

**Експериментальна  
і клінічна**

**МЕДИЦИНА**



**2000 - №1**





ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# Експериментальна і клінічна

# МЕДИЦИНА



# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

# МЕДИЦИНА

2000 №1

До розповсюдження  
ХДМУ

ХДМУ  
НАУКОВА  
БІБЛІОТЕКА



**Редакційна колегія:**

Головний редактор **А.Я. ЦИГАНЕНКО**

*М.П. Воронцов, М.О. Клименко, В.М. Козько, О.М. Козицька (секретар), М.В. Кривоносос (заступник головного редактора), В.І. Куцевляк, Л.Т. Мала, С.Ю. Масловський, Ю.С.Парацук (заступник головного редактора), В.С. Приходько, В.О. Сипливи (відповідальний редактор), О.Ю. Степаненко (виконавчий редактор)*

**Редакційна рада:** *В.В. Бобін (Харків), В.В. Бойко (Харків), О.Ф. Возіанов (Київ), П.В. Волошин (Харків), В.І. Грищенко (Харків), Ю.І. Губський (Київ), 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. Скрипніков (Полтава), М.І. Хвисюк (Харків), В.М. Хворостинка (Харків), 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 №2 від 17.02.2000

Підписано до друку 29.02.2000. Ум. друк. арк. 11,12. Ум. фарбо-відб. 11,4. Ум. обл.-вид. арк. 17,8.

Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс. Тираж 200 прим. Замовл. 98/619

Адреса редакції: Україна, 61022, Харків, просп. Леніна, 4, ХДМУ. Тел.: (0572) 43-07-65, 40-26-00

e-mail [meduniver@univer.kharkov.ua](mailto:meduniver@univer.kharkov.ua); факс 47-52-38.

Адреса електронної версії журналу в INTERNET:

<http://www/univer.kharkov.ua/main/medic/journal/>

Віддруковано видавництвом Харківського державного автомобільно-дорожнього технічного університету

Адреса видавництва ХДАДТУ: Україна, 61002, Харків, вул. Петровського, 25



---

---

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>С.М. Калашникова, В.О. Ольховський, А.О. Терещенко. Харківська школа анатомів на рубежі століть. (До 195-річчя заснування кафедри анатомії ХДМУ)</i>	6
<b>Теоретическая и экспериментальная медицина</b>	
<i>В.В. Бобин, В.М. Лупырь, Л.В. Измайлова, В.А. Ольховский, А.С. Кулиш, С.Н. Калашникова, А.А. Терещенко. Современные проблемы морфогенеза периферических нервов</i>	9
<i>С.Н. Калашникова. Особенности иннервации щитовидной железы в возрастном аспекте</i>	11
<i>В.В. М'ясоєдов. Стан систем антирадикального і антиперекисного захисту у щурів, токсикованих синтезованими поверхнево-активними речовинами</i>	13
<i>И.В. Сорокина, А.Ф. Яковцова, К.В. Гузенко, Н.Н. Питенько, Т.В. Ганулич. Морфофункциональные особенности вилочковой железы плодов от матерей, больных сифилисом</i>	17
<i>И.М. Плутенко. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в норме и при патологии кишечника</i>	19
<i>Л.В. Дячишина. Колонізаційна резистентність слизової обопонки кишечнику білих щурів під впливом різних доз щавлевокислого магнію</i>	22
<i>Ю.И. Гуминский. Нормальный индивидуальный объем поджелудочной железы у взрослых по данным компьютерной томографии</i>	27
<i>Н.В. Павленко. Влияние проспидина и убитой кишечной вакцины на клеточный состав костного мозга животных</i>	31
<i>А.Э. Миловидова. Стереометрические параметры ультраструктур плацентарного барьера при ЕРН-гестозах, железодефицитной анемии беременных и их сочетании</i>	34
<i>И.П. Безуглая. Влияние макроциклических эфиров на состояние гормонального статуса экспериментальных животных</i>	37
<i>Л.Д. Попова, С.А. Стеценко. Влияние хинолиновой кислоты на рецепцию глутамата у крыс с разным уровнем судорожной готовности</i>	39
<i>В.Н. Казаков, И.Э. Кузнецов, И.Г. Герасимов. Анализ стационарности фоновой активности нейронов рострального гипоталамуса с применением кумулятивной частоты</i>	42
<i>Т.В. Звягинцева. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность в очаге кожной раны, вызванной радиационным и механическим воздействием</i>	44
<i>Н.Е. Шевелева. Методологические аспекты микробиологического скрининга новых химических соединений</i>	48
<i>Л.Г. Диголь. Влияние полиэтилен- и полипропиленгликолей на течение восстановительных процессов при экспериментальных переломах длинных костей, осложненных инфекцией</i>	50
<i>Н.И. Филимонова, И.Л. Дикий, Ал Омари Амер. Бактериохимические основы клеточной инженерии при получении антимикробных препаратов на основе туберкулоцида</i>	52
<i>Л.В. Яковлева, А.К. Ивахненко, Т.С. Сахарова. Изучение кардиопротекторных свойств субстанции и таблеток эллаговой кислоты при доксорубициновой миокардиодистрофии у крыс</i>	55
<b>Терапия</b>	
<i>О.Д. Кучеренко, В.Н. Погорелов, С.И. Стоянов. Антиоксиданты и атеросклероз</i>	58
<i>О.І. Сердюк. Клінічні варіанти невротичних розладів у хворих на хронічні соматичні захворювання</i>	61
<i>Є.А. Вашеє, О.М. Ольховська, С.В. Кузнецов, М.М. Закревський, Т.Г. Вовк, А.М. Татаркіна, Т.С. Копійченко, С.В. Валюх, Г.А. Білецька, К.Є. Столяров. Характеристика гемокардіодинаміки дітей, хворих на гастроентероколіти</i>	63
<i>Л.П. Сидорчук. Вивчення функціонального стану вегетативної нервової, серцево-судинної систем організму здорових і практично здорових осіб, показників анаеробного обміну за умов гіперкапічної гіпоксії</i>	66



<i>Л.А. Лапшина. Натрийуретические факторы у больных ранними стадиями артериальной гипертонии при пробе с дозированной физической нагрузкой</i>	69
<i>В.В. Волошина. Характеристика кислотного лизиса эритроцитов при сочетании впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с железодефицитной анемией</i>	71
<i>В.Д. Сыволап, С.Н. Пивовар, З.В. Лашкул, Е.Л. Касяненко. Сравнительная оценка эффективности кабекиназы, гепарина и кливарина при сочетанном применении у больных инфарктом миокарда</i>	73
<i>Л.И. Бей. Уровень содержания негемоглобинного железа сыворотки крови у больных ранними формами сифилиса как один из критериев излеченности при терапии дюрантными препаратами</i>	75
<i>В.Д. Деменко, Т.А. Литовченко, Т.Г. Момот, В.А. Ярош. Клініко-електроенцефалографічні кореляції при ієрсиніозному енцефаліті з епілептичним синдромом</i>	78
<i>Т.А. Соломенцева. Эрозивный дуоденит в сочетании с хроническим хеликобактерным гастритом у лиц молодого возраста</i>	80
<i>А.Н. Корж. Взаимоотношения факторов вазорегуляции в динамике лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента больных с хронической сердечной недостаточностью</i>	82
<i>В.Д. Немцова. Эндогенный дигоксиподобный фактор у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана и аритмическим синдромом</i>	85
<i>С.А. Дмитренко. Сравнительная характеристика содержания липидов в плазме крови у сельских мужчин и женщин в зависимости от уровня артериального давления</i>	87
<i>О.Н. Ковалева, Л.В. Журавлева, Т.В. Ащеулова, Е.А. Лепеева. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии: факты и нерешенные проблемы</i>	90
<i>Н.М. Андоньева. Прогнозирование возникновения хронического гломерулонефрита у беременных с нефропатией</i>	93
<i>А.Б. Тверетинюв. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем и суточная мочевая экскреция катехоламинов у больных с синдромом зависимости от алкоголя</i>	95
<i>Л.М. Пасиешвили. Клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с хроническим панкреатитом</i>	97
<b>Педиатрия</b>	
<i>В.А. Огнєв. Міжнародне дослідження астми та алергії -ISAAC: поширеність і важкість симптоматичних проявів астми в популяції дітей Харківського регіону</i>	101
<i>В.І. Чергінець. Особливості біоелектричної активності мозку і проблеми перинатального періоду у дітей з бронхіальною патологією</i>	104
<i>Т.М. Клименко. Особенности содержания тестостерона в крови у новорожденных различного пола с гипоксическим поражением центральной нервной системы</i>	108
<i>Н.В. Багацкая, И.П. Кривич, Т.А. Начетова, С.Р. Толмачева. Некоторые особенности дерматоглифических показателей у здоровых подростков в популяции г. Харькова</i>	110
<b>Неврология и психиатрия</b>	
<i>О.Е. Дубенко. Роль нейромедиаторных аминокислот в патогенезе кардиогенного инсульта</i>	114
<i>Б.М. Ворник. Медикаментозная коррекция пациентов с расстройствами половой идентификации</i>	116
<i>А.Н. Скрипников. Причины и механизмы развития сексуальной дисгармонии при психастении у мужчин</i>	118
<b>Хирургия</b>	
<i>В.А. Сипливый, Г.Д. Петренко, И.Г. Дуденко, А.Г. Петюнин, А.Г. Гузь, В.К. Хабусев. Патологические нарушения гомеостаза и основные принципы лечения перитонита</i>	121
<i>Ю.А. Винник, М.А. Георгиянц, Кунле Эфуннуга. Профилактическая терапия острого послеоперационного панкреатита</i>	123
<i>В.О. Литовченко. Визначення понять і сучасні принципи класифікації політравм</i>	126



<b>О.С. Хаджиев, В.И. Лупальцов, Н.А. Клименко, С.В. Татарко.</b> Влияние серотонина-адипината на репаративные процессы при экспериментальной язве	128
<b>А.В. Бабалян.</b> Изменения гемодинамики на этапах лапароскопической холецистэктомии	132
<b>А.В. Малоштан.</b> Особенности лапароскопической холецистэктомии у больных с хроническим гепатитом	135
<b>В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк, А.Г. Гринцов, Д.М. Длугоканский.</b> Изменения иммунного статуса у пострадавших с закрытой торакоабдоминальной травмой	137

## Урология

<b>О.Ф. Возианов, С.П. Пасечников, В.М. Лісовий, М.В. Мітченко, Ю.В. Бухалов, В.Я. Мельник.</b> Новый підхід в диференціальній діагностиці стадій гострого пієлонефриту	139
<b>В.М. Лісовий, І.А. Гарагатий, І.І. Андрєєв.</b> Особливості деривації сечі після цистектомії з приводу раку сечового міхура	142

## Офтальмология

<b>М.В. Панченко.</b> Корекція імунологічних показників препаратами тимуса в передопераційному періоді у хворих з увеїтами, ускладненими увеальною катарактою	145
<b>Л.А. Бездетко, И.В. Титяниченко.</b> Применение флебодеструктивных вмешательств в комплексном лечении неэкссудативных форм инволюционных центральных хориоретинальных дистрофий	147
<b>Т.Н. Барковская.</b> Консервативное лечение прогрессирующей близорукости	150
<b>И.А. Соболева.</b> Изменения сетчатой оболочки у больных с гипотензией	152

## Акушерство и гинекология

<b>Н.Н. Попов, Л.В. Потапова.</b> Цитотоксическая активность лимфоцитов больных генитальным эндометриозом. II. Специфическая цитотоксичность лимфоцитов	154
<b>В.В. Лазуренко.</b> Використання локальної гіпотермії в лікуванні дискоординованої пологової діяльності	156
<b>Л.Г. Назаренко.</b> Эффективность гормональной терапии дивиной при дисфункциональных маточных кровотечениях и расстройствах у женщин в климактерическом периоде	157
<b>В.П. Кващенко.</b> Гормональная контрацепция у молодых женщин	159
<b>О.П. Тянько.</b> Вплив фетальної терапії на імунологічну реактивність і показники перекисного окиснення ліпідів у вагітних з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи	163

## Гигиена, эпидемиология, экология

<b>Г.С. Головчак.</b> Современные клинко-эпидемиологические проявления иерсиниозов	165
<b>І.В. Завгородній.</b> Важкість і напруженість трудового процесу як несприятливі чинники шкіряного виробництва	167

## Судебная медицина

<b>В.В. Хижняк.</b> Нові підходи до вирішення питання про дистанцію пострілів із пневматичної гвинтівки	170
---	-----

## Философские проблемы медицины

<b>А.П. Алексеенко, М.А. Михалин, Ю.С. Седая, Д.Ю. Чучко.</b> Социальный портрет современного студента (по результатам социологического исследования)	174
---	-----



## ХАРКІВСЬКА ШКОЛА АНАТОМІВ НА РУБЕЖІ СТОЛІТЬ (До 195-річчя заснування кафедри анатомії ХДМУ)

С.М.КАЛАШНИКОВА, В.О.ОЛЬХОВСЬКИЙ, А.О.ТЕРЕЩЕНКО

Харківський державний медичний університет

Медичний факультет Харківського університету заснований у 1805 р. Однією з перших на факультеті була створена кафедра анатомії, фізіології та судово-лікарської науки. За 195 років існування кафедра пройшла великий і славетний шлях розвитку. В різні роки на кафедрі працювали видатні вчені, які зробили значний внесок у розвиток вітчизняної та світової анатомічної науки (І.Д. Книгін, Д.Ф. Лямбль, О.К. Білоусов, В.П. Воробйов, Г.М. Йосифов, Р.Д. Синельников та ін.).

Натхненниками, ініціаторами та організаторами всіх досягнень кафедри на різних етапах її історії, як правило, були завідувачі кафедри [1,2].

Першим завідувачем (ад'юнктом) кафедри з 1805 по 1811 р. був вихованець Фрейбурзького університету доктор медицини Людвіг Йосипович ВАННОТІ (1771-1819). З 1811 по 1826 р. кафедрою завідував професор, доктор медицини Іван Димитрович КНИГІН (1773-1830), вихованець Московського медико-хірургічного училища та Петербурзької медико-хірургічної академії, учень П.О. Загорського. У 1823 р. І.Д. Книгін ввів викладання курсів з фізіології та судово-лікувальних дисциплін спеціальними викладачами і зробив таким чином перший крок до формування окремих кафедр з цих курсів. У 1826-1835 рр. кафедрою завідував професор, доктор медицини Олександр Савич ВЕНЕДИКТОВ (1799-1882), вихованець Харківського університету, учень І.Д. Книгіна і П.О. Загорського. Серед його наукових праць відома стаття «Способи бальзамування трупів та переведення їх в мумію» (1866), яка дає підстави вважати, що саме О.С. Венедиктов першим серед харківських анатомів почав займатися питаннями бальзамування трупів.

З 1837 по 1853 р. кафедрою завідував професор, доктор медицини Петро Андрійович НАРАНОВИЧ (1804-1858), вихованець Петербурзької медико-хірургічної академії, учень видатного анатома і хірурга І.В. Буяльського. У 1850 р. в Харкові вийшов з друку підручник П.А. Нарановича «Анатомо-фізіологічне описання органів руху тіла людини», який став вагомим внеском харківських анатомів у подальший розвиток анатомії. З 1853 по 1858 р. кафедрою завідував професор, доктор медицини Тимофій Степанович ІЛЬІНСЬКИЙ (1820-1867), вихованець Петербурзької медико-хірургічної академії, учень П.А. Нарановича. У 1858-1860 рр. кафедрою завідував доктор медицини, прозектор кафедри Іполит Йосипович ВІЛКОМИРСЬКИЙ (1825-1890), вихованець Харківського університету, учень П.А. Нарановича і Т.С. Ільїнського.

З 1861 по 1865 р. кафедру очолював видатний вчений Душан Федорович ЛЯМБЛЬ (1824-1895). Д.Ф. Лямбль у 1849 р. закінчив Празький університет, у 1856 р. захистив докторську дисертацію в Празі. Хоча вчений більш відомий як патологоанатом, проте він вніс величезний вклад у подальший розвиток нормальної анатомії як науки, зокрема вперше описав кругові волокна ціліарного м'яза ока. Саме за його ініціативою в 1861 р. в Харкові вперше в Росії було засновано Харківське науково-медичне товариство, президентом якого на протязі 1867-1869 рр. був вчений. Д.Ф. Лямбль – автор 117 наукових праць. Йому належить описання в 1859 р. нового виду паразита, цей найпростіший одноклітинний організм був пізніше названий на його честь як *Lambliа intestinalis*. Д.Ф. Лямбль у 1893 р. був нагороджений премією ім. П.Загорського за монографію «Самовивих хребта».

З 1865 по 1888 р. кафедрою керував Іван Карлович ВАГНЕР (1833-1892), який закінчив інститут професури Дерптського університету, був учнем відомих вчених-анатомів Рейхерта і Мейснера. У 1881 р. І.К. Вагнер разом із своїм учнем М.О. Поповим переклав на російську мову підручник з анатомії людини відомого німецького вченого Генле під назвою «Очерки анатомии человека».

В 1888-1897 рр. кафедру очолював Митрофан Олексійович ПОПОВ (1843-1905), вихованець Харківського університету, учень Д.Ф. Лямбля та І.К. Вагнера, заслужений професор, доктор медицини. Докторська дисертація «Нерви жовчного міхура» була захищена ним у Харкові в 1872 р. Починаючи з цієї роботи і до сьогодні харківські анатоми цілеспрямовано займаються вивченням нервової системи.

З 1897 по 1908 р. завідувачем кафедри був Олексій Костянтинович БІЛОУСОВ (1848-1908), вихованець Харківського і Київського університетів, учень професорів І.К. Вагнера і М.О. Попова. Докторську дисертацію «Матеріали до судинних нервів людини» він захистив у 1889 р. У цій роботі вчений вперше показав розподіл тонких нервів на поверхні вен ліктьового суглоба і наблизився до макромікроскопічної анатомії. У 1882 р. анатомічні малюнки професора демонструвалися на виставці в Москві, де він був нагороджений Почесним дипломом і Великою срібною медаллю. Виставлялися



малюнки також на Міжнародному конгресі анатомів у Брюсселі, де теж отримали позитивну оцінку. Серед наукових робіт О.К. Білоусова особливе значення мають «Синоптичні таблиці периферичних нервів людини» і «Атлас настінних таблиць нервової системи (синоптичне зображення периферичної нервової системи людини)», надруковані в Харкові в 1906 р. Найбільш талановитими учнями професора О.К. Білоусова були В.П. Воробйов і Г.М. Йосифов.

На протязі 1917-1937 років завідувачем кафедри був Володимир Петрович ВОРОБЙОВ (1876-1937). В.П. Воробйов закінчив Харківський університет, був учнем М.О. Попова та О.К. Білоусова, докторську дисертацію «Інервація сухожиль у людини» захистив у 1908 р. З ім'ям професора В.П. Воробйова пов'язана розробка нового напрямку в анатомії – макромікроскопічної анатомії, яка заповнила прогалину поміж анатомією і гістологією. Як вчений-педагог він багато зробив для удосконалення вищої медичної школи. Академік В.П. Воробйов – автор перших вітчизняних підручників і атласу з анатомії людини [3-5]. В.П. Воробйов вивчав проблему бальзамування, методи збереження анатомічних препаратів у відкритому вигляді. Він удосконалив існуючі та розробив нові засоби консервування препаратів. Широко відомо, що в 1924 р. В.П. Воробйов і його учні разом з московським біохіміком професором Б.І.Збарським бальзамували тіло В.І. Леніна. Вчений був визначним організатором науки, приймав активну участь в організації в Україні Інституту експериментальної медицини ім.І.І. Мечникова, в якому працював на посаді заступника директора по науковій роботі з 1927 по 1937 р. Академік В.П. Воробйов створив велику та розгалужену наукову школу, його учні плідно працювали в різних наукових центрах: професори М.С. Кондратьєв і Ф.О. Волинський в Одесі, О.О. Івакін у Києві, Вікт. Вол. Бобін у Сімферополі, М.Д. Довгялло в Донецьку, К.Д. Філатов у Дніпропетровську, Р.Д. Синельников і П.О. Євдокимов у Харкові, О.О. Отелін у Курську, О.Л. Шабадаш у Москві, О.П. Лаврентьєв у Свердловську. За заслуги перед державою в 1927 р. В.П. Воробйову була присуджена премія ім. В.І. Леніна і звання «Заслужений професор СРСР», а в 1934 р. його нагороджено орденом Леніна і обрано академіком АН України.

На протязі 1937-1971 рр. завідувачем кафедри був Рафаїл Давидович СИНЕЛЬНИКОВ (1896-1981), випускник Харківського медичного інституту, учень і послідовник академіка В.П. Воробйова. Він плідно працював над подальшим розвитком макромікроскопічної анатомії, збагатив її новими методами досліджень. Р.Д. Синельников запропонував нові методи препарування і фарбування елементів нервової системи на макроскопічному і мікроскопічному рівнях, методи фарбування залоз на тотальних препаратах, створив пристрій органометр і т. ін. [6]. Справою його життя стало видання учбово-наукової праці – «Атласу анатомії людини». Докторська дисертація Р.Д. Синельникова на тему «Нерви сечового міхура людини» та більшість з його 120 наукових праць були присвячені макромікроскопічній анатомії вегетативної нервової системи. Під його керівництвом було надруковано 7 збірників наукових праць харківських анатомів «Матеріали до макромікроскопічної анатомії», перший том вийшов у 1948 р., а також виконано 13 докторських і 57 кандидатських дисертацій. Багато з його учнів очолили кафедри в Україні та за її межами. Професор Р.Д. Синельников багато сил віддав удосконаленню методів бальзамування. З 1924 по 1945 р. він був співробітником лабораторії при Мавзолеї В.І. Леніна, а з 1945 по 1975 р. – науковим керівником комісії з реставрації та зберігання тіла М.І. Пирогова.

З 1971 по 1992 р. кафедру очолював Володимир Вікторович БОБІН (народився в 1924 р.), доктор медичних наук, почесний академік Міжнародної академії інтегративної антропології, академік Української академії національного прогресу. Докторська дисертація – «Лицьовий нерв людини та деяких тварин» (Харків, 1966). Найбільш талановитий учень Р.Д. Синельникова, професор В.В. Бобін працював над подальшим розвитком порівняльної макромікроскопічної анатомії нервової та судинної систем, займався редагуванням і виданням збірників наукових праць. Починаючи з 1972 р. вийшло 9 збірників харківських морфологів «Матеріали до макромікроскопічної анатомії» (надалі збірник став називатися «Макромікроскопічна анатомія нервової системи»). За всі роки видання в ньому було надруковано понад 200 наукових праць вчених Харкова, Запоріжжя, Дніпропетровська, Полтави, Івано-Франківська та інших міст із проблеми «Функціональна анатомія нервової системи», деяких проблем експериментальної та клінічної медицини і ветеринарії. Професор В.В. Бобін є автором понад 300 наукових праць, у тому числі 5 монографій і 20 учбово-методичних посібників. Плідною була його робота із завідуючими кафедрами анатомії Сімферополя, Москви і Кишинєва з видання учбових посібників для студентів майже з усіх розділів анатомії людини. Сьогодні Володимир Вікторович – голова Харківського наукового товариства АГЕТ, член Президії Українського анатомічного товариства, Почесний член Харківського наукового медичного товариства, Українського і Білоруського товариств АГЕТ. Він підготував двох докторів наук (В.М. Лупир, С.Ю. Масловський) і 20 кандидатів наук (А.С. Куліш, С.М. Калашникова, В.О. Ольховський, В.І. Решетілов, Л.В. Ізмайлова, В.О. Недорезова, А.К. Гуллієва, Ф.В. Авакян та ін.). Його учні очолюють кафедри анатомії та гістології в Харкові, Запоріжжі, Баку, Семіпалатинську.

З 1992 р. і до сьогодні завідувачем кафедри є Віктор Михайлович ЛУПИР (нар. в 1938 р.), вихованець Харківського державного медичного університету, учень професорів Р.Д. Синельникова і В.В. Бобіна, доктор медичних наук, професор, академік Української академії національного прогресу і



Міжнародної академії інтегративної антропології. Докторська дисертація на тему «Макромікроскопічна анатомія та міелоархітектоніка нервів печінки людини» була захищена в Київському медичному інституті в 1988 р. (науковий консультант проф. В.В. Бобін).

Головним напрямком наукової діяльності професора В.М. Лупири є вивчення особливостей макромікроскопічної анатомії нервової системи людини на етапах онтогенезу. В цій галузі ним створено новий перспективний розділ – експериментальне дослідження стану нервової системи під впливом деяких екстремальних факторів. Він автор понад 180 наукових праць, у тому числі 5 монографій, 15 праць, виданих за кордоном. Підготував 6 кандидатів наук (Л.А. Перелигіна, А.А.Терещенко, В.П. Кулиш, Є.М. Крикун, І.І. Торяник, Т.І. Рябошапка), консультує виконання докторської та трьох кандидатських дисертацій. Серед його учнів завідувач кафедри анатомії та гістології Белгородського університету доцент Є.М. Крикун. За ініціативою проф. В.М. Лупири на кафедрі анатомії в 1991 р. була відроджена спеціалізована Рада з захисту кандидатських і докторських дисертацій, а він став її головою. За термін роботи Ради в 1991-1997 рр. в ній пройшли захист 112 дисертацій вчених з багатьох міст України, Росії та інших країн СНД, з них за фахом анатомія людини – 14 докторських і 51 кандидатська. Віктор Михайлович – активний новатор педагогічного процесу [7]. Поряд з традиційними методами, навчання він впроваджує нові технології – комп'ютерний контроль знань, огляд навчальних фільмів, відеодемонстрації навчального матеріалу, наочні приладдя з нових синтетичних матеріалів. Під керівництвом проф. В.М. Лупири з 1996 р. на кафедрі почалось викладання анатомії людини англійською мовою для іноземних студентів. Разом з провідними вченими України ним створено п'ять учбових посібників для студентів: «Тлумачний словник анатомічних термінів» (1993), «Атлас схем судин і нервів людини» (1996), «Анатомія опорно-рухового апарату» (1996) та ін. За останні роки значно поліпшилась матеріальна база кафедри.

Таким чином, 195 років існування кафедри анатомії людини Харківського державного медичного університету – це історія становлення і розвитку харківської морфологічної школи як складової частини медичної науки в Україні.

#### Список літератури

1. Лупир В.М., Бобін В.В., Ольховський В.О. Кафедра анатомії людини Харківського державного медичного університету – найстаріша на Україні: Мат. наради завідувачів кафедр нормальної анатомії України. 24-25 квітня 1998 р., м. Тернопіль. Тернопіль, 1998:80-89.
2. Бобін В.В., Лупир В.М. Харьковская анатомическая школа. Методические материалы к лекции «Введение в специальность». Харьков: ХДМУ, 1993. 20 с.
3. Бобрик И.И., Бобін В.В., Лупир В.М., Коган Б.И. Академик В.П.Воробьев – основатель украинской школы анатомов. Вісник морфології. 1996;1:1-4.
4. Новоминский А., Попов В. Владимир Петрович Воробьев. К.: Наукова думка, 1976. 280 с.
5. Жданов Д.А., Синельников Р.Д. Избранные труды В.П.Воробьева. Л.: Медгиз, 1958.346 с.
6. Кульчицкий К.И., Бобін В.В., Масловский С.Ю., Лупир В.М., Плужник Н.М. Основные направления научной деятельности профессора Р.Д.Синельникова. Научн. чтения памяти акад В.П. Воробьева:Тез. докл. Харьков, 1990:27-28.
7. Лупир В.М., Бобін В.В., Кулиш А.С., Калашникова С.Н. и др. Пути совершенствования преподавания анатомии в свете современных задач высшей медицинской школы. Арх. клин. и эксперим. мед. 1998;2:131-132.



## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МОРФОГЕНЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

В.В. БОБИН, В.М. ЛУПЫРЬ, Л.В. ИЗМАЙЛОВА, В.А. ОЛЬХОВСКИЙ,  
А.С. КУЛИШ, С.Н. КАЛАШНИКОВА, А.А. ТЕРЕЩЕНКО

Харьковский государственный медицинский университет

Установлены общие закономерности во внешнем и внутреннем строении и миелоархитектонике ряда периферических нервов (черепных, спинномозговых, нервов внутренних органов). Проведен анализ миелоархитектоники нервов мышц конечностей (установлен проксимально-дистальный градиент). Определено, что при экспериментальной гиперкинезии увеличивается, а при длительной гипоккинезии уменьшается структурно-функциональная гетерогенность нервных стволов.

**Ключевые слова:** макромикроскопия, миелоархитектоника, гиперкинезия, гипоккинезия, гетерогенность.

Кафедра анатомии человека Харьковского государственного медицинского университета в течение многих лет систематически изучает макромикроскопическую анатомию и структурную организацию периферических нервов. В 30-х годах акад. В.П. Воробьев [1] предложил оригинальный метод «паспортизации» нервных стволов. В дальнейшем проф. Р.Д. Синельников [2] усовершенствовал методы исследования периферической нервной системы на макромикроскопическом уровне, разработал оригинальные методики окраски вегетативных нервов.

#### Материал и методы исследования

Морфологическими методами исследованы внешнее строение и миелоархитектоника ряда черепных и спинномозговых нервов, а также нервов внутренних органов человека на 120 объектах. Экспериментальное исследование проведено на крысах линии Вистар (40 объектов). В работе использованы макромикроскопические, гистолографические и гистологические методики. Для окраски миелиновых волокон использовали методику Крутсай. Спектр миелиновых волокон изучали на поперечных срезах нервов. Учет миелиновых волокон осуществляли по их диаметру в четырех размерных группах: тонкие (до 3 мкм), средние (3-6 мкм), толстые (7-10 мкм), очень толстые (свыше 10 мкм). Такую же классификацию волокон использовали при анализе экспериментальных исследований. В экспериментальных исследованиях для изучения влияния гиперкинезии на перестройку нервных стволов использовали методику бега животных в третбане. Для определения влияния гипоккинезии на структуру жевательных мышц челюсти крыс фиксировали специальными шинами, для изучения влияния гипоккинезии на миелоархитектонику диафрагмального нерва животных помещали в узкие «клетки-пеналы». Результаты исследований были обработаны вариационно-статистическими методами и методами информационного анализа.

#### Результаты исследования

В результате изучения макромикроскопической анатомии периферических нервов было установлено, что выраженная изменчивость внешнего и внутриствольного строения наблюдается в более «молодых»

в филогенетическом смысле нервных стволах (например, в мышечно-кожном, по сравнению с локтевым и срединным). Установлена взаимосвязь между характером внешнего строения нерва (рассыпная и концентрированная форма) и особенностями его внутриствольной структуры (соответственно многопучковая и малопучковая формы). Так, например, при рассыпном ветвлении лицевого нерва в его внутриствольном строении чаще определяется многопучковая форма и др.

Изучение конструкции ряда внутренних органов (печень, селезенка, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка и др.) показало, что основой структурно-функциональных единиц этих органов является соединительно-тканый остов и распределяющиеся в соответствующих участках внутриорганные сосуды (артерии, вены, лимфатические сосуды) и околососудистые нервные сплетения. Выделенные структурно-функциональные единицы могут быть обоснованы вариантами развития органов. Например, при наличии добавочной селезенки к ней подходит «самостоятельное» зональное околососудистое нервное сплетение.

Изучена миелоархитектоника ряда черепных и спинномозговых нервов, а также нервов некоторых внутренних органов. Анализ миелоархитектоники нервов конечностей, их мышечных и кожных ветвей показал наличие определенного проксимально-дистального градиента: в дистальном направлении (к кисти и к стопе) спектр миелиновых волокон в нервах изменяется — в них уменьшается процентное содержание волокон очень толстого, толстого и среднего диаметров и соответственно увеличивается доля волокон тонкого калибра.

Установлено также, что в нервах мышц с преимущественно статическим характером деятельности определяется большее количество миелиновых волокон очень толстых и толстых по сравнению с их содержанием в нервах мышц динамического типа деятельности. В нервах последней группы мышц чаще преобладают миелиновые волокна средние, а иногда и тонкие. Например, в нервах ягодичных мышц, а также мышц бедра (мышцы статического типа деятельности) имеется большее число волокон толстого диаметра по сравнению с нервами мышц стопы — мышцы преимущественно динамического типа деятельности (преобладают волокна тонкого диаметра). Спектр волокон в мышеч-



ных ветвях нервов, локализованных в различных отделах мышц, взаимосвязан с характером и формой концевых нервных приборов.

Изучение особенностей миелоархитектоники нервов мышц, участвующих в вертикальной статике человека, показало, что в нервах этих мышц спектр миелиновых волокон сходен. В постнатальном онтогенезе «созревание» нервного аппарата в этих мышцах происходит в известной мере последовательно в соответствии со становлением статики тела и мышечной системы.

Эти морфологические данные в известной степени согласуются с материалами физиологов, изучавших явления гетерохронии в становлении нервно-мышечного аппарата. Рассматривая явления гетерохронии в развитии органов и систем организма, П.К. Анохин [3] указывает, что благодаря ей происходит адаптация органов и систем в эволюционном процессе. Нами установлены также явления гетерохронии (асинхронности) в формировании миелинового компонента в различных периферических нервах (черепных, спинномозговых, нервах внутренних органов), обусловленные гетерохронным развитием мышц, а также формированием структурных компонентов внутренних органов (паренхима, строма, сосуды, нервный аппарат) в онтогенезе.

Г.В. Стовичек [4] различает в онтогенезе висцеральных нервов три основных этапа: продуктивного миелогенеза, стабилизации и инволюции. По нашим данным, в развитии соматических нервов этап продуктивного миелогенеза делится на два периода. Первый период – становление преимущественно общего количества миелиновых волокон (от 4 месяцев внутриутробного развития до 2-3 лет). Во втором периоде (от 3 лет до зрелого возраста) наблюдается становление спектра миелиновых проводников в изученных нервах, при этом нарастает количество волокон крупного и очень крупного диаметров. К концу данного периода устанавливается дефинитивный набор миелиновых волокон.

В серии экспериментов было исследовано состояние нервов мышц при гипер- и гипокинезии. При гиперкинезии (бег животных в тундре) в нервах мышц происходит нарастание численности миелиновых волокон в нервных стволах, повышается содержание миелиновых волокон больших размерных групп, что особенно проявляется у молодых животных.

Анализ изменений миелинового компонента в нервах передней и задней конечностей экспериментальных животных показал, что, наряду с их сходством, определяются различия в сроках перестройки миелинового компонента в нервных стволах в условиях однотипных экспериментов. Так, в мышечно-кожном нерве и других нервах передней конечности изменения в миелогенезе более выражены и происходят в более ранние сроки тренировки по сравнению с изученными нервами (бедренный, запирательный, седалищный) задней конечности крыс, что, по-видимому, связано с различной функциональной нагрузкой передних и задних конечностей и сроками развития этих нервов в процессе онтогенеза. Результаты указанных исследований совпадают, в основном, с материалами, представленными в работах Я.Р. Синельникова и его сотрудников [5]. Информационный анализ результатов опытов показывает, что физическая нагрузка повышает темпы миелогенеза, увеличивает разнообразие миелиновых проводников, что закономерно усложняет их структурную организацию.

В другой серии экспериментов было исследовано состояние нервов мышц под влиянием пониженной физической нагрузки. Исследование проведено на крысах 12-месячного возраста. В результате эксперимента установлено, что гипокинезия в течение второй и особенно третьей недели приводит к снижению веса мышц. В структуре нервов происходят следующие изменения: в этот период несколько снижается процентное содержание волокон толстого (до 45 %) и очень толстого (до 1-2 %) диаметров и увеличивается содержание тонких (до 18 %) и средних (до 35 %) (средние показатели). К концу четвертой недели уменьшается и количество проводников среднего диаметра, появляются также «поля просветления». Состояние гипокинезии исследовалось и при изучении диафрагмального нерва. Сроки наблюдений были такими же, как и в предыдущем эксперименте. В результате опытов было установлено, что в течение второй и особенно третьей недели в нервах происходит снижение процентного содержания очень толстых и толстых волокон и относительное увеличение численности волокон тонкого калибра.

Таким образом, гипокинезия в указанных экспериментах приводит к снижению резервных возможностей нервно-мышечного аппарата и уменьшению объема информации, передающейся по нервным проводникам изученных нервов.

#### Обсуждение результатов исследования

С использованием современных макро- и микроскопических методик были установлены некоторые общие закономерности в морфогенезе периферических нервов. Это прежде всего касается взаимосвязи внешнего и внутривольного строения изученных нервов, а также структурной организации нервных стволов, что важно для неврологической и нейрохирургической клиник. Микрохирургические методы с использованием тончайших методик нейрографии с учетом микротопографии нервных проводников все шире проникают в нейрохирургическую клинику, при этом во время проведения оперативных вмешательств восстанавливают не только крупные нервные стволы, но и их внутриорганные ветви [6,7].

Нами установлены также некоторые закономерности в миелогенезе ряда черепных и спинномозговых нервов. Морфологические данные на конкретных примерах подтверждают известную концепцию [3] о системогенезе, а также материалы [4] об этапах миелогенеза висцеральных нервов. В этапе продуктивного миелогенеза соматических нервов выделены два периода. В первом периоде миелогенеза происходит становление общей численности волокон в нервах, во втором – увеличивается их разнообразие и происходит становление спектра миелиновых проводников.

В результате экспериментальных исследований было установлено, что при гиперкинезии в нервно-мышечном аппарате происходит функционально-морфологическая перестройка, повышающая резервные возможности изученных нервов, а при гипокинезии эти процессы приобретают полярное направление. При гиперкинезии, особенно у молодых животных, происходит ускорение процесса миелогенеза, последнее является проявлением эргонических корреляций и приводит к более раннему увеличению разнообразия набора миелиновых проводников, а следовательно, к большому объему передающейся по ним информации. При гипокинезии происходит уменьшение указанных параметров.



Раскрытие закономерностей в формировании кондукторного звена нервной системы двигательного аппарата, несомненно, может служить основой для разработки научно-обоснованных рекомендаций постановки физического воспитания в различных возрастных группах.

### Выводы

1. Во внешнем строении и структурной организации изученных периферических нервов наблюдается выраженная индивидуальная изменчивость. Установлена определенная взаимосвязь между характером внешнего строения нервов (рассыпная и концентрированная формы) и особенностями их внутривольной структуры (многопучковая и малопучковая формы).

2. Основу структурно-функциональных единиц изученных внутренних органов составляют соединительно-тканый остов и распределяющиеся в соответствующих его участках внутриорганные компоненты (сосуды, околососудистые нервные сплетения и др.).

3. В нервных стволах на различном уровне определяются особенности в спектре миелиновых волокон.

В нервах конечностей установлен проксимально-дистальный градиент, характеризующийся изменением состава миелиновых волокон в нервах в дистальном направлении (к кисти и к стопе). В дистальном направлении в нервах уменьшается содержание миелиновых волокон толстого и среднего диаметров (группы А-альфа) и повышается содержание тонких волокон.

4. В миелоархитектонике нервов мышц, участвующих в вертикальной статике человека, установлены сходные показатели спектра миелиновых волокон, при этом в постнатальном онтогенезе «созревание» нервного аппарата в этих группах мышц происходит в известной мере последовательно по мере развития статики тела, обусловленной функциональной нагрузкой.

5. Под воздействием физической нагрузки в нервах и мышцах наблюдается реактивная перестройка, при этом в нервных стволах увеличивается количество волокон крупного и среднего диаметров (особенно у молодых животных). Длительная гипокинезия приводит к уменьшению в нервах численности толстых и средних волокон (уменьшается структурно-функциональная гетерогенность нерва как информационной системы).

### Список литературы

1. Воробьев В.П. Избранные труды. М.: Медгиз. 1958. 346с.
2. Синельников Р.Д. Нервы скелетных мышц. Труды V Всесоюзного съезда анатомов, гистологов, эмбриологов. М.:Медгиз. 1965:243.
3. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 447с.
4. Стовичек Г.В. О закономерностях миелогенеза висцеральных нервов. Проблемы миелоархитектоники висцеральных нервов. Ярославль, 1975:3-22.
5. Синельников Я.Р., Безъязычный В.И., Микитюк А.Н. и др. Информационный анализ структуры некоторых периферических нервов при физической нагрузке. Макромикроскопическая анатомия нервной системы. Харьков: ХМИ, 1989:30-35.
6. Кирпатовский И.Д., Смирнова Э.Д. Основы микрохирургической техники. М.: Медицина, 1978. 136с.
7. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина. 1989. 463с.

### Резюме

Визначено загальні закономірності в зовнішній і внутрішній будові та мієлоархітектоніці ряду периферичних нервів (черепних, спинномозкових, нервів внутрішніх органів). Проведено аналіз мієлоархітектоники нервів м'язів кінцівок (установлено проксимально-дистальний градієнт). Визначено, що при експериментальній гіперкінезії збільшується, а при тривалій гіпокінезії зменшується структурно-функціональна гетерогенність нервових стовбурів.

**Ключові слова:** макромікроскопія, мієлоархітектоніка, гіперкінезія, гіпокінезія, гетерогенність.

### Summary

Install general regularities in the external construction and myeloarchitecture of peripheral nerves (cranial, spinal, nerves of internal organs). Conduct analysis myeloarchitecture nerves of muscles of limbs (is install proximal-distal gradient). Determined that under experimental hypercinesi increases, but under long hypocinesi – decreases structured-functional heterogeneous nervous stems.

