелиный яд обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим, десенсибилизирующим, спазмолитическим, болеутоляющим, антибиотическим и многими-многими другими полезными свойствами [6, 9]. Однако, хотя апитоксинотерапия (АТТ) в виде ужалений пчелы применяется для лечения суставной патологии во многих странах, литературные данные о ней немногочисленны и противоречивы.

Целью настоящей работы явилось изучение результатов применения апитоксинотерапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом (РА) и деформирующим остеоартрозом (ДОА).

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 75 больных в возрасте от 27 до 63 лет, из них 23 мужчины и 53 женщины. РА страдал 41 больной, ДОА — 34. Первый этап лечения больные проходили в условиях стационара, а затем продолжали амбулаторно.

У больных РА заболевание характеризовалось медленно прогрессирующим течением с давностью от 7–8 мес. до 9 лет. Преобладала I–II степень активности воспалительного процесса, I–II стадия рентгенологических изменений, I–II степень функциональной недостаточности суставов. Число пораженных суставов колебалось от 3 до 8. Чаще всего это были межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, голеностопные и коленные суставы. До начала комплексного лечения больные в течение 2–3 недель получали общепринятую нестероидную противовоспалительную терапию (диклофенак натрия, индометацин и др.), хинолиновые производные (делагил, плаквенил).

У больных ДОА давность заболеваний составляла от 3 до 17 лет. Преобладала II–III рентгенологическая стадия, I–II степень функциональной недостаточности суставов. Число пораженных суставов колебалось от 1 до 4. До исследования больные получали нестероидные противовоспалительные препараты, которые не давали достаточно эффективного результата.

Все больные, кроме указанной медикаментозной терапии, получали также симптоматические средства, ЛФК, массаж.

Изучение эффективности АТТ при включении ее в комплексное лечение больных проводилось в процессе контролируемого исследования. Было сформировано две группы больных с РА. Больные первой группы (20 чел.) получали комплексное лечение, включающее лекарственные препараты, ЛФК, массаж и АТТ; больные второй группы (21 чел.) — только лекарственные средства, ЛФК и массаж (контрольная группа). По такому же принципу было сформировано две группы больных с ДОА, по 17 чел. в каждой. Группы были сопоставимы по

полу, возрасту, выраженности клинических проявлений заболеваний.

Эффективность проводимой терапии оценивали с помощью балльной системы (10).

Методика определения каждого из клинических показателей, выбранных для проведения исследований, была следующей.

**Выраженность боли в суставах.** Оценивалась по 5-балльной системе: 0 — нет боли, 1 — слабая боль, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — очень сильная.

**Выраженность утренней скованности в суставах.** Оценивалась по 5-балльной системе: 0 — нет утренней скованности, 1 — слабая интенсивность утренней скованности, 2 — средняя, 3 — выраженная, 4 — очень (крайне) выраженная.

**Суставный индекс.** Это суммарная оценка пальпаторной болезненности 26 суставов в баллах. Выраженность боли оценивалась в каждом суставе по 4-балльной системе: 0 — нет боли, 1 — большой констатирует боль, 2 — большой морщится, 3 — большой отдергивает сустав или отбрасывает руку исследователя при пальпации. Критерием силы надавливания пальца исследователя была бледность 1/3 ногтя. Пястно-фаланговые, дистальные межфаланговые суставы пальцев рук, предплюсневые и плюсневые суставы стоп оценивались для данных конечностей как один сустав с одной оценкой.

**Число воспаленных суставов,** подсчитали суставы, имеющие визуальные или пальпаторные признаки воспаления.

**Рентгенологическая стадия процесса** определялась с помощью рентгенографии суставов.

**Клиническое исследование крови:** определяли СОЭ, количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу.

**Биохимическое исследование крови:** определяли СРБ, фибриноген, белковый спектр крови.

**Иммунологическое исследование сыворотки крови:** определяли титры ревматоидного фактора, причем положительным ревматоидный фактор по латекс-тесту был 1:20, а по реакции Ваалер-Роузе — 1:32.

Общая оценка эффективности результатов лечения с применением АТТ давалась как больным, так и врачом, с определением средней величины в дальнейшем. Использовали 5-балльную систему: 1 — значительное ухудшение, 2 — ухудшение, 3 — без перемен, 4 — улучшение, 5 — значительное улучшение. Эффективность лечения оценивалась врачом по аналогичным критериям, но оценивались также объективные и лабораторные данные. Динамикой в лечении считалось изменение выраженности боли и утренней скованности на 1 балл, остальные показатели — не менее чем на 30 % от исходной величины. Если все показатели давали положительную динамику больше чем на 30 %, это считалось как «значительное улучшение»; если часть показателей давали положительную динамику, часть — отрицательную, часть — без динамики, то определяли разницу со знаком «+», «-», а без динамики — «0». Если больше показателей со знаком «+», то это трактовалось как «улучшение», больше со знаком «-» — «ухудшение», больше со знаком «0» — «без эффекта».

При изучении отдаленных результатов применения АТТ в комплексном лечении РА и ДОА учитывалось количество рецидивов в ближайший год после курса лечения (рецидивом считали ухудше-

ние состояния больного, требующее возобновления приема лекарственных средств или увеличение их дозы не менее чем в 2 раза или поступление больного в стационар). Учитывалась также средняя продолжительность ремиссии после курса лечения в днях. Всем больным до начала лечения проводили пробу на индивидуальную чувствительность к пчелиному яду. Лечение пчелиным ядом проводили на фоне медикаментозной терапии и ЛФК, ужаления пчел проводили по 4–5 на сустав до 20 на один сеанс. Жало находилось в коже больного до 10 мин, а затем его извлекали. Курс лечения АТТ длился 1,5–2,0 мес. Каждые 10 дней у больных исследовали динамику субъективных и объективных показателей.

**Результаты и их обсуждение.** При проведении АТТ уже на 10–12-е сутки наблюдалось в различной степени выраженное улучшение состояния больного. В большинстве случаев положительная динамика наблюдалась уже к середине курса лечения — уменьшалась выраженность болевого синдрома и экссудативных явлений в суставах, увеличивалась подвижность суставов, улучшалось общее самочувствие больного.

Улучшение клинического состояния после проведения АТТ позволило у больных РА и ДОА снизить дозу или отменить нестероидные противовоспалительные препараты.

Клинические результаты лечения представлены в таблице.

Сравнение данных, представленных в таблице, показывает, что включение методов АТТ в ком-

Эффективность лечения больных с использованием АТТ

Больные	n	Количество больных с баллом			
		«5»	«4»	«3»	«2»
<b>Лечение</b>					
РА	20	4(20)	10(50)	6(30)	0
ДОА	17	4(23,5)	10(58,8)	3(17,6)	0
<b>Контроль</b>					
РА	21	0	6(28,6)	13(61,9)	2(9,5)
ДОА	17	0	4(23,5)	10(58,8)	3(17,6)

Примечания: 1. В скобках — %.

2. С баллом «1» — 0 во всех группах.

плексное лечение больных РА и ДОА позволяет достичь значительно лучших результатов, чем в контрольной группе. Следует отметить, что у больных ДОА, результаты лечения у которых были отличными, не было тяжелых повреждений хряща. Меньшая терапевтическая эффективность лечения при РА, по-видимому, связана с особенностями данного заболевания, при котором в патологический процесс вовлекаются многие органы. После включения АТТ в комплексное лечение больных РА в 65 % случаев уменьшилось количество лейкоцитов и СОЭ, к концу лечения улучшились и показатели биохимических анализов крови (С-реактивного белка, белковых фракций крови, фибриногена). Улучшение их после лечения сопровождалось положительной динамикой клинического состояния больного. Случаев неэффективности лечения или ухудшения состояния больных после применения АТТ не наблюдалось. Отмеченное у 5 % больных незначительное усиление болевого синдрома на

3–4-й день применения АТТ и ухудшение общего самочувствия проходило, как правило, после 6–7-й процедуры.

Проведенные исследования показали, что при РА, когда имеется не только болевой синдром, но и общие нейрогуморальные нарушения, более эффективно использование пчелужаления в акупунктурные или биологически активные точки (БАТ) — общеукрепляющие, местные и сегментарные, причем воздействуют на 3–4 симметричные точки, а начиная с пятого сеанса, кроме воздействия на местные точки, воздействуют на точки, имеющие общую сегментарную иннервацию с надпочечными железами (V – Шэнь-шу и VG – Мин-мэнь).

При ДОО, когда на первый план выступают местные патологические изменения в крупных суставах в сочетании с болевым синдромом, для купирования болей можно рекомендовать пчелужаление в локальные БАТ.

Таким образом, использование метода АТТ в комплексном лечении больных с заболеваниями суставов позволяет существенно улучшить результаты госпитальной и амбулаторной терапии. Применение АТТ более эффективно при ДОО, чем при

РА. Однако проводить лечение пчелиным ядом больных РА целесообразно, так как, помимо клинического и лабораторного подтверждения улучшения состояния больного, удалось уменьшить дозы принимаемых гормональных препаратов.

При изучении отдаленных результатов применения АТТ в комплексном лечении РА и ДОО установлено, что количество рецидивов РА в течение года снизилось на 74 %, а рецидивов ДОО — в два раза по сравнению с контрольной группой.

#### Выводы

1. Применение АТТ в комплексном лечении больных РА и ДОО позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии у больных.

2. При выборе точек для АТТ у больных РА с целью повышения эффективности необходимо обязательно воздействовать на биологически активные точки, рефлекторно связанные с надпочечными железами.

3. Применение АТТ в комплексном лечении больных РА и ДОО позволяет значительно снизить количество рецидивов в течение года.

#### Список литературы

1. Ревматические болезни: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997.
2. Избранные вопросы ревматологии в клинике внутренних болезней. Под ред. В.И. Коваленко и Н.М. Шубы; в 2-х частях. К., 1994. 375 с.
3. Ревматические болезни: критерии диагностики и программы лечения. Под ред. В.Н. Коваленко. К.: КомПолиС, 1999. 123 с.
4. Коваленко В.Н., Ангелуца П.А., Викторов А.П. Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. К., 1995. 504 с.
5. Кузьмина К.А. Применение меда, яда, маточного молочка, воска и прополиса в лечебных целях. Саратов, 1962: 20–26.
6. Охотский Б.А. Продукты пчеловодства в профилактике болезней и лечебном питании. Днепропетровск, 1980: 16–17.
7. Иойриш Н.П. Продукты пчеловодства и их использование. М.: Россельхозиздат, 1976. 175 с.
8. Ульянич Н.В. Лечение продуктами пчеловодства. К., 1998: 28–30.
9. Младенов С., Родославович М. Апитерапия. София, 1997: 324–325.
10. Дець В.В. Эффективность дифференцированного применения акупунктуры, электропунктуры и чрескожной электростимуляции в сочетании с лекарственными препаратами при ревматоидном артрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1989. 23 с.

#### ЗАСТОСУВАННЯ АПІТОКСИНОТЕРАПІЇ В АРТРОЛОГІЇ

**Г.М. Солоденко, В.В. Дець, Л.С. Кравченко, О.Г. Солоденко**

Досліджено ефективність застосування в комплексній терапії хворих на ревматоїдний артрит (РА) та деформуючий остеоартроз (ДОО) апитоксинотерапії (АТТ). Основна група хворих на РА та ДОО на тлі звичайного лікування за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) одержувала АТТ протягом 1,5–2 міс. В контрольних групах хворі одержували тільки НПЗП. Встановлено, що застосування АТТ значно підвищує ефективність лікування хворих на РА та ДОО, зменшує кількість рецидивів протягом року після лікування.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, деформуючий остеоартроз, апитоксинотерапія.