**Key words:** macromicroscopie, myeloarchitectonics, hypercinesi, hypocinesi, geterogenie.

## ОСОБЕННОСТИ ИННЕРВАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

С.Н. КАЛАШНИКОВА

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены возрастные особенности внешнего строения и миелоархитектоники нервов щитовидной железы в пренатальном и постнатальном онтогенезе у человека. По количественным критериям абсолютного и относительного содержания миелиновых волокон выделены этапы развития иннервационных связей щитовидной железы. Корреляционный анализ показал прямую зависимость между величиной диаметра щитовидных артерий и числом миелиновых волокон в нервах их сплетений.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, нервы, миелоархитектоника.

Щитовидная железа (ЩЖ) является предметом пристального внимания специалистов различного профиля, что связано с ее огромным физиологическим

значением и значительной распространенностью заболеваний данного органа. Во многих случаях патология ЩЖ имеет нервогенное происхождение. В настоящее



время твердо установленным считается, что функция эндокринных желез, в том числе и щитовидной, подчиняется нейрогуморальному действию со стороны различных отделов центральной нервной системы и находится под корригирующим влиянием других желез внутренней секреции. Однако спорным остается вопрос передачи нервных импульсов: некоторые авторы придерживаются представления о прямой нервной регуляции секреции ЩЖ, другие считают, что основным посредником между центральной нервной системой и ЩЖ является тиреотропный гормон, а нервы железы осуществляют только трофическую функцию [1,2]. Проблема морфофункциональных корреляций сложна, и альтернативные точки зрения имеют свои аргументы, однако никто не оспаривает того факта, что функция ЩЖ так или иначе регулируется нервной системой [3,4]. В этом плане значительный интерес представляет изучение возрастных особенностей нервных связей ЩЖ, подходящих нервов, интраорганных нервов на макро-микроскопическом уровне, а также миелиновых волокон, сосредоточенных в нервах сплетений щитовидных артерий.

Цель настоящей работы заключалась в анализе возрастных преобразований нервных связей ЩЖ человека. Задача исследования состояла в изучении нервных проводников, подходящих к ЩЖ, изучении внутриорганных нервного аппарата на макро-микроскопическом уровне, а также в микроморфометрическом изучении миелиновых волокон (МВ) трех размерных групп в нервах адвентициальных сплетений правых и левых, верхних и нижних щитовидных артерий.

Исследования проводились на трупах лиц различного возраста, начиная с 20 недель внутриутробного развития и до старческого возраста, а также на изолированных ЩЖ с нервно-сосудистым комплексом. Внешнее строение нервов изучалось с помощью метода макро-микроскопического препарирования по В.П. Воробьеву, а миелоархитектоника нервов исследовалась на поперечных срезах нервно-сосудистых комплексов. С помощью окулярного микрометра измеряли диаметр сосудов и подсчитывали нервные волокна.

Постоянными источниками нервного снабжения ЩЖ на изученных препаратах являются ветви блуждающего нерва и симпатического ствола. Основные ветви от блуждающего нерва орган получает в виде верхнего гортанного и возвратного нервов, иногда встречаются дополнительные ветви от блуждающего

нерва. Наиболее часто верхний гортанный нерв вступает в ЩЖ со стороны задней поверхности верхнего полюса и идет параллельно верхней щитовидной артерии, образуя выраженное сплетение. Возвратный нерв внедряется в нижний полюс ЩЖ вместе с нижней щитовидной артерией, проходя впереди, позади или спиралевидно обвивая артерию. Ветви шейного отдела симпатического ствола постоянно участвуют в нервном снабжении ЩЖ, отделяясь как непосредственно от узлов, так и от межузловых ветвей. В капсуле ЩЖ встречаются многочисленные нервы, местами идущие прямолинейно, а иногда имеющие извитой ход.

При изучении миелоархитектоники нервов щитовидных артерий отмечено, что максимальное количество миелиновых волокон (МВ) содержится в щитовидных нервах человека 2-го периода зрелого возраста; их в 2,9 раза больше, чем у новорожденных ( $p \leq 0,001$ ), и в 1,4 раза больше, чем в 1-м периоде зрелого возраста ( $p < 0,001$ ). Начало миелинизации нервных проводников ЩЖ отмечается во второй половине пренатального онтогенеза появлением МВ тонкого диаметра. Коэффициент вариации как показатель фенотипических особенностей нервных связей наибольший у новорожденных и отражает явления продуктивной гистотипической дифференцировки МВ, а в пожилом и старческом возрасте он характеризует индивидуальные различия резорбции этих проводников. По данным корреляционного анализа, суммарное количество МВ находится в прямой зависимости от диаметра просвета щитовидных артерий. Этот показатель максимальный у человека 2-го периода зрелого возраста и соответствует средней степени зависимости ( $r=0,67$ ). В пожилом и старческом возрасте этот показатель отрицательный, что указывает на дезинтеграцию отношений системы «артерия – нервные связи», осуществляемые МВ.

Таким образом, нервные связи ЩЖ с возрастом претерпевают количественные и качественные изменения. В постнатальном онтогенезе отмечается продуктивное развитие, характеризующееся увеличением абсолютного числа МВ и дифференцировкой проводников среднего и крупного диаметра. В зрелом возрасте колебания количества МВ в нервах щитовидных артерий зависят от фенотипических особенностей. На каждом этапе онтогенеза как суммарное, так и групповое содержание МВ отражает качественные особенности организации иннервационных связей ЩЖ.

### Список литературы

1. Ажица Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. М.: Наука, 1981. 210с.
2. Алешин Б.В. Значение прямых нервных импульсов в регуляции щитовидной железы. Физиол. журн. СССР. 1973;19,2:263-271.
3. Федченко Н.П. Некоторые проблемы структурной организации щитовидной железы. Арх. анат., гист. и эмбр. 1994;90,6:82.
4. Rudorff K. Funktionelle Neuroanatomie. Das ausgereifte Nervensystem EEG-Lab. 1996;18,3:139-180.

### Резюме

Вивчено вікові особливості зовнішньої будови і миелоархитектоники нервів щитоподібної залози в пренатальному і післянатальному онтогенезі у людини. За кількісними критеріями абсолютного і відносного змісту миелинових волокон виділено етапи розвитку іннерваційних зв'язків щитоподібної залози. Кореляційний аналіз показав пряму залежність між величиною діаметру щитоподібних артерій і числом миелинових волокон у нервах їх сплетень.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, нерви, миелоархитектоніка.

### Summary

The correlative analysis reveals a direct dependence in system diameter of thyroid artery-number of MF in nerves of its plexus in the newborns and mature persons. This dependence becomes negativ in the elderly and old persons. This corresponds to the beginning of desintegration in system.

**Key words:** thyroid gland, nerves, myeloarchitectonics.



## СТАН СИСТЕМ АНТИРАДИКАЛЬНОГО І АНТИПЕРЕКИСНОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ, ТОКСИКОВАНИХ СИНТЕЗОВАНИМИ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ

В.В.М'ясоєдов

Харківський державний медичний університет

Досліджено стан антирадикальних і антиперекисних систем у щурів популяції Вістар, токсикованих перорально протягом 30 діб водними розчинами (1/100 ДЛ<sub>50</sub>) синтезованих детергентів. Визначали активність супероксиддисмутази, каталази, пероксидази крові, вміст у крові сульфгідрильних груп, відновленого глутатіону, вміст вітаміну С у наднирниках. Виявлено послідовну напругу з подальшим виснаженням систем антирадикального і антиперекисного захисту у тварин, токсикованих синтезованими поверхнево-активними речовинами.

**Ключові слова:** поверхнево-активні речовини, вільнорадикальне окиснення, перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, антиперекисна система.

Дослідження впливу на біологічні системи різноманітних хімічних речовин, що використовуються у промисловості й побуті, стають все більш актуальними. Це пов'язано з особливою значущістю вивчення проблеми техногенного забруднення навколишнього середовища як одного з факторів, що несприятливо впливають на стан здоров'я населення [1,2]. Одними з поширених хімічних забруднювачів навколишнього середовища є синтезовані поверхнево-активні речовини (ПАР), виробництво яких постійно зростає й за обсягом посідає одне з перших місць серед продуктів хімічного синтезу [3].

Поява нових груп синтезованих ПАР висуває перед дослідниками задачі всебічного вивчення цих речовин, у тому числі з'ясування механізму їхньої біологічної дії в організмі теплокровних тварин і людини.

Зараз доведено роль активації системи неферментативного вільнорадикального окиснення, зокрема перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) як неспецифічного патогенетичного ланцюга формування багатьох патологічних процесів у організмі [4,5]. В останні роки дослідниками також доведено, що стаціонарний рівень перекисів ліпідів у нормально метаболізуючих тканинах зумовлений балансом у функціонуванні систем їх генерації й утилізації, тобто взаємопов'язаним функціонуванням вільнорадикального окиснення, ПОЛ і ендогенних антиоксидантів [6,4,7].

Роботами дослідників показано інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, ПОЛ у організмі тварин, токсикованих синтетичними ПАР [8,9]. Інтерес у зв'язку з цим представляє дослідження стану систем антирадикального і антиперекисного захисту в токсикованих детергентами тварин.

Багатоланцюгова антиоксидантна система включає антиоксиданти, локалізовані в гідрофобному мембранному (токоферол) і гідрофільному внутрішньоклітинному і позаклітинному середовищі (тіолові сполуки, селенові похідні, система глутатіону, аскорбат), а також три головні групи ферментів – антирадикальний фермент супероксиддисмутаза (СОД), антиперекисний фермент каталаза і головний сироватковий антиоксидант – фермент церулоплазмін.

Велику роль у підтримці сталості внутрішнього середовища організму, забезпеченні антирадикального і антиперекисного захисту має фермент пероксидаза [10,11].

Метою роботи було вивчення стану систем антирадикального і антиперекисного захисту у тварин, токсикованих синтезованими детергентами, й визначення ролі цих процесів у механізмі біологічної дії синтезованих детергентів.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження виконано на білих щурах популяції Вістар (масою 200-220 г), токсикованих перорально протягом 30 діб водними розчинами (1/100 ДЛ<sub>50</sub>) ПАР, що належали до різних класів і груп детергентів: іоногенні фосфорвмісні – Поліфос-124 Тм, ФТЕА, ТЕА Синтафоп-7; іоногенні азотвмісні імідазоліни – Амідолін 9 БС, неіоногенні азотвмісні імідазоліни – Пеназолін 7-9 Б, Пеназолін 10-16 БД, Біпан 10 А; неіоногенні неіоноли – АФМ 9-10 (0,5), АФМ 9-10 (0,9), АФМ 9-12 (0,3).

У роботі використано хімічно чисті зразки ПАР, синтезовані й надані ВНДІ ПАР й НВО «СинтезПАР» (м.Шебекино, Російська Федерація). При розрахунку кількості речовин для пероральної затравки ураховували власні дані токсикологічних експериментів, а також результати, одержані іншими дослідниками [12-17].

Активність супероксиддисмутази сироватки визначали за методом [18], активність каталази крові – за методом [19]. Метод визначення активності пероксидази крові [20] базується на визначенні швидкості реакції окиснення індігокарміну перекисем водню у слабко кислому середовищі в присутності пероксидази крові. За міру активності пероксидази обирали час, необхідний для окиснення індігокарміну.

Активність сироваткової оксидази або церулоплазміну (КФ 1.16.3.1), що безпосередньо фіксує кисень, інгібує ПОЛ через окиснення Fe<sup>2+</sup> і дисмутацію пероксидази, визначали за методом [21]. Вміст глутатіону в крові визначали за методом [22]. Вміст сульфгідрильних груп у крові визначали методом амперометричного титрування [23]. Вміст у наднирниках вітаміну С, що є суттєвою ланкою антирадикального і антиперекисного захисту [24], визначали за методом [25].

### Результати досліджень

Вільнорадикальні й перекисні процеси окиснення речовин у тканинах організму знаходяться у збалансованому стані з процесами антиоксидантного захисту, який включає антирадикальний і антиперекисний захист. Антиоксидантний захист поєднує ферментативні й неферментативні механізми.

При дослідженні ферментативних механізмів антиоксидантного захисту у токсикованих 1/100 ДЛ<sub>50</sub> тварин в умовах підгострого експерименту встановлено, що активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) – ключової ферментної системи, що лімітує швидкість всього циклу перетворень супероксидного аніону в інші активні форми кисню і контролює тим самим швидкість ПОЛ [25], визначена за здатністю ферменту інгібувати



відновлення нітротетразолію в присутності НАДФН, на 15-ту добу декілька перевищувала показники контрольної групи у середньому на 29 %, а на 30-ту добу активність ферменту була нижчою порівняно з контролем у середньому на 32 % (табл. 1).

представниками різних груп ПАР. Активність ферменту у тварин, токсикованих фосфорвмісними ПАР, була у середньому на 27 % вищою порівняно з контролем на 15-ту добу експерименту і на 13 % перевищувала показник контрольної групи на 30-ту добу.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних речовин на стан антиоксидантної системи у тварин, токсикованих синтезованими детергентами (1/100 ДЛ<sub>50</sub>)

Речовини	Супероксиддисмутаза, ум.од./1 мг-год		Церулоплазмін сироватки, мкмоль/л		
	15-та доба	30-та доба	20-та доба	40-ва доба	60-та доба
Поліфос-124 Тм	1,02 ± 0,08*	0,58 ± 0,02*	2,42±0,09*	2,91±0,07*	1,73±0,04*
ФТЕА	1,05 ± 0,04*	0,55 ± 0,03*	2,60±0,09*	2,07±0,08	1,58±0,07*
ТЕА Синтафоп-7	0,99 ± 0,03	0,65 ± 0,05	2,23±0,11	2,94±0,07*	1,67±0,24
Контроль	0,84 ± 0,04	0,79 ± 0,02	2,19±0,08	2,35±0,10	2,14±0,11
Амідолін 9 БС	1,02 ± 0,04	0,53 ± 0,03*	2,88±0,11*	3,49±0,19*	1,89±0,07*
Пеназолін 7-9 Б	1,08 ± 0,06*	0,51 ± 0,04*	2,32±0,11	2,97±0,12*	2,25±0,07
Пеназолін 10-16 БД	1,11 ± 0,06*	0,52 ± 0,06*	3,02±0,09*	3,21±0,10*	1,62±0,12*
Біпан 10 А	1,04 ± 0,04	0,54 ± 0,06*	2,60±0,11*	3,00±0,08*	1,96±0,06*
Контроль	0,81 ± 0,03	0,82 ± 0,05	2,11±0,11	2,32±0,07	2,45±0,10
АФМ 9-10 (0,5)	1,01 ± 0,07	0,66 ± 0,05*	3,24±0,08*	3,95±0,15*	1,35±0,12**
АФМ 9-10 (0,9)	1,08 ± 0,04*	0,62 ± 0,03*	3,40±0,10*	4,26±0,12*	1,85±0,06*
АФМ 9-12 (0,3)	1,10 ± 0,04*	0,60 ± 0,04*	3,39±0,17*	3,70±0,13*	1,36±0,09**
Контроль	0,85 ± 0,04	0,84 ± 0,03	2,25±0,16	2,53±0,13	2,41±0,07
Речовини	Каталаза крові (показник каталази)		Пероксидаза крові, с		
	15-та доба	30-та доба	15-та доба	30-та доба	
Поліфос-124 Тм	5,78±0,18*	1,94±0,10*	51,67±7,03*	35,60±3,55*	
ФТЕА	9,32±0,36*	5,36±0,13*	67,0±1,63*	95,84±8,30*	
ТЕА Синтафоп-7	6,95±0,24*	4,22±0,07*	57,0±1,63*	38,14±5,26*	
Контроль	7,31±0,67	7,17±0,13	80,83±5,83	52,5±2,14	
Амідолін 9 БС	9,85±0,18*	6,30±0,2*	89,4±6,2*	69,1±3,2*	
Пеназолін 7-9 Б	9,27±0,44*	5,50±0,1*	76,4±3,2	73,8±2,7*	
Пеназолін 10-16 БД	8,93±0,53	5,25±0,4	87,6±3,7*	73,4±5,2*	
Біпан 10 А	9,52±0,31*	5,00±0,4*	98,3±5,2*	78,2±2,6*	
Контроль	8,26±0,31	9,80±0,3	64,2±2,3	54,3±1,2	
АФМ 9-10 (0,5)	10,1±0,25*	4,28±0,16*	117,4±3,2*	19,0±1,28*	
АФМ 9-10 (0,9)	9,8±0,15*	4,25±0,1*	97,6±4,3*	45,6±2,9*	
АФМ 9-12 (0,3)	12,4±0,3*	4,1±0,22*	140,3±2,8*	34,0±2,6*	
Контроль	7,46±0,4	7,58±0,3	74,2±0,6	78,5±0,9	

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01.

Характер змін показника каталази відрізнявся у тварин, токсикованих різними групами ПАР. Так, на 15-ту добу затравки тварин 1/100 ДЛ<sub>50</sub> фосфорвмісними і азотвмісними ПАР показник майже не відрізнявся від контролю, тоді як у тварин, токсикованих неоналами, показник збільшувався порівняно з контролем у середньому на 43 % (табл.1). На 30-ту добу експерименту картина зміни показника каталази у тварин усіх експериментальних груп була подібною: показник токсикованих тварин у середньому на 45 % був нижчим, ніж у тварин контрольної групи.

Вплив досліджуваних речовин на активність ще одного антиперекисного ферменту – пероксидази крові – також відрізнявся в групах тварин, токсикованих

Активність пероксидази крові тварин, токсикованих азотвмісними імідазолінами, була нижчою від показника контрольної групи у середньому на 36 % на 15-ту і 30-ту добу експерименту.

На відміну від експериментальних груп, які характеризувалися однотипністю змін показника (хоча й різноспрямованістю) на 15-ту і 30-ту добу експерименту, для тварин, токсикованих неоналами, було характерним зниження активності ферменту порівняно з контролем у середньому на 59 % на 15-ту добу і активація ферменту на 30-ту добу (на 59 % вище відносно контролю).

При визначенні в крові в динаміці активності церулоплазміну спостерігали в токсикованих тварин порівняно з контролем на 20-у й 40-у добу –



ь ферменту ТАР, була у нтролем на ревищувала

збільшення, а на 60-у – зменшення активності ферменту.

Серед тканинних антиоксидантів особливе місце посідають тіоли, що пояснюється їхніми високими реакційними властивостями, залежністю швидкості окиснювальної модифікації SH-груп від радикального

рівня глутатіону може бути причиною підвищення ламкості еритроцитів. Регенерація глутатіону в еритроцитах переважно пов'язана з НАДФН, що утворюється в пентозному циклі, ключовим ферментом якого є глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа. Відновлений глутатіон – це, крім того, безпосередній учасник детоксикаційних

Таблиця 1 юваними

Таблиця 2 Вплив досліджуваних речовин на стан антиоксидантної системи і вміст відновленого глутатіону крові, мг % (затравка 1/100 ДЛ<sub>50</sub>)

Речовини	SH-групи крові		Вітамін С у наднирниках 30-та доба	Глутатіон, мкмоль/л	
	15-та доба	30-та доба		15-та доба	30-та доба
Поліфос-124 Тм	79,26±6,13	59,60±2,84*	234,2±7,6	440,4±79,3*	330,2±62,7
ФТЕА	74,82±3,24	68,27±3,47*	264,4±5,7*	329,6±42,4	254,8±57,2*
ТЕА Синтафоп-7	70,18±1,85*	63,22±5,17*	238,2±12,1*	416,9±46,2	283,7±49,7*
Контроль	84,53±2,73	82,8±3,63	201,4±8,9	442,7±69,6	413,7±60,1
Амідолін 9 БС	48,6±2,3*	51,3±1,4*	267,2±5,8*	312,0±39,0*	265,9±13,7*
Пеназолін 7-9 Б	54,3±3,3	48,2±1,7*	272,4±4,9*	280,5±29,9*	237,3±8,5*
Пеназолін 10-16 БД	46,5±4,1*	47,4±1,8*	283,6±9,2*	334,8±61,8	253,5±10,7*
Біпан 10 А	60,5±3,4	52,9±1,2*	264,2±3,3*	297,1±52,0*	240,5±7,8*
Контроль	69,7±2,4	65,6±1,5	208,3±10,3*	435,5±52,0	396,5±45,5
АФМ 9-10 (0,5)	73,2±1,8	55,0±2,1*	320,6±15,7*	304,2±21,8*	266,5±23,7*
АФМ 9-10 (0,9)	60,3±1,8*	54,8±2,3*	310,9±12,4*	331,5±26,0*	302,3±24,7*
АФМ 9-12 (0,3)	60,8±2,3*	49,8±1,4*	234,5±12,3*	344,5±16,3	282,8±22,8*
Контроль	80,5±1,9	83,2±4,3	201,1±26,7	464,8±35,8	435,5±46,8

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01

оточення в молекулі, зворотністю реакції окиснення SH-груп у -S-S-групи, високим вмістом у водній фазі клітини.

Під впливом досліджуваних речовин у токсикованих тварин визначали менший порівняно з контролем вміст SH-груп крові і зменшення показника в динаміці експерименту (на 15-ту, 30-ту добу) (табл.2).

Більш виразний вплив на вміст SH-груп у експериментальних тварин спостерігався при затравці неололами (-25 % порівняно з контролем на 15-ту добу, -36 % – на 30-ту добу), азотвмісними імідазолінами (-25 % на 15-ту і 30-ту добу). При затравці тварин фосфорвмісними ПАР відсоток відміни вмісту SH-груп від контролю на 15-ту добу становив -12, а на 30-ту добу – у середньому -22 (табл.2).

Зменшення вмісту тіолових груп, яке спостерігалось у тварин експериментальних груп, може чинити дестабілізуючий ефект на ліпопротеїни клітинних мембран, що, у свою чергу, може приводити до підвищення проникності мембран. Усе це пов'язано з конформаційними змінами білків ліпопротеїнового каркасу мембран, викликаних окиснювальною модифікацією SH-груп.

Від стану тіолдисульфідної рівноваги залежить активність тіолових ферментів, зокрема ферментів енергетичного обміну – ЛДГ, МДГ, АТФази.

Таким чином, аналіз впливу досліджуваних речовин на вміст SH-груп крові дає суттєву інформацію щодо механізму біологічної дії ПАР.

Серед речовин з доведеною антиоксидантною активністю важливе місце посідає відновлений глутатіон. Ця речовина бере участь у структурних змінах клітинної мембрани еритроцитів [25,26]. Зниження

процесів, зокрема глутатіонової кон'югації ксенобіотиків.

При вивченні впливу досліджених речовин на вміст відновленого глутатіону крові встановлено, що представники всіх класів ПАР приводили до зниження рівня глутатіону порівняно з контролем на 15-ту добу і ще в більшій мірі на 30-ту добу, за винятком фосфорвмісних речовин, при затравці якими на 15-ту добу у тварин не виявили суттєвих змін рівня глутатіону (табл.2).

Вміст вітаміну С, гідрофільного антиоксиданту в наднирниках токсикованих тварин на 30-ту добу експерименту перевищував показник контрольних тварин: на 43 % у токсикованих неололами, на 30 % – у токсикованих азотвмісними імідазолінами, на 22 % – у токсикованих фосфорвмісними ПАР (табл.2).

Ураховуючи, що за сучасними даними кора наднирників є депо аскорбінової кислоти в організмі [27], а аскорбат, посилюючи синтез ДНК і РНК, виконує роль фактору, що стимулює регенерацію і відновлення речовин, зміни, які спостерігали у токсикованих тварин (здатних синтезувати аскорбінову кислоту), можна розглядати як пристосувально-захисний механізм антиоксидантного захисту.

Таким чином, для впливу досліджуваних класів ПАР характерним є напруження з наступним виснаженням системи антирадикального і антиперекисного захисту, що є одним із суттєвих ланцюгів біологічної дії детергентів. Особливості змін параметрів антиоксидантної системи у токсикованих представниках різних ПАР тварин можуть пояснюватися фізико-хімічними властивостями, особливостями структури досліджуваних речовин.

доба  
:0,04\*  
:0,07\*  
±0,24  
±0,11  
:0,07\*  
±0,07  
:0,12\*  
:0,06\*  
±0,10  
0,12\*\*  
:0,06\*  
0,09\*\*  
±0,07  
оба  
1,55\*  
1,30\*  
1,26\*  
1,14  
1,2\*  
1,7\*  
1,2\*  
1,6\*  
1,2  
1,28\*  
1,9\*  
1,6\*  
0,9

тварин, була нижчою на 36 %

іх груп, які зника (хоча й експерименту, характерним контролем у дія ферменту роллю). ді активності аних тварин 0-у добу –



## Список литературы

1. Бакач Т. Охрана окружающей среды: Пер. с венг. М.: Медицина, 1980. 216с.
2. Сидоренко Г.И., Можаяев Е.А. Санитарное состояние окружающей среды и здоровье населения. М.: Медицина, 1987. 128с.
3. Полковниченко И.Т. Состояние и перспективы развития производства и применения ПАВ. Поверхностно-активные вещества и сырье для их производства. М.: ЦНИИТЭНефтехим, 1989:16-30.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320с.
5. Серкиз Я.И., Чеботарев Е.Е., Барабой В.А. и др. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии. К.: Наукова думка, 1984.
6. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. Пат. физиол. и эксперим. терапия 1989;5:7-17.
7. Воскресенский О.Н., Жугаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В. Антиоксидантная система, онтогенез и старение (Обзор). Вопр. мед. химии 1982;1:14-28.
8. Башук В.Г., Жуков В.И., Бондаренко Л.А., Логинова Г.А., Григоров Б.И., Зовский В.Н. Состояние антиоксидантной системы и окислительно-восстановительных процессов у белых крыс при пероральном воздействии азотсодержащих ПАВ на основе имидазолинов. Эколого-гигиенические аспекты производственной и окружающей среды: Сб. научн. тр. Харьк. гос. мед. ун-т, Харьк. гор. сан.-эпид. станция. Харьков, 1995:39-42.
9. Телегин В.А., Жуков В.И., Бондаренко Л.А., Логинова Г.А. и др. Состояние антиоксидантной системы и окислительно-восстановительных процессов у белых крыс при пероральном воздействии группы неололов. Биологическое действие факторов окружающей среды: Сб. научн. тр. Харьк. гос. мед. ун-т, Харьк. гор. сан.-эпид. станция. Харьков, 1996:39-43.
10. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1976.754с.
11. Храпова Н.Г. О взаимодействии природных и синтетических антиоксидантов. Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. М.: Наука, 1982:59-73.
12. Башук В.Г. Обоснование предельно-допустимых концентраций группы азотсодержащих ПАВ на основе имидазолинов в воде водоемов. Эколого-гигиенические аспекты производственной и окружающей среды: Сб. научн. тр. Харьк. гос. мед. ун-т, Харьк. гор. сан.-эпид. станция. Харьков, 1995:17-20.
13. Бондаренко Л.А., Золотаревская Л.А., Дехтярь А.В., Сидоренко Н.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика группы фосфорсодержащих ПАВ. Медицинская экология, эпидемиология и гигиена окружающей и производственной среды: Мат.научн.-практ. конф. Харьк. гос. мед. ун-т, Харьк. обл. сан.-эпид. станция, МЗ Украины. Харьков, 1996:156.
14. Бондаренко Л.А., Логинова Г.А., Мясоедов В.В., Тищенко С.Р. Гигиеническая характеристика группы азотсодержащих ПАВ как загрязнителей водоемов. Поверхностно-активные вещества и сырье для их производства. Экологические аспекты и вопросы промсанитарии при производстве ПАВ и сырья для них. Шебекино, 1988:45
15. Бондаренко Л.А., Чеховской И.В. Прогнозирование безвредных уровней содержания группы азотсодержащих ПАВ в воде водных объектов. Гигиена окружающей и производственной среды: Сб. научн. тр. МЗ Украины ЦМК по ВМО, Харьк. мед. ин-т. Харьков, 1992:64-67.
16. Дехтярь А.В., Уманец Н.В. Особенности биологической активности и прогнозирование безвредных уровней воздействия группы фосфорсодержащих ПАВ на организм теплокровных животных. Гигиена окружающей и производственной среды: Сб. научн. тр. МЗ Украины ЦМК по ВМО, Харьк. мед. ин-т. Харьков, 1992:14-18.
17. Телегин В.А., Бондаренко Л.А., Бескровный В.П. Гигиеническое обоснование предельно допустимых концентраций неололов, модифицированных этоксилатами алкилфенолов. Медицинская экология, эпидемиология и гигиена окружающей и производственной среды: Мат. научн.-практ. конф. Харьк. гос. мед. ун-т, Харьк. обл. сан.-эпид. станция, МЗ Украины. Харьков, 1996:46-49.
18. Гуревич В.С., Конторидинона К.Н., Шапилина С.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы Лаб.дело 1990;4:44-47.
19. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967:286.
20. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969:560.
21. Бабенко Г.О. Определение микроэлементов и металлоферментов в клинических лабораториях. К.: Здоров'я, 1968:136.
22. Моин Р.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы. Лаб.дело. 1986;12:724-727.
23. Murphy M.E., Scholich H., Sies H. Sulfhydryl groups in lipid peroxidation. Biol. Chem. Hoppl-Stylez. 1989;370.8:782-783.
24. Dabrowski K. Some aspect of ascorbine metabolism in developing embryos of the brine shrimp. Can. J. Fish Aquat Soi. 1991;48:1-4.
25. Birch T.W., Harries L.J., Raw S.W. A micro-chemical method for determining the hexuronic acid (vitamin C) content of food stuffe. Biochem. J. 1989;27,2:590-594.
26. Шишкина Л.Н., Полякова Н.В., Таран Ю.П. Анализ параметров системы регуляции перекисного окисления липидов в органах мышей в отдаленные сроки после острого облучения. Радиц. биол. и экол. 1994;34,3:362-367.
27. Строев Е.А. Биологическая химия. М.: Высшая школа. 1986.

## Резюме

Исследовано состояние антирадикальных и антиперекисных систем у крыс популяции Вистар, подвергавшихся пероральной заправке в течение 30 дней водными растворами (1/100 ДЛ<sub>50</sub>) синтезированных детергентов. Определены активность супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы крови, содержание в крови сульфгидрильных групп, восстановленного глутатиона, содержание витамина С в надпочечниках. Выявлено последовательное напряжение с последующим истощением систем антирадикальной и антиперекисной защиты у животных, подвергавшихся заправке синтезированными поверхностно-активными веществами.

**Ключевые слова:** поверхностно-активные вещества, свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, антиперекисная система

## Summary

It was investigated the antiradical and antiperoxid systems in the Wistar rats per os toxicated by synthesized detergents (nitrogen-contented imidazolins, phosphor-contented detergents, neonols) during 30 days. It was determinated the activity of superoxidismutase, catalase, peroxidase of the blood, content of the glutathione, SH-groupes in the blood, content of the vitamine C in adrenal glands. It was determinated the tension and following emaciation of antioxidant system in animals toxicated by synthesized detergents.

**Key words:** detergents, free radical oxidation, lipid peroxidation, antioxidants, antiperoxidation system.



## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЛОДОВ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

И.В. СОРОКИНА, А.Ф. ЯКОВЦОВА, К.В. ГУЗЕНКО, Н.Н. ПИТЕНЬКО, Т.В. ГАНУЛИЧ

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены морфофункциональные особенности тимуса плодов от матерей, больных сифилисом. Показано, что в тимусе этих плодов отмечается усиление лимфоцитопоза на фоне замедления созревания и дифференцировки тимоцитов и выраженной пролиферации эпителиоретикулярного компонента железы с признаками раннего функционального истощения.

**Ключевые слова:** тимус, плоды, сифилис.

Проблема заболеваний, передающихся половым путем, в том числе сифилиса, является в настоящее время актуальной, особенно для Украины и других стран Восточной Европы. С середины 70-х годов в регионах Украины отмечалось значительное увеличение заболеваемости сифилисом. После некоторого спада в 80-х возникла вспышка заболеваемости в 90-х годах [1]. По данным А.Н.Родионова [2], за последние 5 лет заболеваемость сифилисом увеличилась в 15,9 раз, при этом отмечаются признаки эпидемии, а именно преобладание так называемых «свежих форм» сифилиса и территорий с показателями заболеваемости, значительно превышающими среднестатистические по стране; рост числа детей с врожденным и приобретенным сифилисом. Несмотря на большое количество морфологических исследований, посвященных проблеме сифилиса, в том числе и врожденным формам, литературные сведения о морфофункциональном состоянии тимуса у плодов от матерей с сифилисом немногочисленны, хотя представления о структурно-функциональных особенностях центрального органа иммуногенеза имеют несомненный интерес для клиницистов, выхаживающих новорожденных от матерей с сифилисом в дальнейшем онтогенезе.

Целью исследования явилось выявление морфофункциональных особенностей центрального органа иммуногенеза – тимуса плодов от матерей, страдающих сифилисом.

### Материал и методы исследования

Исследованы плаценты и тимусы от 30 плодов в сроке гестации 28-30 недель от матерей, больных первичным и вторичным сифилисом. Группу контроля составили плаценты и тимусы от 10 плодов того же срока гестации, полученные при прерывании беременности по социальным показаниям. Кусочки плаценты и тимуса фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине, заливали в целлоидин-парафин; после спиртовой проводки изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Срезы окрашивали гистологическими методами: гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван-Гизону; гистохимическими – выполняли реакцию Браше на РНП (контроль с кристаллической рибонуклеазой), реакцию Фельгена-Россенбека на ДНП (контроль гидролиз с HCl), мукополисахариды и гликозаминопротеогликаны идентифицировали PAS-реакцией и Хейл-реакцией по В.В. Виноградову и Б.Б. Фуксу [3].

Иммуноморфологическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosnan [4]. Иммуноцитохимические реакции проводили с помощью моноклональных антител (МКА) серии ИКО (Москва): ИКО-44 –

кортикальные тимоциты (CD1c), ИКО-10 – ранние тимоциты (Thy-1), ИКО-87 – зрелые тимоциты (CD7), ИКО-12 – В-лимфоциты (CD22). В качестве люминисцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Для выявления плазматических клеток применяли прямой метод Кунса с антисыворотками к IgA, IgM и IgG. Препараты изучали в люминисцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. С помощью морфометрии определяли плотность кортикальных и медуллярных тимоцитов в ограниченном поле зрения и относительный объем основных структурных компонентов тимуса – на аппарате «Интеграл – 2М». Статистический анализ проведен с помощью стандартного пакета программ Statgraphics.

### Результаты и их обсуждение

При патологоанатомическом исследовании плодов специфических признаков, характерных для врожденного сифилиса, не выявлено. Были обнаружены морфологические признаки повреждения плаценты: увеличение массы (отношение массы плода к массе плаценты в норме составляет 1:6, в наших наблюдениях – 1:4), отек. Микроскопически выявлялись эндо- и периваскулиты лимфолейкоцитарной природы, резко выраженный склероз стромы ворсин и стенок сосудов, пролиферация эндотелия и отложения в субэндотелиальных пространствах иммунных комплексов (рис. 1),



Рис. 1. Иммунные комплексы на базальных мембранах и в просвете артерий ворсинчатого хориона плаценты при сифилисе. Прямой метод Кунса с антисывороткой к IgG. x 400

что приводило к утолщению базальных мембран сосудов и сужению их просветов вплоть до облитерации. В



составе иммунных комплексов преобладал IgG, реже отмечался IgA и еще реже – IgM. Подобный характер иммунных комплексов, циркулирующих в крови больных вторичным сифилисом, выявили [5]. Как следствие описанного, отмечались обширные фибриноидные некрозы в ворсинчатом хорионе. Указанное в сочетании с положительной реакцией Вассермана у матерей позволяет диагностировать сифилитическое повреждение последа, так называемый сифилис детского места [6].

В результате морфологического исследования тимусов получены следующие данные: железы всех изученных плодов представлены дольками различной величины, преимущественно с фестончатыми краями, дольки разделены междольковой соединительной тканью, относительный объем которой у плодов от матерей с сифилисом достоверно превысил этот показатель в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Соединительно-тканые прослойки – часто с явлениями отека и диапедезными кровоизлияниями (рис.2). В тимусах плодов от матерей с сифилисом обращает внимание обилие камбиальных элементов как в междольковой строме, так и субкапсулярно в дольках тимуса. Среди этих элементов преобладали незрелые Т-лимфоциты (с антигеном Thy-1). Разделение на кору и мозговое вещество в дольках тимуса определялось с трудом из-за густоклеточности зон. Так, на площади среза  $4 \times 10 \times 4$  мм<sup>2</sup> в коре насчитывалось  $(46,0 \pm 2,0)$  лим., в контроле  $(42,0 \pm 2,6)$  экз., в мозговом веществе –  $(39,0 \pm 3,0)$  лим., в контроле  $(27,0 \pm 3,1)$  экз., а в мелких дольках с фестончатыми краями граница и вовсе не различима.

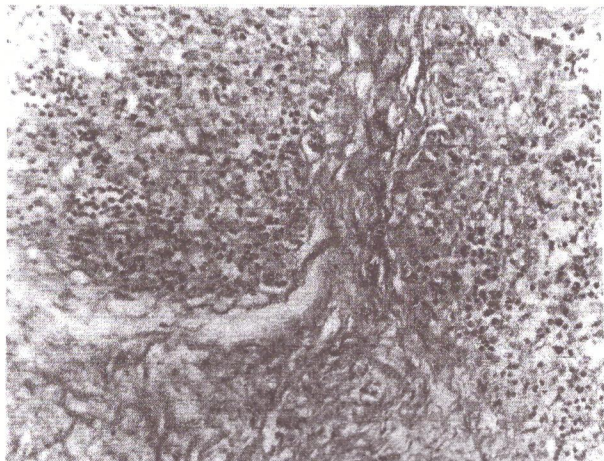


Рис.2. Выраженный отек чрезмерно развитой междольковой соединительной ткани в тимусе плода от матери с сифилисом. Окраска гематоксилином и эозином. x 220.

Еще одна особенность заключалась в том, что в некоторых дольках в коре, преимущественно субкапсулярно, обнаруживались фолликулоподобные, не характерные для нормального тимуса, элементы (рис. 3). Иммуноморфологически в них определялись в основном зрелые CD7-Т-лимфоциты и кортикальные тимоциты (CD1c), а в центре отмечались В-лимфоциты с антигеном CD-22, а также единичные плазмобласты с IgG и IgA. В контрольных тимусах подобное не наблюдалось.

В тимусах плодов от матерей с сифилисом выявлялась также картина «звездного» неба в доле, при этом обнаруживались тимоциты, располагающиеся в виде розеток вокруг макрофагов. Наблюдалось также изменение ретикулоэпителиального компонента тимуса плодов. Выявлено большее число телец вилочковой

железы – до 8-10 экз. в поле зрения, тогда как в контроле – 4-5 экз. При этом среди телец встречались экземпляры с признаками обызвествления и кератинизации (рис.3), тогда как в контроле преобладали юные экземпляры, состоящие из 4-5 клеток.

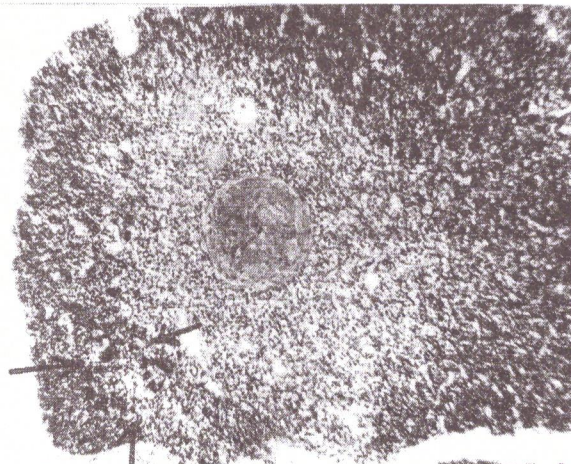


Рис.3. Гигантское тельце вилочковой железы в мозговом веществе дольки тимуса; в коре – признаки фолликулообразования (→). Окраска гематоксилином и эозином. x 100.

Существенные отличия выявлены и в мозговом веществе. Как оказалось, плотность клеточных элементов в этой зоне увеличена не столько за счет зрелых тимоцитов – CD7, сколько за счет появления большого количества незрелых клеток с антигеном Thy-1, а также В-лимфоцитов и плазмобластов. Последние локализовались преимущественно в периваскулярных пространствах.

Выраженное полнокровие сосудов тимуса было характерно как для контрольной, так и для основной групп исследования и обусловлено, по-видимому, смертью плодов – острым нарушением плацентарно-пуповинного кровообращения вследствие прерывания беременности.

Таким образом, в тимусах плодов от матерей с сифилисом выявлены существенные по сравнению с контролем морфологические особенности, в частности, признаки усиления лимфоцитопоза с фолликулообразованием в коре и активацией В-клеточного звена иммунитета. Наличие большого количества незрелых Т-лимфоцитов может свидетельствовать о нарушении процессов созревания и иммунологической дифференцировки тимоцитов [7], в условиях усиленного лимфоцитопоза и раннего «старения» эпителиального компонента тимуса, как известно, вырабатывающего «близкодействующие и далекодействующие» гормоны, необходимые для созревания и дифференцировки тимоцитов [8]. Все это свидетельствует о формирующемся уже внутриутробно иммунодефицитном состоянии у плода от матери с сифилисом. В тимусе не обнаружено описанных ранее так называемых специфических для врожденного сифилиса изменений, а именно полостей, заполненных жидкостью, образующихся в результате некроза паренхимы с последующей секвестрацией [6], по-видимому, из-за преждевременного прерывания беременности. В то же время выявленные нами изменения совпадают с данными авторов [9], обнаруживших в периферических иммунных органах у детей первых месяцев жизни с врожденным сифилисом преждевременное созревание лимфоидных фолликулов с плазматизацией.



## Выводы

1. При прерывании беременности у женщин, страдающих сифилисом, в сроке 27-30 недель, в первую очередь обнаруживается сифилитическое поражение последа, тогда как специфические признаки врожденного сифилиса плода не выявляются.

2. В тимусе плодов от матерей, больных сифилисом, отмечается:

- усиление лимфоцитопоза на фоне замедления созревания тимоцитов,
- выраженная пролиферация эпителиоретикулярного компонента железы с признаками его истощения,
- признаки активации В-клеточного звена иммунитета в виде появления в обеих зонах CD22 лимфоцитов и плазмобластов.

## Список литературы

1. Волкостлавская В.Н., Цейтлин Н.А. Статистический анализ и прогноз заболеваемости сифилисом населения городского района. Дерматология и венерология: Межвед сб. науч. тр. К., 1991;26:80-85.
2. Родионов А.Н. Сифилис. С-Пб., М., Харьков.: Питер, 1997:288.
3. Виноградов В. В., Фукс Б. Б. Дифференциальное чисто химическое выявление мукополисахаридов. Архив. патол. 1961;23,2:74-78.
4. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu. Cs. patol. 1979;15,4:215-220.
5. Быкова В.П., Абрамова Е.И., Гробов А.О. Случай вторичного сифилиса, стимулировавшего плазмцитому. Архив. патол. 1991;53,8:59-61.
6. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. М.: Медицина, 1989;1:383.
7. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991:327.
8. Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф. Иммунобиология гормонов тимуса. К.: Здоров'я, 1989:151.
9. Ивановская Т.Е., Кокшунова Л.Е. Морфология лимфоидной системы перинатального периода при антигенном воздействии. Архив. патол. 1979;10:15-22.

## Резюме

Вивчено морфофункціональний стан тимуса плодів від матерів, хворих на сифіліс. Показано, що в тимусі цих плодів відмічається посилення лімфоцитопоезу на фоні затримки визрівання та диференціації тимоцитів і виразної проліферації епітеліоретикулярного компонента залози з ознаками раннього функціонального виснаження.

**Ключові слова:** тимус, плоди, сифіліс.

## Summary

The article deals with morphofunctional peculiarities of the thymus in fetuses with mother's syphilis. It is shown that the morphological changes of thymus are accompanied by an increase of lymphoid and epithelioid proliferation, the reduction of T-cell differentiation and maturation. Besides functional breakdown of epithelioreticular component has been revealed.

**Key words:** thymus, fetuses, syphilis.

## ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА

И.М. ПЛУТЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Освещено значение процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), лежащего в основе жизнедеятельности организма и нарушение которого является одним из патогенетических механизмов формирования заболеваний кишечника. Активация ПОЛ и снижение активности природной антиоксидантной системы изменяются в зависимости от тяжести и длительности заболевания. Обследовано 34 больных с синдромом раздраженного кишечника и хроническим энтероколитом. Полученные данные, характеризующие нарастание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, снижение содержания жирорастворимых витаминов и общей антиоксидантной активности, подтверждают необходимость применения антиоксиданта в комплексной терапии больных с патологией кишечника.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, хронический энтероколит, перекисное окисление липидов.

Жизнедеятельность организма протекает при определенном низком уровне процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), необходимых для нормального функционирования биохимических и физиологических систем. Отмечено, что при многих патологических состояниях усиливаются процессы ПОЛ в системе клеточных биомембран. Это приводит к значительному изменению их фосфолипидного состава, нарушению функций и снижению клеточной активности [1]. При этом в липидной фазе биологических мембран процессы липопероксидации вызывают повышение вязкости и упорядоченности мембранного бислоя, изменяют фазовые свойства мембран и снижают их электрическое сопротивление, а также облегчают обмен фосфолипи-

дов между двумя монослоями (так называемый фосфолипидный флип-флоп). Под воздействием перекисных процессов происходит угнетение подвижности мембранных белков. На клеточном уровне свободнорадикальное окисление липидов (СРОЛ) сопровождается набуханием митохондрий, разобщением окислительного фосфорилирования, солюбилизацией мембранных структур [2,3].

Установлена важная биологическая роль кислорода и создана свободнорадикальная теория его токсического действия. Доказано, что молекула кислорода не является агрессивной по отношению к живой клетке, однако образующиеся ферментативным и неферментативным путями активные производные (перекись водо-



рода, гидроксильный радикал, супероксидный анион-радикал, синглетный кислород) и инициированные им продукты липопероксидации являются токсичными. Супероксидный анион-радикал образуется в ходе промежуточного восстановления кислорода ферментами в процессе транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и редокс-системе эндоплазматического ретикула, а также при аутоокислении различных внутриклеточных компонентов — оксигемоглобина, НАДФН, глутатиона, флавинов, цитохрома С, аскорбиновой кислоты, адреналина, сульфгидрильных соединений. Двухэлектронное восстановление кислорода приводит к образованию перекиси водорода. Неферментная дисмутация кислорода при определенных условиях может продуцировать синглетный кислород, который, не являясь по природе свободным радикалом, обладает высокой активностью. Кислород также может реагировать с перекисью водорода с образованием высокоактивного гидроксильного радикала. К числу конечных продуктов перекисного окисления липидов относится малоновый диальдегид (МДА), а также продукты поликонденсации-полимеризации липидов. Лабораторное определение количества первичных (диеновые (ДК), триеновые (ТК), оксодиеновые (ОДК), тетраеновые (ТТК) конъюгаты), промежуточных и конечных (МДА, шиффовы основания, пигменты) продуктов (ПОЛ) позволяет судить о процессе в целом [4,5].

Известно, что в физиологических условиях уровень перекисного окисления липидов поддерживается благодаря равновесию системы анти- и прооксидантов. Позитивное влияние процессов ПОЛ на живой организм проявляется обновлением состава и поддержанием свойств биологических мембран, участием в энергетических процессах, клеточном делении. Это осуществляется системой антиоксидантной защиты (АОЗ) — совокупностью ферментативных и неферментативных факторов, обеспечивающих защиту клеток от образовавшихся свободных радикалов. К антиоксидантным ферментам относятся супероксиддисмутаза, катализирующая дисмутацию кислорода в перекись водорода, глутатионпероксидаза и каталаза, разлагающие перекись водорода до воды. К неферментативной антиоксидантной системе относятся жирорастворимые ( $\alpha$ -токоферол, убихинон, стероидные гормоны и др.) и водорастворимые (тиосульфат натрия, глутатион, аскорбиновая, лимонная и никотиновая кислоты) антиоксиданты [6].

Исследования, посвященные изучению процессов ПОЛ и АОЗ при заболеваниях кишечника, крайне малочисленны. Так, выявлено повышение вторичных продуктов ПОЛ (МДА) у больных хроническим энтероколитом (ХЭК) и неспецифическим колитом, причем содержание МДА в сыворотке крови увеличивалось пропорционально тяжести и длительности заболевания [7,8]. Уровень ДК у больных ХЭК также был значительно повышен [7,9]. При синдроме раздраженного кишечника (СРК) уровень ДК и МДА оказался повышенным в фазе обострения, что свидетельствует о нарушении процессов липопероксидации [10-12]. В процессе исследования выявлено ослабление системы антиоксидантной защиты, в частности ее ферментативного звена, что характеризовалось снижением уровня супероксиддисмутазы [13,14].

#### Материал и методы исследования

Целью данного исследования явилось изучение процессов ПОЛ, содержания жирорастворимых вита-

минов и антиоксидантной активности (АОА) у больных с патологией кишечника. Нами обследовано 34 пациента в возрасте от 20 до 67 лет с длительностью заболевания от 1 до 10 лет. Среди них мужчин — 4, женщин — 30. Контрольная группа практически здоровых лиц составила 18 человек. Все пациенты были разделены на 2 группы: больные с СРК с дисбактериозом I — II степени (16 человек) и больные ХЭК с дисбактериозом II — III степени (18 человек).

Диагноз верифицирован с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Полученная информация обработана на персональном компьютере с помощью СУБД Microsoft Fox Pro 2.6.

Базисная терапия пациентов обеих групп включала бифи-форм по 1 капсуле 2 раза в день в течение 15 дней. Больные второй группы получали также спазмомен по 80 мг/сут в течение 14 суток. Для восстановления процессов ПОЛ, АОА больные второй группы получали антиоксидант растительного происхождения альтан в дозе 60 мг/сут в течение 30 дней.

#### Результаты исследований

В процессе обследования больных первой группы было выявлено достоверное повышение содержания продуктов ПОЛ и имела место тенденция к нарастанию уровня МДА: содержание ДК составило  $(0,058 \pm 0,006)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; ТК  $(0,021 \pm 0,001)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; ОДК  $(0,37 \pm 0,02)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; тетраеновые конъюгаты  $(0,708 \pm 0,36)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; МДА —  $(18,015 \pm 2,239)$  мкмоль/мл. Наряду с ростом процессов ПОЛ, имело место достоверное снижение общей АОА до  $(0,234 \pm 0,038)$  отн.ед.

У 18 больных ХЭК выявлены значительные нарушения первичных и вторичных продуктов ПОЛ, достоверно отличающихся от показателей контрольной группы и больных СРК; так, значения ДК составили  $(0,078 \pm 0,007)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; ТК  $(0,034 \pm 0,007)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; ОДК  $(0,39 \pm 0,04)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; тетраеновые конъюгаты  $(0,738 \pm 0,095)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; МДА  $(20,258 \pm 1,528)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ . Общая АОА была снижена до  $(0,138 \pm 0,022)$  отн.ед.

По всей видимости, при СРК повышение уровня первичных продуктов ПОЛ связано с начальными стадиями развития патологического процесса в кишечнике, а нарастание уровня МДА отражает более глубокие нарушения метаболизма энтероцитов.

У больных СРК выявлено достоверное снижение уровня витамина А:  $(0,015 \pm 0,002)$  мкмоль/мл,  $p < 0,025$ . Остальные показатели были незначительно понижены. При ХЭК установлено снижение содержания окисленного токоферола (ОТФ)  $(0,068 \pm 0,004)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ;  $\alpha$ -токоферилхинона (ТФХ)  $(0,15 \pm 0,05)$  D/мл,  $p < 0,05$ ; витамина Е  $(0,05 \pm 0,007)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; витамина А  $(0,013 \pm 0,001)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ; каротина  $(0,018 \pm 0,001)$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ .

После проведенного лечения отмечено значительное улучшение клинической картины заболевания, восстановление процессов ПОЛ. Установлено снижение продуктов ПОЛ: ДК ( $p < 0,05$ ), ТК ( $p < 0,05$ ), ОДК ( $p < 0,01$ ), ТТК ( $p < 0,05$ ), МДА ( $p < 0,05$ ); повышение общей АОА до  $(0,87 \pm 0,10)$  отн.ед. при ХЭК.

Процессы СРОЛ и АОЗ при СРК нормализовались быстрее по сравнению со второй группой: ТК



(0,018±0,002) мкмоль/мл,  $p<0,05$ ; ОДК (0,065±0,002) мкмоль/мл,  $p<0,05$ ; МДА (15,80±2,64) мкмоль/мл,  $p<0,05$ ; АОА (0,95±0,11) отн.ед.

Уровень витамина А у больных с СРК восстановился до нормальных цифр и составил (0,022±0,009) мкмоль/мл,  $p<0,05$ , при ХЭК выявлено повышение содержания ОДФ (0,098±0,002) мкмоль/мл,  $p<0,05$ ; ТФХ (0,675±0,02) D/мл,  $p<0,05$ ; витамина Е (0,0616±0,0017) мкмоль/мл,  $p<0,05$ ; витамина А (0,14±0,004) мкмоль/мл,  $p<0,05$ ; каротина (0,020±0,0057) мкмоль/мл,  $p<0,05$ .

## Выводы

У больных с СРК и ХЭК установлены нарушения содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ, уровня жирорастворимых витаминов и общей антиоксидантной активности. Выявленные изменения характеризуют степень повреждения мембран клеток слизистой оболочки кишечника и отражают нарастание тяжести заболевания. Применение комплексной терапии с использованием отечественного растительного препарата альтана способствует восстановлению процессов СРОЛ и неферментного звена антиоксидантной защиты клетки.

## Список литературы

1. Барабой В.А. Перекисное окисление и стресс. СПб., 1992:7-3.
2. Кайдашев И.П. Участие свободнорадикального окисления в интеграции систем резистентности организма. Физиология и патология ПОЛ, гомеостаза и иммуногенеза: Сб. ст. Полтавск. мед. ин-та. Полтава, 1992:116-119.
3. Пейбринский О.И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса. Физиология и патология ПОЛ, гомеостаза и иммуногенеза: Сб. ст. Полтавск. мед. ин-та. Полтава, 1992:120-142.
4. Плужников М.С., Иванов Б.С., Жуманкулов М.С. Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов. Вест. оториноларингологии 1991;3-4:88-91.
5. Levin J.S., Klör H.-U., Oehler G. Gastroenterologische Differentialdiagnostik. Stuttgart - N. Y., 1995:498.
6. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов. Фармакология 1990;53,6:3-10.
7. Хворостинка В.Н., Бобронникова Л.Р., Ильченко И.А. Особенности нарушения иммунной системы и ПОЛ у больных хроническим энтероколитом. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. 1997;7:5-93.
8. Яковлева Л.В., Макаренко О.М., Салманов Е.О. та ін. Ефективність препарату з вільхи клейкої при експериментальному коліті. Актуальні проблеми гастроентерології: 36. наук. праць Харк. мед. ін-та. Харків, 1993:31-35.
9. Hammer J., Hammer K., Kletter K. Lipids infused into the jejunum accelerate small intestinal transit but delay ileocolonic transit of solids and liquids, Gut 43 (1) 1998:111-116.
10. Преображенский В.Н. Салозинал при лечении синдрома раздраженной толстой кишки у лиц молодого возраста. Тер. архив 1999;2:37-39.
11. Lynn R.B., Friedman L.S. Irritable bowel syndrom. N. Engl. J. Med. 1993;329:1940-1945.
12. Stockbrügger R.W., Jones R., Kennedy T. et al. Illustrated case histories in irritable bowel syndrom. London, 1996:48.
13. Бабак О.Я. Синдром раздраженной толстой кишки. Перспективы улучшения качества жизни. Лік. спр. 1997;2:9-14.
14. Rösch W. Epidemiologie und Prognose. Obstipation und Colon irritabile. Diagnostische und therapeutische. Probleme und deren Bewältigung - Freiburg: Falk Foundation 1995:9 - 14.

## Резюме

Висвітлено значення процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), який лежить в основі життєдіяльності організму і порушення якого є одним з патогенетичних механізмів формування захворювань кишок. Активізація ПОЛ і зниження активності фізіологічної антиоксидантної системи (АОС) змінюються залежно від важкості та тривалості захворювання. Обстежено 34 пацієнта з синдромом подразненого кишечника і хронічним ентероколітом і вивчено показники ПОЛ і АОС. Отримані дані, які характеризують зростання первинних і вторинних продуктів ПОЛ, зниження вмісту жиророзчинних вітамінів і загальної антиоксидантної активності, підтверджують необхідність застосування антиоксиданта в комплексній терапії хворих з патологією кишечника.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, хронічний ентероколіт, перекисне окиснення ліпідів.

## Summary

The article deals with the importance of the lipid peroxidation process (LP) being the basis of the organism function and disturbance of which is one of the pathogenetic mechanisms forming intestinal diseases. The activation of the LP and decrease in the activity of the natural antioxidation system vary subject to severity and duration of the illness. 34 patients of the irritable bowel syndrome and chronic enterocolitis were investigated. The data received proves increase in primary and secondary LP products, decrease in grease soluble vitamins and general antioxidation activity, and confirms the necessity to use the antioxidant in complex therapy of patients having bowel pathology.

**Key words:** irritable bowel syndrome, chronic enterocolitis, lipid peroxidation.



## КОЛОНІЗАЦІЙНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ КИШЕЧНИКУ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ДОЗ ЩАВЛЕВОКИСЛОГО МАГНІЮ

Л.В. ДЯЧИШИНА

Буковинська державна медична академія

Вивчено видовий склад і популяційний рівень автохтонних облігатних і алохтонних факультативних представників мікрофлори слизової оболонки товстої та тонкої кишок за дії щавлевокислого магнію. Доза 100 мг/кг за перорального введення не впливає на видовий склад і популяційний рівень як автохтонних облігатних, так і другорядних мікроорганізмів. Дози 200–1000 мг/кг призводять до елімінації біфідобактерій, лактобактерій і ентерококів, значного зниження бактероїдів, превотел, ешерихій, а також контамінації та колонізації слизової оболонки кишечника умовно-патогенними клостридіями, ентеробактеріями (протейями) та кандидами, популяційний рівень яких постійно зростає залежно від дози ксенобіотику.

**Ключові слова:** нормальна мікрофлора, слизова оболонка кишечника, оксалат магнію.

Представники нормальної мікрофлори кишечника присутні в організмі людини і тварин у вигляді фіксованих мікроколоній, оточених біологічною плівкою, до відповідних рецепторів епітеліоцитів. Біоплівка, що покриває слизові оболонки кишечника, крім екзополісахаридів мікробного походження, складається із мікроколоній морфологічно ідентичних клітин, а також муцину, що продукується епітеліоцитами. Кількість рецепторів на епітеліоцитах, до яких адгезуються бактерії, обмежена [1]. Асоціації мікроорганізмів, що створюють біоплівку на поверхні слизової оболонки кишечника, стабільні й багатифункціональні. Вони створюють колонізаційну резистентність слизової оболонки, затримують ріст і розмноження в кишечнику патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів завдяки продукції органічних кислот і антибіотичних речовин.

Антибіотики, ксенобіотики, імунодепресанти, цитостатичні препарати та інші речовини за їх тривалого застосування порушують колонізаційну резистентність внаслідок негативного впливу на порожнину і мукозну мікрофлору кишечника [2-4].

Оксалати широко застосовуються в різних галузях промисловості, виробництві фармакологічних препаратів, медицині, лабораторній практиці тощо. Дія оксалатів металів на організм людини вивчена недостатньо. Доведено нефро-, гепато- і нейротоксичність високих доз у людей, що працюють з ними. Але їх вплив на мікроекологію і колонізаційну резистентність слизової оболонки кишечника не вивчався.

Метою дослідження було вивчення видового складу і популяційного рівня мікрофлори слизової оболонки товстої та тонкої кишок у білих щурів за перорального введення різних доз щавлевокислого магнію.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження впливу щавлевокислого магнію на мікроекологію кишечника проведені на білих безпородних щурах обох статей масою 180–200 г. Для дослідження використовувалася хімічно чистий магній щавлевокислий,  $DL_{50}$  якого для білих щурів за перорального введення складає більше 1000 мг/кг. Ксенобіотик вводили щоденно у відповідній дозі для кожної групи тварин металевим зондом безпосередньо в шлунок упродовж 7 днів. Кожна доза випробувалась на 7 тваринах. Контрольну групу складали 32 інтактні тварини однакового віку і маси, які отримували дистильовану воду (розчинник препарату) в об'ємі 1,0 мл. Через 5 днів після останнього введення ксенобіотика тварин забивали шляхом етаназії. Для мікробіологічного дослідження використовували відрізки (1–1,5 см) товстої і тонкої

кишок. Із відрізка пінцетом видавлювали вміст і розрізали вздовж кишки стерильними ножицями. Отримували лоскути тонкої та товстої кишок, які 7 разів промивали у стерильній дистильованій воді з метою звільнення поверхні від порожнинної мікрофлори та її вмісту. Відмиті таким чином лоскути зважували на стерильному вощеному папері на торзійних вагах і ретельно гомогенізували. Із гомогенату стінок товстої та тонкої кишок готували серію десятикратних розведень ( $10^{-2}$  –  $10^{-12}$ ) у стерильному фізіологічному розчині. Із кожного розведення робили висіви мірних об'ємів (0,1 мл) на відповідних живильних середовищах, де після інкубації підраховували кількість колоній і визначали популяційний рівень кожної групи мікроорганізмів у Іг КУО/г (колонійутворюючих одиниць).

Виділення анаеробних бактерій здійснювали в стаціонарному анаеростаті «CO<sub>2</sub> – інкубатор Т-125» фірми ASSAB Medicin (Sweden), аеробних – у термостаті. Ідентифікацію аеробних і анаеробних, грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів проводили за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями. В окремих випадках для ідентифікації використовували системи API 20A, API 20Staph., API 20E, Ентеротест 1,2 [3].

Екологічний стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки оцінювали за індексом сталості (С%), показниками частоти стривальності (P<sub>i</sub>) та значущості (С), а також коефіцієнтами кількісного домінування (КД) кожного виду [4,5] і благополуччя кишкової мікрофлори [2].

Ступінь кишкового дисбактеріозу визначали за В.М. Бондаренком і співавт. [6]. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили загально-визначними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію достовірності відмінностей Стьюдента за спеціальними програмами [7].

### Результати досліджень та їх обговорення.

Комплексне вивчення видового складу і популяційного рівня мукозної мікрофлори товстої кишки показало, що в інтактних білих щурах слизова оболонка товстої кишки колонізована лактобактеріями, бактероїдами, ешерихіями (С% – 100), біфідобактеріями (С% – 93,75), ентерококами (С% – 75,0), превотелами та еубактеріями (табл.1).

За даними табл. 1, у тварин першої піддослідної групи, які отримували перорально оксалат магнію в дозі 100 мг/кг впродовж 7 днів, слизова оболонка товстої кишки колонізована лактобактеріями, бактероїдами, ешерихіями (С% – 100), біфідобактеріями (С% – 85,71), ентерококами (С% – 57,14) і превотелами.



Таблица 1

Вплив оксалату магнію на видовий склад мукозної мікрофлори товстої кишки білих щурів

Мікроорганізми	Екологічні показники	Контрольна група	Доза оксалату магнію, мг/кг		
			100	200	1000
Анаеробні бактерії					
Біфідобактерії	n	30	6	4	—
	C%	93,75	85,71	57,14	—
	P <sub>i</sub>	0,18	0,16	0,11	—
Лактобактерії	n	32	7	3	—
	C%	100,0	100,0	42,86	—
	P <sub>i</sub>	0,19	0,19	0,09	—
Бактероїди	n	32	7	7	7
	C%	100,0	100,0	100,0	100,0
	P <sub>i</sub>	0,19	0,19	0,20	0,15
Превотели	n	12	3	3	6
	C%	37,50	42,86	42,86	85,71
	P <sub>i</sub>	0,07	0,08	0,09	0,13
Еубактерії	n	7	2	—	—
	C%	21,88	28,57	—	—
	P <sub>i</sub>	0,04	0,05	—	—
Аеробні бактерії					
Ешерихії	n	32	7	7	7
	C%	100,0	100,0	100,0	100,0
	P <sub>i</sub>	0,19	0,19	0,20	0,15
Ентерококи	n	24	4	2	—
	C%	75,0	57,14	28,57	—
	P <sub>i</sub>	0,14	0,05	0,06	—
Протеї	n	—	—	5	7
	C%	—	—	71,14	100,0
	P <sub>i</sub>	—	—	0,14	0,15

Таким чином, оксалат магнію в дозі 100 мг/кг не порушує видового складу мукозної мікрофлори товстої кишки. Ксенобіотик піддається детоксикаційній дії нормофлорою порожнини та слизової оболонки, що не призводить до дестабілізації видового складу мікрофлори слизової оболонки товстої кишки.

Пероральне введення оксалату магнію впродовж 7 днів в дозі 200 мг/кг призводить до змін видового складу мукозної мікрофлори товстої кишки та значущості кожного виду внаслідок елімінації не тільки еубактерій, а також біфідобактерій (С % – 57,14; P<sub>i</sub> – 0,11), лактобактерій (С % – 42,8; P<sub>i</sub> – 0,09 проти 100 і 0,19 у контролі), ентерококів (С % – 28,57; P<sub>i</sub> – 0,06 проти 75,0 і 0,14 у контролі). При цьому настає колонізація слизової оболонки товстої кишки умовно-патогенними ентеробактеріями (протейями – С % – 71,14; P<sub>i</sub> – 0,14; ервініями – С % – 24,57; P<sub>i</sub> – 0,06) і стафілококами (С % – 85,71; P<sub>i</sub> – 0,17).

Більш суттєві зміни видового складу настають за перорального введення 1000 мг/кг оксалату магнію. При цьому настає елімінація із слизової оболонки біфідо-, лактобактерій та ентерококів, зростає індекс постійності у превотел. Слизова оболонка контамінується стафілококами (С % – 100; P<sub>i</sub> – 0,15), ентеробактеріями (протейями та ервініями), а також ентеропатогенними ешерихіями (С % – 100; P<sub>i</sub> – 0,15).

Таким чином, оксалат магнію 100 мг/кг не впливає на видовий склад мукозної мікрофлори товстої кишки, а дози 200-1000 мг/кг ксенобіотика за перорального введення призводять до різних змін мікрофлори слизової оболонки товстої кишки. Зміни видового складу мукозної мікрофлори безпосередньо залежать від дози.

Більш інформативними за мукозну мікрофлору є кількісні показники мікроорганізмів, що формують колонізаційну резистентність слизової оболонки. Результати вивчення популяційного рівня мікрофлори слизової оболонки товстої кишки наведено у табл. 2.

Популяційний рівень біфідо-, лактобактерій, бактероїдів і ентерококів на слизовій оболонці товстої кишки в інтактних тварин складає від (5,47±0,27) до (6,84±0,74) lg КУО/г, а превотел, еубактерій та ешерихій дещо менший.

Доза 100 мг/кг щавлевокислого магнію також не впливає на популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки товстої кишки. За її введення підвищується роль у мікробних асоціаціях біфідобактерій (С % – 19,5; КД – 104,46 проти 18,85 і 98,19 у контролі), бактероїдів, превотел, лактобактерій та знижується популяційний рівень ентерококів.

Введення оксалату магнію в дозі 200 мг/кг (1/500 DL<sub>50</sub>) призводить до певних змін у відповідних видів мікроорганізмів не тільки популяційного рівня, а також значущості (С) їх в асоціаціях і кількісного домінування (КД). При цьому настає елімінація еубактерій, зниження популяційного рівня і екологічних показників біфідо-, лактобактерій та ентерококів, що колонізують слизову оболонку товстої кишки. На фоні зменшення ролі автохтонних облигатних бактерій на слизовій оболонці товстої кишки знижується колонізаційна резистентність слизової оболонки і вільні біологічні ніші цього біотопу займають умовно-патогенні ентеробактерії (протеї, ервінії) та стафілококи в помірних кількостях – від (3,17±0,18) до (4,26±0,14) lg КУО/г.

Таким чином, доза 200 мг/кг оксалату магнію призводить до порушення колонізаційної резистентності



Таблиця 2

Вплив оксалату магнію на популяційний рівень мукозної мікрофлори товстої кишки білих щурів

Мікроорганізми	Екологічні показники	Контрольна група	Доза оксалату магнію, мг/кг		
			100	200	1000
Анаеробні бактерії					
Біфідобактерії	M ± m	6,64 ± 0,25	6,24 ± 0,14	4,16 ± 0,18	—
	C	18,85	19,5	9,80	—
	КД	98,19	104,46	50,90	—
Лактобактерії	M ± m	6,84 ± 0,14	5,64 ± 0,26	4,33 ± 0,43	—
	C	20,50	20,93	8,34	—
	КД	107,89	110,16	39,74	—
Бактероїди	M ± m	6,52 ± 0,14	6,24 ± 0,29	5,81 ± 0,37	6,14 ± 0,31
	C	19,54	23,16	24,88	18,06
	КД	102,84	121,88	124,41	120,39
Превотели	M ± m	6,71 ± 0,22	5,87 ± 0,28	5,79 ± 0,29	5,47 ± 0,37
	C	7,41	9,17	11,16	13,94
	КД	39,69	49,14	53,14	91,93
Еубактерії	M ± m	5,34 ± 0,27	3,31 ± 0,31	—	—
	C	3,40	3,23	—	—
	КД	18,43	18,47	—	—
Аеробні бактерії					
Ешерихії	M ± m	5,83 ± 0,24	4,33 ± 0,25	5,61 ± 0,32	5,80 ± 0,30
	C	17,47	16,07	24,03	17,06
	КД	91,96	84,57	120,13	113,73
Ервінії	M ± m	—	—	3,17 ± 0,18	3,95 ± 0,23
	C	—	—	4,07	10,07
	КД	—	—	19,39	66,38
E. coli HLy <sup>±</sup>	M ± m	—	—	—	4,79 ± 0,22
	C	—	—	—	14,09
	КД	—	—	—	93,92
Протеї	M ± m	—	—	4,13 ± 0,27	4,89 ± 0,33
	C	—	—	12,53	14,38
	КД	—	—	63,68	95,88
Ентерококи	M ± m	6,47 ± 0,27	4,21 ± 0,41	4,70 ± 0,28	—
	C	14,29	4,11	6,04	—
	КД	76,54	46,98	28,75	—
Стафілококи	M ± m	—	—	4,26 ± 0,14	4,64 ± 0,31
	C	—	—	15,51	13,65
	КД	—	—	78,19	90,98

слизової оболонки товстої кишки внаслідок елімінації або зниження популяційного рівня автохтонних облигатних бактерій (біфідо-, лакто-, еубактерій та ентерококів), контамінації та колонізації слизової оболонки умовно-патогенними ентеробактеріями та стафілококами. Популяційний рівень і екологічні показники бактероїдів, превотел і ешерихій не змінюються.

Значні зміни популяційного рівня і екологічних показників відбуваються за використання дози 1000 мг/кг оксалату магнію. При цьому настає елімінація біфідо-, лакто-, еубактерій та ентерококів. Популяційний рівень бактероїдів, превотел і ешерихій залишається на рівні контрольних показників. На цьому фоні настає контамінація і колонізація слизової оболонки товстої кишки ентеропатогенними ешерихіями (популяційний рівень – (4,79±0,29) Іг КУО/г, С – 14,09; КД – 93,92), умовно-патогенними ентеробактеріями (протейями – (4,89±0,33) Іг КУО/г, С – 13,65; КД – 90,98).

Таким чином, мукозна мікрофлора товстої кишки покриває слизову оболонку і стає більш резистентною до дії негативних фізичних, хімічних і біологічних

факторів довкілля або їх комбінацій. Вона здатна повністю нейтралізувати токсичну дію ксенобіотика (оксалату магнію) в дозі 100 мг/кг, але підвищення дози до 200-1000 мг/кг призводить до змін популяційного рівня і екологічних показників автохтонних облигатних бактерій (біфідо-, лакто-, еубактерій, ентерококів), а також сприяє контамінації та колонізації слизової оболонки товстої кишки факультативними умовно-патогенними ентеробактеріями і стафілококами. Не змінюються популяційний рівень і екологічні показники у бактероїдів, превотел та ешерихій.

Важливе значення в колонізаційній резистентності кишечника має мікрофлора тонкої кишки, особливо клубової, де розташовані лімфоїдні утворення, асоційовані із слизовою оболонкою. Мукозна мікрофлора постійно стимулює їх захисну функцію і регулює імунну відповідь на патогенні та умовно-патогенні агенти [6]. Результати вивчення видового складу і екологічних показників мукозної мікрофлори тонкої кишки наведено у табл.3.

У інтактних тварин колонізаційну резистентність слизової оболонки тонкої кишки формують біфідо- і



Таблиця 2  
к щурів

1000
—
—
6,14 ± 0,31 18,06 120,39
5,47 ± 0,37 13,94 91,93
—
5,80 ± 0,30 17,06 113,73
3,95 ± 0,23 10,07 66,38
4,79 ± 0,22 14,09 93,92
4,89 ± 0,33 14,38 95,88
—
4,64 ± 0,31 13,65 90,98

Вона здатна ксенобіотика підвищення дози ч популяційного нних облігатних ентерококів), а нізації слизової івними умовно-філококами. Не ічні показники у

ійній резистент-юї кишки, особ-їдні утворення, кою. Мукозна існу функцію і нні та умовно-чення видового ної мікрофлори

у резистентність мують біфідо- і

Вплив оксалату магнію на видовий склад мукозної мікрофлори тонкої кишки білих щурів

Мікроорганізми	Екологічні показники	Контрольна група	Доза оксалату магнію, мг/кг		
			100	200	1000
Анаеробні бактерії					
Біфідобактерії	n	30	7	3	—
	C%	93,75	100,0	42,86	—
	P <sub>i</sub>	0,18	0,20	0,07	—
Лактобактерії	n	32	7	5	—
	C%	100,0	100,0	71,14	—
	P <sub>i</sub>	0,19	0,20	0,12	—
Бактероїди	n	32	7	7	7
	C%	100,0	100,0	100,0	100,0
	P <sub>i</sub>	0,19	0,20	0,16	0,18
Превотели	n	14	3	5	5
	C%	43,75	42,86	71,14	71,14
	P <sub>i</sub>	0,08	0,07	0,12	0,13
Еубактерії	n	9	—	—	—
	C%	28,13	—	—	—
	P <sub>i</sub>	0,05	—	—	—
Аеробні бактерії					
Ешерихії	n	32	7	7	7
	C%	100,0	100,0	100,0	100,0
	P <sub>i</sub>	0,19	0,20	0,16	0,18
Ентерококи	n	22	3	2	—
	C%	68,75	42,86	28,57	—
	P <sub>i</sub>	0,13	0,07	0,05	—
Клостридії	n	—	—	5	7
	C%	—	—	71,14	100,0
	P <sub>i</sub>	—	—	0,12	0,018
Протеї	n	—	—	5	7
	C%	—	—	71,14	100,0
	P <sub>i</sub>	—	—	0,12	0,18
Кандиди	n	—	—	4	6
	C%	—	—	57,14	85,71
	P <sub>i</sub>	—	—	0,09	0,15
КБМ		171	34	43	39

Таблиця 3

лактобактерії, бактероїди, ешерихії та ентерококи. Ці мікроорганізми є константними (С % – 38,75 – 100) представниками мікробіоценозу слизової оболонки тонкої кишки. До мікроорганізмів, що часто зустрічаються на слизовій оболонці тонкої кишки, відносяться еубактерії (С % – 28,13) і превотели (С % – 43,75).

Оксалат магнію в дозі 100 мг/кг практично не впливає на видовий склад мукозної мікрофлори тонкої кишки. Константними залишаються біфідо- і лактобактерії, бактероїди, ешерихії. Часто зустрічаються ентерококи і превотели.

Відмічаються певні зміни видового складу мукозної мікрофлори тонкої кишки за перорального введення 200 мг/кг оксалату магнію: настає елімінація у частини тварин біфідо- і лактобактерій, ентерококів із одночасною контамінацією і колонізацією слизової оболонки тонкої кишки клостридіями, протеями і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (С % – 71,14; 71,14 і 57,14 відповідно).

Більш суттєві зміни видового складу мукозної мікрофлори тонкої кишки встановлено за перорального введення оксалату магнію в дозі 1000 мг/кг. При цьому настає елімінація із слизової оболонки тонкої кишки у всіх тварин біфідо-, лакто-, еубактерій та ентерококів, а також контамінація і колонізація слизової оболонки

умовно-патогенними ентеробактеріями (протеями), клостридіями і кандидами.

Таким чином, за дії оксалату магнію, що вводили перорально впродовж 7 днів, у експериментальних тварин настає порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки тонкої кишки внаслідок змін видового складу мукозної мікрофлори – елімінація автохтонних облігатних бактерій і контамінація і колонізація слизової оболонки тонкої кишки умовно-патогенними клостридіями, протеями і кандидами. Не змінюються бактероїди, ешерихії та превотели. Доза 100 мг/кг не впливає на видовий склад мукозної мікрофлори, а дози від 200 до 1000 мг/кг сприяють змінам колонізаційної резистентності слизової оболонки тонкої кишки.

Більш інформативними показниками колонізаційної резистентності слизової оболонки тонкої кишки є популяційний рівень бактерій, що колонізують її, та екологічні показники (табл.4).

Колонізаційну резистентність слизової оболонки тонкої кишки формують за популяційним рівнем і екологічними показниками бактероїди, лактобактерії, ешерихії, ентерококи та біфідобактерії. Менше значення мають превотели та еубактерії. Доза 100 мг/кг оксалату магнію призводить до зниження популяційного рівня біфідо-, лактобактерій, бактероїдів, ешерихій, ентероко-



Таблица 4

Вплив оксалату магнію на популяційний рівень мукозної мікрофлори тонкої кишки білих щурів

Мікроорганізми	Екологічні показники	Контрольна група	Доза оксалату магнію, мг/кг		
			100	200	1000
Анаеробні бактерії					
Біфідобактерії	M±m	5,60 ± 0,17	4,42 ± 0,33	3,71 ± 0,31	—
	С	14,21	17,97	5,73	—
	КД	78,36	89,84	35,10	—
Лактобактерії	M±m	7,01 ± 0,61	4,68 ± 0,21	4,48 ± 0,19	—
	С	18,83	19,02	11,87	—
	КД	104,63	95,12	70,35	—
Бактероїди	M±m	7,41 ± 0,21	5,01 ± 0,26	4,94 ± 0,32	4,14 ± 0,28
	С	19,91	20,74	17,45	15,92
	КД	110,60	101,83	109,05	88,46
Превотели	M±m	7,12 ± 0,16	4,51 ± 0,34	4,83 ± 0,19	4,01 ± 0,21
	С	7,44	8,25	12,79	11,14
	КД	43,18	39,29	75,85	60,96
Еубактерії	M±m	6,49 ± 0,29	—	—	—
	С	4,84	—	—	—
	КД	24,22	—	—	—
Клостридії	M±m	—	—	4,88 ± 0,22	5,12 ± 0,27
	С	—	—	12,93	19,69
	КД	—	—	76,64	109,40
Аеробні бактерії					
Ешерихії	M±m	6,90 ± 0,27	5,43 ± 0,26	5,33 ± 0,37	5,14 ± 0,16
	С	18,54	22,07	18,83	19,77
	КД	102,99	110,37	117,66	109,83
Протеї	M±m	—	—	4,17 ± 0,27	4,87 ± 0,32
	С	—	—	11,05	18,73
	КД	—	—	65,49	104,06
Ентерококи	M±m	6,34 ± 0,31	5,46 ± 0,18	3,63 ± 0,17	—
	С	15,14	9,99	4,01	—
	КД	79,85	47,56	22,89	—
Кандиди	M±m	—	—	4,81 ± 0,31	4,78 ± 0,24
	С	—	—	9,56	15,32
	КД	—	—	60,67	87,54

ків і превотел, тобто настає зменшення популяційного рівня всіх мікроорганізмів. Проте екологічні показники залишаються практично однаковими.

Збільшення дози (200 мг/кг) оксалату магнію сприяє зменшенню популяційного рівня і екологічних показників біфідо-, лактобактерій, бактероїдів, превотел, ешерихій та ентерококів. При цьому настає контамінація та колонізація слизової оболонки тонкої кишки клостридіями, протейями і кандидами у високому популяційному рівні.

Глибші зміни популяційного рівня і екологічних показників спостерігаються за використання 1000 мг/кг (1/100 DL<sub>50</sub>) оксалату магнію. Встановлено, що при цьому елімінують із слизової оболонки тонкої кишки біфідо-, лактобактерії та ентерококи. Низький популяційний рівень залишається у бактероїдів, превотел і ешерихій (від (4,01±0,21) до (5,14±0,16) lg КУО/г проти (6,90±0,27) до (7,41±0,21) lg КУО/г у контролі). Зростають популяційний рівень і екологічні показники мікроорганізмів, що контамінують і колонізують слизову оболонку тонкої кишки, — клостридій, протейів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Таким чином, оксалат магнію в дозі 100 мг/кг не призводить до змін не тільки видового складу мукозної мікрофлори тонкої кишки, але й її популяційного рівня і екологічних показників. Дози 200-1000 мг/кг сприяють

значним змінам як видового складу, так і популяційного рівня мікроорганізмів, що формують колонізаційну резистентність слизової оболонки тонкої кишки, а також призводять до контамінації і колонізації цього біотопу умовно-патогенними ентеробактеріями (протейями), клостридіями і кандидами.

### Висновки

1. Колонізаційна резистентність слизової оболонки товстої та тонкої кишок білих щурів формується константними представниками кишкової мікрофлори (біфідобактеріями, лактобактеріями, бактероїдами, ентерококами та ешерихіями), які колонізують слизову оболонку у великому популяційному рівні — від (6,90±0,27) до (7,41±0,21) lg КУО/г.

2. Оксалат магнію в дозі 100 мг/кг, що вводиться перорально, не впливає на видовий склад і популяційний рівень як автохтонних облигатних бактерій, так і дургорядних мікроорганізмів слизової оболонки товстої та тонкої кишок.