#### APPLICATION OF APITOXYNOTHERAPY IN ARTHROLOGY

**G.N. Solodenko, V.V. Dets, L.S. Kravchenko, A.G. Solodenko**

Efficacy of the apitoxynotherapy (ATT) into complex treatment of the patients with rheumatoid arthritis (RA) and deforming osteoarthritis (DOA) was investigated. The main group of the patients with RA and DOA were receiving ATT during 1,5-2 months against a background of usual therapy by non-steroid antiinflammatory agents (NAIA). The patients of the control group were taking only NAIA. It was estimated that the application of ATT increased considerably the efficacy of treatment of RA and DOA cases. It decreases the amount of recurrences within the next year after therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, deforming osteoarthritis, apitoxynotherapy.

## ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ

Л.Н. Дереча

*Харьковский государственный медицинский университет*

Экспертиза смертельного отравления алкоголем представляет трудности. Изучалась возможность использования показателей содержания биоэлементов (калия, натрия, кальция и магния) в органах и тканях для диагностики этого вида смерти. Выявлено перераспределение макроэлементов в органах и тканях, что может быть использовано в качестве теста судебно-медицинской оценки смерти от острого отравления этанолом.

**Ключевые слова:** макроэлементы, алкоголь, судебная экспертиза.

Алкоголизм в настоящее время является одной из актуальных проблем в биохимии, медицине, судебной медицине и др. Это заболевание занимает одно из первых мест в ряде наиболее распространенных патологических состояний [1–3], что связано, прежде всего, с широким распространением, омоложением заболевания, потенциально тяжелыми его последствиями, повышенной смертностью, деградацией личности [4].

Одной из задач судебно-медицинской экспертизы является выявление случаев острого смертельного отравления алкоголем. Вместе с тем, диагностика в этих случаях базируется, главным образом, на выявлении неспецифических морфологических признаков острого отравления этанолом, результатах судебно-химического определения этанола в крови и моче, а также на учете катamnестических и других предварительных сведений. Биохимические исследования для этой цели практически не используются, хотя ряд авторов указывает на возможность использования биохимических показателей, в частности показателей биоэлементного обмена.

Характер изменений элементного обмена под влиянием алкогольной интоксикации еще недостаточно изучен.

Работы по определению содержания биогенных элементов в организме в случае смертельного исхода немногочисленны, противоречивы, выполнены на ограниченном числе исследований и, как правило, имеют фрагментарный характер, базируясь на определении отдельных микроэлементов. Более того, все еще остается открытым вопрос о четкой форме судебно-медицинской диагностики алкогольных интоксикаций, отсутствуют четкие критерии смерти от острого отравления этанолом, дифференцированной диагностики смерти от отравления этанолом и сопутствующих заболеваний.

Изложенное определяет актуальность настоящего исследования, а многообразие биологических (биохимических, физиологических) свойств макро- и микроэлементов, тесная их связь с ферментами, гормонами, физиологическими процессами центральной нервной системы, которые нарушаются или изменяются при алкогольной интоксикации, с учетом сведений о недостаточности исследованном обмене и нарушении макро- и микроэлементов и ряда металлоферментов у больных алкоголизмом, а также необходимость получения дополнительной информационной диагностики для судебно-медицинской экспертизы послужили основанием для изучения их содержания при данной патологии.

Экспертиза смертельного отравления алкоголем представляет известные трудности. На основании морфологических данных, количественного содержания этилового алкоголя в крови и моче отмеченные вопросы не всегда могут быть решены [5], в связи с чем мы поставили перед собой цель — изучить возможности использования показателей содержания макроэлементов (калия, натрия, кальция и магния) в органах и тканях для диагностики смерти от острого отравления этиловым алкоголем.

**Материал и методы.** Исследован материал от 38 трупов лиц обоего пола в возрасте от 27 до 60 лет, умерших от острого отравления этиловым алкоголем (концентрация этанола в крови — от 2,71 до 7,80 ‰). Контрольной группой являлись 14 трупов лиц обоего пола, погибших в возрасте 35–59 лет от несовместимых с жизнью механических повреждений (черепно-мозговая травма), в крови которых алкоголь не был обнаружен.

Заключение о причине смерти в результате острого отравления этанолом давали на основании результатов судебно-медицинского исследования трупа, гистологического исследования его внутренних органов, показателей содержания этанола в крови и моче, а также с учетом обстоятельств дела (по материалам заключений экспертиз ХОБСМЭ г. Харькова за 1998 г.).

Исследованию были подвергнуты кровь, печень, сердце, почки, легкие, селезенка, головной мозг и волосы.

Содержание калия и натрия определяли методом пламенной фотометрии с использованием фотометра пламенного анализатора жидкости ПАЖ-2, содержание кальция и магния — методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с использованием установки «Сатурн» и спектрофотометра К-120.1. Статистическую обработку проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных данных, приведенных в таблице, показал, что у лиц, умерших от острого отравления этиловым алкоголем, происходит изменение макроэлементного состава сыворотки крови, органов и тканей.

Обнаружено повышение содержания натрия в сыворотке крови, кальция в сыворотке крови, печени, головном мозге. Вместе с тем, установлено понижение уровня калия в сыворотке крови, печени; натрия и кальция в почках, сердце; магния в сыворотке крови, почках, сердце. Все различия макроэлементного состава достоверны.

Макроелементний склад сироватки крові, органів і тканин у груп лиц, умерших от острого отравления алкоголем (ОАА), и контрольной

Орган, ткань	Группа	Массовая доля элемента (M±m), %			
		K	Na	Ca	Mg
Сыворотка крови	ОАА	4,71±0,202*	160,27±5,80*	4,43±0,202*	1,06±0,028*
	Контрольная	5,31±0,290	125,13±10,61	3,61±0,297	1,24±0,047
Печень	ОАА	138,95±4,00*	97,69±2,52	0,93±0,036*	1,62±0,060
	Контрольная	173,26±10,73	101,15±5,71	0,79±0,034	1,54±0,076
Почки	ОАА	117,19±2,74	135,82±3,18*	1,31±0,042*	1,14±0,035*
	Контрольная	111,86±6,81	153,66±9,44	1,46±0,098	1,54±0,070
Сердце	ОАА	113,63±2,45	72,09±1,98*	1,00±0,029*	1,35±0,036*
	Контрольная	125,50±12,66	79,85±4,05	1,25±0,068	1,44±0,092
Головной мозг	ОАА	73,88±2,52	86,89±2,87	1,28±0,044*	1,25±0,039
	Контрольная	72,53±4,33	89,88±5,54	1,10±0,047	1,22±0,048
Волосы	ОАА	357,88±13,47*	524,15±13,05*	1002,60±29,64*	96,00±1,83*
	Контрольная	314,90±24,61	430,77±19,21	810,78±46,51	82,03±3,70

\* p<0,05 при действии алкоголя.

Наиболее показательны изменения со стороны обмена калия в печени (различие по сравнению с контролем 19,0 %), натрия в сыворотке крови (наблюдалось повышение на 21,9 %), магния в сыворотке крови, почках и волосах (различалось на 14,5–26,0 %), кальция в сыворотке крови, печени, сердце и волосах (от 15,1 до 20,0 %).

Результаты исследований свидетельствуют о глубоких структурно-метаболических нарушениях морфофункциональных единиц биологических мембран. Учитывая значительное нарушение обмена калия, натрия, кальция и магния в условиях острой алкогольной интоксикации и принимая во внимание их важную роль в обеспечении активности мембранно-структурированных ферментов, следует предположить мембранотропное действие этилового спирта. В результате этого наблюдаются деструктивные и дистрофические нарушения со стороны внутренних органов, которые сопровождаются выходом металлов из клеток в межклеточную

жидкость и кровь, а также их выведением впоследствии с мочой из организма [6–8].

В сыворотке крови лиц, умерших от острого отравления алкоголем, различие в соотношении K/Na по сравнению с контрольной группой составляет 33,2 %, а Ca/Mg — 33,0 %.

Комплекс показателей изменения уровней макроэлементов — калия, натрия, кальция, магния — в органах и тканях, а также соотношений K/Na и Ca/Mg может быть использован в качестве диагностического теста судебно-медицинской оценки смерти от острого отравления алкоголем.

Таким образом, выявленные различия в показателях макроэлементов в органах и тканях человека при остром отравлении этиловым алкоголем при исследовании секционного материала представляют научно-практический интерес и могут быть использованы при производстве судебно-медицинских экспертиз для диагностики данного вида смерти.

### Список литературы

1. Мельников Ю.Л., Ольховик В.П. Некоторые аспекты метаболизма этанола при алкогольной интоксикации. Суд.-мед. эксперт. 1990; 3: 37–39.
2. Морозов Г.В., Томилин В.В. Социальные и медицинские последствия употребления алкоголя. Суд.-мед. эксперт. 1985: 51–54.
3. Рязанцев В.А. Социально-психологические и медицинские проблемы пьянства и алкоголизма. 2-е изд. К.: Здоров'я, 1991: 3–5.
4. Жиров И.В., Огурцов П.П. Алкоголь и артериальное давление. Алкогольная болезнь. М., 1998; 5: 1–5.
5. Рубцов А.Ф., Власенко Л.М. Состояние и основные задачи научных исследований по судебной химии. Суд.-мед. эксперт. 1981; 1: 23–25.
6. Бабенко Г.А. Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. К.: Здоров'я, 1972: 4–7.
7. Груздева К.Н., Высокогорский В.Е. Роль этанола как дестабилизатора субклеточных мембран и метаболических реакций в процессе развития алкогольной зависимости. Биологические основы алкоголизма: Сб. науч. тр. М., 1984: 59–64.
8. Турбаев О.Н., Назаров З.А. Экспертиза острой алкогольной интоксикации: Метод. рекомендации. Актюбинск, 1991. 31 с.

### ПЕРЕРОЗПОДІЛ МАКРОЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ ПРИ ГОСТРОМУ ОТРУЄННІ ЕТАНОЛОМ

Л.М. Дереча

Експертиза смертельного отруєння алкоголем викликає утруднення. Вивчалася можливість використання показників складу біоелементів (калію, натрію, кальцію і магнію) в органах і тканинах для діагностики цього виду смерті. Виявлено перерозподіл макроелементів в органах і тканинах, який може бути використаним в якості тесту судово-медичної оцінки смерті від гострого отруєння етанолом.

**Ключові слова:** макроелементи, алкоголь, судова експертиза.

## REDISTRIBUTION OF MACROELEMENTS IN BODIES AND TISSUE AT SHARP POISONING ETHANOL

L.M. Derecha

The examination of a fatal poisoning with alcohol represents known difficulties. In this connection we studied opportunities of use of parameters of the contents of bioelements (potassium, sodium, calcium and magnesium) in bodies and tissue for diagnostics of this kind of death. Thus the observable redistribution of macroelements in bodies and tissue can be used as the test of a legal-medical estimation of death from a sharp poisoning ethanol.

**Key words:** macroelements, alcohol, judicial examination.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ  
ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

В.Л. Герасименко

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

До настоящего времени в литературе отмечаются противоречия по различным аспектам лечения диффузного токсического зоба. Большинство авторов считают целесообразным индивидуализировать методы предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. С целью оптимизации хирургического метода необходимо учитывать степень тяжести заболевания, характер его осложнений, возрастные особенности, выраженность аутоиммунного процесса и состояние тиреоидного статуса.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, хирургия, щитовидная железа, гипотиреоз.

Несмотря на большое число работ, посвященных диффузному токсическому зобу (ДТЗ), до сих пор ряд вопросов, входящих в данную проблему, полностью не решен. Это относится, в первую очередь, к различным аспектам лечения ДТЗ, которое, по сути, является симптоматическим [1–3].

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к более частому применению оперативного лечения у больных с токсическими формами зоба. Так, по данным [1], хирургическое вмешательство является методом выбора в Великобритании. Наилучшие результаты оно дает и по сообщениям японских ученых [4, 5]. Результаты опроса врачей США свидетельствуют о том, что 68 % хирургов и 22 % интернистов считают хирургический метод ведущим при лечении больных токсическим зобом [6]. В Украине хирургический метод также занимает значительное место, и операции при ДТЗ выполняются практически во всех крупных больницах, имеющих специализированные хирургические отделения.

Однако результаты хирургического лечения ДТЗ не могут быть оценены как вполне удовлетворительные. По данным ведущих зарубежных и отечественных клиник, рецидив ДТЗ отмечается у 3–12 % оперированных больных, послеоперационный же гипотиреоз выявляется у 10–50 % пациентов [6–10].

Возросший интерес к данной проблеме определяется прежде всего тем, что за последние годы весьма изменилось как понимание этиологии и патогенеза многих заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), так и методы их диагностики и лечения.

Благодаря исследованиям, проведенным в последние годы, механизм развития ДТЗ может быть представлен как образование и взаимодействие тиреоидстимулирующих, блокирующих и анти-тиреоидных антител у больных с генетически обусловленными нарушениями иммунного контроля. Обнаруживаемая при этом лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ у больных ДТЗ является морфологическим выражением процессов аутоим-

мунизации, возникающих в организме больного. Повышенный интерес клиницистов к тиреотоксикозу, сочетающемуся с аутоиммунным тиреоидитом, обусловлен данными о высокой частоте послеоперационного гипотиреоза у этой группы больных [11, 12]. В то же время отмечается возможность стадийности и вариабельности течения клиники сочетанных форм ДТЗ и что после достижения клинической ремиссии у 11 % больных наблюдается возврат гипотиреоза, несмотря на то, что у этих больных в очагах аутоиммунного тиреоидита (АИТ) обнаруживается локальная лимфоцитарная инфильтрация и дегенерация фолликулярных клеток и разрушение фолликулов [5]. Поскольку имеется связь высокой частоты послеоперационного гипотиреоза и сочетания ДТЗ с АИТ, актуален вопрос распознавания сочетанных форм, однако до настоящего времени в литературе имеются единичные исследования, посвященные особенностям клиники, гормонального и иммунного статуса у этой группы больных, где сочетанная форма подтверждена гистологическим исследованием резецированных ЩЖ. Пункционные методы определения АИТ в ЩЖ применяются только для диффузного процесса, а при очаговом повреждении диагностическая достоверность аспирационной пункции составляет 7–14 %.

Определение титров антитиреоидных антител к тиреоглобулину (ТГ) и микросомальному антигену (МА) широко используется в клинической практике, однако диагностические возможности этих тестов для сочетанной формы не выяснены [7].

Дискуссионным остается вопрос о показаниях к оперативному лечению сочетанных форм ДТЗ, а также степени радикальности резекции ЩЖ. Общеизвестным средством профилактики послеоперационного гипотиреоза является меньшая радикальность операции, однако беспредельное и необоснованное превышение веса культуры ЩЖ вызывает большой риск рецидива заболевания. Неудовлетворительное состояние диагностики и лечебной так-



тики требует более углубленного изучения особенностей тиреотоксикоза, сочетающегося с АИТ.

Индивидуализированный подход к хирургическому лечению должен быть выбран при осложненной, висцеропатической форме ДТЗ с явлениями мерцательной аритмии и сердечно-сосудистой недостаточности II–III степени у лиц и пожилого, и старческого возраста в связи с повышенным операционным риском. При наличии сопутствующих заболеваний необходимо проводить адекватную терапию [4].

Общепринятым является мнение, что наиболее целесообразным видом операции является субтотальная резекция ЩЖ. Большинство отечественных хирургов пользуется методикой субтотальной резекции ЩЖ по Николаеву, предусматривающей предельную степень радикальности резекции ЩЖ (оставление 1–3 г паренхимы), что является одним из важных условий профилактики послеоперационного тиреотоксического криза. Многие хирурги счита-

ют некоторые этапы этой методики несовершенными и вносят в нее отдельные изменения [3, 13]. Большинство хирургов в этой связи рекомендует оставлять у больных с тяжелым ДТЗ по 1 г паренхимы [12] или производить тиреоидэктомию. Однако общеизвестно, что такого типа операции неизбежно связаны с большой частотой развития послеоперационного гипотиреоза.

Таким образом, анализ данных литературы позволяет прийти к заключению, что по вопросу о показаниях к операции при ДТЗ имеются разногласия. Существуют большие различия в методике предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных, отмечается относительно высокая частота послеоперационных осложнений, требует оптимизации методика операции. Все это убеждает в необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности хирургического метода лечения и снижение частоты осложнений.

### Список литературы

1. Балаболкин М.И. Лечение диффузного токсического зоба. Пробл. эндокринол. 1986; 3: 45–48.
2. Бронштейн М.Э. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Проблемы эндокринол. 1999; 45, 5: 34–39.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Александрова Г.Ф. Диффузный токсический зоб. Клин. медицина 1992; 70, 5–6: 65–70.
4. Черенко М.П., Игнатовский Ю.В., Черенко С.М. Способ хирургического лечения многоузлового зоба в пожилом и старческом возрасте. Изобр. стран мира 1991; 7, 7: 9.
5. Michie V. Whither Thyrotoxicosis? Br. J. Surg. 1975; 62: 673–682.
6. Kuma K. Results of surgical treatment for hyperthyroidism. Surg. Diag. Treat. 1974; 31: 154–159.
7. Noguchi S., Murakami N., Noguchi A. Surgical treatment for Graves' disease a long-term followed up of 325 patients. Brit. J. Surg. 1981; 68, 2: 105–108.
8. Harada T., Shimaoka K., Mimiura T. Current treatment of Graves disease. Surg. Clin. N. Amer. 1987; 67, 2: 293–314.
9. Busnurdo B., Girelli M.E., Rubelli D. Long-term thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves disease. J. Ehdocrinol. Invest. 1988; II, 5: 371–374.
10. Lundstrom B., Gillguat J., Kagedal B. et al. Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. Acta Chir. Scand. 1976; 142: 495–499.
11. Cunningham M.P., Slaughter D.P. Surgical treatment of diseases of the thyroid gland in pregnancy. Surg. Gynecol. Obstet. 1970; 131: 486–488.
12. Shewring G., Smith B.R. An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. Clin. Endocrinol. 1982; 17: 409–417.
13. Krenier K., Lisbertz K., Hohmann H. Die Chirurgie der Struma. Zentralblatt für Chirurgie 1971; II: 366–368.

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБУ

#### В.Л. Герасименко

Насьогодні в літературі відмічаються протиріччя щодо різноманітних аспектів лікування дифузного токсичного зобу. Більшість авторів вважають доцільним методи доопераційної підготовки, а також післяопераційного контролю хворих. Для оптимізації хирургічного методу необхідно враховувати ступінь тяжкості захворювання, характер його ускладнень, вікові особливості, вираженість аутоімунного процесу, стан тиреоїдного статусу.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, хірургія, щитоподібна залоза, гіпотиреоз.

### CONTEMPORARY PERSPECTIVES OF PROBLEM OF DIFFUSE TOXIC GOITER TREATMENT

#### V.L. Gerasimenko

Up to the present time in literature there has been observed contradictions in relation to different aspects of diffuse toxic goiter treatment. The majority of authors consider individualizing methods of preoperative preparation and of postoperative patients' control to be reasonable. To optimize a surgical method the necessity of taking into account disease heaviness extent, the character of its complications, age peculiarities, autoimmune process expression and thyroid status arises.

**Key words:** diffuse toxic goiter, surgery, thyroid gland, hypothyreos.

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СЕЛЕКТИВНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕЛОФУЗИНОМ

*А.М. Дащук, В.А. Чипиженко, С.Г. Ткаченко*

*Харківський державний медичний університет*

Спостерігали 65 хворих на розповсюджені форми псоріазу. Для лікування дерматозу запропонували желатинвмісний препарат «Гелофузин». Оцінювали терапевтичну ефективність різноманітних схем лікування: монотерапії гелофузином, комплексом гелофузину та вітамінів і традиційними засобами.

**Ключові слова:** псоріаз, лікування, гелофузин, фібронектин.

У розвитку псоріатичної хвороби важливу роль відіграє порушення обміну біологічно активного глікопротеїду фібронектину (ФН) [1, 2]. Молекула ФН складається із доменів, що специфічно зв'язують різноманітні макромолекули: колаген, фібрин, фібриноген, гепарин, тромбоцити, ДНК, актин, С1q- і С3b- компоненти комплементу, імунні комплекси, що вміщують IgM та IgG, фактор XII згортаності крові, желатин, бактерії, віруси [1, 3, 4]. Внаслідок складної структури та присутності в багатьох біологічних рідинах і тканинах організму ФН здатний регулювати різні процеси в організмі: клітинну адгезію, проліферацію і диференціювання клітин, процеси запалення, імунні реакції тощо [3–7]. У наших попередніх дослідженнях виявлено збільшення концентрації ФН у плазмі крові хворих на псоріаз в прогресуючій стадії [8, 9], що узгоджується з даними [1, 7]. Є дані про зниження рівня фібронектину крові після введення часток, що містять желатин [10]. У той же час відомо, що в крові та інших біологічних рідинах організму відсутні білки, здатні зв'язуватися з желатином [11]. У зв'язку з цим ми вважаємо доцільним використовувати желатинвмісний інфузійний розчин «Гелофузин» як селективний сорбент фібронектину для лікування хворих на псоріаз.

**Матеріал і методи.** У стаціонарі МКШВД № 5 м. Харкова спостерігали 65 хворих на псоріаз віком від 19 до 60 років (60 чоловіків і 5 жінок). Тривалість захворювання складала від декількох місяців до 30 років. 74 % хворих страждали на псоріаз більше 5 років. У 53 хворих (81,5 %) була діагностована прогресуюча стадія, у 12 (18,5 %) — стаціонарна. У всіх хворих був поширений псоріаз. У 57 хворих (87,7 %) загострення виникали в осінньо-зимовий період, у 3 (4,7 %) — у весінньо-літній і у 5 (7,6 %) не було чіткої залежності від сезону.

Ретельно зібраний анамнез показав, що 56 % хворих зв'язували початок захворювання з нерво-психічним стресом, 18 % — з перенесеними гострими інфекційними захворюваннями (грип, ангіна), 6 % — з дією різних екзогенних факторів (переохолодження, перегрівання, механічні травми), а у 11 % псоріаз носив сімейний характер.