3. Пероральне введення оксалату магнію в дозах 200-1000 мг/кг призводить до змін як видового складу, так і популяційного рівня. Відбувається елімінація автохтонних облигатних представників кишкової мікрофлори (біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів), значне зниження популяційного рівня бактероїдів,



Таблица 4  
урів

1000
—
—
14 ± 0,28 15,92 88,46
01 ± 0,21 11,14 60,96
—
12 ± 0,27 19,69 109,40
—
14 ± 0,16 19,77 109,83
87 ± 0,32 18,73 104,06
—
78 ± 0,24 15,32 87,54

популяційного  
колонізаційну  
кишки, а також  
цього біотопу  
(протейями),

слизової оболон-  
ки зумовлюється конс-  
тицією мікрофлори (бі-  
фідобактеріями, енте-  
рококками, протейями)

що вводиться  
ад і популяцій-  
терій, так і дру-  
жки товстої та

магнію в дозах  
дового складу,  
вся елімінація  
кишкової мікро-  
флори (ентерококів),  
бактеріодів,

превотел, ешерихій, а також контамінація і колонізація слизової оболонки товстої та тонкої кишок умовно-патогенними ентеробактеріями (протейями), клостридія-

ми і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Глибина цих порушень прямо залежить від дози ксенобіотика.

**Список літератури**

1. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998;1:61-65.
2. Сидорчук И.И. Антагонистическая активность пропионовокислой палочки Шермана и её эффективность использования в лечении дисбактериозов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1991. 42с.
3. Куваева И.Б., Лядодо К.С. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991. 207с.
4. Бигон М., Харнер Дж., Таусенд К. Экология: Особи, популяції, сообщество. В 2-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1989. 667с.
5. Одум Ю. Экология. В 2-х т.: Пер с англ. М.: Мир, 1986. 740с.
6. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998;1:66-70.
7. Ашмарин И.П. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. Изд. 2-е, испр. Л.: Изд-во ЛГУ, 1975. 78с.
8. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т.: Пер. с англ. Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снейя, Дж. Стейли, С. Уилльямса. М.: Мир, 1997. 800с.

**Резюме**

Изучен видовой состав и популяционный уровень автохтонных облигатных и алохтонных факультативных представителей микрофлоры слизистой оболочки толстой и тонкой кишок под действием шавелевокислого магния. Доза 100 мг/кг, введенная перорально, не влияет на видовой состав и популяционный уровень как автохтонных облигатных, так и второстепенных микроорганизмов. Доза 200-1000 мг/кг приводит к элиминации бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, значительному снижению бактериодов, превотел, эшерихий, а также контаминации и колонизации слизистой оболочки кишечника условно-патогенными клостридиями, энтеробактериями (протейями) и кандидами, популяционный уровень которых постоянно возрастает в зависимости от дозы ксенобіотика.

**Ключевые слова:** нормальная микрофлора, слизистая оболочка кишечника, оксалат магния.

**Summary**

We have studied the specific composition population level of autochthonous obligat and allochthonous facultative representatives of the microflora of the mucous membrane of the large and small intestine under the action of magnesium oxalate. The dose of 100 mg/kg in case of per os administration does not affect the specific composition and population level of both autochthonous obligate and secondary microorganisms. The doses of 200-1000 mg/kg result in the elimination of bifid bacteria, lact bacteria and enterococci, a considerable decrease of bacteroids, prevotellae, escherichiae as well as contamination and colonizations of the intestinal mucous membrane by opportunistic pathogenic clostridia, enterobacteria (proteii) and candidae whose population level is permanently on the increase, depending on the xenobiotic dose.

**Key words:** normal microflora, intestinal mucous membrane, magnesium oxalate.

**НОРМАЛЬНЫЙ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛЫХ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Ю. И. Гуминский

Винницкий государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Изучена взаимосвязь массы и антропометрических параметров тела человека с объемом поджелудочной железы у 73 здоровых людей. Определение объема проводили при трехмерной реконструкции 8-мм серийных компьютернотомографических срезов. Методом прямого пошагового регрессионного анализа показано, что комбинация значений массы тела с соматометрическими параметрами (обхваты грудной клетки, живота, таза и шеи) дает более точные регрессионные модели для определения нормального индивидуального объема поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** объем поджелудочной железы, антропометрические данные, регрессионные модели, компьютерная томография.

Сложная форма поджелудочной железы, практически поперечное положение на аксиальных томограммах, незначительное отличие по плотности от окружающих тканей при ультразвуковом и компьютернотомографическом исследовании – все это делает трудным измерение объема поджелудочной железы, интерпретацию полученного изображения, снижает уровень достоверности исследования [1]. О важности определения объема поджелудочной железы свидетельствуют практические попытки трехмерной визуализации органа, которая требует привлечения новых технологических приспособлений и решений [2]. Подсчет объема применяется при диагностике новообразований поджелудочной железы с использованием сложных перфузий

[3]. Компьютерная томография является достаточно точным (70-80 %) диагностическим и прогностическим методом исследования pancreas [4]. Много работ посвящено ультразвуковой визуализации поджелудочной железы для выяснения нормальных размеров ее частей с диагностической целью. Показаны более высокие уровни корреляций вертикальных размеров с ростом и возрастом, чем с массой тела, у детей китайской популяции [5]; у коренного населения Чили средние размеры значимо меньше таковых у кавказоидов [6]. Рост, масса тела – показатели, которые не в полной мере характеризуют индивидуальные конституциональные особенности каждого человека, что значительно расширяет границы нормы параметров органа как функ-



циональной структурной единицы организма. Наличие дополнительной информации в виде антропометрических параметров позволит более точно количественно определить границы нормы [7] и патологии, что важно для диагностики заболеваний поджелудочной железы. Это и является одной из задач медицинской антропологии [8]. Структуры и функции организма человека, как биологической системы, находятся в тесных взаимосвязях на основе принципа оптимальности [9,10].

С позиции пропорционального подобия дефинитивным размерам определены:

- соотносительность продольных, поперечных и охватных размеров тела;
- их соответствие алгоритмам золотой пропорции и золотого вурфа;
- формирование каждого соматометрического признака в значении длины кисти [11].

Достоверные различия в линейных размерах частей железы показаны при различных формах диабета и зависят от функциональных нагрузок органа [12,13]. Отсутствие значительных различий поджелудочной железы в данной возрастной группе подтверждается данными, в которых граничным возрастом для значимых количественных изменений определено 40 лет.

Цель данного исследования – подтверждение возможности определения индивидуального значения нормального объема поджелудочной железы на основе пропорционального соответствия внешних форм тела и параметров внутренних органов.

Изучен соматический статус 37 практически здоровых женщин и 32 мужчин с незначительной патологией позвоночного столба в возрасте 22-35 лет центрального региона Украины. Определяли длину тела (в см), массу тела (в кг), 15 поперечных размеров сегментов тела (в см и мм), 15 охватных размеров (в см), 15 продольных размеров (в см), толщину (в мм) кожно-жировых складок (7).

Определяли компонентный состав массы тела по методу чешского антрополога J. Matiegka [14], жировую массу по методу Siri [15] и площадь поверхности тела [15]. Параллельно проводили исследования на компьютерном томографе «SOMATOM CRX» SIEMENS с получением серий срезов от верхушки диафрагмы до нижнего полюса правой почки с интервалом прогона (шагом) 8 мм. Определение объема проводили с помощью независимой сервико-диагностической системы для компьютерных томографов. После ручной интерактивной индикации краев поджелудочной железы компьютером вычислялся суммарный объем срезов в зависимости от интервала прогона (рис.1).

Статистическую обработку данных и создание моделей нормального индивидуального объема поджелудочной железы на основе соматометрических данных проводили методом прямого пошагового регрессионного анализа в программно-статистическом пакете «STATISTICA 5,0». Данный вариант моделирования выбран из-за многочисленности предиктивных переменных (соматометрические параметры), которые для нахождения оптимального поочередно включаются в подмножество согласно предварительно заданному t-критерию. В пакете «STATISTICA 5,0» вычисляется квадрат t-критерия, который имеет F-распределение и называется «F-включения», «F-удаления». Процедура базируется на определении минимума данных переменных при  $F=4,0-3,9$  (в стандартных программах – 2,0-1,9). Прогностические качества модели

проверяли методом дисперсионного анализа (при  $p<0,05$ ).

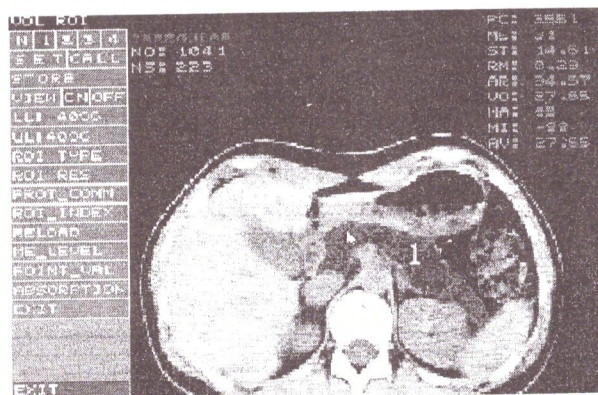


Рис.1. Активное окно ПЭВМ с интерфейсом независимой сервико-диагностической системы в режиме определения объема интерактивно контурированной поджелудочной железы (1) на компьютерно-томографическом срезе.

Корреляционный анализ показал, что для мужчин характерно большее количество положительных взаимосвязей объема pancreas (VP) с антропометрическими параметрами (AP). Следует отметить высокий уровень корреляций VP с охватными размерами сегментов тела, его массой, шириной кисти и дистальных эпифизов проксимальных сегментов конечностей, а также с расчетными величинами компонентного состава и площадью поверхности тела. У женщин число корреляций гораздо меньше, они не выходят за пределы среднего уровня. Достоверные корреляции средней силы найдены для площади поверхности, длины тела и его сегментов (табл.1).

Однокомпонентная линейная регрессионная модель объема (рис.2)

$$VP = 29,29 + 66,28 \cdot S \text{ тела}$$

где VP – объем поджелудочной железы; 29,29 – свободный член уравнения; S – площадь поверхности.

Предиктивность данной модели составляет 49,64% ( $R^2 = 0,4964$ ;  $p<0,001$ ,  $F=23,67$ ).

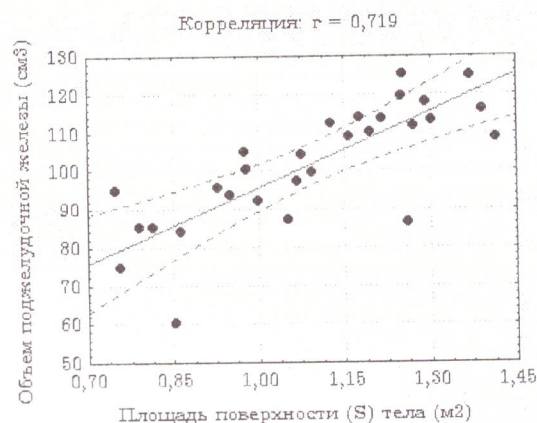
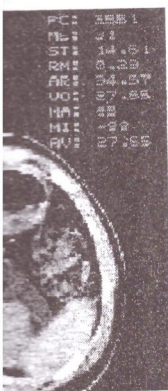


Рис. 2. Простая линейная регрессионная модель объема поджелудочной железы взрослых женщин в графическом виде с 95 %-ным доверительным интервалом.

Включение дополнительной независимой переменной в формулу повышает предиктивность послед-



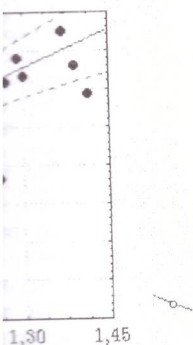
анализа (при



независимой сер-  
треления объе-  
рочной железы (1)

1, что для муж-  
положительных  
интропометриче-  
метить высокий  
размерами сег-  
ги и дистальных  
конечностей, а  
жентного соста-  
нщин число кор-  
дят за пределы  
эляции средней  
ги, длины тела и

рессионная мо-  
тела,  
ы; 29,29 – сво-  
оверхности.  
ели составляет



1,30 1,45  
та (м2)  
модель объема под-  
графическом виде

езависимой пере-  
ктивность послед-

ней, как видно из табл.2, ее изменения после третьего шага минимальны, то есть переменными после третьей можно пренебречь. Включение обхвата шеи к наиболее значимой переменной (площадь поверхности тела) повышает уровень предиктивности до 90,89 % ( $p < 0,001$ ,  $F = 115,87$ ) при незначительном ее усложнении

$$VP = 157,48 + 79,41 \cdot S \text{ тела} - 3,73 \cdot \text{обхват шеи.}$$

Но наибольшая предиктивность линейной модели достигается при сочетании двух соматометрических показателей с максимальными показателями прогностической ценности

$$VP = 86,22 + 81,26 \cdot S \text{ тела} - 0,88 \cdot \text{обхват живота}$$

(предиктивность – 94,66 %;  $R^2 = 0,9466$ ;  $p < 0,001$ ,  $F = 205,15$ ).

Таблица 1

Корреляции соматометрических признаков с объемом поджелудочной железы у женщин и мужчин

Соматометрические признаки	Жен	Муж
Масса тела	-0,28	0,94*
Длина тела	0,55*	0,66
Длина бедра	0,61*	0,58
Длина голени	0,52*	0,71*
Длина предплечья	0,45*	0,81*
Длина кисти	0,43*	0,49
Диаметр таза (d. Trochanterica)	-0,42*	0,98*
Ширина дистального эпифиза плеча	-0,26	0,78*
Ширина кисти	-0,24	0,73*
Ширина дистального эпифиза бедра	-0,04	0,76*
Обхват шеи	-0,46*	0,69
Обхват грудной клетки	-0,27	0,98*
Обхват живота	-0,47*	0,93*
Обхват таза	-0,33	0,97*
Обхват предплечья	-0,22	0,96*
Обхват запястья	-0,32	0,92*
Обхват стопы	0,42*	0,10
Мышечная масса (по Матейко)	-0,38	0,20
Костный компонент (по Матейко)	-0,31	0,72*
Площадь поверхности тела	0,72*	0,87*
Жировой компонент (по Матейко)	-0,38	0,84*
Жировой компонент (по Siri)	0,13	0,79*

\*  $p < 0,05$ .

Прогностические качества модели проверяли методом дисперсионного анализа. Таким образом, данная модель имеет значительную прогностическую ценность, что объясняет около 95 % индивидуального ис-

тинного объема поджелудочной железы для женщин.

У мужчин того же возраста взаимосвязи значительно отличаются, прежде всего, по качественным параметрам. Простая однокомпонентная модель, в которой основным предиктором выступает масса тела, имеет совершенно отличные предиктивные качества (рис.3).

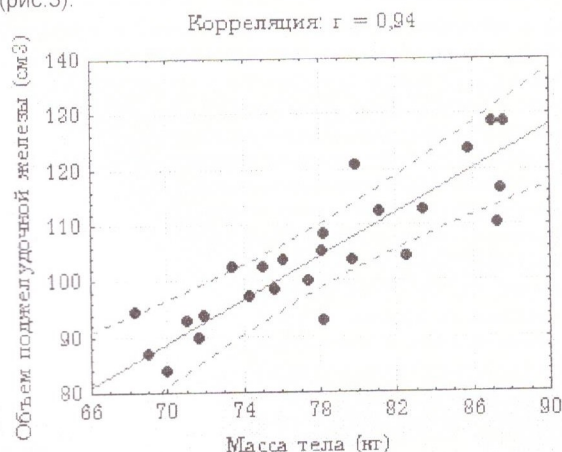


Рис. 3. Простая линейная регрессионная модель объема поджелудочной железы взрослых мужчин в графическом виде с 95 %-ным доверительным интервалом.

Наиболее значимая независимая переменная (масса тела) сама по себе имеет уровень предиктивности 86,38 % ( $p < 0,001$ ,  $F = 45,42$ )

$$VP = 1,95 \cdot \text{масса тела} - 47,95.$$

Наиболее часто встречаются попытки привязать объемы и массы органов к популярному «ростовесовому» показателю. В результате такого сочетания получаем

$VP = 29,33 + 2,27 \cdot \text{масса тела} - 0,58 \cdot \text{длина тела}$ , где предиктивность равна 85,70 % ( $R^2 = 0,8570$ ; при  $p < 0,003$ ,  $F = 21,98$ ), то есть включение длины тела снизило предиктивность на 0,68 %. Наиболее оптимальными являются сочетания наиболее коррелируемых показателей – охватных размеров туловища. Прогностическая ценность лучших предикторов представлена в табл.3.

В окончательном оптимальном варианте регрессионная модель выглядит следующим образом:

$$VP = 8,25 \cdot \text{обхват груди} - 2,49 \cdot \text{обхват живота} - 0,41 \cdot \text{масса тела} - 449,34,$$

где предиктивность равна 99,52 % ( $R^2 = 0,9952$ ;  $p < 0,001$ ,  $F = 485,48$ ).

Полученные данные регрессионного и корреляционного анализов в целом согласуются с данными авторов [3-6], что говорит о наличии пропорционального соответствия объема поджелудочной железы и соматометрических параметров. Отмечаются кардинальные отличия взаимосвязей объема поджелудочной же-

Таблица 2

Прогностическая ценность  $R^2$  (R-квадрат) каждого члена регрессионной формулы у женщин

Соматометрический параметр	Шаг	$R^2$	$R^2$ -изменения	F-вкл./искл.	p
S тела	1	0,5183	0,5183	23,68	0,0003
Обхват живота	2	0,9513	0,4329	186,73	0,0000
Обхват шеи	3	0,9774	0,0261	23,25	0,0003
Обхват бедра	4	0,9827	0,0052	10,77	0,0324
Обхват грудной клетки	5	0,9891	0,0064	13,90	0,0059
Обхват таза	6	0,9940	0,0048	13,15	0,0025
Обхват запястья	7	0,9967	0,0026	11575,7	0,0030



Таблица 3

Прогностическая ценность  $R^2$  (R-квадрат) каждого члена регрессионной формулы у мужчин

Соматометрический параметр	Шаг	$R^2$	$R^2$ -изменения	F-вкл./искл.	p
Обхват груди	1	0,9603	0,9603	145,271	0,0001
Обхват живота	2	0,9941	0,0338	28,871	0,0057
Масса тела	3	0,9972	0,0031	4,551	0,0998

лезы с соматометрическими параметрами у мужчин и женщин, что не столь выражено для других внутренних органов [7]. Площадь поверхности и масса тела не являются в полной мере всеобъемлющими прогностическими признаками для объема поджелудочной железы, а сочетание с габаритными размерами туловища дает прогностическим формулам высокий уровень предиктивности при незначительном их усложнении. Соматометрические параметры в большей мере характеризуют индивидуальные особенности телосложения, что позволяет более точно определять нормальные объемы внутренних органов. Регрессионные модели более «функциональны» и значительно дополняют информацию о состоянии паренхиматозных органов для диагностики их патологических состояний на ранних этапах, позволяют определить взаимосвязи «орган-организм в целом».

На основании полученных нами данных можно сделать следующие выводы:

- при определении объемных размеров паренхиматозных органов компьютерно-томографическое

исследование значительно уменьшает влияние фактора формы органа, что, в свою очередь, уменьшает количество соматометрических параметров, которые включаются в регрессионную модель;

- параметры модели нормального объема поджелудочной железы у мужчин и женщин дефинитивного возраста подтверждают принцип морфологической оптимальности тела человека как саморегулирующей биологической системы;

- использование регрессионного моделирования перспективно для разработки моделей в медицинской нормологии на новом информационном уровне;

- при современном развитии диагностических методов и систем визуализации внутренних органов продолжение поиска закономерностей зависимости морфологических и других параметров от функциональных показателей, индивидуальности телосложения, этнотерриториальных и других особенностей является важным для определения параметров нормы, пограничных состояний и патологии.

### Список литературы

1. Morgan R., Dubbins P. Pancreatic and renal mobility. Clin. Radiol. 1992;45,2:88-91.
2. Bonaldi V., Bret P., Atri M., Reinhold C. Helical CT of the pancreas: a comparison of cine display and film-based viewing. Am. J. Roentgenol. 1998;170,2:373-376.
3. Miles K., Hayball M., Dixon A. Measurement of human pancreatic perfusion using dynamic computed tomography with perfusion imaging. Br. J. Radiol. 1995;68,809:471-475.
4. McCarthy M., Evans J., Sagar G., Neoptolemos J. Prediction of resectability of pancreatic malignancy by computed tomography. Br. J. Surg. 1998;85,3:320-325.
5. Chen M., Huang L., Hong G. Real-time ultrasonography of the pancreas in normal Chinese children in Taiwan. Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih. 1997;38,3:218-222.
6. Guerra M., Gutierrez L., Carrasco R., Arroyo A. Size and echogenicity of the pancreas in Chilean adults: echotomography study in 261 patients. Rev. Med. Chil. 1995;123,6:720-726.
7. Гумінський Ю.Й. Пропорційність в співвідношеннях параметрів внутрішніх органів та сомi людей в нормі за даними регресійного моделювання. Вісн. ВДМУ 1997;1-2:3-5.
8. Никитюк Б.А., Корнетов Н.А. Медицинская антропология и восстановительная медицина. Рос. морфол. ведомости 1997;2-3:141-145.
9. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. М.: Наука, 1980. 151с.
10. Шмальгаузен И.И. Регуляция формообразования в индивидуальном развитии. Избр. тр.: Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. М., 1982:220-347.
11. Шапаренко П.Ф. Принцип пропорциональности в соматогенезе. Винница, 1994. 225 с.
12. Silva M., Vezozzo D., Ursich M., Rocha D., Cerri G., Wajchenberg B. Ultrasonographic abnormalities of the pancreas in IDDM and NIDDM patients. Diabetes Care. 1993;16,9:1296-1297.
13. Stella S., Giunta S., Di Cianni G., Benzi L., Galetta F., Cini G., Giusti C. The pancreas in diabetes mellitus. The echographic aspects. Radiol. Med.(Torino). 1993;85,1-2:70-74.
14. Shephard R. Body composition in biological anthropology. Cambridge University Press 1991. 348 p.
15. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. Л.: Медицина, 1978. 176 с.

### Резюме

Взаємозв'язки маси і антропометричних параметрів тіла людини з об'ємом підшлункової залози вивчені у 73 здорових дорослих. Визначення об'єму проводили при трьохмірній реконструкції 8-мм серійних комп'ютерно-томографічних зрізів. Методом прямого покрокового регресійного аналізу показано, що комбінація значень маси тіла з соматометричними параметрами (обхвату грудної клітки, живота, таза і шиї) дає більш точні регресійні моделі для визначення нормального індивідуального об'єму підшлункової залози.

**Ключові слова:** об'єм підшлункової залози, антропометричні дані, регресійні моделі, комп'ютерна томографія.

### Summary

The impact of body weight and anthropometrics data on pancreas volume was examined in 73 normal adults. Incremental 8-mm slices of the pancreas were plotted on every slice, and than three-dimensional volumetric reconstruction were performed by computer software. Multivariate forward stepwise linear regression analysis demonstrated that body weight, trunk and neck circumferences best-predicted pancreatic volume. We proposed a prognostic regression model of individual normal pancreatic volume by 2-3 anthropometrics characteristics

**Key words:** pancreatic volume, anthropometric data, multivariate regressoin models, computed tomography.



Таблица 3

	p
	0,0001
	0,0057
	0,0998

## ВЛИЯНИЕ ПРОСПИДИНА И УБИТОЙ КИШЕЧНОЙ ВАКЦИНЫ НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ

Н.В.ПАВЛЕНКО

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено экспериментальное исследование клеточного состава костного мозга мышей линии C<sub>57</sub>BL под влиянием проспирина *per se* и в сочетании с убитой кишечной вакциной (штамм O<sub>55</sub>). Установлено, что эти препараты не оказывали выраженного воздействия на процессы эритропоэза в костном мозге. Процентное соотношение клеток эритроидного ряда достоверно не изменялось на 5-е, 10-е и 15-е сутки эксперимента во всех опытных группах, тогда как проспирин ингибировал процессы миелоидного кроветворения на 5-е сутки. При введении проспирина с вакциной *E.coli* в различной комбинации не отмечалось отрицательного их влияния на миелоидный росток кроветворения. Проспирин *per se* не ингибирует процессы миелоидного кроветворения. Комбинированное введение проспирина с убитой кишечной вакциной (одновременно и последовательно) не оказывает токсического действия на клеточный состав костного мозга экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** проспирин, убитая кишечная вакцина, костный мозг.

Применение противоопухолевых препаратов часто ограничено из-за побочных эффектов угнетения кроветворения [1-3]. Уменьшение токсического действия химических и антибластных препаратов на организм больного является актуальной проблемой современной онкологии [4-6]. Уменьшить токсическое действие антибластных препаратов можно с использованием таких неспецифических иммунных агентов, как БЦЖ, *S.parvum*, ОК-432, туляремийная вакцина, *Micobacterium tuberculosis* – штамм Лоуама В или H<sub>37</sub>RV [7-10].

Проспирин широко используется для лечения многих опухолей верхних дыхательных путей, желудка, мочевого пузыря, при лимфогранулематозе и др. [11-14]. Однако влияние этого препарата на морфофункциональное состояние центрального органа иммунной и кроветворной системы – костного мозга мало изучено.

Целью работы явилось изучение влияния проспирина в сочетании с убитой кишечной вакциной на костный мозг экспериментальных животных.

### Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на линейных мышах C<sub>57</sub>BL весом 18-20 г, которые были разделены на 6 групп: контрольная (К) группа – 10 животных, получавших физиологический раствор; 2-я группа (Пр) – 10, получавших проспирин *per se*; 3-я группа (Во) – 10 мышей, которые иммунизировались кишечной вакциной; 4-я группа (ВоПр) – 10 мышей, которые получали вакцину и проспирин одновременно; 5-я группа (Во+Пр) – 10 животных, получавших проспирин на фоне иммунизации, и 6-я группа (Пр+Во) – 10 мышей, получавших вакцину после 10-дневного введения проспирина.

Проспирин вводили в терапевтической дозе по 200 мг/кг массы тела, внутримышечно, ежедневно (1 раз в сутки) в течение 10 дней. Убитую кишечную вакцину *E.coli* (штамм O<sub>55</sub>) вводили однократно в дозе 200 млн. микробных тел, подкожно.

Мазки-отпечатки для световой микроскопии приготавливали из костного мозга мышей, извлеченного из бедренной кости. Препараты фиксировали в метиловом спирте 3-5 мин и окрашивали азур-эозином 8-10 мин.

Миелограмму определяли по методу Elliott [15]: считали 100 клеток костного мозга и высчитывали каждый вид клеток в процентах.

Микроскопические исследования проводили на 5-е, 10-е и 15-е сутки от начала введения препаратов. Результаты исследований обрабатывали методами математической статистики.

### Результаты исследования

При введении проспирина отдельно и в сочетании с вакциной (штамм O<sub>55</sub>) установлено, что процентное соотношение клеток эритроидного и лимфоидного ряда во всех опытных группах было близко к контрольным значениям, а процентное соотношение других клеток изменялось в зависимости от вида препаратов и сроков анализа (таблица).

В группе Пр клеточный состав костного мозга на 5-е и 15-е сутки анализа соответствовал контрольным показателям, тогда как на 10-е сутки по сравнению с контролем отмечалось достоверное снижение количества миелобластов – (12±1) и (16±1) % соответственно, юных клеток (9±1) и (13±1) % соответственно и палочкоядерных клеток (9±1) и (13±1) % соответственно.

В этот срок наблюдалось увеличение клеток эритроидного ряда по сравнению с контролем – (22±3) и (19±3) % соответственно и лимфоцитов (11±2) и (9±1) % соответственно, однако эти различия были недостоверными.

После одноразового введения вакцины *E.coli* (Во) на 5-е сутки наблюдалось достоверное увеличение по сравнению с контролем количества миелобластов – (19±1) и (16±1) % соответственно, юных (14±1) и (11±1) % соответственно, палочкоядерных клеток (14±1) и (11±1) % соответственно и моноцитов (4±0) и (2±0) % соответственно. На 10-е сутки только юные клетки (15±1) и (13±1) % соответственно и моноциты (5±1) и (3±0) % соответственно сохранили высокий процент по сравнению с контролем, тогда как остальные клетки костного мозга оставались в пределах контрольных значений. На 15-е сутки клеточный состав костного мозга вакцинированных животных был таким же, как и у контрольных животных.

В группе ВоПр после одноразового совместного введения убитой кишечной вакцины и проспирина через 5 и 10 суток анализ миелограмм показал достоверное увеличение количества миелобластов на 5-е сутки по сравнению с контролем – (19±1) и (16±1) % соответственно и юных клеток (15±1) и (11±1) % соответственно. На 10-е и 15-е сутки клеточный состав костного моз-



Миелограмма интактных животных под влиянием проспирина и кишечной вакцины (M±m)

Сутки	Миелобласты	Юные клетки	Палочко-ядерные клетки	Сегментоядерные клетки	Клетки эритроидного ряда	Лимфоциты	Моноциты	Другие
<b>Контроль</b>								
5-е	16±1	11±1	11±1	25±1	21±3	11±2	2±0	3±0
10-е	16±1	13±1	13±1	26±2	19±3	9±1	3±0	3±0
15-е	13±1	12±1	12±1	29±2	20±3	9±1	2±0	3±1
<b>Пр</b>								
5-е	15±1	11±2	14±1	27±1	19±3	9±1	3±0	3±0
p>0,05 во всех случаях								
10-е	12±1	9±1	9±1	30±2	22±3	11±2	3±0	4±0
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
15-е	15±1	11±1	13±2	28±2	19±2	9±1	2±0	4±0
p>0,05 во всех случаях								
<b>Во</b>								
5-е	19±1	14±1	14±1	20±2	18±2	9±1	4±0	2±0
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
10-е	14±1	15±1	12±1	25±2	18±1	8±1	5±1	2±0
	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
15-е	13±2	13±2	13±2	28±2	19±2	10±1	2±0	3±0
p>0,05 во всех случаях								
<b>ВоПр</b>								
5-е	19±1	15±1	10±1	23±2	18±2	9±1	3±0	3±0
	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10-е	15±1	14±1	13±1	26±2	19±1	9±1	2±0	2±0
p>0,05 во всех случаях								
15-е		13±1	11±2	29±3	20±2	10±1	2±0	3±0
p>0,05 во всех случаях								
<b>Во+Пр</b>								
5-е	16±1	11±1	12±2	27±3	20±2	9±1	3±0	2±1
p>0,05 во всех случаях								
10-е	19±1	16±1	15±1	21±2	18±2	8±1	2±0	2±0
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
15-е	17±1	16±1	15±1	23±2	17±2	8±1	2±0	3±0
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
<b>Пр+Во</b>								
5-е	17±1	12±1	10±1	27±3	20±3	10±1	3±0	2±0
p>0,05 во всех случаях								
10-е	16±1	13±1	12±1	25±2	20±2	9±1	3±0	3±0
p>0,05 во всех случаях								
15-е	16±1	16±1	11±2	26±3	19±2	9±1	2±0	2±1
	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание. p – уровень достоверности по сравнению с данными контроля.

га у этой опытной группы животных был сравним с контрольными значениями.

У животных группы (Во+Пр) изменение процентного соотношения клеточных форм в костном мозге наблюдалось только на 10-е и 15-е сутки, что выразилось в достоверном увеличении количества миелобластов, юных и палочкоядерных клеток. Наблюдалось достоверное снижение содержания сегментоядерных клеток на 10-е сутки – (21±2) и (26±1) % соответственно и на 15-е сутки – (23±2) и (29±2) % соответственно. В эти же сроки эксперимента наблюдалось уменьшение количества лимфоцитов в костном мозге по сравнению с контролем, однако оно было недостоверным: (8±1) и (9±1) % соответственно. Количество клеток эритроидно-

го ряда изменялось в продолжении эксперимента в пределах контрольных значений.

У животных группы Пр+Во анализ миелограмм выявил достоверное увеличение количества миелобластов на 15-е сутки по сравнению с контролем – (16±1) и (13±1) % соответственно и юных клеток (16±1) и (12±1) % соответственно. Во всех остальных сроках наблюдения клеточный состав костного мозга был сравним с контрольными значениями.

### Выводы

Проведенные микроскопические исследования по изучению влияния проспирина отдельно и сочетанно с вакциной E.coli на костный мозг мышей линии



C<sub>57</sub>BL показали, что эти препараты не оказывали выраженного воздействия на процессы эритропоэза в костном мозге. Процентное соотношение клеток эритроидного ряда достоверно не изменялось на 5-е, 10-е и 15-е сутки эксперимента во всех опытных группах, тогда как проспидин ингибировал процессы миелоидного кроветворения. Вакцинация животных убитой кишечной вакциной стимулировала процессы миелопоэза на 5-е сутки. При введении проспидина с вакциной *E.coli* в различных комбинациях (ВоПр – (15±1) и (14±1) % соот-

ветственно на 10-е и 15-е сутки; Во+Пр – (16±1) % на 5-е сутки; Пр+Во – на 5-е сутки (17±1) % и на 10-е сутки (16±1) %) не отмечалось отрицательного их влияния на миелоидный росток кроветворения.

Следовательно, проспидин *per se* не ингибирует процессы миелоидного кроветворения. Комбинированное введение проспидина с убитой кишечной вакциной (одновременно и последовательно) не оказывает токсического действия на клеточный состав костного мозга экспериментальных животных.

### Список литературы

1. Вишневская Е.Е. Общие принципы лечения. Детская онкогинекология. Минск: Вишэйшая школа, 1997:56-66.
2. Гершанович М.Л., Струков А.Н., Акимов А.А., Филлов В.А. Токсикология противоопухолевых препаратов. Токсикол. вестн. 1995;5:6-14.
3. Тюляндин С.А. Новые противоопухолевые препараты. Вопросы онкологии 1995;41,2:131-133.
4. Богуш Т.А., Богуш Е.А. Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов – путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей. Вопросы онкологии 1995;41,2:52-54.
5. Лисенко Д.А. Імунокорекція тимогеном при проведенні поліхіміотерапії хворих хронічним мієлолейкозом. Вістн. Вінницького держ. мед. ін-ту, 1998;2,1:150-151.
6. Шардаков В.И., Минаков В.Н. Некоторые предпосылки успешной иммунореабилитации больных хроническим миелолейкозом. III Укр. з'їзд гематологів і трансфузіологів, 23-25 травня 1995 р., М.-Суми: Тези доповідей. К., 1995:219.
7. Мовсесян М.А., Адамян Р.Е., Гарибян Г.М., Арутюнян Д.Е. Влияние туляремийной вакцины на некоторые показатели иммунной и неспецифической противоопухолевой резистентности организма. Эксперим. онкология 1995;16,4-6:375-379.
8. Нерсисян А.К., Зильфан В.Н., Кумнумаджян В.А. Цитогенетическое действие циклофосфана на миелокариоциты и клетки рака яичника крыс, иммунизированных туляремийной вакциной. Эксперим. онкология 1991;13,2:67-70.
9. Guinan P., Ray P., Shaw M. Immunotherapy of prostate cancer. A review Prostate 1984;5,2:221-230.
10. Waranad U., Iwa F. Clinical value of immunotherapy for lung cancer by the streptococcal preparation OK-432. Cancer (Philad.) 1984;53,2:248-253.
11. Испирян А.П. Лечение запущенных форм рака кожи проспидином. Онкология 1986;1:18-20.
12. Парастаев С.А. Опыт применения проспидина при лечении саркоидоза. Тез. докл. 3-й Груз. респ. науч. конф. молодых дерматологов. Тбилиси, 1984:64-65.
13. Винокурова Н.А., Данова Л.А., Кондратьев В.Б., Гершанович М.Л. Применение проспидина в комбинированной химиотерапии рецидивов генерализованных форм лимфогранулематоза. Вопросы онкологии 1983;29,7:46-50.
14. Противоопухолевая терапия. Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. М.: Медицина, 1986:208.
15. Elliott B.E. A sensitive method for the separation of rosette forming cell.- In: Immunological Methods. Eds. I Lefkowitz. and B. Pernis N. Y.: Academic Press 1979:241-259.

### Резюме

Проведено експериментальне дослідження клітинного складу кісткового мозку мишей C<sub>57</sub>BL під впливом проспидину *per se* і в сполученні з убитою кишковою вакциною (штам O<sub>55</sub>). Установлено, що ці препарати виражено не впливають на процеси еритропоэзу в кістковому мозку. Відсоткове співвідношення клітин еритроїдного ряду вірогідно не змінювалось на 5-у, 10-у і 15-у добу експерименту в усіх дослідних групах, тоді як проспидин пригнічував процеси мієлоїдного кроветворення на 10-у добу. Вакцинація тварин убитою кишковою вакциною стимулювала процеси мієлопоэзу на 5-у добу. При введенні проспидину з вакциною *E.coli* у різних комбінаціях не відмічалось негативного їх впливу на мієлоїдну ділянку кроветворення.

Проспидин *per se* не інгібує процеси мієлоїдного кроветворення. Комбіноване введення проспидину з убитою кишковою вакциною (одночасно та послідовно) не справляє токсичної дії на клітинний склад кісткового мозку експериментальних тварин.

**Ключові слова:** проспидин, убитая кишкова вакцина, кістковий мозок.

### Summary

An experimental study of cellular content of the marrow in mice of C<sub>57</sub>BL line under the influence of prospidin *per se* and in combination with killed *E. coli* vaccine (strain O<sub>55</sub>) was conducted, and it showed that these preparations did not produce any marked effect on processes of erythropoiesis in the marrow. On the 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days of the experiment percentage relation of cells of the erythroid line did not reliably change in all experimental groups, while prospidin inhibited processes of myeloid haemopoiesis on the 10<sup>th</sup> day. Injection of killed *E. coli* vaccine into the animals stimulated processes of myelopoiesis on the 5<sup>th</sup> day. When prospidin was injected with *E. coli* vaccine in different combinations, no negative effects of these preparations on the myeloid sprout of haemopoiesis were observed.

Prospidin *per se* does not inhibit processes of myeloid haemopoiesis. Combined injections of prospidin with killed *E. coli* vaccine (simultaneously and successively) did not produce any toxic effect on the cellular content of the marrow in the experimental animals.

**Key words:** prospidin, killed *E. coli* vaccine, marrow.



## СТЕРЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ УЛЬТРАСТРУКТУР ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА ПРИ ЕРН-ГЕСТОЗАХ, ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ И ИХ СОЧЕТАНИИ

А.Э. Миловидова

Луганский государственный медицинский университет

Исследованы электронограммы плацент при ЕРН-гестозах, железодефицитной анемии беременных, совместном течении ЕРН-гестоза и анемии и при неосложненном течении беременности и родов (контроль). Определены признаки патологических изменений ультраструктур, создающих плацентарный барьер, в том числе деструкции микроворсин синцитиотрофобласта, утолщение базальных мембран эпителия и эндотелия, явления каллогенизации интерстиция. Наиболее выявленные патоморфологические изменения регистрировались в случаях сочетания гестоза и анемии. Выявлена компенсаторная пролиферация камбиальных клеток цитотрофобласта в группе с гестозом и анемией, а также полнокровие фетальных капилляров при ЕРН-гестозах. Патологические изменения плацентарного барьера могут служить структурной основой развития плацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** плацентарный барьер, ЕРН-гестоз, железодефицитная анемия беременных.

Охрана здоровья матери и ребенка в Украине является приоритетной задачей здравоохранения [1]. Вместе с тем, условия экономического кризиса, обусловленного переходным развитием экономики страны, оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье беременной женщины, рост и внутриутробное развитие плода. Известно, что 84,2 % беременностей в настоящее время протекает с осложнениями [1]. Поздние гестозы и анемия беременных остаются одним из наиболее распространенных осложнений гестации [2-5]. При этом нередко гестоз и анемия беременных сочетаются, тем самым способствуя более тяжелому течению беременности [6-8].

Целью настоящего исследования явилось определение стереометрических параметров, определяющих ультраструктурную перестройку плацентарного барьера при ЕРН-гестозах, железодефицитной анемии беременных и их сочетании.

### Материал и методы исследований

Исследование основано на изучении индивидуальных карт беременных, историй родов и историй развития новорожденных. Морфологически изучены 60 плацент, из них по 15 при ЕРН-гестозах (I группа), при железодефицитной анемии беременных (II группа), при сочетании течения ЕРН-гестоза и анемии беременных (III группа), а также при неосложненном течении беременности и родов (контрольная IV группа) в сроке гестации 38-40 недель. Плаценты I группы получены от женщин с умеренным течением ЕРН-гестоза во время беременности (выраженные отеки, артериальное давление до 170/100 мм рт.ст., протеинурия 2-3 г/л). Плаценты II группы получены от женщин, уровень гемоглобина в крови которых был ниже 10 г/дл (средняя — 9,0±0,07). В контроле концентрация гемоглобина составила (11,9±0,07) г/дл. Причиной анемии являлся дефицит железа (уровень железа в плазме женщин основной группы составил (50,7±0,42) мг/дл, в контроле — (112,4±1,39) мг/дл). Плаценты III группы получены от женщин, беременность которых протекала при сочетании ЕРН-гестоза с анемией. Умеренное течение ЕРН-гестоза сочеталось с анемией средней степени тяжести.