Усім хворим було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження — клінічний аналіз крові, сечі, аналіз калу на яйця глистів, крові на реакцію Васермана, флюорографію грудної клітини, у разі потреби — біохімічні дослідження, дослідження на гриби тощо. При необхідності хворі були консультовані іншими спеціалістами. При наявності супутньої патології назначалася відповідна терапія, про-

водилася санація хронічних вогнищ інфекції, особливо санація ротової порожнини і ЛОР-патології.

В залежності від обраної методики лікування хворі на псоріаз були розподілені на три групи: 1-а, (20 чол.) одержувала тільки інфузії гелофузину, 2-а (33 чол.) — гелофузин і комплекс вітамінів (асвіт, піридоксина гідрохлорид і ціанокобаламін), 3-я — контрольна (12 чол.) — традиційне лікування (седативні, гіпосенсибілізуючі препарати, калієво-магнієвий комплекс, вітаміни і т. ін.).

Хворим усіх трьох груп для зняття паракератотичних нашарувань застосовували 2%-ву саліцилово-мазь, мильні розмивання, а також, за показаннями, загальні УФО.

Гелофузин — колоїдний плазмозамінник, до складу якого входить желатин, виробляється німецькою фірмою «Б. Браун. Мельзунген» і містить 4 % сукцинілованого желатину. Препарат звичайно призначається для профілактики та лікування гіповолемії, профілактики падіння артеріального тиску, для гемодилуції.

Гелофузин вводили внутрішньовенно крапельно по 500 мл (1 флакон) протягом 1,5 год, усього 4 інфузії на курс з інтервалом 3 доби. Усіх хворих ретельно опитували на наявність у минулому будь-яких негативних реакцій на введення препаратів у желатинових капсулах, желатинолю, харчових продуктів, що містять желатин. Гелофузин добре переносився всіма хворими, ніяких побічних явищ під час лікування не спостерігалося.

Хворі 2-ї групи одержували разом з гелофузином комплекс вітамінів —  $B_6$ ,  $B_{12}$ , асвіт, які вже використовувалися для лікування псоріазу. Вітамін  $B_6$  (піридоксина гідрохлорид), необхідний для нормального функціонування нервової системи, бере участь в обміні речовин. Вітамін  $B_{12}$  (ціанокобаламін) позитивно впливає на функцію печінки та нервової системи, активує обмін вуглеводів і ліпідів, є ефективним протианемічним препаратом. Асвіт (в 1 капсулі — 100000 МО ретинолу ацетату та 100 мг токоферолу ацетату) завдяки вмісту ретинолу ацетату нормалізує білковий та вуглеводний обмін, завдяки токоферолу ацетату забезпечує нормалізацію обміну жирів, відновлює капілярний кровообіг, тканинну та капілярну проникність, підвищує стійкість тканин до гіпоксії, має потужні антиоксидантні властивості.

Піридоксин вводили внутрішньом'язово по 1 мл 5%-вого розчину, ціанокобаламін — по 400 мкг через день. Асвіт призначали по 1 капсулі 3 рази на день. Хворим з прогресуючою стадією вітамінотерапію призначали по досягненні стаціонарної стадії, хворим зі стаціонарною стадією — одразу.

Про ефективність запропонованого методу лікування робили висновок по клінічному ефекту на час виписки із стаціонару, по середньому строку перебування в стаціонарі і по віддалених результатах.

Клінічний ефект терапії оцінювали на день виписки як клінічне одужання (повний регрес усіх псоріатичних елементів), значне покращення (регрес не менш як половини псоріатичних елементів, значне збліднення та сплюснення інших), покращення (значне збліднення та сплюснення на поверхні елементів, помітне їх сплюснення та збліднення, зникнення окремих елементів висипки), відсутність ефекту (можливе лише деяке зниження лущення завдяки кератолітичній мазі) і погіршення (ріст, злиття старих елементів, поява нових).

**Результати.** Після проведеної терапії в 1-й групі хворих, що одержали лише гелофузин, у 12 (60 %) настало клінічне одужання, у 4 (20 %) — значне покращення і ще у 4 (20 %) покращення. У 2-й групі хворих, які одержали гелофузин і комплекс вітамінів, у 24 (72,7 %) настало клінічне одужання, у 5 (15,2 %) — значне покращення, у 4 (12,1 %) — покращення. У жодного хворого як в 1-й, так і в 2-й групі відсутності ефекту чи погіршення не було зареєстровано.

У той же час у контрольній групі хворих, які одержали традиційне лікування, клінічне одужання було констатовано у 5 (41,7 %), значне покращення — у 3 (25 %), відсутність ефекту — у 1 (8,3 %), погіршення не було у жодного хворого (таблиця).

Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі була найменшою у хворих 2-ї групи — (26,1±0,8) ліжкоднів, дещо більше — у хворих 1-ї групи — (28,6±0,7) ліжкоднів, і найбільшою у хворих контрольної групи — (33,4±1,1) ліжкоднів. Зниження середньої тривалості перебування у стаціонарі хворих 1-ї і 2-ї груп було статистично достовірним у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,001$  в обох групах). Різниця між показниками 1-ї і 2-ї груп була також статистично достовірною ( $p < 0,05$ ).

Аналіз віддалених результатів лікування хворих на псоріаз 1-ї і 2-ї груп показав подовження періоду ремісії у середньому в 1,8 і 1,9 рази відповідно.

**Обговорення результатів.** Запропонована схема лікування хворих на псоріаз із застосуванням селективного сорбенту фібрoneктину — гелофузину ізольовано (1-а група), а також в комбінації з вітамінами B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> і аевітом (2-а група) показала високу клінічну ефективність у порівнянні з традиційним лікуванням, знизила середній строк перебування хворих на койці відповідно на 4,8 і 7,3 дні, а також подовжила період ремісії відповідно в 1,8 і 1,9 рази.

Кращі результати, одержані в групі хворих, що лікувалися гелофузином в комплексі з вітамінами, можна пояснити позитивним впливом останніх на усі види обміну, функцію нервової системи, печінки, на мікроциркуляцію тощо. Крім того, слід ураховувати потужний антиоксидантний ефект великих доз ретинолу та особливо токоферолу.

Клінічний ефект терапії хворих на псоріаз

Клінічний ефект	Контрольна група		1-а група		2-а група	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Клінічне одужання	5	41,7	12	60	24	72,7
Значне покращення	3	25	4	20	5	15,2
Покращення	3	25	4	20	5	12,5
Відсутність ефекту	1	8,3	—	—	—	—
Погіршення	—	—	—	—	—	—
Всього	12	—	20	—	33	—

Приведені дані свідчать, що найкращий клінічний ефект спостерігався у хворих після інфузій гелофузину в комплексі з вітамінами, дещо нижчим він був у хворих, що одержали тільки гелофузин, і помітно гіршим у хворих після традиційної терапії.

Отже, розроблена схема лікування є високо ефективною і відносно простою, не дає негативних побічних ефектів і може бути рекомендована для широкого впровадження в дерматологічну практику.

#### Список літератури

1. Дацук А.М., Питенько Н.Н. Псоріаз как коллагеновая болезнь. Харьков: Основа, 1993. 168 с.
2. Фролова И.А. Особенности функциональной взаимосвязи иммунной и фибринолитической систем у больных псоріазом. Леч. дело 1996; 1–2: 73–75.
3. Ковалев В.М., Кривенко З.Ф. Фибронектин соединительной ткани: структура, синтез, метаболизм. Вестн. дерматол. и венерол. 1984; 4: 31–33.
4. Яглов В.В., Лоцилов Ю.А., Бабок А.А. Роль фибронектина в развитии фиброзов. Вестн. АМН СССР 1991; 2: 50–52.
5. Мушинов Т.А. Фибронектины: структура, функции, возможные прикладные аспекты. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1985; 6: 82–86.
6. Татаринцев А.В., Вржещ П.В., Ершов Д. Э., Ворфоломеев С.Д. Молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий, опосредованные адгезивными белками и их рецепторами. Вестн. АМН СССР 1991; 2: 29–35.
7. Хазизов И.Е., Пасхина М.Н. Фибронектин плазмы крови при некоторых формах экземы, атопического дерматита и псоріаза. Казанск. мед. журн. 1993; 1: 40–43.
8. Дацук А.М., Ткаченко С.Г. Лечение псоріаза с учетом нарушений обмена фибронектина. Вісн. проблем біол. і мед. 1998; 25: 40–44.
9. Ткаченко С.Г. Изучение плазменного фибронектина у больных псоріазом при различных видах терапии. Медицина сегодня и завтра 2000; 1: 62.

10. Thompson Peter N., Cho Eshin. Rebound elevation of fibronectin after tissue injury ischemia: role of fibronectin synthesis. Amer. J. Physiol. 1992; 262, 4: 1.

11. Ермолин Г.А., Овчарук И.Н., Федотов А. В. Методы выделения и количественного определения фибронектина биологических жидкостей. Вестн. АМН СССР 1991; 2: 55–59.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕЛЕКТИВНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ГЕЛОФУЗИНОМ**

**А.М. Дащук, В.А. Чипиженко, С.Г. Ткаченко**

Вели наблюдение за 65 больными распространенными формами псориаза. Для лечения дерматоза использовали желатиносодержащий препарат «Гелофузин». Оценивали терапевтическую эффективность различных схем лечения псориаза: монотерапии гелофузином, комплексом гелофузина с витаминами и традиционной терапии.

**Ключевые слова:** псориаз, лечение, гелофузин, фибронектин.

#### **RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF THE PSORIATICALLY-AFFECTED PATIENTS BY USING THE SELECTIVE INFUSIE THERAPY BY GELOFUSINE**

**A.M. Dastchuk, V.A. Chipizhenko, S.G. Tkachenko**

The authores observed 65 patients suffering common form of psoriasis. To treat dermatosis they treating proposed a gelatine-contained medicine of Gelofusine. We evaluated the therapeutic effectiveness of different schemes of psoriasis, such as: monotherapy by Gelofusine, by Gelofusine in combination with vitamins and by using the traditional methods.

**Key words:** psoriasis, treatment, Gelofusine, fibronectin.

## **МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИХ МЕМБРАН У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Э.Н. Солошенко, А.Е. Дунаева, Е.М. Мамотюк\*, Н.Е. Узленкова\*, Л.В. Батюк\*, А.К. Кондакова**

*Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, г. Харьков*

*\*Институт медицинской радиологии АМН Украины им. С.П. Григорьева, г. Харьков*

Представлены данные морфометрических, биофизических и биохимических исследований эритроцитов у 78 больных лекарственной болезнью с острыми и латентными ее формами. Установлено увеличение объема и диаметра эритроцитов, более выраженное при острых клинических проявлениях лекарственной болезни, зависимость выявленных изменений морфометрических показателей эритроцитов, а также функционального состояния их мембран от клинических проявлений лекарственной болезни и от основного заболевания, на фоне которого она развивалась.

**Ключевые слова:** лекарственная болезнь, эритроциты, морфометрия, мембраны.

Биологическим мембранам принадлежит ключевая роль в обеспечении и регуляции физиологической активности клеток, так как они принимают активное участие в поддержании клеточного гомеостаза [1]. Удобной моделью для изучения их структурно-функциональных характеристик являются мембраны эритроцитов, которым присущи общие принципы организации биомембран и которые выполняют ряд функций: барьерную, транспортную, рецепторную, поддержания формы, способность деформироваться.

Мембраны эритроцитов обладают высокой чувствительностью к изменениям гомеостаза внутренних сред организма, вызываемых экзогенными и эндогенными факторами, и до сих пор остаются неизученными при лекарственной болезни, поэтому целью данной работы было изучение физико-химических свойств эритроцитов и состояния их мембран у больных с сенсibilизацией к медикаментам.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 78 больных лекарственной болезнью в возрасте 20–65 лет, из них у 33 были острые клинические проявления (острая лекарственная болезнь — ОЛБ) и у 45 — латентная форма (лекарственная болезнь в анамнезе — ЛБА). Контрольную группу

составили 30 практически здоровых лиц. У больных и здоровых изучали морфометрические показатели эритроцитов, а также функциональные характеристики их мембран по данным кислотного гемолиза и устойчивости мембран к электрическому пробю.

Исследования проводили на электроцитанализаторе ЭЦА-02, в основу действия которого положен принцип работы современных автоматических гематологических анализаторов, широко применяемых в клинической практике [2]. С его помощью определяли концентрацию, объемное распределение, а также основные биофизические параметры, позволяющие оценивать электромеханическую стабильность мембран эритроцитов. Из морфометрических характеристик эритроцитов изучали средний объем  $V$  и диаметр эритроцитов  $D$ , гистограммы их распределения по объему  $K_v$  и диаметру  $K_d$ . Из основных параметров стабильности мембран клеток измеряли силу электрического тока  $I$  и напряжения  $U$  пробю, возникающего в мембране под воздействием внешнего электрического поля, параметры относительной проводимости (ОП) и электрического сопротивления цитоплазмы клеток  $R$  до и после пробю.

Устойчивость эритроцитов к кислотному гемолизу определяли на автоматической термостатированной установке, в основе которой лежит принцип действия фотоэлектрического концентрированного колориметра, с последующей компьютерной обработкой полученных данных и выводом графического изображения процесса гемолиза на IBM. Оценивали время гемолиза  $T_1$  (0,003 N HCl) и  $T_2$  (0,005 N HCl) при двух различных концентрациях соляной кислоты [3, 4]. Использовали гепаринизированную кровь, из которой готовили сток-суспензию 3-кратным отмыванием 0,2 мл крови в 5 мл физраствора с последующим центрифугированием со скоростью 3000 об/мин в течение 3 мин. В измерительную кювету фотометра, где находилось 2 мл физиологического раствора, заливали 20 мкл

приготовленной сток-суспензии. Гемолитический детергент, в качестве которого использовали соляную кислоту, добавляли в кювету фотометра только при постоянном перемешивании клеточной суспензии магнитной мешалкой.

Показатели минерального и электролитного обмена изучали в сыворотке крови и эритроцитах больных на пламенном фотометре ПАЖ-2 [5].

Характер изменений изучаемых показателей анализировали в зависимости от остроты течения лекарственной болезни, типа ее клинических проявлений и основного заболевания, на фоне которого развивалась лекарственная болезнь.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни.

Таблица 1. Морфометрические и биофизические показатели эритроцитов у больных лекарственной

Группа обследованных		n	$V_{\text{эритр.}}$	$D_{\text{эритр.}}$	$K_v$	$K_d$
Практически здоровые		30	62,32±2,80	48,90±3,20	26,90±2,70	13,42±2,10
Основное заболевание	ОЛБ	33	68,26±6,20**	51,82±3,90**	28,55±4,70	12,84±3,60
	ЛБА	45	65,14±5,01*	51,92±3,81**	29,60±5,30	13,33±3,70
	ОЛБ+ЛБА	78	66,50±5,70**	51,87±3,80**	29,14±5,10	13,12±3,60
Псориаз	ОЛБ	5	63,79±4,05	51,86±3,80	27,82±2,30	13,31±4,20
	ЛБА	3	69,46±2,90**	54,45±5,50**	27,36±5,30	11,63±3,30
Экзема	ОЛБ	3	73,08±5,70**	52,90±1,50*	28,15±2,50	10,88±3,60
	ЛБА	7	62,51±3,80	50,30±2,40	32,24±7,10*	12,63±5,17
Атопический дерматит	ОЛБ	4	70,52±3,33**	53,68±4,80	28,54±6,50	16,51±0,43
	ЛБА	4	64,90±2,62	51,57±2,60	27,42±6,70	13,85±3,77
Микозы	ОЛБ	3	68,69±2,75**	56,04±6,40**	26,99±5,90	12,48±3,45
	ЛБА	6	65,21±7,20	53,12±4,40*	26,41±5,60	14,88±1,93
Прочие дерматозы	ОЛБ	3	69,95±4,49	51,39±1,30	30,04±5,97	10,17±4,02
	ЛБА	3	68,04±2,56	53,37±1,40	32,83±1,51	17,14±0,80
Заболевания ЖКТ	ОЛБ	2	74,10±7,20**	50,47±1,20	34,13±7,30**	14,98±6,70
	ЛБА	3	65,62±8,30	48,91±1,10	30,06±3,30	14,2±0,74
Сердечно-сосудистые заболевания	ОЛБ	3	65,92±3,80	49,02±1,10	29,56±1,40	15,43±1,10
	ЛБА	3	64,63±2,94	50,82±1,10	33,52±6,10**	14,77±1,37

Примечание. Здесь и далее \*  $p=0,05$ , \*\*  $p=0,01$ . ОЛБ — острая лекарственная болезнь; ЛБА — латентная лекарственная

Таблица 2. Морфометрические и биофизические показатели эритроцитов у больных в зависимости

Группа обследованных		n	$V_{\text{эритр.}}$	$D_{\text{эритр.}}$	$K_v$	$K_d$
Практически здоровые		30	62,32±2,80	48,90±3,20	26,90±2,70	13,42±2,10
Клинические проявления лекарст. болезни (средние значения)	ОЛБ	38	68,26±6,11*	51,82±3,90*	28,55±4,70	12,84±3,60
	ЛБА	40	65,53±4,80	51,73±3,70	29,95±3,80	12,87±3,60
	ОЛБ+ЛБА	78	66,68±5,50	51,55±3,60	29,37±4,30	12,96±3,70
по типу:						
аллергического дерматита	ОЛБ	7	68,24±6,30*	51,96±3,30*	29,50±3,09	13,82±2,50
	ЛБА	5	66,42±2,90**	52,36±2,90*	30,19±1,28*	12,32±4,60
крапивницы и отека Квинке	ОЛБ	19	66,65±5,50*	50,98±3,20	28,78±3,85*	12,50±4,10
	ЛБА	25	66,31±4,80	52,06±4,11	29,20±4,11	12,89±3,70
экземы	ОЛБ	1	71,51±3,50	53,75±1,50	24,11±1,40	14,00±1,10
	ЛБА	5	62,58±2,40	51,23±3,05	33,30±2,90*	13,55±5,10
анафилактического шока	ОЛБ	1	63,58±2,10	49,0±1,10	35,72±1,10	11,61±0,80
	ЛБА	3	62,52±1,80	48,36±1,40	30,31±1,20	11,82±0,70
эритемы	ОЛБ	5	73,28±7,10**	52,08±5,60	27,07±9,04	14,59±4,90
	ЛБА	2	59,57±10,30	48,52±1,60	33,30±1,93**	12,18±1,10
Больные с псевдоаллергией		4	65,77±1,11	53,79±4,11*	28,73±1,96	14,75±1,30

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что при развитии лекарственной болезни возрастает неоднородность популяции эритроцитов, циркулирующих в кровеносном русле, о чем свидетельствуют результаты морфометрических измерений объема и диаметра эритроцитов, а также анализ гистограмм их распределения (табл. 1). Как видно из табл. 1, у больных с лекарственной болезнью по сравнению с практически здоровыми людьми наблюдается увеличение объема и диаметра эритроцитов, более выраженное при острых ее проявлениях.

Анализ изучаемых показателей в зависимости от типа клинических проявлений лекарственной болезни показал, что достоверное увеличение размеров эритроцитов регистрируется при развитии

лекарственной болезни по типу эритем и аллергического дерматита (табл. 2). При латентном течении заболевания превалирует увеличение ширины гистограмм распределения эритроцитов по объему  $K_v$  и диаметру  $K_d$ , что свидетельствует о нарастании в этом периоде анизоцитоза, то есть об усилении неоднородности популяции эритроцитов по морфологическим характеристикам с количественным преобладанием их макроформ.

Выявлена зависимость степени выраженности этих изменений от характера основного заболевания, на фоне которого происходило развитие лекарственной болезни. Так, максимальные отклонения размеров эритроцитов в сторону увеличения их объема и диаметра были обнаружены в группах больных, у которых острые проявления лекарствен-

*болезнь в зависимости от остроты течения аллергического процесса и вида основного заболевания*

	I, мА	U, мВ	R, Ом	ОП	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
10	352,10±13,20	0,65±0,02	2,31±0,57	3,92±0,82	366,30±38,20	319,20±38,80
30	429,40±45,40	0,68±0,04*	2,38±0,80	4,07±1,50	353,30±48,20	269,01±35,00**
70	355,08±20,00	0,65±0,09	2,09±0,50	3,30±0,90*	394,07±50,10	256,50±32,60**
30	396,90±34,10	0,66±0,07	2,22±0,70	3,64±1,20	376,30±50,10	262,00±34,80**
20	350,8±36,50	0,65±0,04	2,09±0,20	3,44±0,20	399,00±28,60	251,20±35,00*
30	345,3±27,00	0,59±0,20	1,88±0,50	2,83±1,21	357,90±49,80	259,50±36,00*
30	346,60±24,80	0,65±0,03	1,85±0,30	3,18±0,68	410,00±19,10	285,00±11,10
17	347,50±11,70	0,62±0,06	2,10±0,50	3,26±0,64	381,70±35,30	248,20±38,10**
43	329,20±3,97*	0,66±0,04	3,22±1,50	6,03±1,74***	314,50±27,20	276,50±39,00
77	357,90±25,70	0,67±0,04	2,22±0,79	3,44±1,03	367,80±31,00	269,00±13,50*
45	364,20±15,60	0,72±0,07**	1,76±0,30	2,94±0,51	446,30±61,00*	316,00±59,10
93	362,60±37,40	0,68±0,07	2,06±0,30	3,23±0,64	374,80±62,20	299,30±49,30
02	351,84±10,20	0,68±0,02	1,77±0,40	2,96±0,70	340,00±61,00	253,80±35,40
80	378,02±6,40	0,71±0,01	1,92±0,80*	2,84±1,42	401,00±29,30	238,60±13,40
70	365,51±19,10	0,72±0,05**	3,20±1,17*	5,33±1,15	324,30±61,00	261,70±30,00*
74	352,8±29,00	0,64±0,06	2,37±0,30	4,00±0,40	313,50±34,00	
10	362,50±7,70	0,69±0,01*	2,74±0,53	4,48±0,70	341,10±49,80	287,60±51,10
37	341,30±10,70	0,63±0,01	1,81±0,21	3,06±0,30	409,50±42,00	220,50±30,10***

болезнь.