Макро- и микроскопическое исследование плацент проводилось по стандартной схеме [9]. При выборе участка плаценты для электронно-микроскопического исследования использовали принцип «случайного» отбора проб по Weibel, 1963. Всего для анализа

брали по 4 блока от каждого случая, объемом приблизительно 0,0025 см<sup>3</sup>, фиксировали в 2,5 %-ном растворе глутаральдегида на 0,1M фосфатном буфере (рН=7,2), а затем заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы толщиной 0,5-1,0 мкм окрашивали 1 %-ным раствором толуидинового синего с докраской пиронином и изучали под световым микроскопом при увеличении в 1250 раз. Ультратонкие срезы, окрашенные уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали на электронном микроскопе Phillips 300 TEM. В каждом наблюдении изготавливали электронограммы, которые подвергали стереометрическому исследованию методом точечного счета по Weibel, 1966. По электронограммам при увеличении 5600 определяли следующие параметры: синцитиотрофобласт, цитотрофобласт, базальную мембрану эпителия, интерстиций, фибробласт и его отростки, перицит, базальную мембрану эндотелия, эндотелий капилляра, просвет капилляра. При увеличении 11200 определяли показатели: микроворсинки, синцитий, цитотрофобласт, базальную мембрану эпителия. Статистический анализ проводился с использованием критерия Стьюдента. При достоверности различий (p<0,05) рассматривали данные, относящиеся к 95 %-ному доверительному интервалу.

### Результаты исследований

При ЕРН-гестозах объем синцитиотрофобласта имел тенденцию к уменьшению, при этом относительно уменьшался объем микроворсинок (таблица). Последние нередко имели вид древовидных ветвящихся образований с широким основанием. Обнаруживались единичные утолщенные микроворсинки, в просвете которых наблюдались электронно-плотные цитоплазматические включения. В них также имели место признаки некробиотических и дистрофических процессов. Объем цитотрофобласта при ЕРН-гестозах, напротив, увеличивался. Аналогичная закономерность отмечалась и в росте показателя базальной мембраны эпителия (таблица).

Интерстиций в I группе наблюдений занимал относительно меньший объем. Объем фибробластов и перицитов оставался. В строме наблюдались соединительно-тканые клетки различной степени зрелости. Зрелые фиброциты с небольшим количеством отростков встречались чаще, чем фибробласты. Ядра последних имели неправильную форму с большим количеством хроматина.



Стереометрические показатели ультраструктур плацентарного барьера при EPH-гестозах, анемии, их сочетании, неосложненном течении беременности и родов (% уд. объема, M±m)

Параметры	EPH-гестоз, I группа	Анемия, II группа	EPH-гестоз в сочетании с анемией, III группа	Неосложненное течение беременности и родов (контроль), IV группа
	При увеличении 5600			
Синцитиотрофобласт	28,476±0,184	35,714±0,663*	40,667±0,712*	32,190±0,265
Цитотрофобласт	1,048±0,038*	2,762±0,044*	0,760±0,061	0,762±0,042
Базальная мембрана эпителия	4,762±0,036*	3,524±0,019*	3,619±0,028*	3,048±0,017
Интерстиций	19,238±0,214*	29,429±0,123*	21,238±0,180	21,524±0,126
Фибробласт и его отростки	6,571±0,115	7,619±0,141*	6,952±0,133*	6,476±0,020
Перицит	1,619±0,242	1,714±0,313	1,619±0,216	1,905±0,113
Базальная мембрана эндотелия	0,742±0,044*	0,571±0,063*	0,762±0,087*	0,381±0,120
Эндотелий капилляра	6,000±0,023*	6,000±0,072*	6,095±0,201*	7,143±0,114
Просвет капилляра	14,701±0,266*	7,8095±1,211*	10,381±0,138*	13,571±0,218
	При увеличении 11 200			
Микроворсинки	7,167±0,211*	8,333±0,361*	9,000±0,209*	10,500±0,118
Синцитий	50,167±0,202	54,500±0,155*	57,030±0,374*	49,500±0,221
Цитотрофобласт	2,500±0,184*	5,021±1,016*	1,667±0,214	1,667±0,331
Базальная мембрана эпителия	5,000±0,014*	6,667±0,028*	5,333±0,031*	4,833±0,028

\* p<0,05 в сравнении с контролем.

Просветы фетальных капилляров терминальных ворсин увеличивались при EPH-гестозах, однако эндотелий капилляров занимал меньший объем. Эндотелиальные клетки нередко представлялись уплотненными, содержали плотно «упакованные» органеллы вблизи клеточных ядер. Базальная мембрана капилляров значительно утолщалась. В отдельных ее участках выявлялись признаки фрагментации, расширения среднего слоя в результате заполнения его рыхлым, аморфным содержимым.

При железодефицитной анемии беременных объем синцитиотрофобласта увеличивался, причем это увеличение происходило не в результате удельного объема микроворсинок, который достоверно снижался, а вследствие относительного увеличения синцитиального слоя. Сопоставление данных стереометрии с электронно-микроскопической картиной показало наличие выраженных дистрофических изменений в щеточной каемке синцитиотрофобласта. В отдельных участках последнего микроворсинки имели вид зернистых структур, местами десквамировались с поверхности эпителия, свободно располагались в межворсинчатом пространстве. Утолщение синцитиального слоя сопровождалось очаговыми изменениями в органеллах цитоплазмы, нередко вблизи ядер синцитиотрофобласта имело место увеличение размера митохондрий с признаками фрагментации их крист.

Объем цитотрофобласта во II группе наблюдения также резко возрастал (таблица), при этом обнаруживалось большое количество клеток Ланганса на различных стадиях их дифференцировки. Базальная мембрана синцитиотрофобласта в данной группе наблюдений также утолщалась, имела вид однородной неровной линии, образованной наружным и внутренним плотными слоями, между которыми появлялись рыхлые аморфные массы.

Относительный объем фибробластов при анемии беременных увеличивался, при этом удельный объем перицитов оставался неизменным. Отростки фибробластов формировали в строме плацентарного барьера своеобразную нежную сеть, местами образующую каналы.

В соединительно-тканном матриксе плацентарного барьера выявлялось большое количество коллагеновых фибрилл, причем по сравнению с неосложненной беременностью пучки коллагеновых волокон обнаруживались чаще, занимали обширные площади.

Просвет фетальных капилляров и объем эндотелиальных клеток уменьшался при железодефицитной анемии, однако базальная мембрана сосудов имела, напротив, большую толщину, чем при неосложненном течении беременности и родов.

В тех случаях, когда течение беременности осложнилось сочетанием гестоза с анемией (III группа), отмечались выраженные изменения стереометрических параметров клеточных структур, образующих плацентарный барьер. Объем синцитиотрофобласта резко возрастал, при этом в основном за счет утолщения синцитиального слоя. Последний нередко выглядел «лысым», лишенным щеточной каемки, с выраженными дистрофическими изменениями органелл цитоплазмы. Объем цитотрофобласта не увеличивался, как в I и II группах наблюдения, а сохранялся на уровне контрольных величин (таблица). При этом недифференцированные клетки Ланганса встречались чаще. Базальная мембрана эпителия также утолщалась преимущественно в результате расширения ее среднего слоя. Относительный объем интерстиция по сравнению с контролем оставался стабильным. Вместе с тем количество фибробластов и их отростков несколько возрастало. Просветы капилляров весьма часто казались суженными, их эндотелий уплотнялся, а базальная мембрана утолщалась почти в два раза по сравнению с контролем.

Анализ результатов проведенного исследования позволил заключить, что в клетках и структурах, образующих плацентарный барьер, при беременности, осложненной гестозом и анемией, выявляются разнообразные патоморфологические изменения. Электронно-микроскопическое исследование свидетельствовало об уменьшении удельного объема микроворсин, образующих щеточную каемку синцитиотрофобласта, причем наиболее заметная деструкция микроворсин отмечалась в группе плацент при EPH-гестозах. Слой синци-



тия в этой группе по сравнению с контролем имел тенденцию к увеличению, в его цитоплазме весьма часто обнаруживались набухшие, увеличенные в объеме митохондрии, с заметными признаками фрагментации крист. Выраженность дистрофических изменений нарастала от ЕРН-гестоза к анемии и особенно была заметна при сочетанных формах патологии беременности. Базальная мембрана эпителия утолщалась во всех основных группах наблюдений, причем патоморфологические изменения в ней регистрировались с большим постоянством как при гестозах, анемиях, так и при их сочетаниях. Интерстиций ворсин занимал относительно меньший объем лишь при гестозах, что происходило, видимо, вследствие расширения фетальных сосудов в данной группе наблюдений. При анемии, напротив, отмечалось увеличение объема интерстиция, нередко обусловленное склеротическими процессами в нем и относительным увеличением объема фибробластов. Базальная мембрана эндотелия во всех основных группах наблюдений также утолщалась, на ней располагался истонченный слой клеток эндотелия. Фетальные сосуды при анемии и сочетанных формах патологии весьма часто имели меньший просвет, чем при неосложненной беременности.

### Список литературы

1. Лук'янова О.М., Антипкін Ю.Г. Медико-соціальні аспекти здоров'я дітей в наукових програмах України з проблем дитинства. Педіатрія, акуш. та гінекол. 1999;1:5 – 9.
2. Проценко О.О., Мазорчук Б.Ф. Про можливі причини зростання частоти анемії серед вагітних. Там же:77 – 79.
3. Чайка В.К., Найкен Б.П., Трифонова О.Ф., Говоруха І.Т. Комплексна оцінка стану плода у вагітних з фетоплацентарною недостатністю при пізньому гестозі. Педіатрія, акуш. та гінекол. 1998;3:66 – 67.
4. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко О.П. Поздний гестоз беременных. Харьк. мед. журн. 1996;3:43-45.
5. Teleshova O.V., Reshetnikova O.S. Human placenta pathology under EPH-gestosis conditions at 38-40 weeks of gestation. Arch. Anat. Cytol. Path. Clin. Exp. Path. 1998;46,5-6:1153.
6. Грищенко В.И., Яковцова А.Ф. Антенатальная смерть плода. М.: Медицина, 1978:280.
7. Решетникова О.С., Бертон Г.Дж., Милованов А.П., Телешова О.В. Ремоделирование плацентарного барьера человека при гипоксиях разного генеза. Архив патологии. 1997;5:50-53.
8. Яковцова А.Ф., Марковский В.Д., Васюта В.С., Сорокина И.В. и др. Перинатальная патология и группы риска в постнатальном онтогенезе. Архив патологии. 1990;7:30-34.
9. Решетникова О.С., Фокин Е.И. Структурная адаптация плаценты в условиях природной гипоксии среднегорья и высокогорья. Архив патологии. 1991;11:49-54.

### Резюме

Досліджено електронограми плацент при ЕРН-гестозах, залізодефіцитній анемії вагітних, поєднаному перебігу ЕРН-гестозу і анемії вагітних, а також при неускладненому перебігу вагітності та пологів (контроль). Показано ознаки патологічних змін ультраструктур, які утворюють плацентарний бар'єр, у тому числі деструкція мікроросин синцитіотрофобласта, потовщення базальних мембран епітелію і ендотелію, явища колагенізації інтерстицію. Найбільш виявлені патоморфологічні зміни реєструвалися у випадках поєднань гестозу і анемії. Виявлено компенсаторну проліферацію камбіальних клітин цитотрофобласта у групі гестозу і анемії, а також повнокров'я фетальних капілярів при ЕРН-гестозах. Патологічні зміни плацентарного бар'єра можуть служити структурною основою розвитку плацентарної недостатності.

**Ключові слова:** плацентарний бар'єр, ЕРН-гестоз, залізодефіцитна анемія вагітних.

### Summary

Electronograms from placentae: EPH-gestosis, maternal anaemia, combinations of EPH-gestosis and anaemia, controls, were studied stereometrically. Pathological ultrastructure's alterations of a placental barrier, including a damage of microvilli, thickening of basal membranes both of epithelium and endothelium, a stromal fibrosis have shown. The greatest pathological alterations were seen in the group with combined EPH-gestosis and anaemia. A compensatory proliferation of cytotrophoblast in cases of EPH-gestosis and in anaemia group; as well as hyperemia of fetal vessels in EPH-gestosis group has found. Pathological changes of a placental barrier could be a structural basis of a placental insufficiency.

**Key words:** placental barrier, EPH-gestosis, iron-deficiency anaemia of pregnant.

### Выводы

Соотношение процессов адаптации и повреждения в ультраструктурах клеток, формирующих плацентарный барьер, имеют различные соотношения в группах с гестозами, анемиями и при их сочетаниях. При ЕРН-гестозах и в случаях анемии отмечается выраженная компенсаторная пролиферация камбиальных клеток Ланганса, что, вероятно, способствует обновлению дистрофически измененных клеток синцития. Полнокровие фетальных сосудов терминальных ворсин, наблюдаемое при ЕРН-гестозах, позволяет в известной мере компенсировать затрудненный трансплацентарный обмен на фоне утолщения мембранных структур и фиброза интерстиция. Сочетанные формы гестоза и анемии сопровождаются снижением пролиферативной активности цитотрофобласта, значительным утолщением базальных мембран эпителия и эндотелия, распространенной колагенизацией стромы. Таким образом, сочетание ЕРН-гестоза и железодефицитной анемии обуславливает выраженные патоморфологические изменения в клетках и структурах, образующих плацентарный барьер. Указанные изменения могут служить основой для последующего развития плацентарной недостаточности во время гестации.



## ВЛИЯНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРОВ НА СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

И. П. БЕЗУГЛАЯ

Харьковский государственный медицинский университет,

Дзержинская санитарно-эпидемиологическая станция г. Харькова

Показано, что макроциклические эфиры в испытываемой дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> в хроническом эксперименте на крысах популяции Вистар приводили к изменению функциональной деятельности системы гипоталамус–гипофиз–корковое вещество надпочечников, активности щитовидной железы, половых гормонов, симпатoadренальных структур, изменению динамики простагландинов, простаглицлинов и лейкотриенов.

**Ключевые слова:** макроциклические эфиры, гормоны.

Способность живых организмов приспосабливаться к изменчивым условиям внешней среды, или адаптация, является одним из основных свойств жизни. При изменениях внешних условий для сохранения постоянства внутренней среды организма – гомеостаза – приводятся в действие сложные физиологические механизмы. В наше время проблема адаптации человека к условиям меняющейся среды приобретает особое значение. Гомеостаз обеспечивает защитно-приспособительные реакции организма, в которых значительная роль, наряду с нервной системой, принадлежит и эндокринной. Адаптация к различным воздействиям немислима без соответствующих изменений метаболизма. Между тем, все стороны обмена веществ регулируются гормонами. Следовательно, гормональную регуляцию можно охарактеризовать как вызванную перестройку в обмене веществ, адекватную изменениям внешней среды [1]. Адаптационные реакции, в которых принимает участие эндокринная система, могут быть специфическими в ответ на качественно определенные стимулы и неспецифическими, возникающими в ответ на любое воздействие, независимо от его природы. Совокупность всех неспецифических изменений, возникающих в организме, включает стереотипный комплекс защитно-приспособительных реакций и характеризует состояние стресса [2]. Регуляция защитно-приспособительных реакций организма является одной из важнейших функций нейросекреторных центров гипоталамуса. Однако установлено, что наиболее полная и устойчивая адаптация организма в стрессовых ситуациях осуществляется в результате взаимодействия ряда функциональных комплексов нейроэндокринной системы [3].

Известно, что гормональная недостаточность сопровождается снижением резистентности организма к различным неблагоприятным факторам, в том числе к воздействию токсических веществ.

**Материалы и методы исследования.** Было изучено состояние и динамика гормонального статуса экспериментальных животных под влиянием макроциклических эфиров в дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> в конце острого и хронического опыта на крысах популяции Вистар радиоиммунологическими методами.

**Результаты и их обсуждение.** Исследовали соматотропин (СТГ), тиреотропин (ТТГ), кортикотропин (АКТГ), фоллитропин (ФСГ), лютропин (ЛТ), прогестерон (ПГ), тироксин (Т4), трийодотиронин (Т3),

тестостерон (ТС), пролактин (Пл), кальцитонин II (КТ), инсулин (ИН), глюкагон, метаболиты арахидоновой кислоты – простагландины ПГФ 2 $\alpha$ , ПГЕ 1, ПГЕ 2, ПГЕ, 6 кето-ПГФ 1 $\alpha$  (простаглицлин), лейкотриены С4, В4.

Результаты опытов на самках крыс показали, что 12-краун-4, 3-циклопента-12-краун-4 снижали в плазме крови концентрацию тироксина; 16-краун-5, 18-краун-6 не изменяли данный показатель. Трийодотиронин был повышен только у групп животных под влиянием 12-краун-4; фолликулостимулирующий гормон возрастал у групп животных под воздействием 12-краун-4, гидрокси-16-краун-5, 3-циклопента-12-краун-4; лютропин и пролактин не изменялись. Адренкортикотропный гормон повышался у всех животных, кроме затравленных 18-краун-6, где отмечалось его снижение. В этой же группе наблюдалось снижение содержания тиреотропного гормона. В остальных показателях разницы с контролем не обнаруживалось (таблица).

Опыты на самках показали повышение тироксина в плазме крови у групп животных, затравленных 18-краун-6, 12-краун-4, 16-краун-5; тиреотропный гормон имел обратную направленность под влиянием 18-краун-6, 12-краун-4. Трийодотиронин снижался практически у всех животных.

Макроциклический эфир 12-краун-4 повышал в плазме пролактин, 18-краун-6 снижал лютропин, трийодотиронин, тироксин, соматотропин, пролактин, фолликулостимулирующий гормоны; концентрация тиреотропного гормона увеличивалась.

Сочетанное влияние звука и токсического вещества приводило к усилению эффекта. Изменения гормонального статуса при этом имели сходный характер по динамике и интенсивности. Так, 15-краун-5 приводил к более значительным нарушениям гормонального статуса при сочетании со звуковым воздействием на организм. Наблюдалось снижение содержания адренкортикотропного гормона, тироксина, трийодотиронина, инсулина и увеличение глюкозы в плазме крови ( $p < 0,05$ ).

Такие эфиры, как 12-краун-4, 18-краун-6 нарушали динамику Т4, Т3, тестостерона, инсулина и кальцитонина у крыс самцов. Увеличивалась концентрация трийодотиронина, тестостерона, инсулина и снижалась кальцитонина. Сходные нарушения динамики гормонального статуса обнаружены у самок.

Арахидоновая кислота является основным субстратом перекисного окисления липидов в биомембранах [4].



Влияние макроциклических эфиров на состояние гормонального статуса крыс самок в дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> (M±m)/P плазмы крови

Макроциклические эфиры	T4, моль/л	T3, моль/л	ФСГ, мiв/мл	Пролактин, мiв/мл	АКТГ, pg/ml	ЛГ, pg/ml	ТТГ, pg/ml
12-краун-4	51,87±5,61 p<0,05	9,13±0,96 p<0,05	36,75±2,65 p>0,05	2731,40±357,06 p<0,05	1047,76±218,52 p<0,05	27,75±1,70 p>0,05	10,96±2,38 p>0,05
16-краун-5	97,56±15,96 p>0,05	4,67±0,68 p>0,05	39,33±3,74 p<0,05	2559,1±258,11 p>0,05	884,69±80,3 p<0,05	24,78±2,23 p>0,05	11,55±0,81 p>0,05
3-циклопента-12-краун-4	70,82±20,02 p<0,05	6,36±0,58 p>0,05	45,24±7,89 p<0,05	2927,88±581,41 p>0,05	945,54±101,45 p<0,05	23,26±4,43 p>0,05	11,34±1,60 p>0,05
Контроль	116,82±9,70	4,52±1,9	29,79±2,56	3077,23±569,43	695,71±40,42	29,79±4,39	13,49±3,96
18-краун-6	127,24±33,89 p>0,05	5,03±1,60 p>0,05	26,91±2,98 p>0,05	3353,5±343,3 p>0,05	422,1±77,06 p<0,05	33,02±3,24 p>0,05	7,33±1,91 p<0,05

Учитывая, что метаболитами арахидоновой кислоты являются простагландины и лейкотриены, можно предположить опосредованное влияние макроциклических эфиров на метаболизм этих физиологически активных веществ. Важным звеном в двухступенчатой передаче гормональных влияний на функцию клеток являются простагландины. В основе воздействия простагландинов и гормонов лежит принцип отрицательной обратной связи. Предшественниками синтеза простагландинов считают арахидоновую и линолевую кислоты [5,6]. Экспериментально доказано влияние химических факторов на синтез простагландинов у крыс [7].

Так, испытуемые соединения оказывали существенное влияние на динамику простагландинов, простацклинов и лейкотриенов. 12-краун-4, Г-16-краун-5, 18-краун-6 повышали простагландины в крови; Г-16-краун-5, 18-краун-6 уменьшали концентрации ПГЕ 1, ПГФ 2α. Содержание простацклина 6-кето-ПГФ 1α было увеличено у всех экспериментальных животных.

Сходные изменения динамики метаболитов арахидоновой кислоты были обнаружены у самцов.

Макроциклические эфиры 12-краун-4, 15-краун-5 увеличивали в плазме крови ПГФ 2α.

### Список литературы

1. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ. М.: Прогресс, 1979:124.
2. Робу А. И. Стресс и гипоталамические гормоны. Кишинев: Штиинца, 1989:220.
3. Shilliny R. I.; Reitz R. C. A mechanism for ethanol - induced damage fo liver mitochondrial structure and function. Biochem. Biophys. acta 1980;603,2:226-277.
4. Horton E. W. Prostaglandins. Berlin, New York: Heidelberge Spinger - Verlag, 1972:197.
5. Покровский А. А. Химический состав пищевых продуктов. М.: Пищевая промышл. 1979:247.
6. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. Пер. с польс. М.: Медицина, 1982:456.
7. Samuelson B.,Dahlen S.F.,Lindgren J. Leucotriyens and lipoxins structures biosynthesis and biological effects. Science. 1987;237:1171 - 1176.

### Резюме

Показано, что макроциклические эфиры в испытываемой дозе 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> в хроническом эксперименте на пацках популяції Вістар приводили до змін функціональної діяльності системи гіпоталамус-гіпофіз-кіркова сполука надниркових залоз, активності щитоподібної залози, статевих гормонів, симпатoadреналових структур, зміни динаміки простагландинів, простацклинів і лейкотриєнів.

**Ключові слова:** макроциклические эфиры, гормоны.

### Summary

Macrocyclic aethers in the examinees dose 1/1000 DL<sub>50</sub> in chronic experimental on rats of a population Vistar resulted in change of functional activity of system a hypothalamus-hypophis-crustal substance of paranephroses, activity of a thyroid gland, sexual hormonums, sympaticoadrenal frames, change of dynamics of prostaglandinums, prostacyclunums and leucotriyens.

**Key words:** macrocyclic aethers, hormonums.



## ВЛИЯНИЕ ХИНОЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РЕЦЕПЦИЮ ГЛУТАМАТА У КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

Л.Д. ПОПОВА, С.А. СТЕЦЕНКО

Харьковский государственный медицинский университет

У крыс с высокой судорожной готовностью обнаружено повышение сродства одного из типов рецепторов к глутамату под влиянием хинолиновой кислоты. У крыс с низкой судорожной готовностью выявлены те же эффекты, за исключением гиппокампа и гипоталамуса. Предполагается, что этот тип рецепторов является NMDA-подтипом глутаматных рецепторов. На рецепторы другого типа хинолиновая кислота практически не влияла у крыс с низкой судорожной готовностью. Эффект хинолиновой кислоты на этот тип рецепторов у крыс с высокой судорожной готовностью выражен сильнее, что, возможно, связано со структурной реорганизацией рецепторов у этих животных.

**Ключевые слова:** глутамат, хинолиновая кислота, рецепторы, судорожная готовность.

В последние годы все больше внимания уделяется рецепции глутаминовой кислоты, так как усиление функции глутаматергических синапсов является важным патогенетическим элементом в развитии судорожного синдрома и гипоксических повреждений мозга [1,2]. Функциональная активность одного из подтипов глутаматных рецепторов – NMDA-рецепторов – зависит от модулирующих влияний многих эндогенных и экзогенных лигандов [3,4]. Целью данной работы было изучение влияния эндогенного конвульсанта хинолиновой кислоты (ХК) на параметры связывания глутамата у крыс с разным уровнем судорожной готовности.

### Материал и методы исследований

Работа выполнена на крысах линии Вистар, тесированных по чувствительности к аудиогенному раздражителю [5]. В качестве раздражителя использован звонок силой звука 96 дБ. Время действия звука – 120 с. Из общей популяции крыс были отобраны 2 группы: с низкой возбудимостью (отсутствие патологической реакции при действии звука в течение 120 с) – группа Н, и высокой возбудимостью (двигательное возбуждение, заканчивающееся клоническими судорогами или тоническим напряжением всей мускулатуры) – группа В. Животных брали в эксперимент через 2 недели после тестирования. Исследовали следующие структуры головного мозга: кору лимбических проекций и гиппокамп в качестве низкопороговых структур, облегчающих развитие эпилептической активности; гипоталамус, имеющий мощные двусторонние связи с лимбическими структурами и относящийся к высшим вегетативным центрам; мозжечок, относящийся к так называемой «противозипилептической» системе мозга и обладающий высоким порогом к действию эпилептогенных агентов и факторов. Синапсомы получали по методу F. Hajos [6]. Параметры связывания медиаторов изучали с помощью метода флуоресцентных зондов [7]. В качестве таких зондов использовали 3-метоксибензантрон (МБА) и 1-(фениламино)-8-сульфонафталин (АНС). Выбор этих зондов обусловлен тем, что при включении АНС и МБА в мембрану существенно увеличивается выход флуоресценции, так как большая часть флуоресценции красителя в суспензии принадлежит связанному зонду [8]. Это позволяет обойтись без процедуры разделения свободного и связанного зондов и определить параметры связывания на основании данных флуоресценции. Среда инкубации содержала 50 мМ трис-НСI буфер (рН=7,4), суспензию синапсом (20-40 мкл), зонд (5 мкМ) и медиатор (50-300 нМ). Общий объем инкубационной смеси составлял 0,5 мл. При выборе состава инкубационной среды ис-

пользовали данные [9,10]. Инкубацию проб проводили в термостате при 37°C в течение 15 мин. Затем пробы помещали на холод и измеряли флуоресценцию на спектрофлуориметре МПФ-4А фирмы «Хитачи» (для МБА длина волны возбуждения – 450 нм, длина волны люминесценции – 535 нм; для АНС – 396 и 463 нм соответственно). Константу связывания медиатора находили методом двойных обратных координат [2]. Для определения максимального количества мест связывания измеряли флуоресценции при двух различных концентрациях мембран и одинаковой концентрации медиатора [11].

Полученные результаты подвергали статистической обработке с применением критерия Стьюдента [12].

### Результаты и их обсуждение

При анализе параметров связывания глутамата у крыс группы Н обнаружено, что  $K_d$  глутамата в гипоталамусе и стволе их при использовании разных зондов практически не различается (табл.1). В остальных структурах  $K_d$  глутамата при использовании в качестве зонда АНС всегда ниже, чем при использовании МБА. Синапсомы гипоталамуса у этой группы животных обладают очень высоким сродством к глутамату. Количество рецепторов к глутамату постепенно возрастает при переходе от филогенетически древних структур к более молодым образованиям мозга. Полученные результаты согласуются с литературными данными о наибольшей плотности рецепторов к глутамату на мембранах клеток новой и древней коры, лимбической системы [3].

У крыс группы В  $K_d$  глутамата при использовании разных зондов не различается только в стволе. В остальных структурах, за исключением коры,  $K_d$  глутамата при использовании зонда АНС всегда ниже, чем при использовании МБА. Различия в константах диссоциации (зонд АНС) в зависимости от структуры в этой группе животных менее выражены, чем у животных группы Н.

При сравнении  $K_d$  глутамата у крыс групп Н и В выявлено существенное различие по этому параметру (в 4-5 раз в зависимости от используемого зонда) в гипоталамусе, различий в мозжечке (зонды МБА и АНС) и коре (зонд АНС) нет. Следует отметить, что сродство рецепторов к глутамату в гипоталамусе крыс группы В значительно ниже, чем в гипоталамусе крыс группы Н, а в гиппокампе и стволе, наоборот, выше.

Учитывая, что в некоторых структурах повышение сродства рецепторов к глутамату сопровождалось уменьшением  $V_{max}$ , для оценки вклада этой аминокисло-



Таблица 1

Параметры связывания глутамата в структурах мозга крыс с низким (Н) и высоким (В) уровнем судорожной готовности под влиянием хинолиновой кислоты

Структуры головного мозга	Параметры связывания	Контроль		Влияние хинолиновой кислоты	
		Н	В	Н	В
Зонд МБА					
Кора лимбическая	КД	0,092±0,002	0,050±0,001***	***0,064±0,005	*0,065±0,005
	V <sub>max</sub>	32,2±1,3	29,2±1,5	38,3±3,5	34,0±2,6
Гиппокамп	КД	0,129±0,004	0,067±0,002***	0,180±0,036	***0,034±0,003***
	V <sub>max</sub>	18,4±1,5	7,7±0,8**	***39,0±3,2	*5,5±0,3***
Гипоталамус	КД	0,018±0,001	0,113±0,003***	***0,09±0,003	***0,066±0,005**
	V <sub>max</sub>	18,3±1,3	11,1±0,9***	17,2±0,7	11,0±0,9***
Мозжечок	КД	0,113±0,004	0,104±0,003	***0,046±0,004	***0,055±0,005
	V <sub>max</sub>	7,4±0,3	10,1±0,7**	*9,0±0,6	10,0±0,5
Ствол	КД	0,10±0,008	0,073±0,010*	***0,044±0,004	*0,046±0,004
	V <sub>max</sub>	5,6±0,6	4,7±0,4	***1,25±0,17	5,1±0,3***
Зонд АНС					
Кора лимбическая	КД	0,079±0,002	0,074±0,003	0,063±0,006	0,063±0,004
	V <sub>max</sub>	21,1±2,5	41,1±3,3***	***36,0±2,0	35,0±3,0
Гиппокамп	КД	0,105±0,003	0,055±0,003***	0,096±0,004	***0,127±0,007**
	V <sub>max</sub>	10,1±1,0	7,8±0,8	12,0±0,6	7,7±0,5***
Гипоталамус	КД	0,019±0,001	0,077±0,003***	0,020±0,001	0,070±0,008***
	V <sub>max</sub>	9,3±0,8	14,1±1,0**	10±0,9	14±1,2*
Мозжечок	КД	0,067±0,003	0,068±0,002	0,060±0,004	***0,045±0,004*
	V <sub>max</sub>	8,4±0,8	10,1±0,9	***19,0±1,3	8,0±0,6***
Ствол	КД	0,10±0,009	0,077±0,005*	0,089±0,006	*0,056±0,005**
	V <sub>max</sub>	3,9±0,3	2,6±0,3**	3,75±0,7	*4,1±0,5

Примечания: 1. К<sub>д</sub>, мкМ; V<sub>max</sub>, нМ/мг белка.

2. \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 - достоверность различий: слева - между группами Н (контроль)-Н (влияниеХК) или В (контроль) - В (влияниеХК); справа - между группами Н и В.

ты в эпилептизацию мозга была предпринята попытка рассчитать силу действия медиатора. Как известно, сила действия медиатора зависит от количества медиатора в синаптической щели, средства рецепторов к медиатору и количества этих рецепторов. Поскольку в условиях эксперимента использовали одинаковые концентрации медиатора у обеих групп животных, примерно определение силы действия медиатора как произведения К<sub>с</sub> на V<sub>max</sub>. Так как К<sub>с</sub>=1/К<sub>д</sub>, тогда С=V<sub>max</sub>/К<sub>д</sub>, [С], мкМ/мг [13]. Оказалось (табл.2), что сила действия медиатора на рецепторы синапсом у животных группы Н в наибольшей степени выражена в гипоталамусе, животных группы В – в коре. Различия в силе действия

медиатора между группами наиболее выражены в этих структурах. В мозжечке и стволе различий в силе действия глутамата практически не наблюдается. В пределах каждой группы животных сила действия глутамата в стволе минимальная.

При изучении модулирующих эффектов ХК обнаружено (табл.1), что у животных группы Н (зонд МБА) ХК повышает средство рецепторов к глутамату в коре, мозжечке и стволе и существенно понижает его в гипоталамусе. В гиппокампе тенденция к снижению средства рецепторов к глутамату сопровождается возрастанием V<sub>max</sub>, поэтому в данной структуре сила действия медиатора под влиянием ХК статистически достоверно

Таблица 2

Сила действия глутамата, мкМ/мг, в структурах мозга крыс с низким (Н) и высоким (В) уровнем судорожной готовности под влиянием хинолиновой кислоты

Структуры головного мозга	Зонд	Контроль		Влияние хинолиновой кислоты	
		Н	В	Н	В
Кора лимбическая	МБА	349,5±10,1	575,9±29,5***	**607,9±66,0	531,2±38,4
	АНС	266,2±24,2	565,9±55,3***	***618,1±42,9	554,5±22,7
Гиппокамп	МБА	144,8±14,5	114,4±9,45	*236,8±25,8	*167,2±15,0*
	АНС	98,7±13,3	144,3±17,2	127,7±4,2	**61,6±5,9***
Гипоталамус	МБА	1016,0±79,2	98,4±7,8***	***192,0±6,2	**166,8±13,8
	АНС	486,0±36,5	186,1±16,3***	500,2±6,9	164,8±20,3***
Мозжечок	МБА	66,3±3,4	98,1±8,3**	***196,3±12,5	***186,6±16,8
	АНС	127,7±12,8	137,5±10,4	***310,4±12,3	**179,8±5,6***
Ствол	МБА	56,5±3,6	65,9±5,7	***28,0±2,17	***113,9±6,8***
	АНС	41,7±6,6	35,7±5,1	42,0±6,5	**75,7±8,9*

Примечание. См. сноску 1 под табл.1.



Таблица 1  
(В)

кислоты
В
5±0,005 )+2,6
5±0,003***
5±0,3***
5±0,005**
)+0,9***
5±0,005
)+0,5
)+0,004
)+0,3***
3±0,004
)+3,0
7±0,007**
7±0,5***
)+0,008***
4±1,2*
5±0,004*
)+0,6***
5±0,005**
)+0,5

ль)-Н (влияниеХК)

е выражены в этих различий в силе дей-  
юдается. В преде-  
действия глутамата в

эффектов ХК об-  
уппы Н (зонд МБА)  
к глутамату в коре,  
нижает его в гипо-  
снижению сродст-  
юдается возраста-  
е сила действия  
гически достоверно

Таблица 2

ким (В)

ую кислоты
В
531,2±38,4
554,5±22,7
*167,2±15,0*
**61,6±5,9***
**166,8±13,8
164,8±20,3***
**186,6±16,8
**179,8±5,6***
**113,9±6,8***
**75,7±8,9*

возрастает (табл.2). В гипоталамусе  $V_{max}$  под влиянием ХК не изменяется, поэтому сила действия медиатора в этой структуре значительно понижается. Несмотря на повышение сродства рецепторов к глутамату, в стволе также наблюдается уменьшение силы действия медиатора из-за существенного снижения  $V_{max}$ . При использовании зонда АНС не было выявлено влияния ХК на сродство рецепторов к глутамату ни в одной из исследованных структур мозга у крыс с низкой судорожной готовностью. В коре и мозжечке этих животных обнаружено возрастание  $V_{max}$ , поэтому ХК повышала силу действия глутамата в этих структурах.

У животных группы В при использовании зонда МБА хинолиновая кислота существенно (в 1,5-2,0 раза) повышала сродство рецепторов к глутамату во всех изученных структурах (табл.1), за исключением коры. При этом она практически не влияла на максимальное количество мест связывания глутамата. При использовании зонда АНС у животных группы В наблюдается тенденция, которая является статистически достоверной в мозжечке и стволе, к повышению сродства рецепторов к глутамату под влиянием ХК во всех исследо-

ванных структурах, за исключением гиппокампа. В гиппокампе сродство рецепторов к глутамату у этой группы животных снижается более чем в 2 раза. Влияние на количество рецепторов обнаружено только в стволе.

Учитывая данные [14] о том, что ХК реализует свои эффекты через NMDA-рецепторы, и полученные нами результаты, демонстрирующие ярко выраженные эффекты ХК на тип глутаматных рецепторов, изучаемых при помощи флуоресцентного зонда МБА, можно предположить, что этот тип рецепторов относится к NMDA-типу.

**Выводы**

Хинолиновая кислота проявила себя в отношении рецепторов типа NMDA (зонд МБА) в основном как модулятор аффиноидного типа. На рецепторы другого типа (зонд АНС) у животных группы Н ХК практически не оказывала никакого влияния (за исключением метактоидного эффекта на гиппокамп и мозжечок). У животных группы В влияние ХК на эти рецепторы было более выраженным, что, возможно, связано со структурной реорганизацией у них этих рецепторов.

**Список литературы**

1. Комиссаров И.В., Абрамец И.И. Модуляция эффективности межнейронных связей биорегуляторами и фармакологическими средствами. Донецк, 1994. 160с.
2. Meldrum B.S. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurobiology* 1994;44,11:514-523.
3. Челурнов С.А., Челурнова Н.Е. Нейробиологические основы эпилептогенеза развивающегося мозга. *Успехи физиол.наук* 1997;28,3:3-53.
4. Rundfeldt C., Wlaz P., Loscher W. Anticonvulsant activity of antagonists and partial agonists for the NMDA receptor associated glycine site in the kindling model of epilepsy. *Brain Res.* 1994;653,1-2:125-130.
5. Захария Е.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. К.: Здоров'я, 1974. 200с.
6. Hajos F. An improved method for the preparation of synaptosomal fraction in high purity. *Brain Res.* 1975;1993:485-489.
7. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука, 1989:274.
8. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980:320.
9. Жариков С.И., Суханов С.В., Барсуков Л.И. Связывание глутамата с глутаматными рецепторами, реконструированными в липосомах разного фосфолипидного состава. *Биол. мембраны* 1995;12,3:303-309.
10. Дамбинова С.А., Городинский А.И. Связывание <sup>3</sup>H-L-глутамата с синаптическими мембранами, выделенными из коры больших полушарий и гиппокампа крыс линии Крушинского-Молодкиной. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1982;12:58-59.
11. Григорьева Е.К., Добрецов Г.Е. Взаимодействие нохлазина и норадреналина на модельной фосфолипидной мембране. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1976;9:1084-1086.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980. 293с.
13. Сергиенко Н.Г., Кратенко Р.И. Особенности параметров связывания <sup>3</sup>H-серотонина с серотониновыми рецепторами первого типа в эпилептогенных структурах головного мозга крыс. *Пробл. криобиологии* 1997;3:42-45.
14. Vezzani A., Stasi M.A., Wu H.G. et al. Studies of the potential neurotoxic and convulsant effects of increased blood levels of quinolinic acid in rats with altered blood-brain barrier permibility. *Exp.Neurobiology.* 1989;106:90-96.

**Резюме**

У щурів з високою судомною готовністю виявлено підвищення спорідненості одного з типів рецепторів до глутамату під впливом хінолінової кислоти. У щурів з низькою судомною готовністю спостерігалися ті ж ефекти, за виключенням гіпокампа і гіпоталамуса. Припускається, що цей тип рецепторів є NMDA-підтипом глутаматних рецепторів. На рецептори іншого типу хінолінова кислота практично не впливала у щурів з низькою судомною готовністю. Ефект хінолінової кислоти на цей тип рецепторів у щурів з високою судомною готовністю більш виразний, що, можливо, пов'язано зі структурною реорганізацією рецепторів у цих тварин.

**Ключові слова:** глутамат, хінолінова кислота, рецептори, судомна готовність.

**Summary**

The influence of the quinolinic acid on the glutamate reception in rats with different seizure susceptibility has been studied. The increase of one type receptor affinity to glutamate was found in rats with high seizure susceptibility. In rats with low seizure susceptibility the obtained effects were like the above mentioned ones except hippocampus and hypothalamus. This type of receptors was suggested to be NMDA-receptors. Receptors of other type were not influenced by quinolinic acid in rats with low seizure susceptibility. Effects of quinolinic acid on this type of receptors in rats with high seizure susceptibility were more expressed. This is probably linked with the structure reorganization of receptors of these animals.

**Key words:** glutamate, quinolinic acid, receptors, seizure susceptibility.



## АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНОСТИ ФОНОВОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ РОСТРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА С ПРИМЕНЕНИЕМ КУМУЛЯТИВНОЙ ЧАСТОТЫ

В.Н. КАЗАКОВ, И.Э. КУЗНЕЦОВ, И.Г. ГЕРАСИМОВ

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Оценка стационарности фоновой импульсной активности (ФИА) нейронов является необходимой процедурой, предшествующей анализу нейронных реакций. В качестве простого метода приближенной оценки стационарности состояния нейрона использована функция кумулятивной частоты разрядов (КЧР). Представлены результаты анализа ФИА нейронов рострального гипоталамуса с применением метода КЧР. Показано, что использование функций КЧР является более чувствительным и удобным методом для анализа стационарности фоновой активности по сравнению с гистограммами средней частоты.

**Ключевые слова:** импульсная активность нейронов, метод анализа, функция кумулятивной частоты разрядов.

Определение стационарности импульсной активности (ИА) нейронов является начальным этапом анализа нейронных реакций на различные воздействия. Первоначально была предложена визуальная оценка изменений средней частоты разрядов и гистограмм межимпульсных интервалов. Если параметры импульсации изменяются в течение времени регистрации, то запись разбивается на последовательные фрагменты, внутри каждого из которых статистическая структура записи остаётся стационарной [1,2]. Проверка инвариантности структуры импульсной активности во времени проводится либо визуально, либо с помощью статистических критериев. В общем виде требование стационарности нейрональной активности состоит в том, чтобы распределение числа спаек на произвольном участке записи не зависело от выбора начала отсчета [3,4]. Визуальная оценка инвариантности сопряжена с существенными погрешностями, связанными как с субъективным характером анализа, так и с уровнем подготовленности экспериментатора [1].

Проверка условия стационарности – задача далеко не тривиальная. В качестве простого метода приближенной оценки стационарности состояния нейрона можно использовать функцию кумулятивной частоты разрядов (КЧР) [3-6]. Цель работы заключалась в апробации данного методического подхода для оценки ИА нейронов рострального гипоталамуса.

### Материал и методы исследования

Исследования проведены на беспородных кошках (2,5-3,2 кг) обоих полов под смешанным наркозом (кетамин 25 мг/кг и N<sub>2</sub>O 75 % массовой доли). Фоновая импульсная активность нейронов передних отделов гипоталамуса регистрировалась внеклеточно с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных раствором 3M NaCl. Потенциалы усиливались, преобразовывались в стандартные импульсы, отсортировывались с помощью дифференциального амплитудного дискриминатора 121WD (WPI, США) и через цифровой порт вводились в компьютер PC/AT 486 (IBM, США). Управление нейрофизиологической установкой, регистрация и анализ импульсной активности нейронов осуществлялись с помощью оригинального программного обеспечения, разработанного в лаборатории института [6,7].

Алгоритм расчета КЧР соответствовал уравнению

$$КЧР = \sum_{i=1}^n (BP_i), \quad (1)$$

где  $i$  – номер межимпульсного интервала, а  $BP$  – время разряда,

и состоял в последовательном вычислении значений межимпульсных интервалов и суммировании последующего интервала с предыдущим. Затем строилась функция

$$КЧР = f(t), \quad (2)$$

где  $t$  – время,

наклон которой в каждой точке отображает кумулятивный межимпульсный интервал.

Процесс рассматривается как стационарный, если

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\Delta t}{n_i} = const, \quad (3)$$

где  $\Delta t$  – время записи,  $n$  – номер  $i$ -го интервала [1].

### Результаты и обсуждение

Импульсная активность была проанализирована у 89 нейронов, при этом ввиду явно нестационарного характера фоновой ИА из анализа были исключены 22 клетки. Таким образом, популяция обследованных нейронов насчитывала 67 единиц.

Частота фоновой ИА обследованных нейронов рострального гипоталамуса находилась в диапазоне 0,2-30,4 имп/с (средняя частота, вычисленная для всех нейронов, составила  $6,9 \pm 6,4$  имп/с). При анализе фоновой ИА нейронов были использованы частотограммы (гистограммы средней частоты), позволявшие судить об изменении импульсации за время  $t$  и, таким образом, определять характер фоновой последовательности в активности нейрона [7,8].

Анализ гистограмм средней частоты позволил выделить три типа фоновой импульсной активности. Первый тип – непрерывная активность нерегулярного характера с равномерной средней частотой и полным отсутствием какой-либо периодичности. Частота импульсной активности нейронов этого типа составляла 5,4-9,3 имп/с (среднее значение  $7,2 \pm 3,1$  имп/с). Второй тип был представлен непрерывной периодической активностью, у которого с интервалами в 2-10 с наблюдались периодические изменения (учащение и урежение) ИА. Средняя частота таких нейронов составляла  $5,6 \pm 2,2$  имп/с. Фоновая ИА третьего типа была представлена периодически возникающим разрядом (пачкой), продолжительность которого составляла 2-3 с, и такой же или несколько большей длительностью (3-4 с) интервала между пачками.

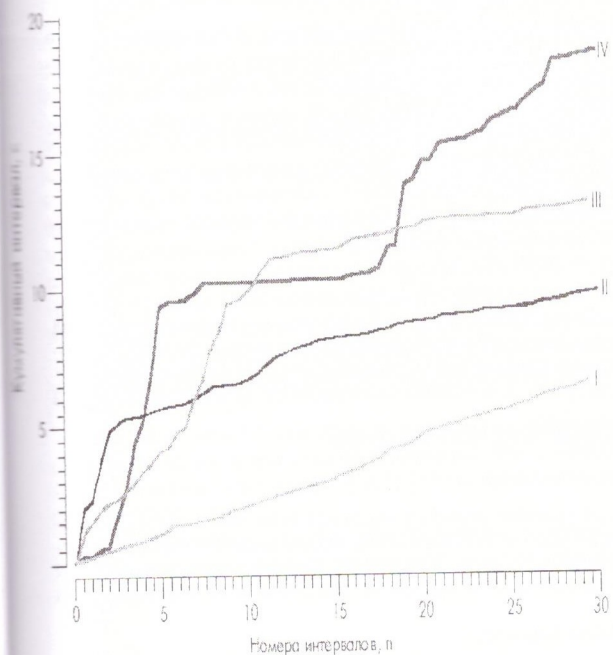
Кривые КЧР, построенные для исследованной популяции нейронов, характеризовались значительной вариабельностью. Однако в отличие от трех типов фоновой активности, определенных на основании анализа



частотограмм, было выделено четыре типа кривых КЧР (рисунок).

Тип I аппроксимируется уравнением прямой  $KЧР = at+b$ , (4)

где  $t$  — временной интервал,  $a$  и  $b$  — коэффициенты ( $r=0,60-0,80$ ;  $p<0,05$ ), и соответствовал нейронам с непрерывной активностью регулярного или нерегулярного



характера, в которой отсутствовало какое-либо группирование импульсов.

Типы кривых КЧР, характерные для нейронов рostrального гипоталамуса.

Тип II достаточно хорошо мог быть представлен кривой, соответствующей уравнению  $KЧР = c/t$ , (5)

где  $c$  — коэффициент,  $t$  — временной интервал ( $r=0,50-0,75$ ;  $p<0,05$ ).

Такие нейроны классифицировались как обладающие непрерывной периодической активностью с периодическими учащениями и урежениями. Необходимо отметить, что по сравнению с гистограммами частот кривые КЧР оказываются более чувствительными именно для выделения участков нейнограмм, на которых появляются незначительные изменения частоты разрядов.

Кривые КЧР III типа характеризовались S-образной формой. Математическая аппроксимация подобных кривых требует предметного анализа. Тем не менее характер кривой КЧР позволяет говорить о волнообразных (медленных циклических) процессах, связанных с изменениями возбудимости.

Совершенно особенные кривые КЧР, имеющие вид последовательных возрастающих ступенек, для нейронов бурстового (пачечного) типа. Уравнение, которое бы достаточно точно соответствовало подобным кривым ввиду переменного шага ритмической активности у разных нейронов, аппроксимируется полиномом  $n$ -степени. Кроме того, кривые типов II и III могут являться частными случаями кривой типа IV. Для выяснения справедливости сделанного предположения необходимо увеличить число измеряемых интервалов. Од-

нако данная версия программы компьютера не позволяет решить эту задачу.

В обследованной методом построения КЧР популяции нейронов ( $n=67$ ) частоты встречаемости различных типов фоновой активности сильно варьировали. Чаще всего встречались нейроны, демонстрировавшие кривые КЧР типа I (51 %); в 25 % случаев — типа III, в 14 % — типа IV, а наиболее редко — типа II (10 %), таблица.

Частота встречаемости четырех типов кривых КЧР

Частота	I	II	III	IV	Всего
Абсолютная	34	6	18	9	67
Относительная, %	51	10	25	14	100

Обсуждение исследований

Причиной нестационарности разрядов нейронов могут быть как внешние, так и внутренние факторы. К внутренним, обеспечивающим нестабильность мембранного потенциала и колебания возбудимости нейронов, следует отнести квантовый характер выделения медиаторов, градуальные свойства постсинаптических потенциалов и их способность к суммации [1,5,8], а также функциональные изменения, возникающие как в результате стимуляции, так и утомления или ухудшения функционального состояния клетки ввиду различных причин (например, гипоксии). Внешние факторы, оказывающие влияние на стационарность ИА нейронов, можно разделить на биологические и аппаратные. Биологические связаны с изменением положения регистрирующего микроэлектрода по отношению к источнику потенциала (отводимой клетке) вследствие незначительных смещений мозга, возникающих из-за пульсовых колебаний и дыхательных движений [6]. Изменение расстояния между мембраной клетки и микроэлектродом в условиях внеклеточного отведения имеет двойкий эффект: при удалении микроэлектрода от клетки амплитуда регистрируемых потенциалов действия снижается и нейрофизиологическая установка, настроенная на более высокие амплитудные значения, «не видит» реально возникающие импульсы; наоборот, при слишком тесном контакте с мембраной микроэлектрод вызывает разряд повреждения. К аппаратным факторам следует отнести изменение сопротивления микроэлектрода; радиочастотные наводки, распознаваемые системой регистрации как нейрональные импульсы, и т. д.

Если не рассматривать случай выявления прямой синаптической возбуждающей связи (моносинаптической активации), то, строго говоря, анализ нейронных реакций без учёта стационарности фоновой активности ставит под вопрос факт наличия реакции как таковой. В этой связи использование функций КЧР представляется относительно простым и удобным методом для анализа стационарности фоновой активности и для выделения нейронных реакций в тех случаях, когда визуальный анализ затруднён.

В заключение необходимо отметить, что только кривые КЧР I типа строго указывают на стационарность фоновой ИА нейронов ввиду выполнения условия стационарности (уравнение (3)). Для кривых КЧР II-IV типов стационарность заключается в периодичности повторения характерных импульсных последовательностей. Условие стационарности в этом случае может быть



представлено уравнением

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\Delta t}{n_i(t_s - t_f)} = const, \quad (6)$$

где  $\Delta t$  — время записи,  $n_i$  — номер периодического фрагмента в записи нейрона,  $t_s$  — время начала периодического фрагмента,  $t_f$  — время окончания периодического фрагмента.

### Список литературы

1. Мещерский Р.М. Анализ нейронной активности. М.: Наука, 1972. 222с.
2. Ellaway P.H. Cumulative sum technique and its application to the analysis of peristimulus time histograms. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978;45,2:302-304
3. Davey N.J., Ellaway P.H., Stein R.B. Statistical limits for detecting change in the cumulative sum derivative of the peristimulus time histogram. *J. Neurosci. Methods.* 1986;17,2-3:153-166.
4. Ellaway P.H. An application of cumulative sum technique (cusums) to neurophysiology. *J. Physiol. (Lond.)*. 1977;265,1:1P-2P.
5. Нейрон и межнейронная интеграция. Под ред. А.С. Батуева. Л.: Наука, 1983. 216 с.
6. Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Кузнецов И.Э., Терещенко А.В. Оценка выраженности функциональных связей между структурами головного мозга. *Физиол. журн.* 1992;38,2:3-7.
7. Kazakov V.N., Kravtsov P.Ya., Kuznetsov I.E., Tereschenko A.V. Influences from different areas of the cerebral cortex on preoptic neurons: morphological and electrophysiological data. *Neuroscience* 1992;51,4:961-972.
8. Li Z., Morris K.F., Baekkey D.M., Shannon R., Lindsey B.G. Multimodal medullary neurons and correlational linkages of the respiratory network. *J. Neurophysiol.* 1999;82,1:188-201.

### Резюме

Оцінка стаціонарності фонові імпульсної активності (ФІА) нейронів є необхідною процедурою, яка має виконуватися перед аналізом нейронних реакцій. Як нескладний метод приблизної оцінки стаціонарності стану нейрона використана функція кумулятивної частоти розрядів (КЧР). Наведено результати аналізу ФІА нейронів рostrального гіпоталамуса із застосуванням методу КЧР. Показано, що використання функцій КЧР є більш чутливим і зручним методом для аналізу стаціонарності фонові активності в порівнянні з гістограмами середньої частоти.

**Ключові слова:** імпульсна активність нейронів, метод аналізу, функція кумулятивної частоти розрядів.

### Summary

Estimation of stationarity of background firing activity (BFA) presents an essential procedure which has to be performed before registration of neuronal responses. Like a quite simple method of approximate estimation of BFA stationarity authors used the functions of cumulative frequency of discharges (CFD). Results of BFA of the rostral hypothalamus neurons CFD-analysis were presented in this work. It was shown that functions of cumulative frequency presents more sensitive and convenient method for estimation of BFA stationarity as compare with the mean firing frequency histograms.

**Key words:** background firing activity, method of analysis, functions of cumulative frequency.

## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОЧАГЕ КОЖНОЙ РАНЫ, ВЫЗВАННОЙ РАДИАЦИОННЫМ И МЕХАНИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

Т.В. ЗВЯГИНЦЕВА

Харьковский государственный медицинский университет

На моделях кожной раны и радиоиндуцированной язвы у крыс изучены состояние процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы в очаге повреждения. Показано, что развитие раневого процесса в обоих случаях сопровождается активацией перекисного окисления липидов в очаге. Развитие радиоиндуцированной язвы характеризуется значительно более выраженной степенью активации процессов перекисного окисления липидов, начинающихся в доклинической стадии и достигающих апогея ко времени формирования язвы. Одним из механизмов усиления перекисного окисления липидов может быть обнаруженное быстрое расходование антиоксидантных резервов.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, очаг повреждения, расходование антиоксидантных резервов.

К настоящему времени обоснована концепция медиаторной функции продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при воспалении, аллергии, стрессе и др. [1], что позволяет рассматривать их в качестве медиаторов патологии. Известна значительная активация процессов ПОЛ в очаге воспаления [2]. Показано увеличение активности миелопероксидазы, участвующей в образовании свободных радикалов кислорода, перекиси водорода, галоидов в очаге воспаления асептической раны в ранние сроки после повреждения [3]. Активация ПОЛ, будучи одним из важнейших механизмов в реализации бактерицидного эффекта, способна в определенных условиях стать патогенным фактором для собственных тканей [4,5]. С этих позиций исследование ПОЛ в очаге раны, осложненной вторичным за-

живлением, представляется весьма важным. Особенно это касается лучевых язв. Хотя первые сведения о радиотоксинах, идентифицированных впоследствии как продукты ПОЛ, получены на моделях лучевой болезни [6,7], вклад процессов ПОЛ в развитие местных лучевых реакций и повреждений не изучен.

Известно, что процессы, протекающие в прилегающей к зоне повреждения области, иногда называемой зоной внераневого вставочного роста или околораневого [8], активно влияют на заживление раны в целом. Поэтому при изучении ПОЛ в очаге необходимо исследовать также участки кожи, не попавшие в зону облучения или механического повреждения, но непосредственно к ней прилегающие.



Степень развертывания процессов ПОЛ зависит от резервов антиоксидантной (АО) системы, отсюда учет активности последней является обязательным условием оценки состояния ПОЛ.

Целью настоящего исследования было изучение состояния ПОЛ и активности ферментов АО-системы в очаге на двух моделях кожной раны, вызванной радиационным и механическим воздействием.

**Методика исследования.** Опыты проведены на 150 крысах самках популяции Вистар массой 180-220 г. У животных одной группы моделировали кожную рану путем удаления участка кожи площадью 400 мм<sup>2</sup> [9,10]. Животных другой группы подвергали однократному локальному рентгеновскому облучению в дозе 80 г. Ранее [11] было установлено, что эта доза вызывает развитие язвы. На 1-е, 7-е, 15-е и 30-е сутки после действия повреждающего агента животных декапитировали. Для характеристики состояния процессов ПОЛ в экстрактах из кожи зоны повреждения и прилегающей к ней неповрежденной кожи [12] определяли содержание первичных – диеновые конъюгаты (ДК), и вторичных – малоновый диальдегид (МДА), продуктов пероксидации [13,14].

Состояние АО-системы оценивали по активности в экстрактах из кожи соответствующих зон ключевых АО-ферментов – каталазы (КАТ) [15] и супероксиддисмутазы (СОД) [16].

Полученные данные обрабатывали с помощью метода вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** У крыс, подвергнутых локальному облучению, (1-я группа), на 1-е–2-е сутки на месте облучения была заметна ранняя эритематозная реакция. Гиперемия постепенно уменьшалась и исчезала. Следующие 7-10 суток составлял латентный период. Начиная с 14-х–15-х суток наблюдалась основная эритематозная реакция в виде сухой и влажной десквамации. К 28-м–30-м суткам развивался некроз, появлялись язвы. Динамика развития радиоиндуцированной язвы в основном соответствовала описанной в [17]. Рана, воспроизведенная иссечением участка кожи, заживала вторичным натяжением с образованием грануляционной ткани, что соответствует данным [3]. Планиметрическими исследованиями выявлено закономерное уменьшение площади раневого дефекта. Последний значительно уменьшался между 7-ми и 14-ми сутками, что соответствует нашим предыдущим данным по моделированию кожной раны [9,10]. После 16-х–20-х суток у всех крыс раневой дефект отсутствовал, края раны соединялись.

Развитие раны, вызванной лучевым воздействием, сопровождалось выраженной активацией процессов ПОЛ в очаге (рис.1). При этом содержание ДК и МДА в зоне повреждения значительно превышало их содержание в контроле (кожа интактных крыс) и в коже крыс, подвергнутых механическому воздействию, в названные сроки (рис.1,а и б). Исключение составляли 1-е сутки, когда содержание ДК и МДА после механического повреждения оказывалось выше, чем в контроле (185 и 128 %) и после лучевого воздействия. На 7-е сутки содержание ДК все еще превышало имеющееся в

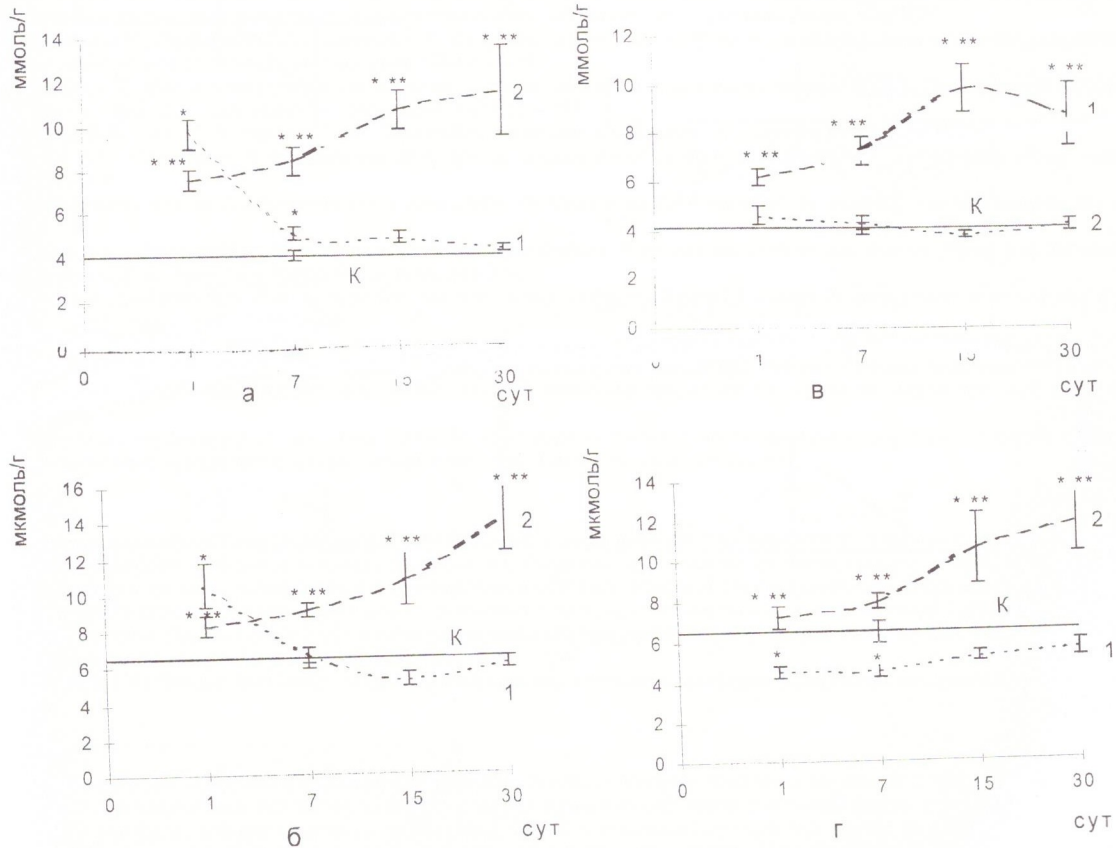


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов (а) и малонового диальдегида (б) в зоне повреждения, диеновых конъюгатов (в) и малонового диальдегида (г) в прилегающей зоне в процессе развития кожной раны (1) и радиоиндуцированной язвы (2) у крыс: К - контроль (интактные крысы): \* p < 0,05 - 0,001 в сравнении с контролем, \*\* p < 0,05 - 0,001 между группами 1 и 2.



контроле (125 %), но достоверно не отличалось от показателя другой опытной группы. Максимального уровня показатели ПОЛ достигали на 30-е сутки после облучения, ко времени формирования язвы, когда содержание ДК составляло 281 %, МДА – 216 % по отношению к контролю.

В зоне, не попавшей в поле облучения, но непосредственно к ней прилегающей, также наблюдалась активация процессов ПОЛ, которая достигала максимума для ДК на 15-е сутки, для МДА на 30-е, составляя соответственно 238 и 181 % по отношению к контролю [рис. 1, в и г]. На протяжении всего времени исследования содержание ДК и МДА в этой зоне оставалось выше, чем у крыс, находящихся под влиянием механического повреждения. У последних содержание ДК не отличалось от такового в контроле на протяжении всего времени исследования, а содержание МДА было ниже на протяжении 7 суток, составляя 70 %.

Активность КАТ в коже зоны облучения была ниже, чем в контроле и в коже зоны, подвергнутой механическому воздействию, на протяжении всего времени исследования (рис. 2, а). Наименьшая активность КАТ зарегистрирована на 30-е сутки – 34 % по отношению к контролю. Иная картина наблюдалась у крыс после нанесения механической раны. Активность фермента возрастала на 7-е и 15-е сутки (132 и 143 % соответственно по отношению к контролю). Отмечалось также угнетение активности КАТ на 1-е, 15-е и особенно 30-е сутки (69, 61 и 51 % соответственно), (рис. 2, б). В то же

время активность КАТ в этой опытной группе не отличалась от таковой в контроле.

Активность СОД в зоне облучения резко увеличивалась на 7-е сутки и не менее резко падала к 15-м суткам, оставаясь на низком уровне до конца исследования (рис. 2, в). В зоне механического повреждения она достоверно не изменялась на протяжении всего времени заживления. В прилегающей зоне повторялась динамика активности СОД в обеих опытных группах (рис. 2, г).

Таким образом, развитие раневого процесса, вызванного радиационным и механическим воздействием, сопровождается активацией процессов ПОЛ в очаге повреждения. Однако при действии механического фактора возрастание содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ носит кратковременный характер, наблюдается на протяжении воспалительной фазы; при радиационном воздействии отмечается прогрессирующая активация ПОЛ, начинающаяся в доклинической стадии и достигающая апогея ко времени формирования язвы. Обнаруженное в первые сутки после нанесения раны резкое увеличение первичных и вторичных продуктов ПОЛ, по-видимому, является следствием «респираторного взрыва», наблюдаемого в процессе фагоцитоза, и представляет защитную реакцию [18]. Лавинообразное нарастание продуктов ПОЛ при радиационном воздействии, возможно, указывает на переход реакции из защитной в повреждающую, а сами продукты выступают в качестве катализаторов процес-

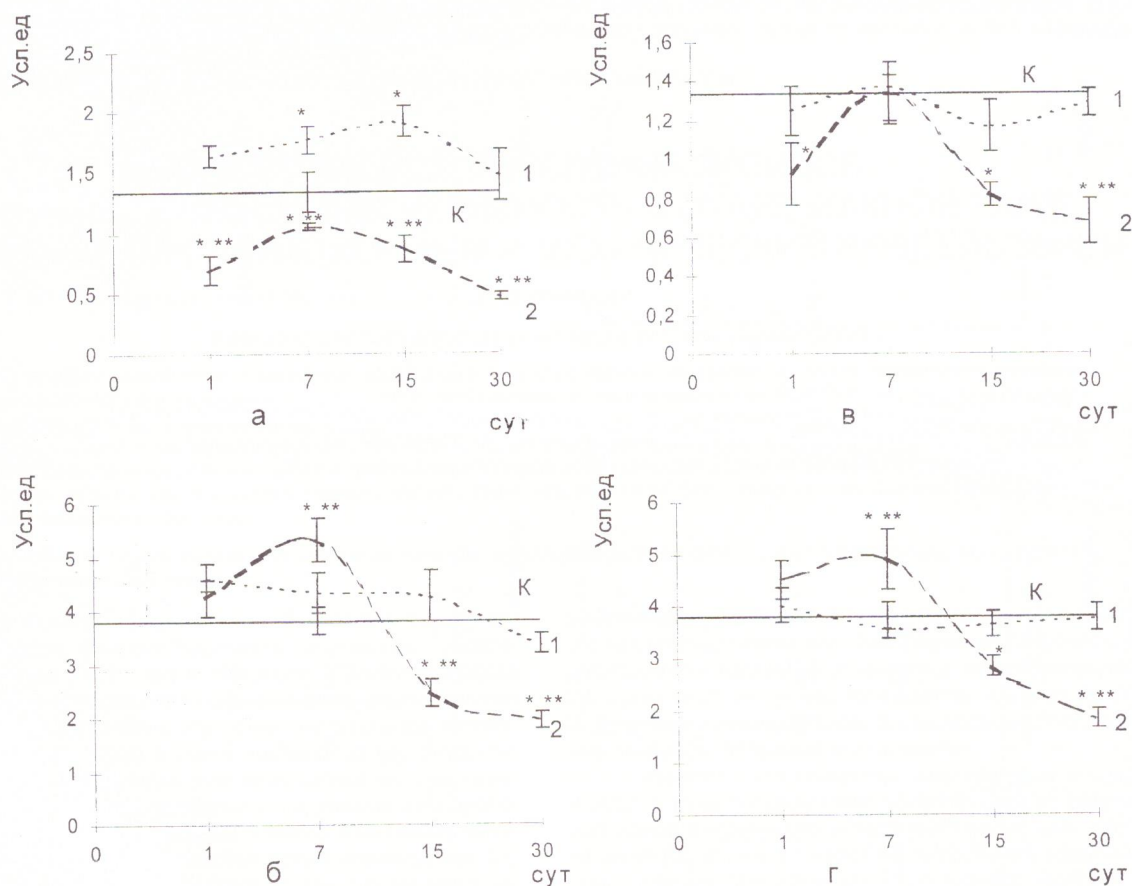


Рис. 2. Активность каталазы (а) и супероксиддисмутазы (б) в зоне повреждения, каталазы (в) и супероксиддисмутазы (г) в прилегающей зоне в процессе развития кожной раны (1) и радиоиндуцированной язвы (2) у крыс. Обозначения те же, что и на рис. 1.



са, обеспечивающих его самоускоряющий характер [19,20]. В определенной степени это подтверждают изменения ПОЛ в зоне, прилегающей к поврежденной. При действии механического фактора количество первичных продуктов (ПОЛ, ДК) не изменяется, а вторичных (МДА) оказывается даже ниже, чем в контроле. В то же время при радиационном воздействии имеет место интенсивная и длительная (хотя и менее выраженная, чем в зоне повреждения) активация ПОЛ. Эти данные согласуются с полученными нами ранее и другими авторами данными по активации гидролаз в очаге радиационного повреждения [21,16,22].

Известно, что показателем степени усиления ПОЛ служит не только увеличение содержания продуктов ПОЛ, но и скорость падения АО-ресурсов [1]. При радиационном воздействии активность КАТ оказывается сниженной на протяжении всего времени наблюдений,

в то время как при механическом воздействии активность фермента нарастает. Видимо, это и есть один из механизмов, позволяющих контролировать и ограничивать ПОЛ на уровне защитной реакции при кожной ране. Первоначальное резкое усиление активности СОД в облученной и прилежащей необлученной коже и столь же стремительное падение активности фермента подтверждают предположение о быстром расходовании АО-резервов. Полученные результаты согласуются с мнением, согласно которому скорость расходования АО-резервов является наиболее важным показателем функционирования АО-системы [1]. Не исключено, однако, что в области облучения нарушаются другие механизмы утилизации и инактивации перекисных продуктов, что также способствует чрезмерному накоплению метаболитов ПОЛ в очаге.

**Список литературы**

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный потенциал в норме и патологии. Под общ. ред. Ю.А. Зозули. К.: Наукова думка, 1997. 420 с.
2. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
3. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.
4. Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. М.: Медицина, 1986. 235 с.
5. Byung P.Y. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol. Reviews* 1994;74,1:139-162.
6. Кудряшов Ю.Б. Лучевое поражение «критических» систем. Лучевое поражение. М.: Изд-во МГУ, 1987:3-72.
7. Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксины. М.: Наука, 1983. 174 с.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. (Функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 312 с.
9. Ліщиць Р.У., Звягінцева Т.В. Міжклітинні взаємодії у процесі загоювання експериментальної шкірної рани. *Фізіол. журн.* 1997;43,1-2:78-82.
10. Липшиц Р.У., Цераидис Г.С., Звягінцева Т.В. Реакция тучных клеток поврежденной кожи при экспериментальной ране. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1984;1:23-30.
11. Звягінцева Т.В. Моделювання місцевих променевих ушкоджень шкіри. *Фізіол. журн.* 1998;44,5-6:106-112.
12. Никитченко Ю.В. Перекисное окисление липидов и особенности ишемического повреждения миокарда крыс разного возраста. *Биохимия и физиология возрастного развития организма: Сб. научн. тр. К.: Наукова думка, 1992:287.*
13. Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой. *Лаб. дело* 1988;8:14-16.
14. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. *Современные методы в биохимии.* Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977:62 – 70.
15. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И. М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наукова думка, 1991:60-127.
16. Костюк В.А., Пожанович А.И., Ковалева Ж.В. Метод определения супероксиддисмутазы в эритроцитах. *Вопр. мед. химии* 1990;2:80-91.
17. Биологические основы ограничения доз в коже: Публ. 59 Международной комиссии по радиологической защите. М.: Радэкон, 1996. 176 с.
18. Torrielly M.V., Dianzani M.U. Free radicals in inflammatory disease. *Free radicals in Molecular Biology, Aging and Disease.* Ed. by D.Armstrong et al. New York: Raven Press 1984: 355-379.
19. Harlan J.M., Callahan R.S. Role of hydrogen peroxide in the neutrophil mediated release of prostacyclin from cultured endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1984;74:442-448.
20. Maestro R. F. del, Thaw H.H., Bjord J. et al. Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta physiol. Scand.* 1980;492:43-57.
21. Звягінцева Т.В., Звягінцева М.В. Коррекция биоэнергетических процессов при местных лучевых повреждениях кожи в эксперименте и клинике. Нейрогуморальные механизмы патологических процессов: Сб. научн. тр. Харьк. гос. мед. ун-та. Харьков, 1996:89-91.
22. Shasby D.M., Bentuysen K.M. von, Tate R.M. et al. Granulocytes mediated acute edematous lung injury in rabbits perfused with phorbol myristate acetate: role of oxygen radical. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1982;125:443-447.

**Резюме**

На моделях шкірної рани та радіоіндукованої виразки у щурів вивчено стан перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в осередку ушкодження. Показано, що розвиток ранового процесу в обох випадках супроводжується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів в осередку. Розвиток радіоіндукованої виразки характеризується значно більшим ступенем активації процесів перекисного окиснення ліпідів, що починаються в доклінічній стадії і досягають апогею на час формування виразки. Одним з механізмів посилення перекисного окиснення ліпідів у процесі розвитку ран, спричинених радіацією, може бути швидке використання антиоксидантних ресурсів.

**Ключові слова:** перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна активність, осередок ушкоджень, використання антиоксидантних ресурсів.

**Summary**

The state of lipid peroxidation and antioxidant activity in the focus has been studied on the models of skin wound and radioinduced ulcer in rats. It has been shown that the development of wound process in both cases is accompanied by activation of processes of lipid peroxidation in the focus. The development of radioinduced ulcer is characterized by more high degree of activation of lipid peroxidation beginning from the latent period and achieving its highest rate in the forming ulcer period. The activation of lipid peroxidation in the focus of skin wound induced by local irradiation may be explained by fast exhaustion of antioxidant enzyme activity.

**Key words:** lipid peroxidation, antioxidant activity, focus of skin, exhaustion of antioxidant activity.



## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Н.Е. ШЕВЕЛЕВА

Национальная фармацевтическая академия Украины, г. Харьков

Изложены критерии микробиологической оценки препаратов с антимикробным действием. Для ориентированной оценки биологического эффекта новых соединений разного фармакологического действия предлагается ввести в первичную схему микробиологические опыты *in vitro*. Оптимизация скрининга связана с использованием критериев максимальной скорости, методической простоты и хорошего отображения.

**Ключевые слова:** антимикробные препараты, микробиологические опыты *in vitro*, оптимизация скрининга.

Несмотря на существующий ныне широкий спектр средств противoinфекционной терапии, очевидно на настоящая потребность медицины в новых антимикробных препаратах. Это обусловлено рядом весомых причин, среди которых важное место занимает широкое распространение штаммов микроорганизмов, полирезистентных к наиболее часто используемым в лечебной практике антибиотикам. Являясь в большинстве случаев препаратами выбора по специфическому действию, антибиотики в силу своего природного происхождения чаще других химиопрепаратов способствуют возникновению и диссеминации устойчивых форм возбудителей. Таким образом, снижается эффективность противомикробного лечения, и в связи с нечувствительностью клинических штаммов к антибиотикам возникает необходимость повышения лекарственных доз, что создает дополнительные трудности и осложнения.

Распространенным направлением совершенствования химиотерапии является модификация уже используемых в медицинской практике антибиотиков с целью возврата и повышения их природной активности в отношении клинических штаммов возбудителей.

Не углубляясь в тонкие механизмы формирования лекарственной резистентности микроорганизмов, необходимо отметить, что она базируется на хромосомных мутациях или генетических изменениях плазмидного характера. И в том, и в другом случае речь идет о субклеточных молекулярных структурах ДНК, что позволяет предложить в качестве одного из возможных способов борьбы с этим явлением использование в виде добавок к антибиотикам химических ДНК-тропных соединений. Исследование ДНК-тропных веществ как элиминаторов плазмидной устойчивости продемонстрировало большие потенциальные возможности в этом плане некоторых производных акридина. Изучение таких возможностей проводится рядом зарубежных и отечественных специалистов [1].

К сожалению, использование многих из них в медицинской практике затруднено из-за токсичности или недостаточной степени изученности. Экспериментально доказана способность акрихина, акрифлавина и некоторых производных акридина предупреждать и уменьшать антибиотикоустойчивость к антибиотикам: ампициллину, метициллину, цефалотину, неомицину, рифампицину, оксациллину и стрептомицину [2].

Авторы [3], изучая антимуутагенную активность более двухсот химических соединений, проанализировали значение алкильной боковой цепи, влияющей на локализацию аминогруппы в акридиновом ядре, а также введения различных радикалов в хинолиновое ядро. Наиболее активными антимуутагенами оказались:

3,6-аминоакридин, бромистый этидий и некоторые бензакридины.

Необходимо отметить перспективность и целесообразность поиска таких биологически активных соединений, которые в микродозах на субстатической основе могли бы ингибировать жизненно важные функции микробной клетки и потенцировать тем самым бактерицидное действие уже применяемых антимикробных препаратов, при этом нанося минимальный ущерб организму в целом.

Синтетические противомикробные препараты, являющиеся ксенобиотиками, в большинстве своем лишены негативных свойств антибиотических субстанций и в силу этого могут выступать как серьезные конкуренты современных антибиотиков. Но таких групп препаратов не так много, чтобы составить полный арсенал эффективных лекарственных средств антимикробной терапии. Одним из очевидных, хорошо проглядываемых путей решения этой проблемы является синтез новых химических соединений и проводимый среди них антимикробный скрининг. От синтезированного соединения с биологической активностью до внедренного в практику препарата – «тернистый» путь, как минимум, в несколько лет. В указанный период не включено время поиска того нетоксичного химического соединения специфического действия, которое могло бы лечь в основу нового антимикробного препарата, при использовании традиционных методов на это могут уйти десятки лет работы.

Насущным вопросом является организация направленного синтеза, основанного на математическом прогнозировании. К сожалению, несмотря на собранный обширный отечественный и зарубежный банк данных веществ по связям «структура – активность», до сих пор отсутствуют адекватные математические модели биологически активных структур. Существующие методические подходы к этому вопросу заключаются пока лишь в относительном прогнозировании фармакологического спектра активности уже синтезированных соединений [4,5], а сам процесс синтеза не имеет строгого математического обоснования. Очевидно, математическое моделирование биологически активных веществ составляет перспективу «синтетического направления» в создании новых лекарственных средств [6]. В настоящее время одним из реальных шагов по пути совершенствования скринингового этапа является строгая оптимизация всех известных способов отбора с использованием критериев максимальной скорости, методической простоты и хорошей воспроизводимости.

Экспериментальное исследование нового химического вещества с предполагаемыми антимикробными свойствами проводится в двух направлениях: этио-



тропного действия на тестовые микроорганизмы и фармакологического – на те или иные виды лабораторных животных. При этом хочется обратить внимание на тот факт, что, несмотря на ультраструктурные различия между бактериями, обычно используемыми для первичного скрининга, и клетками тканей макроорганизмов, именно микроорганизмы являются первичной, очень чувствительной и удобной мишенью приложения синтезированного биологически активного соединения в силу относительно простого клеточного устройства и скорости размножения, с одной стороны, и универсальности биологических процессов, с другой. И что, конечно, немаловажно, это сравнительно дешевый тест-объект, позволяющий уловить биологическую активность вещества.

Многолетние скрининговые исследования соединений синтетического и природного происхождения показали для разных групп веществ корреляционные связи между антимикробными и другими видами биологической активности: антигистаминной, анальгезирующей, противовоочечной, ранозаживляющей, иммуностропной и др. Это подтверждают и опубликованные в последние годы данные [7,8]. Сказанное позволяет предложить для ориентировочной оценки биологического эффекта новых веществ разной фармакологической направленности включение в первоначальную схему изучения микробиологические опыты *in vitro*.

Исследование *in vitro* предполагает обоснованный выбор оптимальной методики, сочетающей максимальную информативность с удобством исполнения, и набора тест-культур микроорганизмов, представляющих различные в систематическом отношении группы.

Если речь идет о первичном отборе веществ с неизвестной активностью, то общепринятые методы (серийных разведений, диффузии в агар) могут быть применены с минимальным набором тест-культур – референс-штаммов условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов: золотистого стафилококка кокки, кишечной палочки и дрожжеподобного гриба *Candida albicans*.

Выбор метода отбора биологически активного вещества во многом определяется предварительной физико-химической характеристикой полученного вещества и такими свойствами, как растворимость, диффузионная способность и др. В этом ряду физико-химических свойств интересным представляется связь между флюоресцентными и антимикробными свойствами, изученная в ряду 42 акридиновых производных – замещенных 7-нитро- и 7-диэтилсульфамоилтиоакридина. Увеличение степени флюоресценции в этой группе веществ находилось в пропорциональной обратной зависимости от выраженности их антимикробной активности, сходя на нет при показателях МПК (минимальной подавляющей концентрации), равных 3,9 – 7,8 мкг/мл в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки. Легко фиксируемые флюоресцирующие свойства таких производных могли бы служить предварительным отборочным тестом для веществ с направленной антимикробной активностью.

Выявленная антибактериальная и противогрибковая активность является основанием для углубленного исследования антимикробного действия в отношении расширенного спектра музейных и клинических штаммов энтеробактерий, гноеродных кокков, грамположительных палочек, возбудителей поверхностных и глубоких микозов. Так как общее цитотоксическое действие вещества может манифестироваться шириной спектра

проявленного антимикробного эффекта, на этом этапе представляется целесообразным параллельное подключение фармакологических тестов на токсичность.

Некоторые методические особенности существуют при изучении антифунгального действия соединений. В отличие от бактерий, патогенные грибы, находясь в тех или иных морфологических формах (мицелий и его видоизменения, разные типы спор в культуральной и тканевой формах), обладают различной чувствительностью к химическим веществам. В связи с этим следует отметить, что необходимо одновременное изучение активности новых противогрибковых веществ в отношении грибов, находящихся в различных фазах и стадиях развития. Как правило, в культуре патогенные грибы растут медленно, от 2-3 суток до 1-2 недель. Кроме того, при стандартизации грибковых культур используют, за неимением других, бактериальные стандарты мутности. Суспензии клеток дрожжевых и дрожжеподобных грибов доводят до густоты 500 млн. м.т./мл, учитывая, что истинное их количество при этом будет в 40-50 раз меньше. Что касается приготовления взвесей из мицелиальных грибов (дерматофитов, плесневых, фиалофор), то подсчет количества клеточных элементов проводят в камерах Горяева, причем густота взвесей из мучнистых культур должна соответствовать 500-600 млн. клеточных элементов/мл изотонического раствора, а из культур кожистого и пушистого типа – 2-3 млрд. клеточных элементов/мл, так как показано, что количество элементов, способных к прорастанию и развитию, у кожистых и пушистых культур в сотни раз меньше, чем у культур, богатых спорами. Необходимо также отметить, что длительное сохранение патогенных грибов в культуре приводит к плеоморфизму, появлению стерильного мицелия, что совпадает с изменением чувствительности к химическим соединениям и неизбежно сказывается на результатах противогрибкового скрининга. Нивелирование этих методических недостатков проводится путем периодических пассажей возбудителей через организм восприимчивых лабораторных животных с возвратом естественной патогенности, а также при культивировании на специальных средах с экстрактами из органов человека и средах с волосами и чешуйками кожи.