*от остроты течения процесса и типа клинических проявлений лекарственной болезни*

	I, мА	U, мВ	R, Ом	ОП	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
10	352,10±13,20	0,65±0,02	2,31±0,57	3,92±0,82	366,30±38,20	319,20±38,80
60	436,7±47,20	0,68±0,04	2,38±0,85	4,07±1,52	353,30±63,00	269,70±31,20
60	355,0±20,00	0,66±0,10	2,13±0,58	3,36±0,99	406,00±48,20	266,80±28,00
70	399,5±34,90	0,67±0,08	2,27±0,78	3,71±1,37	371,30±55,30	263,30±29,20
50	353,10±21,70	0,67±0,03	2,14±0,26	3,76±0,70	307,30±46,50	248,60±36,00
60	365,50±37,10	0,69±0,06	2,12±0,27	3,23±0,60	451,60±51,40**	275,60±28,30
10	350,70±29,50	0,67±0,03	2,40±0,92	3,95±1,59	358,25±61,00	255,28±24,20**
70	359,70±26,30	0,65±0,11	2,09±0,64	3,32±1,09	399,80±44,20	273,70±31,50
10	361,16±1,10	0,72±0,01	1,11±0,01	1,86±0,10	305,00±11,80	233,00±21,40
10	335,60±6,10	0,63±0,01	2,16±0,89	3,12±1,09	386,00±26,10	271,30±27,20
80	329,20±1,50	0,64±0,02	2,25±0,01	5,67±0,20	252,00±11,10	208,00±11,80
170	341,70±2,02	0,63±0,01	2,10±0,09	3,50±0,14	388,60±55,00	230,60±16,00
90	377,06±24,80**	0,72±0,05**	3,21±1,25	5,35±2,08	356,20±40,00	306,60±36,10
10	371,50±14,09	0,68±0,010	2,62±0,30	4,37±0,51	415,00±26,10	220,00±28,20**
30	363,50±15,50	0,68±0,030	2,53±1,50	4,22±0,91	386,00±35,30	248,20±23,10**

ной болезни развивались на фоне кожной патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Обнаруженные морфологические изменения размеров эритроцитов, возможно, связаны с нарушением микровязкости и интегральной целостности их мембран, так как известно, что нарушения физико-химических свойств мембран, вызванные изменением их пластичности и устойчивости, приводят к понижению эластичности и тонуса эритроцитов, что, в свою очередь, способствует их уплотнению и увеличению диаметра [6].

С целью проверки этой версии у больных лекарственной болезнью изучали электрические параметры и проницаемость мембран эритроцитов. Анализ проведенных исследований показал, что в зависимости от остроты процесса менялись значения силы тока и напряжения электрического про-

боя мембран, а также показатели удельного сопротивления и относительной проводимости цитоплазмы клеток. Сила тока электрического пробоя возрастала в группе больных с острыми формами лекарственной болезни в 1,2 раза по сравнению с группой больных с латентной формой, у которых показатели находились на уровне контрольных значений. Наибольшие изменения барьерных свойств мембран эритроцитов отмечались в группе больных, у которых лекарственная болезнь развивалась на фоне течения микоза и онхомикоза стоп и кистей, а также атопического дерматита, что проявлялось достоверным возрастанием значений напряжения пробоя, снижением сопротивления цитоплазмы до 70 % при микозах и увеличением относительной проводимости клеток до 156 % при атопическом дерматите.

Таблица 3. Показатели электролитного обмена у больных лекарственной болезнью в зависимости

Группа обследованных		Са <sub>кр.</sub>	Mg <sub>кр.</sub>	К <sub>пл.</sub>
Практически здоровые		2,21±0,10	1,36±0,20	3,84±0,52
Основное заболевание	ОЛБ	3,63±0,20**	1,38±0,30	3,65±0,60
	ЛБА	3,62±0,40**	1,40±0,20	3,51±0,50*
	ОЛБ+ЛБА	3,62±0,30**	1,34±0,27	3,57±0,50
Псориаз	ОЛБ	3,69±0,20**	1,28±0,36	3,45±0,40
	ЛБА	3,55±0,30**	1,21±0,20	3,27±0,16**
Экзема	ОЛБ	3,63±0,40**	1,34±0,10	4,00±1,10
	ЛБА	3,74±0,20	1,54±0,15	3,61±0,40
Атопический дерматит	ОЛБ			4,40±0,50
	ЛБА	3,70±0,50**	1,50±0,20	3,45±0,70
Микозы	ОЛБ	3,85±0,10**	1,93±0,50	3,26±0,50
	ЛБА	3,37±0,60**	1,40±0,20	3,76±0,40
Прочие дерматозы	ОЛБ	3,59±0,14	1,34±0,20	3,70±0,50
	ЛБА	3,76±0,10**	1,44±0,10	3,47±0,60
Заболевания ЖКТ	ОЛБ	3,45±0,30**	1,34±0,10	3,70±0,70
	ЛБА	3,71±0,40**	1,30±0,30	3,43±0,20
Сердечно-сосудистые заболевания	ОЛБ	3,92±0,20**	1,44±0,10	4,40±0,70
	ЛБА	3,55±0,20**	1,24±0,20	3,33±0,10

Таблица 4. Показатели электролитного обмена у больных в зависимости от остроты течения

Группа обследованных		Са <sub>кр.</sub>	Mg <sub>кр.</sub>	К <sub>пл.</sub>
Практически здоровые лица		2,21±0,10	1,36±0,20	3,84±0,52
Клинические проявления лекарст. болезни (средние значения)	ОЛБ	3,63±0,20	1,38±0,30	3,58±0,60
	ЛБА	3,62±0,30	1,38±0,20	3,51±0,40
	ОЛБ+ЛБА	3,63±0,30	1,36±0,20	3,54±0,50
по типу:				
аллергического дерматита	ОЛБ	3,73±0,20	1,30±0,40	3,78±0,90
	ЛБА	3,61±0,40	1,34±1,20	3,70±0,40
крапивницы и отека Квинке	ОЛБ	3,60±0,30	1,34±0,10	3,60±0,63
	ЛБА	3,62±0,30	1,36±0,20	3,51±0,50
экземы	ОЛБ	3,67±0,20	1,14±0,05	3,50±0,10
	ЛБА	3,65±0,20	1,51±0,08	3,27±0,40
анафилактического шока	ОЛБ			3,10±0,10
	ЛБА	3,43±0,40	1,31±0,30	3,40±0,40
эритемы	ОЛБ	3,64±0,30**	1,48±0,40	3,06±0,41*
	ЛБА	3,92±0,50**	1,48±0,47	3,60±0,80
Больные с псевдоаллергией		3,75±0,30**	1,40±0,38	3,77±0,40

О нарушении проницаемости мембран эритроцитов больных лекарственной болезнью свидетельствуют также данные усиления степени кислотно-гемолитического эритроцитоза. Было установлено, что время гемолитического эритроцитоза  $T_1$  при возрастающей концентрации гемолитика 0,005 N HCl достоверно сокращалось в среднем на 20 % во всех исследуемых группах по сравнению с контролем как при острой, так и при латентной форме течения лекарственной болезни (табл. 1 и 2). Снижение кислотной резистентности мембран и высокая степень гемолитического эритроцитоза может приводить к укорочению продолжительности жизни эритроцитов и быстрому выводу клеток из кровеносного русла. Структурные нарушения эритроцитарных мембран, изменение их устойчивости и проницаемости приводят к нарушению функциональной полноценности клеток

крови. В пользу этого предположения говорят данные определения содержания основных электролитов в плазме крови, а также изменения баланса калия-натрия в системе плазма крови-эритроцит.

Во всех группах больных лекарственной болезнью, независимо от вида основного заболевания, выявляли достоверное увеличение содержания кальция в плазме в среднем в 1,6–1,8 раза, возможно, как следствие выхода его из клеточного сектора, в том числе из клеток крови. Отмечали перераспределение градиентов калия-натрия между плазмой и эритроцитами, что проявлялось потерей внутриклеточного калия эритроцитами и, наоборот, усилением входа ионов натрия в клетки (табл. 3, 4).

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что при развитии лекарственной болезни происходят закономерные сдвиги в эрит-

*от остроты течения аллергического процесса и вида основного заболевания*

Na <sub>пл.</sub>	K <sub>эп.</sub>	Na <sub>эп.</sub>	Na/K <sub>пл.</sub>	K/Na <sub>эп.</sub>
156,50±16,40	82,70±7,30	21,50±3,20	41,80±3,15	2,62±0,22
143,12±32,30	82,00±13,60	25,01±4,50*	40,40±8,70	4,70±0,90
140,2±18,10	80,00±6,10	21,97±2,90	41,04±7,00	3,56±0,70
141,4±25,00**	80,00±9,90	23,20±3,90*	40,70±7,70	4,05±0,50
112,02±31,0**	93,98±14,40	23,20±1,40*	41,77±9,10	4,05±0,50
129,00±52,87	79,38±4,90	21,48±2,21	46,48±8,50	3,54±0,58
148,30±24,03	82,96±3,70	22,60±0,60	30,83±8,40	3,66±0,07
137,10±10,60**	76,50±2,80*	21,10±0,80	38,33±4,20	3,61±0,10
130,50±23,30	78,40±7,20	31,00±0,07	41,65±10,60	2,52±0,20
128,20±7,70	78,20±2,50	21,53±2,50	38,07±5,70	3,67±0,50
160,60±2,08	87,06±5,10	25,70±3,6	49,90±7,10	3,40±0,20
129,20±7,20**	81,00±8,50	24,40±5,040	37,98±6,30	2,73±1,40
128,50±4,90	77,90±0,40	23,60±4,10	35,30±6,60	3,35±0,60
153,00±15,8	82,70±8,70	22,60±2,70	45,20±8,80	3,67±0,60
138,00±26,00*	78,10±6,10	23,20±4,80	37,40±3,70	3,50±0,70
138,00±2,50*	85,50±1,60	21,90±1,10	40,50±2,80	3,90±0,20
146,00±11,30	86,65±4,10	24,50±8,90	33,40±2,80	3,74±1,10
144,30±17,20	80,10±5,10	21,90±2,60	43,40±6,20	3,64±0,30

*процесса и типа клинических проявлений лекарственной болезни*

Na <sub>пл.</sub>	K <sub>эп.</sub>	Na <sub>эп.</sub>	Na/K <sub>пл.</sub>	K/Na <sub>эп.</sub>
156,50±16,40	82,70±7,30	21,50±3,20	41,80±3,15	2,62±0,22
145,60±21,10	77,80±7,30	24,70±4,20	37,90±7,90	3,52±0,40
137,00±15,40	79,70±6,10	22,20±3,40	39,00±5,60	3,70±0,40
141,00±18,60	78,93±6,67	23,20±3,90	38,60±6,50	3,63±0,40
154,70±25,00	79,90±7,80	25,50±3,60	41,30±11,70	3,59±0,01
131,80±2,90**	80,30±7,90	22,40±3,20	35,80±3,80	3,62±0,50
141,80±19,30	77,70±5,50	24,10±3,80	35,70±5,70	3,45±0,40
139,00±17,80	81,10±5,20	22,50±3,70	39,90±6,10	3,75±0,50
120,00±3,50	68,90±4,30	20,80±2,50	34,20±1,40	3,31±0,10
137,00±16,00*	73,85±3,30	19,90±2,80	43,10±1,60	3,72±0,30
131,00±4,80	71,60±1,10	21,20±2,10	42,20±1,70	
138,60±5,70*			38,20±4,90	3,55±0,40
155,40±18,00	78,02±12,00	26,60±6,07	47,40±10,40	3,87±0,41
124,00±5,60**	80,10±10,30	22,25±2,70	35,30±6,70	3,59±0,02
153,00±22,80	82,70±4,30	28,70±5,80	45,40±1,80	2,88±0,02



роцитах периферической крови, которые характеризуются нарушением мембранных структур и изменением морфологических форм. Кроме того, проведенные исследования свидетельствуют о том, что эритроцитарное звено является чувствительной системой, непосредственно вовлеченной в механизмы развития сенсibilизации к лекарственным препаратам. Выявленные признаки существенной перестройки клеточной популяции эритроцитов с увеличением доли их макроформ, изменение электрических характеристик и ионтранспортной функции эритроцитарных мембран, высокая степень гемолиза эритроцитов и нарушение электролитного гомеостаза более характерны для больных с острыми клиническими проявлениями лекарственной болезни. Нарушение мембранных структур и функ-

циональная дестабилизация эритроцитов, сокращение времени их циркуляции в кровеносном русле в результате нарастания гемолиза могут приводить к уменьшению числа циркулирующих эритроцитов, развитию анемий и гипоксических состояний, а также к срыву компенсаторно-адаптационных возможностей организма. С этой точки зрения изученные показатели морфологического статуса эритроцитов и функционального состояния их мембран могут рассматриваться в качестве важных диагностических критериев для включения в алгоритм обследования больных с лекарственной болезнью, позволяющих получать дополнительную информацию об остроте и тяжести процесса, а также строить индивидуальный прогноз в отношении эффективности проводимого лечения.