Интересным в плане антимикробного скринингового отбора среди новых синтетических соединений представляется тот факт, что при отсутствии выраженных противомикробных свойств они могут быть перспективными микродобавками к существующим химиопрепаратам, увеличивая микробную чувствительность к ним. Разработанная нами методика, базирующаяся на методе бумажных дисков, позволяет быстро оценить такие потенциальные возможности соединений в отношении всех широко применяемых антибиотиков. Примером таких исследований могут служить результаты изучения 115 производных акридина и карбоновых кислот, среди которых такого рода активность выявлена от 10 до 25 % в зависимости от вида бактериальных тест-культур. Довольно большой процент соединений с подобной активностью дает возможность по фармакологическим и токсикологическим свойствам выбрать более перспективные по этому показателю вещества.

Таким образом, заявленной нами целью антимикробного скрининга является отбор довольно широкого спектра новых химических соединений с антимикробной активностью и большим диапазоном токсичности, так как перспективными в плане создания новых форм антимикробных средств могут быть не только



соединения, нетоксичные в химиотерапевтических дозах, но и вещества, способные в микроколичествах существенно нарушать микробные процессы антибиоти-

корезистентности, тем самым возвращая эффективность антибиотиков.

### Список литературы

1. Шульга И. С., Гончаренко Ю. Л., Исаев С. Г. и др. Пути поиска биологически активных веществ среди ароматических карбоновых кислот и акридина. Фармац. журн. 1991;4:76-78.
2. Терешин И.М. Преодоление устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний. Л.-М., 1977:184.
3. Bach M. K., Johnson H. G. Some studies on the antimutagenic action of polyamines. Progr. Molec. Subcell., Biol. Berlin, 1971;2:329-338.
4. Розенблит А.Б., Голендер В. Е., Сухова Н.А. Компьютерное прогнозирование и исследование биологических свойств нитрофурилвинил/полиенил/ холинов. Хим.-фарм.журн. 1991;5:55-58.
5. Дралкин А.В., Самура И. Б. Сравнительный анализ данных компьютерного прогнозирования и экспериментальных результатов изучения биологической активности производных арилкарбоновых кислот и пятичленных гетероциклов. Лекарства – человеку : Междун. сб. науч.тр. Харьков, 1996;1:66 – 69.
6. Волянський А. Ю. Кібернетичні аспекти цілеспрямованого пошуку нових антимікробних засобів. Клінічна фармація 1997;1,1:79-85.
7. Філімонова Н.І., Аль Кусур Башар, Дикий І.Л. Біосумісність протизапальних препаратів і антибіотиків в антимікробній дії. Лекарства – человеку : Межд. сб. науч. тр. Харьков, 1996;2:32-34.
8. Філімонова Н.І., Аль Кусур Башар, Дикий І.Л. Нестероїдні протизапальні препарати як антимікробний лікарський засіб. Там же, 326.

### Резюме

Викладені критерії мікробіологічної оцінки препаратів з антимікробною дією. Для орієнтовної оцінки біологічного ефекту нових сполук різної фармакологічної дії пропонується ввести до первинної схеми вивчення мікробіологічні дослідження *in vitro*. Оптимізація скринінгу пов'язана з застосуванням критеріїв максимальної швидкості, методичної простоти та доброго відтворення.

**Ключові слова:** антимікробні препарати, мікробіологічні дослідження *in vitro*, оптимізація скринінгу.

### Summary

The criteria for microbiological evaluation of drugs with anti-germ activity are presented. In order to approximately evaluate the biological effect of new substances with different pharmacological properties, it is suggested to include microbiological experiments *in vitro* into the initial research scheme, using the criteria of maximum speed, methodological simplicity and good reproducibility.

**Key words:** anti-germ preparations, microbiological experiments *in vitro*, option of screening.

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИЛЕН- И ПОЛИПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА ТЕЧЕНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ

Л.Г.Диголь

Харьковский государственный медицинский университет

На модели поперечного перелома бедренной кости крыс, инфицированного *S.aureus*, изучено влияние полиэтилен- и полипропиленоксидов на течение репаративных процессов. Морфологические и морфометрические исследования свидетельствуют, что местное введение ПЭО-400 ускоряло локализацию полей некроза и образование костной ткани в составе регенерата. При введении ППО-700 наблюдалось обратное развитие новообразованной костной ткани, что нарушало формирование костной мозоли.

**Ключевые слова:** репаративные процессы, инфекция, полиэтиленгликоли.

Одним из факторов, оказывающих существенное влияние на течение восстановительных процессов при переломах кости, является инфицирование [1]. Воспалительный процесс, развивающийся в кости и прилежащих тканях, обуславливает дефицит остеогенноактивных клеточных форм, что может привести к возникновению патологических состояний, проявляющихся замедленной консолидацией, несросшимися переломами и ложными суставами [2,3]. Своевременная коррекция таких состояний основывается на изучении биологических закономерностей репаративного остеогенеза и требует разработки методов и средств, стимулирующих восстановительные процессы в условиях инфицирования. Имеющиеся в литературе данные об антибактериальной и осмотической активности полиэтиленгликолей определяют перспективность их использования в травматологии [4]. Вместе с тем, в ряде

исследований была показана способность полиэтиленоксидов нарушать процессы пролиферации клеток и их дифференцировки [5,6], что делает актуальным дальнейшее изучение свойств веществ этого класса.

Целью настоящей работы явилось изучение в эксперименте влияния полиэтилен- и полипропиленоксидов на течение восстановительных процессов после перелома бедренной кости, осложненного инфекцией.

**Объект и методы исследования.** Эксперименты проведены на 144 белых крысах популяции Вистар, самцах массой 230-240 г, которые были разделены на две группы: контрольную и опытную. В опытной группе проводили две серии экспериментов: 1 серия (48) – с полиэтиленоксидом м.м. 400 (ПЭО-400), 2 серия (48) – с триглицидовым эфиром полипропиленоксида м.м. 700 (ППО-700). Подготовка животных к опыту, его



моделирование и проведение, гистологическая обработка препаратов, а также особенности морфометрического исследования описаны ранее [7]. Для инфицирования раны в область перелома вносили 0,1 мл взвеси штамма *S. aureus* 209, содержащей в 1 мл  $10^8$  микробных тел [8].

**Результаты исследования.** Результаты гистоморфологических исследований свидетельствуют о том, что после перелома кости в зоне повреждения развивалась сочетанная картина механического разрушения, некробиотических и некротических изменений травмированных тканей и гемодинамических изменений. В результате инфицирования раны *S. aureus* комплекс локальных нарушений, обусловленных повреждением кости и травматизацией костного мозга при введении штифта, усугублялся. Развитие в ране патогенной микрофлоры способствовало образованию некротически измененных тканей, которые, в свою очередь, являясь субстратом для бактерий, благоприятствовали развитию гнойной инфекции, распространяющейся по штифту с поражением значительных участков костного мозга. Гнойно-воспалительный процесс определялся и в параоссальных тканях, где выявлялись тромбированные микрососуды, участки некроза, выраженная диффузная инфильтрация, представленная в основном нейтрофилами и мононуклеарами.

На ранних сроках наблюдений (3-и – 7-е сутки) площадь некроза в обеих сериях опытной группы достоверно ниже, чем в контроле (таблица). В последующие две недели характер течения некротических процессов изменялся. Если в серии с воздействием ПЭО-400 к 14-м суткам происходила локализация некроза, а к 21-м площадь его уменьшалась в результате замещения грануляционной тканью, то местное введение ППО-700 приводило к прогрессивному увеличению полей некроза, особенно в параоссальных тканях, на протяжении всего эксперимента.

Несмотря на наличие гнойно-воспалительных явлений в костной ране и окружающих её тканях, параллельно наблюдалось развитие процесса репаративного восстановления кости. В серии с воздействием ПЭО-400 пролиферация остеогеннопотентных клеток

периоста и интенсивное отложение остеоида на первой неделе после травмы приводили к формированию на обоих фрагментах сети костных трабекул, равномерно распространяющейся в сторону перелома. Достигнув зоны повреждения, костная ткань формировалась к периферии от инкапсулированных очагов некроза. К 21-м суткам происходило максимальное сближение новообразованных костных структур обоих фрагментов. В пределах этого участка возникал сложный тканевый комплекс, состоящий из системы костных трабекул, хрящевого вещества и тонкой волокнистой прослойки, содержащей большое количество фибробластов и микрососудов. Значительная часть кортикальной пластинки в процессе резорбции исчезала, полости рассасывания и межфрагментарное пространство заполнялись сетчато-волокнистой тканью (рис.1).



Рис. 1. Резорбция кортикальной пластинки с участками новообразованной костной ткани (21-е сутки после перелома, воздействие ПЭО-400). Окраска гематоксилином и эозином. х 24,5.

Восстановительные процессы, протекающие на фоне воздействия ППО-700, характеризовались менее выраженной периостальной реакцией на повреждение по сравнению с контролем. На 3-и сутки остеогенный компонент регенерата был представлен клеточным пролифератом, в котором лишь на отдельных участках обна-

Динамика репаративных процессов после перелома, осложненного инфекцией (M±m, мм<sup>2</sup> площади гистотопограммы)

Серия	Срок, сутки	Компоненты				
		фрагменты кости	фиброгенный	остеогенный	хондрогенный	некроз
Контроль	3-и	876 ±22,3	878 ±18,9	232 ±10,5	-	844 ±12,1
	7-е	722 ±16,1..	754 ±16,2..	427 ± 9,7..	69 ±4,6	987 ±10,4..
	14-е	612 ±15,6..	681 ±18,2..	629 ±12,0..	176 ±7,5..	1084 ±13,8..
	21-е	515 ±15,2..	524 ±15,4..	1031 ±13,7..	278 ±8,1..	1125 ± 9,2
ПЭО-400	3-и	879 ±22,7	1250 ±24,0*	212 ±7,1	-	473 ±8,0*
	7-е	784 ±20,5..	975 ±23,7**	394 ±10,6..	24 ±5,5*	601 ±11,3**
	14-е	672 ±16,0..	601 ±19,3**	597 ±14,8..	165 ±7,3..	557 ±15,4*
	21-е	482 ±17,7..	523 ±17,3..	1251 ±18,0**	126 ±9,1**	325 ±13,2**
ППО-700	3-и	890 ±17,0	1155 ±23,1*	115 ±8,2*	-	574 ±10,7*
	7-е	833 ±14,9**	914 ±20,7**	325 ±11,9**	-	852 ±10,5**
	14-е	674 ±19,2**	702 ±19,7..	438 ±9,1**	-	1483 ±11,4**
	21-е	605 ±18,4**	178 ±26,7**	316 ±14,5**	-	1905 ±17,0**

Примечание. Различия значимы: \* по сравнению с контролем; \*\* по сравнению с предыдущим сроком.



руживались первые признаки дифференцировки остеогенной ткани в костную в виде полей аморфного

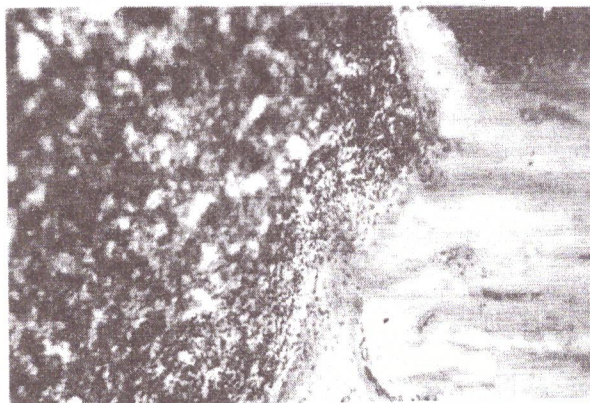


Рис 2. Участок некроза в виде аморфных масс детрита в параоссальных тканях (21-е сутки после перелома, воздействие ППО-700). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 24,5$

эозинофильного вещества. К концу первой недели на удаленной от линии перелома поверхности обоих фрагментов отмечалось формирование костных регенератов. Увеличение площади остеогенного компонента регенерата наблюдалось на протяжении двух недель после повреждения. Затем, вследствие распространяющихся в параоссальных тканях некрозов, происходило её резкое уменьшение, обусловленное аутолитической резорбцией смежных с некротическими массами новообразованных костных структур (рис.2).

**Заключение.** Изучение динамики восстановительных процессов после перелома, осложненного инфекцией, позволяет заключить, что местное введение ПЭО-400 приводит к менее обширным некрозам, быстрой их локализации и организации, оказывает стимулирующее влияние на репаративную регенерацию кости. Введение ППО-700, усиливая некротические процессы в зоне повреждения, приводит к преобладанию её процессов деструкции костной ткани над процессами её образования.

### Список литературы

1. Frost H.M. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Clin. Orthop. 1989;248:283-309.
2. Каплан А.В., Махсон Н.Е., Мельникова В.М. Гнойная травматология костей и суставов. М.: Медицина, 1985. 384 с.
3. Roth A.I., Fry D.E., Polk H.C. Infectious Morbidity in Extremity Fractures. J.Trauma 1986;26,8:179-187.
4. Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран. К.: Здоров'я, 1995. 384 с.
5. Глушко Т.А., Маркова О.П. Особенности пролиферации лейкоцитов периферической крови человека при культивировании с различными криопротекторами. Архив патол. 1980;42,11:54-57.
6. Жуков В.И. Гигиеническая характеристика макроциклических эфиров и их предшественников простых полиэфиров в связи с проблемой санитарной охраны водоемов. Автореф. дис. ...д-ра мед.наук: Ленинградский сан-гиг. ин-т. Л., 1991. 58 с.
7. Диголь Л.Г. Характер структурных преобразований в процессе репаративной регенерации кости при действии полиэтиленгликолей и их производных. Вест. проблем биологии и медицины 1998;23:69-72.
8. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. М.: Медицина, 1982. 495 с.

### Резюме

На моделі поперечного перелому стегнової кістки щурів, інфікованого *S.aureus*, вивчено вплив поліетилен- і поліпропіленоксидів на перебіг репаративних процесів. Морфологічні та морфометричні дослідження свідчать, що місцеве введення ПЕО-400 прискорило локалізацію осередків некрозу і утворення кісткової тканини у складі регенерату. При введенні ППО-700 спостерігався зворотний розвиток новоутвореної кісткової тканини, що порушувало формування кісткового мозоля.

**Ключові слова:** репаративні процеси, інфекція, поліетиленгликолі.

### Summary

Influence of polyethylene and polypropylene glycols on the course of reparative processes had been studied on the model of transverse fracture of femoral bone of rats infected by *S. aureus*. Morphologic and morphometric examination confirm accelerated localization of necrosis and rapid development of bone tissue in local injection of PEO-400. Introduction of PPO-700 increased necrotic and destructive processes that disturbed callus formation.

**Key words:** reparative processes, infection, polyethylene glycols.

## БАКТЕРИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛЕТочНОЙ ИНЖЕНЕРИИ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТУБЕРКУЛОЦИДА

Н. И. Филимонова, И. Л. Дикий, Ал Омари АМЕР

Национальная фармацевтическая академия Украины, г. Харьков

Изучены липидные компоненты в составе туберкулезных бактерий, являющиеся технологическими отходами от производства туберкулина. Метод получения антибактериального препарата «Туберкулоцид» основан на первичной обработке биомассы туберкулезных бактерий 10 %-ным раствором перекиси водорода с последующим кислотным гидролизом 1 %-ным раствором аспарагиновой кислоты.

**Ключевые слова:** биомасса туберкулезных бактерий, препарат «Туберкулоцид», технология изготовления.

Антибиотики и обеспечиваемая ими антиинфекционная химиотерапия составляют основу современной клинической медицины [1]. Многолетнее использование антибиотиков по антиинфекционному назначению, од-

нозначно подтверждая их приоритет среди антимикробных средств, тем не менее выявило ряд побочных эффектов микробиологического и организменного уровней [2]. Последнее диктует необходимость пере-



смотра существующих взглядов на безвредность этих препаратов как по параметрам их биосовместимости для больного, так и по антимикробной способности в отношении современных возбудителей инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний.

Одним из ориентиров в направлении усовершенствования биофармацевтических свойств антибиотиков может быть придание им антисептических свойств. Однако это означает отказ от присущего им механизма антиметаболического действия, а следовательно, переход на создание иных, чем антибиотики, препаратов.

Одним из возможных решений этой проблемы без отхода от микробиологических принципов природного получения антибиотиков может быть биотехнологическое использование микробной массы как субстрата для получения препаратов с направленными антибактериальными свойствами, что согласуется с биотехнологией клеточной инженерии. Субстратным аналогом происхождения являются, например, эктерицид, хлорфиллипт и некоторые другие, отличающиеся от антибиотиков по механизму действия на бактериальную клетку и имеющие положительный клинический опыт многолетнего применения по антиинфекционному назначению.

В качестве аналога избран получаемый из рыбьего жира препарат эктерицид, избирательные бактерицидные свойства которого в отношении чувствительных и устойчивых к антибиотикам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов суммарно определяет равновесная диссоциативная система водорастворимых дикарбоновых кислот, органических перекисей и альдегидов.

С учетом особенностей химического состава кислото- и спиртоустойчивых микроорганизмов, для кото-

рых характерно высокое процентное содержание структурных липидов, нами в качестве микробиологического донора исходного липидного субстрата использована обезвреженная автоклавированием биомасса туберкулезных бактерий, являющаяся технологическим отходом от производства туберкулина на предприятии «Биолек».

### Материалы и методы

Объектом исследования служила биомасса производственных штаммов туберкулезных бактерий Valle,e, Bovinus-8, «Виноградов», Bang, штамм № 42, Academia, T-3480, H37Rv, DT|ST.

Суммарный и фракционный состав туберкулолипидов определен путем экстрагирования в аппарате Сокслета с последовательным использованием хлороформа, эфира, этилового спирта и ацетона [3].

Антибактериальную активность водорастворимых производных туберкулолипидов определяли согласно ГФ-X1 [4].

### Результаты и обсуждение

Установлено, что содержание липидного компонента в химическом составе исследуемых образцов микробной массы составляло для штаммов *M. tuberculosis* от 27 до 45,6 г%, а для штаммов *M. bovis* от 31,8 до 43 г% (табл. 1, 2). При этом отмечена четкая корреляция между количественным содержанием структурных липидов и уровнем вирулентности исследуемых штаммов-продуцентов.

При анализе пофракционного соотношения туберкулолипидов установлено, что штаммы-продуценты *M. tuberculosis* характеризовались преимущественным содержанием хлороформорастворимых липидов (58,1 –

Таблица 1

Фракционный состав липидов в образцах штаммов микобактерий туберкулеза, г% к сухой микробной массе

Вид	Штамм	Всего	Хлороформорастворимая	Эфирорастворимая	Спирторастворимая	Ацетонорастворимая
<i>M. tuberculosis</i>	DT ST № 42	45,60±1,4	37,74±2,1	2,52±0,2	5,36±1,1	0,98±0,02
	T-3480	38,50±0,9	23,48±3,2	6,98±1,4	6,17±1,4	1,92±0,02
	H37Rv	32,70±1,2	19,00±3,2	4,75±1,1	6,18±1,0	2,77±0,27
	Academia	28,40±2,0	20,40±4,2	1,98±0,4	4,26±0,9	1,76±0,22
		27,00±1,6	17,55±2,8	4,05±1,1	4,59±0,7	0,81±0,16
<i>M. bovis</i>	Valle,e	43,05±1,5	17,22±1,9	5,16±0,9	15,19±3,2	5,18±1,1
	Bang	34,60±1,2	5,71±0,9	4,98±1,0	13,88±2,3	10,03±1,2
	Bov-8	39,60±2,3	15,84±2,7	4,75±0,8	14,25±1,5	4,76±0,7
	Виноградов	31,80±1,5	12,24±2,0	4,48±0,8	11,40±2,9	3,68±1,0

Таблица 2

Процентное соотношение фракций липидов в структуре штаммов-продуцентов микобактерий туберкулеза

Вид	Штамм	Хлороформорастворимая	Эфирорастворимая	Спирторастворимая	Ацетонорастворимая
<i>M. tuberculosis</i>	DT ST	82,7	5,5	11,8	2,1
	№ 42	61,0	18	16,0	5,0
	T-3480	58,1	14,5	18,9	8,5
	H37Rv	71,8	6,0	15,0	6,2
	Academia	65,0	6,9	15,0	3,0
	Valle,e	40,0	12,0	36,0	12,0
<i>M. bovis</i>	Bang	16,5	14,4	40,1	28,9
	Bov-8	37,9	12,0	35,9	12,0
	Виноградов	38,5	14,0	35,8	11,5



82,7 г%), в то время как на эфирорастворимые липиды приходилось 5,5 – 18 г%, ацетоночувствительные – 2,1 – 8,5 г% и туберкулофосфатиды – 11,8-18,9 г%.

Для штаммов-продуцентов *M.bovis* соотношение основных липидных фракций оказалось иным. Хлороформорастворимые липиды и туберкулофосфатиды содержались в количестве 35,8 - 41 г%, а эфиро- и ацетонорастворимые – в количестве 11,5 - 14,4 г%. Под эти закономерности не подпадал только штамм Bang, для которого отмечен избыток ацетоночувствительных и относительный дефицит хлороформочувствительных липидов.

Результаты проведенных исследований показывают, что сухой остаток биомассы туберкулезных бактерий практически на 40 % представлен туберкулолипидами и туберкуловосками, и, таким образом, по этому показателю технологический остаток от производства туберкулина в виде обезвреженной микробной массы принципиально пригоден для получения антимикробных препаратов на жирно-кислотной субстратной основе.

Вместе с этим совокупность таких показателей, как принципиальная приемлемость биотехнологического метода клеточной инженерии, несомненная по сравнению с рыбьим жиром экономическая рентабельность получения субстратной микробной массы и тем более возможность использования технологических отходов от производства туберкулина, наконец, высокое процентное содержание и фракционное разнообразие липидного компонента в составе туберкулезных бактерий – все это обосновывает правомерность выбранного направления по получению антибактериальных препаратов на субстратной основе туберкулолипидов.

Вместе с этим следует отметить, что по качественному составу туберкулолипиды принципиально отличаются от жидких нейтральных жиров, в том числе и от рыбьего жира. Вследствие этого они не подвержены

спонтанному перекисному окислению, что положено в основу технологии производства эктерицида.

В этой связи нами была разработана технология получения антибактериального препарата «Туберкулоцид», основанная на первичной обработке биомассы туберкулезных бактерий 10 %-ным раствором перекиси водорода с последующим кислотным гидролизом 1 %-ным раствором аспарагиновой кислоты в течение 18-30 суток.

Готовый продукт представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка желтоватую жидкость без специфического запаха, солоновато-кислую на вкус, которая имеет рН 3,07-3,16, обладает стабильными физико-химическими и биологическими свойствами и пригодна к длительному хранению. Препарат по классификации К. К. Сидорова [4] относится к практически нетоксичным лекарственным веществам, не обладает кумулятивным, алергизирующим, эмбриотоксическим, тератогенным, мутагенным и канцерогенным действием.

Специфическую активность препарата определяет широкий спектр бактерицидной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе и устойчивых к антибиотикам.

### Выводы

1. Бактериохимически обосновано субстратное использование биомассы туберкулезных бактерий для получения антибактериальных препаратов липидного происхождения.

2. Разработан способ получения антибактериального препарата «Туберкулоцид», основанный на первичной обработке биомассы туберкулезных бактерий 10 %-ным раствором перекиси водорода с последующим кислотным гидролизом 1 %-ным раствором аспарагиновой кислоты.

### Список литературы

1. Навашин С.М., Болина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Мир. 269 с.
2. Бриан Л.В. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиотерапии. М.: Мир, 1984. 289 с.
3. Храпова Н.Г. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981. 299 с.
4. Государственная фармакопея СССР, XI изд. Вып. 2, Т. 2. М.: Медицина, 1990:210-226.

### Резюме

Вивчені ліпідні компоненти у складі туберкульозних бактерій, вилучених з технологічних відходів від виробництва туберкуліну. Метод одержання антибактеріального препарату «Туберкулоцид» заснований на первинній обробці біомаси туберкульозних бактерій 10 %-вим розчином перекису водню з наступним кислотним гідролізом 1 %-вим розчином аспарагинової кислоти.

**Ключові слова:** біомаса туберкульозних бактерій, препарат «Туберкулоцид», технологія виготовлення.

### Summary

Lipid components within the structure of tuberculosis germs have been studied, that have been obtained from technological waste of tuberculine production. The method for obtaining an antibacterial drug, «Tuberculocide» is based on primary processing of tuberculosis bacteria biomass by 10% solution of hydrogen peroxide and subsequent acid hydrolysis by 1% aspartic acid solution.

**Key words:** tuberculosis bacteria biomass, antibacterial drug, «Tuberculocide», technology of making.



## ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТОК ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ У КРЫС

Л.В. ЯКОВЛЕВА, А.К. ИВАХНЕНКО, Т.С. САХАРОВА

Национальная фармацевтическая академия Украины г. Харьков

Изучены кардиопротекторные свойства субстанции и таблеток эллаговой кислоты на модели доксорубициновой миокардиодистрофии у крыс. Показано, что субстанция эллаговой кислоты и ее лекарственная форма – таблетки в дозе 1 мг/кг имеют стабильный кардиопротекторный эффект вследствие выраженных антиоксидантных свойств. Препарат сравнения кверцетин в дозе 5 мг/кг уступает эллаговой кислоте как кардиопротектору. Оценку эффективности препаратов проводили по результатам патоморфологических исследований ткани миокарда, ВКС, АсАТ, показателям ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате миокарда, показателям ЭКГ и общего состояния животных.

**Ключевые слова:** субстанция и таблетки эллаговой кислоты, кверцетин, кардиопротекторные свойства, антиоксидантная активность, доксорубициновая миокардиодистрофия, ПОЛ, ЭКГ, миокард.

Биохимические процессы являются ключом к пониманию как физиологии, так и патологии сердца, поскольку в основе всякого нарушения сократительной функции миокарда лежит нарушение его обмена веществ [1]. В связи с этим в 1936 г. Г.Ф.Лангом было введено функционально-клиническое понятие миокардиодистрофии.

Поскольку нарушение клеточного обмена в миокарде всегда влечет за собой инициацию процессов ПОЛ в клеточных мембранах, а чрезмерное накопление перекисных продуктов в кардиомиоцитах может привести к нарушению их функций, развитие большинства заболеваний сердца, в том числе и миокардиодистрофий, тесно связано с инициацией свободнорадикального окисления (СРО) [2-4]. В связи с этим при комплексной терапии миокардиодистрофий применение антиоксидантных средств является целесообразным.

Целью данной работы явилось изучение нового антиоксиданта – субстанции эллаговой кислоты (ЭК) и ее лекарственной формы – таблеток на модели доксорубициновой миокардиодистрофии у крыс.

ЭК относится к дубильным веществам, выделена из шишек ольхи клейкой (*Alnus glutinosa*) и серой (*Alnus cinerea*) и содержит в своей молекуле 4 подвижных атома водорода, способных связывать свободные радикалы (продукты ПОЛ) [5], что позволяет отнести объект исследования к антиоксидантам прямого действия.

Ранее нами было установлено, что ЭК обладает антиоксидантной, УФ-протекторной, противовоспалительной и репаративной активностью в дозе 1 мг/кг [6]. На основных экспериментальных моделях патологий миокарда – острогиздринного миокардита, хронической этанолфуразолидоновой кардиомиопатии – у крыс субстанция ЭК и ее лекарственная форма – таблетки в той же дозе показали стабильный кардиопротекторный эффект вследствие выраженных антиоксидантных свойств, превосходя препараты сравнения [7-8].

Наряду с этим, представляло интерес исследовать кардиопротекторное действие ЭК на пластической патологии миокарда – экспериментальной миокардиодистрофии, вызванной доксорубицином.

### Методы исследований

Исследования проведены на беспородных белых крысах самках массой 200-250 г. Патологию вызывали однократным внутримышечным введением доксорубицина в дозе 20 мг/кг [9]. Миокардиодистрофия развивалась на 4-е сутки. Поражение ткани миокарда носило

характер микронекрозов [10]. Всего было поставлено 5 серий опытов на 30 белых крысах. Каждая группа включала 6 животных. В 1-й группе были интактные животные, во 2-й – животные с контрольной патологией, 3-я группа на фоне патологии получала перорально субстанцию, а 4-я – таблетки ЭК в дозе 1 мг/кг, 5-я группа получала также на фоне патологии перорально препарат сравнения – кверцетин в дозе 5 мг/кг [8]. Учитывая особую тяжесть доксорубицинового свободнорадикального поражения миокарда и необходимости [6] для успешного его лечения мощной антиоксидантной терапии, субстанцию, таблетки ЭК и препарат сравнения вначале вводили профилактически (ежедневно в течение 3 суток до введения доксорубицина) и далее 1 раз в сутки в течение всего срока развития патологии.

Кардиотоксическое действие доксорубицина и протекторные свойства субстанции, таблеток ЭК и кверцетина оценивали по функциональному состоянию миокарда (показатели ЭКГ), степени цитолиза кардиомиоцитов (по уровню маркерного фермента аспартатаминотрансферазы – АсАТ), степени пролиферации и фиброза ткани миокарда, которые определяли по весовым коэффициентам сердца (ВКС) и гистологически. Интенсивность процессов ПОЛ в ткани миокарда и в сыворотке крови определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, восстановленного глутатиона (GSH) и диеновых конъюгатов (ДК). Результаты эксперимента статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента. Достоверность смещения сегмента ST в электрокардиограммах рассчитывали методом Вилкоксона-Манна-Уитни (критерий U) [11].

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что патология, вызванная доксорубицином, характеризуется выраженными гистологическими изменениями в ткани миокарда. Наблюдаются участки с сильно сократившимися, разрушенными миофибриллами, обнаруживаются очаговые кровоизлияния, плазмодиapedез. В кровеносных сосудах отмечен стаз эритроцитов. Местами наблюдали стромальный отек с истончением волокон. Развитие пролиферативных процессов и фиброза ткани миокарда подтверждалось достоверным увеличением ВКС, а наличие цитолитических процессов в кардиомиоцитах – повышением активности АсАТ в сыворотке крови крыс с контрольной патологией (табл.1).

В группе контрольной патологии наблюдались также функциональные нарушения миокарда, что под-



Таблица 1

Показатели ВКС и АсАТ при доксорубициновой миокардиодистрофии у крыс

Показатели	Интактный контроль	Контрольная патология	Субстанция ЭК (1 мг/кг)	Таблетки ЭК (1 мг/кг)	Кверцетин (5 мг/кг)
ВКС	0,30±0,01	0,34±0,01*	0,30±0,01**	0,31±0,01**	0,32±0,01
АсАТ, ммоль/ч.л	0,54±0,02	0,65±0,03*	0,55±0,02**	0,56±0,02**	0,57±0,01**

\* различия достоверны по отношению к интактному контролю; \*\* по отношению к контрольной патологии.

тверждают достоверные изменения показателей ЭКГ (табл.2). Увеличился показатель ишемии (смещение сегмента ST от изолинии) [12], что свидетельствует о развитии гипоксии миокарда вследствие нарушения функции клеточных и субклеточных мембран кардиомиоцитов из-за интенсивно возросших в них процессов СРО. Кроме того, в группе контрольной патологии наблюдали достоверное уменьшение показателей, косвенно характеризующих сократительную функцию миокарда (снижение СП, уменьшение амплитуды зубцов R и P), снижение ЧСС (брадикардия), увеличение времени возбуждения желудочков в момент систолы (увеличение времени интервала QT)[13], что свидетельствует об истощении сердечной мышцы.

При оценке состояния процессов СРО было установлено, что у животных данной группы в сыворотке крови наблюдалось достоверное повышение уровня всех изучаемых показателей ПОЛ (МДА, СОД, каталазы, GSH и ДК). То же происходило и в гомогенате миокарда, за исключением каталазы, активность которой увеличилась не достоверно (табл.3). Подобное явление может происходить вследствие низкой концентрации

данного фермента в кардиомиоцитах [14].

Лечебно-профилактическое введение субстанции, таблеток ЭК и кверцетина предотвращало нарушение структуры ткани миокарда, развитие цитолиза, что подтвердили результаты гистологических исследований и достоверное снижение ВКС и АсАТ (табл.1). Результаты патоморфологических исследований показали, что в срезах ткани миокарда животных, получавших ЭК, ядра большинства клеток были с хорошо различной структурой, форма многих ядер типична. В меньшей степени проявляются изменения типа контрактуры, гомогенизации миофибрилл, потери поперечной исчерченности. Миофибриллы располагаются равномерно по всей свободной от ядра сарколемме. В целом синцитиальная структура миокарда достаточно хорошо прослеживается. В значительно меньшей степени, чем в группе контрольной патологии, нарушены процессы гемодинамики. Защитное действие, оказываемое на кардиомиоциты субстанцией и таблетками ЭК, сопоставимо. Лечебно-профилактическое введение кверцетина также снижало уровень кардиотоксического действия доксорубицина. Однако в микроскопической картине

Таблица 2

Показатели ЭКГ при доксорубициновой миокардиодистрофии у крыс

Показатели	Интактный контроль	Контрольная патология	Субстанция ЭК (1 мг/кг)	Таблетки ЭК (1 мг/кг)	Кверцетин (5 мг/кг)
ЧСС, уд/мин	480,75±8,607	184,23±9,252*	345,82±14,553**	356,47±16,602**	305,57±14,590**
СП, %	45,43±1,869	21,47±1,611*	41,35±3,231**	43,40±2,573**	34,30±1,817**
PQ, с	0,036±0,002	0,050±0,007	0,042±0,02*	0,040±0,00	0,047±0,004*
QRS, с	0,015±0,002	0,017±0,002	0,020±0,000*	0,015±0,002	0,018±0,002
QT, с	0,057±0,002	0,070±0,004*	0,072±0,004*	0,073±0,004*	0,067±0,004*
R, мВ	0,433±0,021	0,175±0,036*	0,625±0,067**	0,542±0,040**	0,333±0,033**
P, мВ	0,092±0,008	0,047±0,018*	0,117±0,021**	0,100±0,018**	0,083±0,011
T, мВ	0,125±0,017	0,143±0,034	0,183±0,031	0,150±0,026	0,092±0,015
Смещение ST от изолинии, мм	0,00 (0 - 1)	-4,33 (-10 - 0)	-1,08 (-3 - 0,5)	-1,16 (-3 - 0)	0,5 (-2 - 0,5)

\* различия достоверны по отношению к интактному контролю; \*\* по отношению к контрольной патологии.

Таблица 3

Показатели ПОЛ у крыс при доксорубициновой миокардиодистрофии

Показатели	Интактный контроль	Контрольная патология	Субстанция ЭК (1 мг/кг)	Таблетки ЭК (1 мг/кг)	Кверцетин (5 мг/кг)
Гомогенат миокарда					
МДА, мкмоль/г	76,93±6,46	176,57±10,76*	104,27±6,72**	108,10±6,47**	121,37±4,53**
СОД, у.е.	0,54±0,05	0,77±0,03*	0,55±0,05**	0,58±0,04**	0,60±0,07
Каталаза, мккат/г	0,70±0,03	1,01±0,15	0,79±0,04	0,83±0,14	0,85±0,07
GSH, мг%	12,47±0,55	32,33±0,86*	18,97±2,55**	19,03±0,62**	20,83±1,58**
ДК, мкмоль/г	5,91±0,95	18,33±1,79*	9,24±0,46**	9,70±1,79**	10,39±1,31**
Сыворотка крови					
МДА, мкмоль/мл	2,16±0,22	3,85±0,32*	2,81±0,18**	2,87±0,21**	2,98±0,27**
СОД, у.е.	0,35±0,05	0,96±0,07*	0,53±0,09**	0,57±0,08**	0,63±0,04**
Каталаза, мккат/л	0,91±0,01	1,27±0,09*	1,09±0,07	1,05±0,10	1,14±0,07*
GSH, мг %	11,28±0,73	22,08±1,41*	13,75±0,90**	13,95±0,85**	16,10±0,46**
ДК, мкмоль/л	0,06±0,01	0,16±0,02*	0,09±0,01**	0,10±0,01**	0,12±0,01*

\* различия достоверны по отношению к интактному контролю; \*\* по отношению к контрольной патологии.



Таблица 1

тин кг)
01
01**

миокарда еще достаточно отчетливы были как изменения ядерного, так и сократительного аппарата кардиомиоцитов, хотя и в меньшей степени, чем в группе контрольной патологии. Анализ динамики показателей ВКС и АсАТ (табл.1) подтверждает более выраженное цитопротекторное действие ЭК по сравнению с кверцетином.

При анализе функционального состояния миокарда было установлено, что применение субстанции, таблеток ЭК и кверцетина достоверно восстанавливало сократительную способность миокарда и уменьшало его ишемию. В результате применения субстанции и таблеток ЭК сократительная способность миокарда (R) была достоверно выше уровня интактного контроля, кверцетин восстанавливал данный показатель достоверно, но менее выражено (табл.2). Кверцетин уступал также субстанции и таблеткам ЭК по влиянию на сердечный выброс (СП) и потенциал действия предсердий (Р).

Применение субстанции ЭК, ее лекарственной формы и кверцетина погашало процессы СРО. В гомогенате миокарда и сыворотке крови крыс под действием субстанции и таблеток ЭК все показатели ПОЛ (за исключением каталазы) достоверно понижались (табл.3).

**Список литературы**

1. Ланг Г.Ф. Вопросы патологии кровообращения и клиники сердечно-сосудистых болезней. Л.: Биомедгиз, 1936;1:135.
2. Горб Г.Д., Толмач Д.В., Гетманец Р.А., Жданюк Ю.И., Губергриц Е.А., Смирнова В.А., Маковская Т.Е., Лунева Т.Е. Антиоксиданты в многофакторной профилактике ишемической болезни сердца. Мед.наука – здравоохранению Донбасса: Тез. докл. обл. науч. конф. Донецк, 1990;23-24.
3. Жданюк Ю.И., Гугнин А.Г., Губергриц Е.А., Гугнин С.А. Состояние перекисного окисления липидов и перспективы применения антиоксидантов у больных кардиомиопатиями. Вопросы кардиологии: Тез. докл. I съезда кардиологов Казахстана. Алма-Ата, 1991;2:58.
4. Рудык Б.И., Сабадышин Р.А. Значение антиоксидантных свойств эмоксипина при комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Врач. дело 1992;4:25-28.
5. Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K., Videla L. Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat Biochem. Pharmacol. 1985;34:2209-2212.
6. Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д., Сербин А.Г. Влияние эллаговой кислоты на течение ультрафиолетовой эритемы. Теория і практика створення лікарських препаратів: Мат. міжн. конф., присвяч. 75-річчю з дня народження ректора ХФІ, докт. фарм. наук проф. Сала Д.П. Х.: Основа, 1998:116.
7. Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д. Защитное действие эллаговой кислоты при экспериментальном миокардите. Эксперим. и клин. фармакол. М., 1998;61,3:32-34.
8. Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д., Яковлева Л.В. Хроническая фуразолидоновоалкогольная кардиомиопатия в эксперименте. Оптимизация создания лекарственных препаратов: Мат. науч.-практ. семинара по созданию новых лекарственных средств. Харьков, 1999:98-105.
9. Семенова Л.А., Непомнящих Л.М., Семенов Д.Е. Морфология пластической недостаточности мышечных клеток сердца. Новосибирск: Наука, 1985:111-116.
10. Резников К.М., Леонова А.Н., Китаева Р.И. и др. Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности. Бюл. экспер. биол. и мед. 1935;5:532-534.
11. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1969:9.
12. Сумароков А.Б., Михайлов А.А. Клиническая электрокардиология. М.: Медицина, 1975:224.
13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988;1:17.

**Резюме**

Вивчено кардіопротекторні властивості субстанції і таблеток еллагової кислоти (ЕГ) на моделі доксорубіцинової міокардіодистрофії у щурів. Показано, що субстанція ЕГ і її лікарська форма – таблетки в дозі 1 мг/кг мають стабільний кардіопротекторний ефект внаслідок виражених антиоксидантних властивостей. Препарат порівняння кверцетин в дозі 5 мг/кг поступається ЕГ як кардіопротектору. Оцінку ефективності препаратів проводили за результатами патоморфологічних досліджень тканини міокарда, ВКС, АсАТ, показниками ПОЛ в сировотці крові і гомогенаті міокарда, показниками ЕКГ і загального стану тварин.

**Ключові слова:** субстанція і таблетки еллагової кислоти, кверцетин, кардіопротекторні властивості, антиоксидантна активність, доксорубіцинова міокардіодистрофія, ПОЛ, ЕКГ, міокард.

**Summary**

In the article are notion the dates of investigations substation and tablets ellagik acid of heartprotecting properties on model doksorubicini heartdistrific at rats. Is shown, that substation ellagik acid and her medicinal form – the tablets in a doze 1 mr/kg display stable heartprotecting effect at the expense of expressed antioxidation activity. The preparation of comparison kvertzetin in a doze of 5 mr/kgs concedes ellagik acid as heartprotector. Valuation of efficiency of preparations conducted by results of researches a tissue myocardium, HWC, AsAT, parameters a POL in whey of blood and crushing of tissue myocardium, parameters the ECG and general condition of animals.