#### Список литературы

1. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембран. Минск: Наука и техника, 1981. 261 с.
2. Почтарь М.Е., Зубрихина Г.Н., Луговская С.А., Домов В.В. Использование современных гематологических анализаторов в клинико-диагностических лабораториях. Клиническая лабораторная диагностика 1996; 6: 11–17.
3. Дробинская О.В. Изучение кислотной резистентности эритроцитов у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Тез. докл. II радиобиологического съезда. Киев–Пушино, 1993; 1: 319.
4. Руденко С.В., Кроув Дж. Х., Габлик Ф. Изменение эритроцитов в зависимости от времени. Биохимия 1998; 63: 1630–39.
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под редакцией В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
6. Сторожок С.А., Соловьев С.В. Структурные и функциональные особенности цитоскелета мембраны эритроцита. Вопросы мед. химии 1992; 38, 2: 14–17.

#### МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕРИТРОЦИТІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЇХ МЕМБРАН У ХВОРИХ НА ЛІКАРСЬКУ ХВОРОБУ

*Е.М. Солошенко, А.Є. Дунаєва, Є.М. Мамотюк, Н.Є. Узленкова, Л.В. Батюк, А.К. Кондакова*

Наведено дані морфометричних, біофізичних і біохімічних досліджень еритроцитів у 78 хворих на лікарську хворобу з гострими та латентними її формами. Встановлено збільшення об'єму та діаметра еритроцитів, більш виражене при гострих клінічних проявах лікарської хвороби, залежність виявлених змін морфометричних показників еритроцитів, а також функціонального стану їх мембран від клінічних проявів лікарської хвороби та основного захворювання, на тлі якого вона розвинулась.

**Ключові слова:** лікарська хвороба, еритроцити, морфометрія, мембрани.

#### MORPHOMETRICAL INDEXES OF ERYTHROCYTES AND FUNCTIONAL CONDITION OF THEIR MEMBRANS

*E.N. Soloshenko, A.E. Dunayeva, E.M. Mamotuc, N.E. Uzlenkova, L.V. Batuc, A.C. Condakova*

Datas of morphological, biophysical and biochemical examinations of erythrocytes made from 78 patients with an acute and latent forms of drug diseases are presented. The results of conducted examinations present us raised of size and diametre of erythrocytes which are more expressed during acute clinical manifestations of medicine disease. It was determined the dependance of revealed changes of morphometrical indexes of erythrocytes and also functional conditions of their membrans from clinical manifestations of medicine disease and also from basic disease on the background of which it appeared.

**Key words:** drug disease, erythrocytes, morphometry, membranes.

## ПЕДІАТРІЯ

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ  
У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ

В.О. Кондратьєв, Л.В. Ващенко

Дніпропетровська державна медична академія

Визначено вплив клініко-морфологічної форми і тяжкості перебігу хронічного бронхіту на клінічні особливості серцевої діяльності у 186 дітей у віці 4–16 років. У періоді ремісії в залежності від ступеня тяжкості ураження бронхолегеневої системи збільшується частота скарг і клінічних симптомів, що свідчить про зниження функціональних можливостей дихальної і серцево-судинної системи. Клінічна симптоматика серцево-судинних порушень у дітей із хронічним бронхітом у періоді ремісії не відбиває всієї глибини морфофункціональних змін і потребує проведення моніторингу за станом серцевої діяльності за допомогою еходоплеркардіографії, електрокардіографії і навантажувальних проб у динаміці перебігу патологічного процесу в легенях.

**Ключові слова:** хронічний бронхіт, діти, серцево-судинна система.

Останнім часом як в Україні, так і за рубежом у структурі хронічних неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей переважає бронхіальна астма, клінічні варіанти хронічного бронхіту (ХБ) у сполученні з пневмосклерозом, бронхоектазами або без них. Щодо хронічного ураження бронхів, то воно характеризується повторними загостреннями з перебудовою секреторного апарата слизової оболонки, розвитком склеротичних змін у більш глибоких прошарках бронхіальної стінки [1, 2]. У разі тісного морфофункціонального зв'язку органів дихання та кровообігу в дітей з ХБ при тяжкому перебігу захворювання часто спостерігаються ускладнення з боку серцево-судинної системи у вигляді міокардіодистрофії та легеневої гіпертензії [3].

Метою даної роботи було визначення у дітей впливу клініко-морфологічної форми і тяжкості перебігу ХБ на клінічні особливості серцевої діяльності.

**Матеріал і методи.** Клініко-інструментальне дослідження і вивчення морфофункціональних особливостей серцево-судинної системи було проведено в динаміці перебігу хвороби у 186 дітей з ХБ у віці 4–16 років. До 1-ї групи увійшло 78 хворих (42 хлопчики і 36 дівчаток) із вторинним ХБ у сполученні з обмеженим сегментарним пневмосклерозом (1–2 базальних сегменти правої або лівої легені) і хворі з ізольованим деформуючим бронхітом без пневмосклерозу, легким перебігом захворювання. Загострення спостерігалися рідко, 1–2 рази на рік, без виражених порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД), супроводжувалися локальним одно- або двостороннім катаральним ендобронхітом. До 2-ї групи було включено 53 хворих (32 хлопчики і 21 дівчинка) із вторинним ХБ у сполученні з обмеженим сегментарним пневмосклерозом (3–5 сегментів переважно нижніх часток правої або лівої легені) і деформацією бронхів, середньотяжким перебігом. Загострення захворювання спостерігалися 2–3 рази на рік, супроводжувалися помірно вираженими порушеннями ФЗД, катаральним або катарально-гнійним ендобронхітом. До 3-ї групи увійшли 32 хворих (15 хлоп-

чиків і 17 дівчаток) із вторинним ХБ у сполученні з поширеним сегментарним пневмосклерозом (більш ніж 5 сегментів правої та лівої легені), деформацією бронхів і бронхоектазами, тяжким перебігом. Загострення захворювання спостерігалися часто, супроводжувалися вираженими порушеннями ФЗД, поширеним катарально-гнійним ендобронхітом. До 4-ї групи увійшли 23 хворих (13 хлопчиків і 10 дівчаток) із вторинним ХБ на тлі спадкових захворювань і вад розвитку легень: легеневої форми муковісцидозу, синдрому Картагенера, гіпоплазії легень, а також фіброзуючого альвеоліту, із тяжким перебігом захворювання. Повної клініко-ендоскопічної ремісії у хворих цієї групи не спостерігалось.

Клініко-інструментальні обстеження стану серцево-судинної системи проводилися в періоді ремісії при наявності мінімальних клініко-ендоскопічних ознак запального процесу. Клінічне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і захворювання, фізикальні методи дослідження органів дихання і серцево-судинної системи. Верифікація патологічних змін у бронхолегеневій системі здійснювалася на основі даних пневмотахографічного і рентгенологічного, бронхоскопічного і бронхографічного методів дослідження. Діагноз ХБ установлювався з урахуванням клінічних і патоморфологічних змін у бронхолегеневій системі відповідно до Клінічної класифікації найбільше поширених неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей [4]. Комплекс функціональних методів дослідження серцево-судинної системи включав ехо-, доплерехо- і електрокардіографію, кардіоінтервалографію, навантажувальні проби — кліноортостатичну й адаптаційну.

**Результати та їх обговорення.** Певну роль у рості та розвитку дітей із ХБ грали преморбідні біологічні чинники, що можуть безпосередньо впливати на фізичний розвиток дитини (перебіг вагітності, пологів, маса тіла дитини при народженні, характер вигодовування на першому році життя). Перинатальний анамнез у хворих із ХБ був обтяжений відносно рідко, при цьому частота випадків небла-

гополоучного перебігу вагітності і пологів у групах обстежених була однаковою, без істотних розходжень: у 13 (17 %) хворих 1-ї групи, 6 (12,2 %) — 2-ї, 5 (15,6 %) — 3-ї й у 3 (15,8 %) — 4-ї. У 7,7–10,2 % випадках діти були народжені від матерів, перебіг вагітності яких характеризувався токсикозом 1-ї або 2-ї половини. У 4,1–9,5 % дітей в анамнезі відзначалася асфіксія в пологах, у 9,5 % — перинатальна енцефалопатія. Низька маса тіла при народженні була відзначена часто — у 49 % хлопчиків і 58 % дівчаток, при цьому кількість недоношених дітей склала 4 і 7 % відповідно. Середня і вище середньої маса тіла при народженні була відзначена тільки у 42 % дітей із ХБ. На штучному вигодовуванні протягом першого року життя знаходився кожний третій з обстежених хворих: 34,5 % хлопчиків і 29,2 % дівчаток.

За даними анамнезу, більшість матерів дітей із ХБ не мали протягом вагітності хронічної бронхолегеневої або серцево-судинної патології. У той же час сімейний анамнез за хронічною бронхолегеневою патологією був обтяжений у 6 (7,7 %) хворих 1-ї групи, 5 (9,4 %) — 2-ї і 3 (9,4 %) — 3-ї. У цих випадках, як правило, у батьків або близьких родичів було діагностовано ХБ або туберкульозний процес. Алергічні реакції в обстежених хворих відзначалися відносно рідко: у 1-й групі в 9 (11,5 %) хворих, у 2-й групі в 6 (11,3 %), у 3-й в 6 (18,7 %) і в 4-й у 5 (21,7 %). Більше ніж у половини цих дітей в анамнезі відзначалися алергічні реакції на медикаменти (антибіотики, сульфаніламід). Рідше була відзначена харчова алергія й алергічні реакції на побутові алергени.

При клінічному обстеженні у хворих із ХБ достатньо часто виявлялися хронічні осередки запалення в носоглотці. Найбільш часто діагностувалися хронічний субкомпенсований і декомпенсований тонзиліт: у хворих 1-ї і 2-ї групи у 24,4 і 28,3 % випадків відповідно, у хворих 3-ї — в 25 %. В одиничних випадках перебіг ХБ супроводжували хронічний отит, хронічний синусит, аденоїди, а також хронічний гломерулонефрит і хронічний гепатит. У той же час у хворих 4-ї групи частіше в порівнянні з хворими перших трьох груп виявлявся хронічний тонзиліт — 11 (47,8 %) випадків,  $p < 0,05$ ; аденоїди — 6 (26,1 %) випадків,  $p < 0,05$ ; хронічний синусит — 3 (13,0 %) випадки,  $p > 0,05$ . У кожній із груп було виявлено по одному хворому, в якого явища ХБ і пневмосклерозу сполучалися з бронхіальною астмою, що мала в цих випадках середньотяжкий перебіг. Наявність частої супутньої патології потенціувала токсичний і гіпоксичний вплив осередків інфекції на серцево-судинну систему, про що свідчать деякі літературні дані. Так, Н.В. Банадига [5] у дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями в 45,8 % випадків виявив осередки хронічної інфекції, що погіршували перебіг захворювання і помітно знижували загальну імунологічну реактивність хворого. Згідно з нашими даними в обстежених хворих усіх груп при наявності хронічних осередків інфекції в носоглотці спостерігалися більш виражені клініко-електрокардіографічні ознаки міокардіодистрофії, а також пригнічення насосної і скорочувальної функції міокарда. Це підтверджує отримані нами раніше дані [6].

При клінічному обстеженні скаржилися на кашель у періоді ремісії усі хворі 3-ї і 4-ї груп і декілька рідше хворі 2-ї (90,6 %) і 1-ї (76,9 %) груп. При цьому у хворих 1-ї групи кашель у 96,5 % випадків був рідким і переважно без мокротиння; у хворих

2-ї групи в 98,1 % випадків рідким, але переважно з мокротинням (66,0 %), що відходило невеличкою кількістю щоранку. У хворих 3-ї і 4-ї груп частіше спостерігалася посилення кашлю протягом дня (у 12,9 і 30,4 % відповідно). У цих групах дітей кашель частіше супроводжувався відходженням невеличкої кількості слизового або слизово-гнильного мокротиння (67,7 і 73,9 % випадків відповідно). При бронхоскопічному дослідженні в періоді затихання запального процесу в легенях явища ендобронхіту виявлялися в 44 (56,4 %) хворих 1-ї групи, у 37 (69,8 %) — 2-ї, в 23 (71,9 %) 3-ї, у 17 (73,9 %) — 4-ї групи. Як бачимо, найчастіше явища ендобронхіту виявлялися в 4-й групі. При такій частоті ендобронхіту в 1-й і 2-й групах переважав локальний ендобронхіт — 34 (77,3 %) і 23 (62,2 %) випадки відповідно, а дифузний варіант зустрічався рідше. Навпаки, у хворих 3-ї групи у 82,6 % випадків і хворих 4-ї групи в 90,9 % випадків бронхоскопічно виявлявся дифузний ендобронхіт, що було достовірно частіше в порівнянні з першими двома групами ( $p < 0,001$ ). Відповідно до даних [7] при загостренні хронічної пневмонії у дітей в 66,6 % випадків виявлявся катаральний ендобронхіт, у 22,2 % — гнійний і в 11,1 % — дифузний катарально-гнійний. Характер запалення при ендобронхіті в обстежених дітей був різноманітним. У хворих 1-ї групи в 93,2 % випадків ендобронхіт був катаральним і тільки в 6,8 % — катарально-гнійним. У 2-й групі кількість хворих із катаральним ендобронхітом була декілька меншою — 81,1 %. У хворих 3-ї групи, де переважали дифузні форми ендобронхіту, катаральний характер запалення зустрічався достовірно рідше — у 65,2 % випадків, при цьому відповідно збільшувалася частота катарально-гнійного ендобронхіту ( $p < 0,05$  у порівнянні з 1-ю і 2-ю групою). У хворих 4-ї групи переважала катаральна форма дифузного ендобронхіту — 81,8 % випадків, рідко виявлявся гнійний ендобронхіт — 18,2 % випадків.

Результати бактеріологічного дослідження промивних вод бронхів, отримані при бронхоскопії у 23 (51,1 %) випадках, були позитивними. Найчастіше в обстежених хворих із ХБ висівався золотавий стафілокок (35 %), гемолітичний стрептокок (22 %), тобто в бактеріальному спектрі переважала грам-позитивна мікрофлора. Рідше висівалися гемофільна паличка (17 %), грамнегативні мікроорганізми (17 %) і гриби *Candida* (9 %). У хворих 4-ї групи частіше висівався золотавий стафілокок (75 %) і протей (25 %).

Відсутність скарг з боку серцево-судинної системи не була характерною для дітей із ХБ у періоді ремісії. Тільки 12,8 % хворих 1-ї й 3,8 % хворих 2-ї групи не пред'являли ніяких скарг. У інших хворих найбільш частими були скарги на підвищену стомлюваність і загальну слабкість: від 70,5 % випадків у 1-й групі до 87 % випадків у 4-й групі, тобто в міру збільшення ступеня тяжкості захворювання збільшувалася частота астеничних симптомів. Скарги на головний біль і запаморочення не були характерними для обстежених хворих і зустрічалися в перших трьох групах у 9,0–10,2 % випадків, але декілька частіше були відзначені в дітей 4-ї групи — 30,4 % випадків,  $p < 0,05$ . Кардіалгії, що носили колючий, короткочасний характер і купірувалися самостійно, відносно рідко були відзначені у хворих 1-ї (29,5 %) і 2-ї (32,1 %) груп і були характерними для хворих 3-ї і 4-ї груп (60 і 65,2 % відповідно), при достовірній відмінності частоти з першими двома

групами ( $p < 0,01$ ). Скарги на задишку при фізичному навантаженні пред'являли 66,7 % хворих 1-ї групи, 83,0 % 2-ї групи і 96,9 % 3-ї групи ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  у порівнянні з 2-ю і 3-ю групою). У 4-ї групі усі хворі пред'являли скарги на задишку, у 13 % випадків у хворих задишка спостерігалася у спокої.

При клінічному обстеженні серцево-судинної системи рівні відносного тупого болю серця в більшості хворих були в межах вікової норми. Розширення вліво на 1–2 см відзначалося у 4 (5,1 %) хворих 1-ї групи, 1 (1,9 %) — 2-ї, 4 (12,5 %) — 3-ї і достовірно частіше у хворих 4-ї групи — 7 (30,4 %) випадків,  $p < 0,05$ . Остання обставина пояснювалася дилатацією порожнини лівого і правого шлуночків за даними проведених ехокардіографічних досліджень.

Верхівковий поштовх був ослабленим у 33 (42,3 %) хворих 1-ї групи, у 15 (28,3 %) — 2-ї і значно частіше у хворих 3-ї і 4-ї груп — 31 (96,6 %) і 21 (91,3 %) випадок відповідно,  $p < 0,001$ . Приглушеність тонів на верхівці серця у хворих 1-ї і 2-ї груп відзначалася рідко: у 17 (21,8 %) і 9 (17 %) випадках відповідно. Значно частіше тони серця були приглушеними у хворих 3-ї і 4-ї груп — 22 (68,7 %) і 17 (73,9 %) випадків відповідно,  $p < 0,001$ . Систолічний шум на верхівці, локалізований, короткий, м'якого тембру, не пов'язаний із I тоном, вислуховувався у 24 (30,8 %) хворих 1-ї групи, у 13 (24,5 %) — 2-ї, у 13 (40,6 %) — 3-ї і у 11 (47,8 %) 4-ї — групи. На основі серця систолічний шум вислуховувався рідко —

у 3,8–6,1 % випадків. У випадках ослаблення верхівкового поштовху та приглушеності серцевих тонів, за даними електрокардіографічного дослідження, у хворих було зареєстровано порушення процесів де- і реполяризації в міокарді передсердь і шлуночків. На ехокардіограмах у таких дітей визначалося пригнічення контрактильності міокарда. Акцент II тону над легеневою артерією рідше відзначався у 1-ї та 2-ї групах — 48,7 і 64,2 % відповідно і частіше у хворих 3-ї — 75 % випадків і 4-ї групи — 73,9 % випадків. У таких дітей, за даними доплерокардіографічного дослідження, було відзначено ознаки легеневої гіпертензії.

#### Висновки

1. У дітей з ХБ у періоді ремісії в залежності від ступеня тяжкості ураження бронхолегеневої системи частішають астеничні симптоми і кардіалгії, скарги на задишку, з'являється приглушеність серцевих тонів і акцент II тону на легеневої артерії, що свідчить про зниження функціональних можливостей дихальної і серцево-судинної системи.

2. Клінічна симптоматика серцево-судинних порушень у дітей із ХБ у періоді ремісії не відбиває всієї глибини морфофункціональних змін, потрібен моніторинг за станом серцевої діяльності за допомогою доплерокардіографії, електрокардіографії, навантажувальних проб у динаміці перебігу патологічного процесу в легенях.

#### Список літератури

1. Мозалевський А.Ф. Спірні та неясні питання про сучасний діагноз хронічного бронхіту у дітей з хронічною бронхолегеневою патологією. Пед., акуш. та гінекол. 1996; 5-6: 40–42.
2. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Нестеренко В.Н., Мизерницький Ю.Л. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1998; 1: 10–17.
3. Кондратьев В.О. Морфофункційний стан серця у дітей з хронічними неспецифічними бронхолегеневими захворюваннями. Мед. перспективи 1999; 4, 1: 80–82.
4. Мозалевський А.Ф. Проект клінічної класифікації найбільш поширених неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей. Укр. пульмонол. журн. 1998; 2: 8–12.
5. Банадига Н.В. Стан гуморального та місцевого імунітету у дітей з хронічною бронхолегеневою патологією. Укр. пульмонол. журн. 1999; 1: 46–47.
6. Лацинська С.А., Кондратьев В.О. Ехокардіографічна характеристика серцевої діяльності у дітей з хронічними захворюваннями органів дихання. Мед. радіол. журн. 1999; 7, 2: 142–144.
7. Банадига Н.В. Практичні критерії оцінки активності запального процесу при хронічній неспецифічній пневмонії у дітей. Укр. пульмонол. журн. 1997; 1: 45–46.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

**В.А. Кондратьев, Л.В. Ващенко**

Изучено влияние клинко-морфологического варианта и тяжести течения хронического бронхита на клинические особенности сердечной деятельности у 186 детей 4–16 лет. В периоде ремиссии в зависимости от степени тяжести поражения бронхолегочной системы увеличивается частота жалоб и клинических симптомов, свидетельствующих о снижении функциональных возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Клиническая симптоматика сердечно-сосудистых нарушений у детей с хроническим бронхитом в периоде ремиссии не отражает всей глубины морфофункциональных изменений и требует проведения мониторинга за состоянием сердечной деятельности с помощью доплеро- и электрокардиографии и нагрузочных проб в динамике течения патологического процесса в легких.

**Ключевые слова:** хронический бронхит, дети, сердечно-сосудистая система.

#### CLINICAL CARDIOVASCULAR SYSTEM FEATURE IN CHILDREN WITH CHRONIC BRONCHITIS

**V.A. Kondratyev, L.V. Vashenko**

Studied influence a clinic-morphological variant and severity of current of chronic bronchitis on clinical particularities of cardiac activity in 186 children aged 4–16 years. Clinical symptom frequency, which be indicative of reducing the functional possibilities of respiratory and cardiovascular system, increases in dependencies from degrees of severity of pulmonary striking. Clinical symptoms do not reflect the whole depth of cardiovascular breaking in children with the chronic bronchitis at a period of remissions.

**Key words:** chronic bronchitis, children, cardiovascular system.