**Key words:** substation and tablets ellagik acid, kvertzetin, heartprotecting properties, antioxidation activity, doksorubicini heartdistrific, POL, ECG, myocardium.

субстанци  
ило нару-  
цитоліза,  
к исследо-  
абл.1). Ре-  
ий показа-  
лучавших  
о различия  
а. В мень-  
нтрактуры,  
ной исчер-  
омерно по  
и синтици-  
рошо про-  
ни, чем в  
оцессы ге-  
ое на кар-  
сопостави-  
кверцетина  
действия  
й картине

Таблица 2

тин кг)
590*/**
317*/**
004*
002
004*
333*/**
011
015
0.5)

Таблица 3

кверцетин г/кг)
4,53*/**
-0,07
-0,07
1,58*/**
1,31*/**
1,27*/**
1,04*/**
-0,07*
0,46*/**
-0,01*



## ТЕРАПИЯ

## АНТИОКСИДАНТЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

О.Д. Кучеренко, В.Н. Погорелов, С.И. Стоянов

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены литературные данные, касающиеся влияния антиоксидантов на течение атеросклероза. Отмечено, что ингибирование окисления липопротеидов низкой плотности способствует снижению частоты ишемической болезни сердца. Описаны сосудистые эффекты антиоксидантов и их влияние на образование и активность эндотелиального фактора расслабления. Показано, что повышенное содержание антиоксидантов в эндотелиальных клетках и макрофагах предупреждает цитотоксические эффекты модифицированных липопротеидов низкой плотности. Наряду с этим, альфа-токоферол и пробукол уменьшают адгезию моноцитов и тромбоцитов к эндотелию. Накопление антиоксидантов в сосудистой стенке способствует замедлению пролиферации гладкомышечных клеток, замедляя развитие рестеноза после коронарной ангиопластики.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, альфа-токоферол, пробукол, липопротеиды низкой плотности.

При проведении эпидемиологических исследований было установлено, что прием антиоксидантных витаминов, таких как Е и С, сопровождается снижением заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца. Названные антиоксиданты ингибируют окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), замедляют развитие атеросклероза коронарных сосудов, снижают риск развития стенокардии и инфаркта миокарда. Во многих работах исследованы эффекты антиоксидантных добавок на окисление ЛПНП *ex vivo* [1]. Прием жирорастворимых антиоксидантов, таких как  $\alpha$ -токоферол или пробукол, приводит к увеличению резистентности ЛПНП к окислительной модификации. Напротив, прием  $\beta$ -каротина не защищает ЛПНП от окисления, несмотря на аккумуляцию его в пределах частиц ЛПНП [2,3]. Аскорбиновая кислота (витамин С) также защищает ЛПНП, но она не инкорпорируется в ЛПНП, потому что является водорастворимой [4]. Авторы названных работ поддерживают гипотезу, что увеличенный прием антиоксидантов, за исключением  $\beta$ -каротина, ингибирует окисление ЛПНП в сосудистой стенке.

Антиоксиданты могут уменьшать выраженность клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), способствуя замедлению прогрессирования атеросклероза. В исследовании CLAS дополнительное назначение витамина Е при гиперхолестеринемии способствовало замедлению прогрессирования атеросклероза, что было подтверждено коронарографией. Однако следует подчеркнуть, что не во всех исследованиях подтвержден антиатерогенный эффект антиоксидантов только на основании увеличения резистентности ЛПНП к окислению [5-7]. Возможно, антиоксиданты могут оказывать разное влияние на различные формы ИБС. Как известно, проявления ИБС определяются не только величиной атеросклеротической бляшки, но и тем, в какой форме (стабильной или нестабильной) она находится [8]. Разрыв бляшки не всегда определяется ее размером, и некоторые антиоксиданты могут стабилизировать бляшку, определяя при этом выраженность клиники ИБС [8].

**Сосудистые эффекты антиоксидантов**

**Цитотоксичность.** В работе [9] показано, что прием  $\alpha$ -токоферола не только увеличивает устойчи-

вость ЛПНП к окислению, но и снижает цитотоксичность окисленных ЛПНП по отношению к эндотелиальным клеткам. Эти эффекты особенно важны потому, что окисленные ЛПНП, повреждая эндотелий, вызывая его деструкцию, могут быть причиной развития коронарного тромбоза. Поэтому можно предполагать, что увеличение устойчивости ЛПНП к окислению ограничивает их цитотоксичность, снижая риск возникновения острых форм ИБС.

**Эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота).** Как известно, накопление ЛПНП в сосудистой стенке в процессе атерогенеза способствует ухудшению эндотелиальной функции. В обычных условиях неповрежденный эндотелий предотвращает «ненужную» адгезию лейкоцитов, тромбоцитов и вазоспазм, используя для этого оксид азота [10]. Однако окисленные ЛПНП уменьшают образование (освобождение) оксида азота эндотелием неповрежденных артерий [10,11]. Это связано как с прекращением  $\alpha$ -протеин-зависимой стимуляции в эндотелии оксида азота, так и с прямой инактивацией NO продуктами пероксидации липидов [12]. Таким образом, окисленные ЛПНП ослабляют физиологическую активность оксида азота, что способствует адгезии тромбоцитов, вазоспазму и возникновению острых коронарных синдромов [8].

При лечении больных пробуколом ЛПНП становятся устойчивыми к окислению и образованию оксида азота эндотелием не снижается [13]. В работе [14] было показано, что на фоне лечения пробуколом больных с гиперхолестеринемией наблюдается увеличение антиоксидантной устойчивости ЛПНП и улучшение эндотелиальной функции. Согласно [13,14] устойчивость ЛПНП к окислению ассоциируется с определенными сосудистыми эффектами, которые, как предполагается, могут влиять на клинику ИБС, уменьшая вероятность разрыва бляшки и адгезивность тромбоцитов. Именно с помощью этих механизмов можно объяснить редуцирование клинической активности ИБС [15]. Авторы [15] отмечают, что антиоксиданты могут и не оказывать более глубокого воздействия на атерогенез в целом.

Антиоксиданты могут также воздействовать на сосуды через другие механизмы. Как известно, при экспериментальной гиперхолестеринемии у кроликов существенно снижается реакция сосудов, обусловленная воздействием NO. Этот эффект можно было предупредить



дуть, назначая  $\alpha$ -токоферол [16,17],  $\beta$ -каротин или пробукол [7, 18], и если эффект пробукола и  $\alpha$ -токоферола можно объяснить увеличением устойчивости к окислению ЛПНП, то применительно к  $\beta$ -каротину нужно искать иное объяснение [16].

Возможно, эти эффекты антиоксидантов обусловлены их накоплением в сосудистой стенке [7,16,19]. Известно, что артериальная реакция, обусловленная NO, ухудшается при усиленном образовании супероксида, который инактивирует NO [7,20]. При экспериментальной гиперхолестеринемии назначение пробукола приводило к его накоплению в сосудистой стенке, что замедляло образование супероксида и улучшало опосредованную NO-артериальную релаксацию [7].

Витамин E также может оказывать прямые тканевые эффекты, которые предохраняют сосудистую стенку от атеросклеротических повреждений. Образование окисленных ЛПНП в сосудистой стенке в процессе атерогенеза приводит к уменьшению (опосредованно NO) расслабления сосудов [21]. В работе [21] показано, что накопление  $\alpha$ -токоферола в сосудистой стенке предупреждает отрицательное воздействие окисленных ЛПНП на реакцию сосудов, обусловленную оксидом азота. Складывается впечатление, что окисленные ЛПНП нарушают освобождение оксида азота эндотелиальными клетками путем стимуляции протеинкиназы и аккумуляции  $\alpha$ -токоферола в эндотелиальных клетках.

Клинические исследования также позволяют утверждать, что антиоксиданты улучшают сосудистую функцию независимо от их способности ингибировать окисление ЛПНП. Известно, что у больных с коронарным атеросклерозом реакция a.brachialis, обусловленная NO, оказывается нарушенной [23] и данные нарушения хорошо коррелируют с нарастающей эндотелиальной дисфункцией [24]. У этих больных пероральный прием витамина C приводил к значительному улучшению опосредованной NO релаксации a.brachialis на протяжении двух часов [25]. Быстрое улучшение эндотелиальной функции вряд ли связано с предотвращением образования окисленных ЛПНП. Так как аскорбиновая кислота накапливается внутри клеток, нужно учитывать другие возможные механизмы, такие как «уборка» супероксидных анионов или улучшение внутриклеточного антиоксидантного статуса.

#### Ингибция адгезии лейкоцитов, уменьшение клеточного окислительного повреждения

Моноциты и макрофаги в местах атеросклеротических повреждений экспрессируют матрикс металлопротеиназ, который разрушает элементы экстрацеллюлярного матрикса [26], делая таким образом атеросклеротическую бляшку менее стабильной и увеличивая вероятность ее разрыва. При остром коронарном тромбозе у 98 % больных тромб расположен в просвете сосуда непосредственно в области бляшки, где макрофагов особенно много [27]. Накопление лейкоцитов, моноцитов и макрофагов в этих регионах регулируется частично с помощью эндотелиальных клеток путем селективной экспрессии на поверхности специальных адгезивных молекул [28]. Как известно, эндотелиальные клетки обычно не задерживают моноциты, но клетки, стимулированные интерлейкином 1 $\beta$ , притягивают к себе моноциты с помощью экспрессии на поверхности E-селектинов, молекул клеточной адгезии [29]. Моноцитарный биндинг прекращается при накоплении в клетках  $\alpha$ -токоферола. Основная причина – редуцирование поверхности экспрессии E-селектина [29]. Можно также

отметить, что адгезия моноцитов к активированному эндотелию при лечении  $\alpha$ -токоферолом снижена в большей степени по сравнению с наблюдаемой у лиц, которым лечение не проводили [30]. Приведенные данные подтверждают точку зрения, что прямое воздействие  $\alpha$ -токоферола на клетку влияет на ингибирование адгезии моноцитов к эндотелию и способствует стабильности клетки.

Содержание антиоксидантов в клетке является важным фактором, предупреждающим клеточное повреждение окисленными ЛПНП. Эндотелиальные клетки и макрофаги, подвергаясь воздействию окисленным ЛПНП, быстро погибают [31,32]. Напротив, эндотелиальные клетки и макрофаги, насыщенные  $\alpha$ -токоферолом и пробуколом, становятся устойчивыми к цитотоксическим эффектам окисленных ЛПНП [31]. Таким образом, именно клеточный антиоксидантный статус определяет выраженность повреждения клетки ЛПНП, что, в свою очередь, влияет на стабильность клетки.

Тромбоциты, как известно, играют важную роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца, и имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что дополнительный прием  $\alpha$ -токоферола ингибирует функцию тромбоцитов. Согласно [33], назначение  $\alpha$ -токоферола в дозе от 400 до 1200 МЕ в день на протяжении двух недель здоровым лицам приводило к значительному снижению чувствительности тромбоцитов к активации тромбоцитов их агонистами, такими как арахидоновая кислота и фторбол-эстер. Этот эффект  $\alpha$ -токоферола был обусловлен в большей степени торможением стимуляции протеинкиназы C, чем собственно его антиоксидантной активностью [33]. Сходным образом  $\alpha$ -токоферол предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток [34].

Как известно, пролиферация гладкомышечных клеток является основной причиной рестеноза после баллонной коронарной ангиопластики. Антиоксидантные препараты могут в определенной степени влиять на этот процесс. В работе [35] отмечается, что пробукол уменьшал степень рестеноза на 47 % после проведения баллонной ангиопластики. Тормозящий эффект пробукола на пролиферацию гладкомышечных клеток проявлялся в том случае, если больные начинали принимать препарат по меньшей мере за 30 суток до проведения ангиопластики. По мнению авторов, именно в течение этого времени достигается необходимое накопление препарата в тканях, что и обеспечивает лечебный эффект. В более раннем исследовании [36] показано, что при менее продолжительном лечении препарат не оказывал существенного влияния на развитие рестеноза. Эти данные могут свидетельствовать о том, что накопление антиоксидантов в сосудистой ткани может иметь определяющее значение в лечебном действии антиоксидантных препаратов.

Проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют об обратной взаимосвязи между приемом антиоксидантов и ишемической болезнью сердца. Особенно это касается витамина E, наиболее мощного антиоксидантного препарата. Определенные надежды связываются с использованием пикногена, димефосфона, хотя данных по их клинической эффективности пока немного. Антиатерогенное действие антиоксидантных средств может быть связано не только с увеличением резистентности ЛПНП к окислению и, значит, со снижением их цитотоксичности, но также с увеличением стабильности атеросклеротической бляшки. Препараты тормозят адгезию моноцитов, снижают ак-



тивность тромбоцитов. Антиоксиданты уменьшают выраженность дисфункции эндотелия, способствуют сохранению эндотелиальных медиаторов от разруше-

ния (особенно это касается оксида азота). Все эти механизмы могут играть важную роль в предотвращении атеросклеротических повреждений сосудов.

### Список литературы

1. Keaney J.F. Jr., Frei B. Antioxidant protection of low-density lipoprotein and its role in the prevention of atherosclerotic vascular disease. In: Frei B, ed. Natural antioxidants in human health and disease. San Diego, Calif.: Academic Press 1994:303-52.
2. Rcaven P.D., Khouw A., Beltz W.F., Parthasarathy S., Witztum J.L. Effect of dietary antioxidant combinations in humans: protection of LDL by vitamin E but not beta-carotene. *Arterioscler Thromb* 1993;13:590-600.
3. Gaziano J.M., Hatta A., Flynn M. et al. Supplementation with beta-carotene in vivo and in vitro does not inhibit low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1995;112:187-95.
4. Retsky K.L., Freeman M.W., Frei B. Ascorbic acid oxidation products protect human low density lipoprotein against atherogenic modification: amirather than prooxidant activity of vitamin C in the presence of transition metal ions. *J Biol Chem.* 1993;268:1304-9.
5. Johansson J., Olsson A.G., Bergstrand L. et al. Lowering of HDL<sub>2b</sub> by probucol partly explains the failure of the drug to affect femoral atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia: a Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST) report. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1995;15:1049-56.
6. Shaish A., Daugherty A., O'Sullivan F., Schonfeld G., Heineckr J.W. Beta-carotene inhibits atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest* 1995;96:2075-82.
7. Keaney J.F. Jr, Xu A., Cunningham D., Jackson T., Frei B., Vita J.A. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest* 1995;95:2520-9.
8. Lcvinc G.N., Keaney J.F. Jr, Vita J.A. Cholesterol reduction in cardiovascular disease clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995;332:512-21.
9. Belcher J.D., Balla I., Balla G. et al. Vitamin E, LDL, and endothelium: brief oral vitamin supplementation prevents oxidised LDL-mediated vascular injury in vitro. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1779-89.
10. Kugiyama K., Kerns S.A., Morrisett J.D., Roberts R., Henry P.D. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysocleithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:160-2.
11. Kugiyama K., Ohgushi M., Sugiyama S. et al. Lysophosphatidylcholine inhibits surface receptor-mediated intracellular signals in endothelial cell by a pathway involving protein kinase C activation. *Circ Res* 1992;71: 1422-8. [Erratum, *Circ Res* 1993;72:723].
12. Chin J.H., Azhar S., Hoffman B.B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidised lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
13. Plane F., Jacobs M., McManus D., Bruckdorfer KR. Probucol and other antioxidants prevent the inhibition of endothelium-dependent relaxation by low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1993;103:73-9.
14. Anderson T.J., Meredith I.T., Charbonneau F. et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93:1647-50.
15. Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M., Kelly F., Cheeseman K., Mitchinson M.J. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease; Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
16. Keaney I.F. Jr., G.Iziano J.M., Xu A. et al. Dietary antioxidants preserve endothelium-dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits- *Proc Nad Acad Sci USA* 1993;90:11880-4.
17. Steward-Lee A.L., Forster L.A., Nourooz-Zadeh I., Ferns G.A.A., Anggard E.E. Vitamin E protects against impairment of endothelium-mediated relaxations in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 494-9.
18. Simon B.C., Haudenschild C.C., Conch R.A. Preservation of endothelium-dependent relaxation in atherosclerotic rabbit aorta by probucol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:893-901.
19. Keaney J.F. Jr, Gaziano J.M., Xu A. et al. Low-dose o-tocopherol improves and high-dose a tocopherol worsens endothelial vasodilator function in cholesterol-fed rabbits. *J. Clin Invest* 1994;93:844-51.
20. O'Hara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91:2546-51.
21. Riemersma R.A., Wood D.A., Macintyre C.C., Eiton R.A., Gey K.F., Oliver M.F. Low plasma vitamins E and C: increased risk of angina in Scottish men. *Ann N Y Acad. Sci.* 1989;570:291-5.
22. Keancy I.F. Jr, Guo Y., Cunningham D., Shwaery G.T., Xu A., Vita J.A. Vascular incorporation of a-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidised LDL by inhibiting protein kinase C stimulation. *J Clin Invest* 1996; 98:386-94.
23. Celermajer D.S., Sorensen K.F., Gooch V.M. et. al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
24. Andersen T.J., Uehara A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coil Cardiol* 1995;26:1235-41.
25. Levinc G.N., Frei B., Koulouris S.N., Gerhard M.D., Keancy I.F. Jr, Vita I.A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93:1107-13.
26. Friedman M., Van den Bovenkamp G.J. The pathogenesis of a coronary thrombus. *Am J. Pathol* 1966;48:19-44.
27. Galis Z.S., Muszynski M., Sukhova G.K., Simon-Morrissey F., Libby P. Enhanced expression of vascular matrix metalloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions *Ann N. Y. Acad Sci* 1995;748:501-7.
28. Collins T. Endotelial nuclear factor  $\kappa$ B and the initiation of 'the atherosclerotic lesion. *Lab. Invest* 1993; 68:499 508.
29. F'aruqi R., de la Motto C., OiCorieto P.K. Alpha-tocopherol inhibits agonist-induced monocytic cell adhesion to cultured human endothelial cells. *J. Clin Invest* 1994;94:592-600.
30. Devaraj S., Li D., Lialal I. The elects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function: decreased lipid oxidation, interleukin 1 $\beta$  secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest* 1996; 98: 756-63.
31. Kuzuya M., Naito M., Funaki C., Havashi T., Asai K., Kuzuya F. Probucol prevents oxidative injury to endothelial cells. *J Lipid Res* 1991;32:
32. Reid I.G., Milclinson M.I. Toxiciry ot oxidised low density- lipoprotein towards mouse peritoneal macrophages in vitro. *Atherosclerosis* 1993;98: 17-24.
33. Freedman I.F., Farhat I.H., Loscaslo J., Keaney I.F. Jr.  $\alpha$ -Tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation* 1996;94:2434-40.
34. Boscoboinik D., Szevezyk A., Azzi A. Alpha-tocopherol (vitamin F) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C, activity. *Arch Biochem Biophys* 1991;286:264-9.
35. Tarditf J-C., Cote G., I.esperance I. et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997;337:365-72.



36. O'Keefe J.H. Jr, Stone G.W., McCallister B.D. Jr., et al. Lovastatin plus produce! for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77:649-52.

### Резюме

Наведено сучасні дані щодо впливу антиоксидантів на розвиток атеросклерозу. Відзначається, що інгібування окиснення ліпопротеїдів низької щільності сприяє зниженню частоти ішемічної хвороби серця. Описано судинні ефекти антиоксидантів і їхній вплив на утворення і активність ендотеліального фактора розслаблення. Показано, що підвищений вміст антиоксидантів у ендотеліальних клітинах і макрофагах попереджає цитотоксичні ефекти модифікованих ліпопротеїдів низької щільності. Поряд з цим, альфа-токоферол і пробукол зменшують адгезію моноцитів і тромбоцитів до ендотелію. Накопичення антиоксидантів у судинній стінці сприяє уповільненню проліферації гладком'язових клітин, уповільнює розвиток рестенозу після коронарної ангіопластики.

**Ключові слова:** антиоксиданти, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, альфа-токоферол, пробукол, ліпопротеїди низької щільності.

### Summary

Presented in the review is the most important information available nowadays about antioxidants and atherosclerosis. The concept of modified low-density-lipoprotein (LDL) and their impact in the formation of atherosclerotic lesions is presented. The antioxidants (alpha-tocopherol, beta-carotene, ascorbic acid) may counter oxidative stress and modify neointimal formation of oxidized LDL. Experimental data and clinical studies have suggested that antioxidants may prevent atherosclerotic lesions in the patients with ischemic heart disease and may prevent restenosis after angioplasty.

**Key words:** antioxidants, atherosclerosis, ischemic heart disease, alpha-tocopherol, probucol, low-density-lipoprotein.

## КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ СОМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

О. І. СЕРДЮК

Харківська медична академія післядипломної освіти

Клініко-психопатологічне дослідження хворих на захворювання серцево-судинної системи, органів дихання, травлення, сечовиведення, цукровий діабет дозволило виділити у них три основні варіанти невротичних розладів, що мають свої особливості клінічних проявів, зв'язку зі ступенем важкості, давністю та перебігом соматичного страждання, а також преморбідною акцентуацією особистості хворих і психотравмуючими факторами: соматогенний астеничний симптомокомплекс, що сформувався внаслідок нейротоксичного і психотравмуючого впливу соматичного захворювання; гострі невротичні розлади, які виникли в результаті перенесених психотравм; невротичні розлади із затяжним перебігом і особистісні розвитки, на фоні яких виникло соматичне захворювання.

**Ключові слова:** невротичні розлади, соматичні захворювання, психосоматика, соматопсихіатрія.

Будь-яке соматичне страждання, навіть якщо в його виникненні психічні впливи і не відіграють провідної ролі, є могутнім психотравмуючим фактором [1], а вторинні невротичні розлади негативно впливають на свою соматичну основу, що створює синдром взаємного обтяження за механізмом замкненого кола [2]. І хоча в ряді публікацій досліджуються особливості психоемоційного стану хворих на ті чи інші соматичні захворювання [3-5] і здійснюються спроби їх систематизації [6], в цілому клінічна структура невротичних розладів у хворих на розповсюджені соматичні хвороби детально не вивчена.

**Матеріал і методи дослідження.** З метою вивчення особливостей невротичних розладів проведено клініко-психопатологічне дослідження хворих на захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, дихання, сечовиведення, цукровий діабет; з них 587 жінок, 395 чоловіків.

Окрім клінічного вивчення психопатологічних проявів невротичних розладів, відслідковувалася їх динаміка, зв'язок із ступенем важкості, давністю і особливостями перебігу соматичного страждання, преморбідними акцентуаціями особистості та психотравмуючими факторами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведене дослідження дозволило при всьому різноматітні клінічних проявів невротичних розладів у хворих на різні соматичні захворювання виділити три основні варіанти розладів, що були представлені у них незалежно від нозологічної приналежності соматичного страждання.

**1. Соматогенний астеничний симптомокомплекс,** що сформувався внаслідок нейротоксичного і психотравмуючого впливу соматичного захворювання.

У хворих цієї групи невротичні скарги з'явилися непомітно, поступово, через деякий час після діагностування соматичного захворювання, без актуальних побічних психотравмуючих впливів.

Частота і вираженість соматогенного астеничного симптомокомплексу зростала із збільшенням давності соматичного захворювання і ступеня його важкості. Астенична симптоматика посилювалася в періоди загострення соматичного захворювання і, навпаки, пом'якшувалася навіть до зникнення при поліпшенні соматичного стану хворих.

Першими ознаками невротичних порушень були явища фізичної та психічної астенії, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, відчуття знесилення, зниження працездатності та здатності до концентрації уваги, погіршення пам'яті, неуважність, постсомнічні порушення, головний біль.

Поступово зростали розлади емоційно-вольової сфери: хвороблива дратівливість, запальність, коливання настрою з превалюванням негативних емоцій, пригніченість, понурість, відчуття туги, внутрішнього дискомфорту з елементами тривожності.

У той же час симптоматика була досить блідою, невиразною, парціальною, хворі не акцентували на ній увагу, сприймаючи її як другорядне, хоча і неприємне «доповнення» до соматичного захворювання.

**2. Гострі невротичні розлади,** які виникли у соматичних хворих в результаті перенесених психотравм.



Невротичні розлади з'явилися у цих хворих на фоні соматичного захворювання, однак причинний зв'язок їх із соматичним захворюванням не відслідковувався, в той же час виявлялися гострі або хронічні психотравми (найчастіше родинно-побутового характеру або пов'язані з роботою хворих), що передували маніфестації невротичних розладів. За структурою невротичні розлади у цих хворих відповідали класичній клініці неврастенії, дисоціативних, конверсійних або обсесивно-компульсивних розладів.

Прояви гострих невротичних розладів у них за яскравістю, значущістю як би витискали прояви соматичного захворювання. Навіть соматичні скарги носили невротичний відтінок: «...так, біль буває ...такий ниючий, неприємний ...не можу спати ...нервую ...стискуюсь ...відчуваю себе розбитою ...нещасливою ...».

Найбільш типовими симптомами неврастенії у соматичних хворих спочатку були відчуття занедужання, втомленості, млявості, загальної слабкості, інтрасомнічні розлади, вираженість яких зменшувалася на деякий час після відпочинку, однак потім вони знову неминуче зростали. Поступово прогресувала емоційна лабільність, все частіше наступали періоди меланхолічного, апатичного стану, байдужості, пригніченості, зростала тривожність, очікування чогось поганого. У частини хворих з'являлися несфабульовані фобії, формувалася іпохондрична інтерпретація соматичного стану, результатів параклінічних досліджень.

У соматичних хворих з дисоціативними і конверсійними розладами невротична симптоматика була безпосередньо пов'язана з гострими психотравмами, виникала гостро, раптово, відзначалася яскравістю, демонстративністю. Жвава міміка, експресія, афективна насиченість надавали своєрідний колорит депресивній симптоматиці, до якої упліталася тема «самого важкого і небезпечного соматичного захворювання», що демонструвалося усією поведінкою хворих. Характерними були образливість, підвищена сугестивність, хворобливе прагнення привернути до себе увагу, егоцентризм, на фоні яких своєрідно проявлялися емоційні радикали астенії – нестабільність настрою, дратівливість, запальність, нестриманість.

### Список літератури

1. Палеев Н.Р., Краснов В.Н., Подрезова Л.А. и др. Проблемы психосоматики и соматопсихиатрии в клинике внутренних болезней. Вест. Рос. Акад. мед. наук. М., 1998;5:3 – 7.
2. Марута Н.О., Пянько Т.В., Теренковский Д.І. та ін. Соматичні прояви при неврозах, їх діагностика та психотерапія. Укр. вісн. психоневрології. Харків, 1996;4,5 (12):240 – 242.
3. Волков В.С., Виноградов В.Ф. Особенности социально-психологического статуса больных хронической ишемической болезнью сердца. Кардиология 1993;33,3:15 – 16.
4. Гургенян С.В., Погосова Г.В., Вартанян Ж.Г. и др. Психосоматические соотношения у больных гипертонической болезнью и почечной артериальной гипертонией. Терапев. архив 1995;67,12:21-25.
5. Коркина М.В., Елфимова Е.В., Марилов В.В. Пограничные психические нарушения при сахарном диабете. Журн. неврологии и психиатрии 1997;97,2:15 – 18.
6. Напреенко О.К. Соматопсихичні розлади. Укр. вісн. психоневрології Харків., 1996;4,5 (12):292 – 294.

### Резюме

Клинико-психопатологическое исследование больных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, мочевыводящих путей, сахарным диабетом позволило выделить у них три основных варианта невротических расстройств, имеющих свои особенности клинических проявлений, связи со степенью тяжести, давностью и течением соматического страдания, а также преморбидной акцентуацией личности больных и психотравмирующими факторами: соматогенный астенический симптомокомплекс, сформировавшийся вследствие нейротоксического и психотравмирующего воздействия соматического заболевания; острые невротические расстройства, возникшие у соматических больных в результате перенесенных психотравм; невротические расстройства с затяжным течением и личностные развития, на фоне которых возникло соматическое заболевание.

**Ключевые слова:** невротические расстройства, соматические заболевания, психосоматика, соматопсихиатрия.

### Summary

Clinico-psychopathological examinations of patients with diseases of cardio-vascular, respiratory, gastrointestinal, urinary systems and diabetes mellitus has given possibility to pick out three main variants of neurotic disturbances with their own peculiarities of



clinical evidence, the connection with the degree of severity, remoteness and course of somatic sufferings as well as pre-morbid accentuation of a personality of patients and the peculiarities of psychotraumatic factors: somatogenic asthenic symptom-complex, developed as a result of a neurotoxic and psychotraumatic effect of a somatic disease; acute neurotic disturbances, developed in somatic patients due to precocious break downs; neurotic disturbances with a prolonged course and personal peculiarities due to which somatic disease had been developed.

**Key words:** neurotic disturbances, somatic diseases, psychosomatics, somatopsychiatrics.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОКАРДИОДИНАМІКИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГАСТРОЕНТЕРОКОЛІТИ

Є.А.Вашев, О.М.Ольховська, С.В.Кузнецов, М.М.Закревський, Т.Г.Вовк, А.М.Татаркіна, Т.С.Копійченко,  
С.В.Валюх, Г.А.Білецька, К.Є.Столяров

Харківський державний медичний університет

Вивчено стан гемокардіодинаміки 294 дітей раннього віку, хворих на тяжкі гастроентероколіти. Серед трьох типів центральної гемодинаміки загрозливим для життя слід вважати гіподинамічний; виявлені токсико-дистрофічні порушення в міокарді. Результати досліджень розширюють уявлення про патогенез хвороби і можуть бути використані в обґрунтуванні невідкладної терапії та її корекції.

**Ключові слова:** гастроентероколіти, гемокардіодинаміка, діти.

Гострі порушення серцевої діяльності та кровообігу відносяться до категорії найбільш тяжких і разом з тим недостатньо вивчених проблем сучасної медицини. Серцеві розлади при гастроентероколітах (ГЕК) пов'язані із значною втратою рідини та електролітів [1], які поглиблюють порушення серцево-судинної системи і периферійного кровообігу, що зумовлені інфекційними агентами [2,3]. При ГЕК у дітей раннього віку в термінальному судинному руслі мають місце зміни, які корелюються з тяжкістю патологічного процесу [1]. Діяльність серцево-судинної системи визначається перш за все функціональною здібністю міокарда. Зміни ЕКГ при кишкових токсикозах у дітей пов'язані, головним чином, зі зниженням відсотка калію, що позначається на змінах зубця Т [4]. Але, незважаючи на значні досягнення в діагностиці гемодинамічних порушень [5,6], зміни серцевого м'яза, що дозволяють значно поглибити знання патогенезу екстремальних ситуацій, багато питань залишаються ще недостатньо вивченими.

Мета даної роботи – удосконалення діагностики і засобів корекції порушень кардіогемодинаміки на підставі вивчення стану серцево-судинної системи у дітей, хворих на бактеріальні гастроентероколіти.

### Об'єкт спостереження і методи досліджень

Під нашим наглядом на базі Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні знаходилось 294 дитини, хворих на тяжкі форми ГЕК різної етіології, що поступили у відділення реанімації та інтенсивної терапії за період 1996-1998 рр.

Поряд з традиційними методами обстеження, хворим проводилось ЕхоКГ і ЕКГ-дослідження. Визначалися показники центральної, внутрішньосерцевої та периферичної гемодинаміки. ЕхоКГ-дослідження проводилось в М-режимі традиційними засобами за допомогою ультразвукового сканера TI-628A виробництва Харківського заводу ім.Шевченка в перші часи госпіталізації хворих у розпалі клінічних прояв, а потім в динаміці щоденно до досягнення стану компенсації вітальних функцій організму. Усі дані оброблені статистично загальноприйнятими методами за допомогою комп'ютера АХ 386.

Контрольну групу складали 36 дітей, однакових за віком і преморбідним станом.

Серед спостережуваних хворих переважали діти першого року життя – 219 (74,49%), із них першого півріччя – 117 (39,80%). Переважна кількість хворих поступила в перші дві доби з моменту захворювання – 183 (62,24%). Однак достовірно високим є відсоток пізньої госпіталізації – 7,14%. Клінічні прояви характеризувались швидким розвитком основних симптомів хвороби, тяжкістю патологічного процесу. Серед показників тяжкості енцефалічна реакція виявлялась у 47 дітей (15,98%), менінгеальний синдром – у 88 (29,93%), ексікоз 2-го–3-го ступеня – у 155 (52,72%), мікроциркуляторні порушення у вигляді блідості, охолодження кінцівок, мармуровості шкіряних поверхонь – у 214 (72,79%), тахікардія – у 284 (96,6%), приглушеність тонів серця – у 196 (66,66%), шуми в серці – у 68 (23,1%). Летальний кінець був у 14 хворих (4,7%).

### Результати дослідження та їх обговорення

Із урахуванням показника систолічного індексу (СІ), який визначає режим центральної гемодинаміки (ЦГД), було виділено три основні групи спостережень. У першу групу увійшли (136; 46,26%) хворі з підвищеними показниками СІ, і режим гемодинаміки у них оцінювався як гіпердинамічний. Другу групу (97; 33%) склали діти, СІ яких істотно не відрізнявся від вікових показників, а режим гемодинаміки був нормодинамічним. Хворі, СІ у яких був знижений, увійшли до третьої групи спостережень (61; 20,74%), режим ЦГД у них був гіподинамічним.

У хворих першої групи виявлено перевагу симптомів інтоксикації та нейротоксикозу над ексікозом. У більшості з них діагностовано шигельоз (45,59%) і сальмонельоз (21,32%). Ешерихіоз у 3,68% хворих був зумовлений ешерихіями 2-ї категорії. У 11,01% дітей ГЕК були нез'ясованої етіології або зумовлені умовно-патогенною флорою, серед яких переважали протеози. У 18,40% хворих діагностовано кишкову мікст-інфекцію.

Показники центральної, внутрішньосерцевої, периферичної гемодинаміки, систолічної та насосної функції лівого шлуночка (ЛШ) хворих першої групи представлені в табл.1.

Як бачимо з табл.1, в цілому гіпердинамічний режим ЦГД у 136 дітей характеризувався вірогідним підвищенням показників СІ, тахікардією, підвищенням



Значення показників ЕхоКГ дітей першої групи в динаміці патологічного процесу

Показники	Хворі в стадії		Контрольна група
	декомпенсації	компенсації	
ЧСС, уд/хв	161,5±4,8	134,5±2,4	126,5±5,4
САТ, мм	108,3±3,2	90,3±2,6	75,4±2,6
ҚДО, мл	17,5±1,3	20,1±0,3	23,48±0,91
КСО, мл	6,08±1,10	7,1±0,1	7,22±0,63
УО, мл	16,9±0,44	14,10±0,21	12,50±0,75
ХО, мл	2,02±0,08	2,11±0,04	2,38±0,08
СІ, л/хв	5,42±0,31	5,01±0,32	5,03±0,22
ФВ, %	0,69±0,05	0,71±0,04	0,71±0,03
Vcf	1,65±0,03	1,61±0,07	1,60±0,06
ЗПО, дин·с/см	2864±205	2481,4±294	2253,4±256,7

САТ, незначним зниженням ҚДО і КСО. У переважній більшості хворих насосна функція серця значно не страждала, тому що ударний обсяг (УО) суттєво не відрізнявся від середнього його значення у дітей контрольної групи. У гострому періоді захворювання у 15 дітей (11,03 %) визначалося підвищення показників УО, що супроводжувалося помірною тахікардією і зниженням значення загального периферійного опору (ЗПО). У той же час у 30 хворих (22,06 %) виявлено низькі показники УО зі зниженням показників фракційного вигнання (ФВ), а також зменшення показників ЗПО на фоні значної тахікардії, що диктувало необхідність проведення екстреної терапії. Скорочувальна здібність міокарда суттєво не змінювалась. Середні величини ФВ і Vcf ЛШ у цій групі достовірно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи. Однак у 22,06 % хворих ФВ була нижче 0,65 %.

Серед дітей другої групи переважали хворі на шигельоз – 32 (33,62 %). Сальмонельоз виявлений у 21 дитини (21,65 %), ешерихіоз – у 12 (12,37 %), асоційовані мікст-інфекції – у 18 (18,56 %). У 14 хворих (14,43 %) ГЕК були визвані умовно-патогенною флорою або залишилися нерозшифрованими. Тяжкість клінічних проявів визначалася поєднанням симптомів нейротоксикозу і кишкового ексикозу. У 97 хворих (33 %) цієї групи при ЕхоКГ виявлялися незначні зміни даних ехокардіоскопії. СІ вірогідно не відрізнявся від вікової норми. Режим центральної гемодинаміки у таких дітей розглядався як нормодинамічний. Більш ретельний аналіз змін ЕхоКГ показав, що у частини дітей (22,69 %) виявлялися знижені показники УО і ҚДО, а їх компенсація здійснювалася за рахунок значного

підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Показник ЗПО був підвищений незначно (в середньому на 8 %). У деяких хворих відмічено порушення скорочувальної функції міокарда у вигляді зниження ФВ, проте ці зміни були не вірогідні.

Серед хворих третьої групи у 20 (32,78 %) спостерігались асоційовані кишкові інфекції, у 18 (29,51 %) діагностовано сальмонельоз, у 9 (14,75 %) – шигельоз, у 4 (6,57 %) – ешерихіоз, зумовлений ентеропатогенною кишковою паличкою 1 категорії. У 10 дітей (16,39 %) ГЕК були нез'ясованою етіологією, або зумовлені умовно-патогенною флорою, серед якої переважали *Klebsiella*. Переважаючим клінічним симптомом, що вирішував тяжкість хвороби у цих дітей, був синдром кишкового токсикозу з ексикозом 2-го–3-го ступеня. Показники ехокардіографії дітей третьої групи наведені в табл.2.

Як видно із табл.2, у хворих третьої групи були знижені показники СІ, що свідчить про гіподинамічний режим ЦГД. Про порушення насосної функції ЛШ свідчать низькі значення показників УО і ҚДО. Поряд з цим у більшості хворих дітей відмічалася пониження скорочувальної здібності міокарда ЛШ, що відображалося на зниженні ФВ. При цьому в усіх хворих спостерігалася в більшій чи меншій мірі виразності підвищення ЗПО. Для всіх дітей з гіподинамічним режимом ЦГД при ГЕК характерним було підвищення ЧСС.

На фоні етіотропної терапії, корекції порушень макро- і мікрогемодинаміки, запобігання психоемоційних розладнань і порушень метаболізму протягом трьох днів спостерігалася позитивна динаміка загального стану хворих. Це супроводжувалося зміною режимів гемо-

Таблица 2

Значення показників ЕхоКГ дітей третьої групи

Показники	Хворі в стадії		Померлі	Контрольна група
	декомпенсації	компенсації		
ЧСС, уд/хв	151,4±2,8	62,30±4,5	143,8±3,10	6,5±5,4
САТ, мм	93,4±1,1	95,30±2,8	90,41±0,3	75,4±2,6
ҚДО, мл	16,12±0,08	20,40±0,61	19,40±0,54	3,48±0,91
КСО, мл	7,05±0,03	7,13±0,11	9,10±0,07	7,22±0,63
УО, мл	8,44±0,06	10,40±0,02	8,43±0,31	12,50±0,75
ХО, мл	1,63±0,32	1,83±0,21	0,52±0,11	2,38±0,08
СІ, л/хв	4,03±0,21	5,34±0,07	3,68±0,09	5,03±0,22
ФВ, %	0,61±0,03	0,63±0,04	0,56±0,02	0,71±0,03
Vcf	1,58±0,01	1,64±0,11	1,52±0,03	1,60±0,06
ЗПО, дин·с/см	2984±121	2753,0±207	3214±136	253,4±256,7



динаміки, що слід розглядати як один із критеріїв ефективності невідкладної терапії.

З усіх 294 дітей особливу увагу викликали 14 з летальним кінцем після захворювання. Усі ці діти увійшли до третьої групи спостереження, тобто в них відмічався гіподинамічний режим ЦГД. Із них 13 були діти першого півріччя, в тому числі 9 – перших двох місяців життя. Показники ЦГД померлих дітей наведені у табл.2.

У померлих хворих були виявлені найбільш суттєві зміни гемодинаміки. Більшість показників ЕхоКГ у них значно відрізнялася від показників інших дітей цієї групи. СІ був на 26,5 % нижче норми. Значно страждала насосна функція міокарда ЛШ. Показник УО зменшувався на 2-3 мм, спостерігалися низькі показники КДО. У більшості хворих відмічалися знижені показники ХО. Однак у деяких хворих ХО залишався в межах норми внаслідок вираженої тахікардії.

Значно порушувалася скорочувальна здібність міокарда ЛШ майже в усіх цих хворих, ФВ була нижче за 0,56 %, знижувалася швидкість циркулярного скорочення міокарда ЛШ.

У всіх померлих дітей на 20 % підвищувався ЗПО, а у деяких він був вище 40-50 %.

Вивчення електричної активності серця при ГЕК показало порушення функції автоматизму у вигляді тахікардії. При цьому спостерігалася пряма кореляційна залежність ЧСС від тяжкості інфекційного процесу. У 5 хворих зареєстрована передсерцева пароксизмальна тахікардія.

У частини хворих (41 дитина) відмічено порушення функції збудливості міокарда, що проявилася зменшенням вольтажу зубців Р, R, T, їх деформаціями, подовженням або зміщенням сегмента ST. Так, у 13 хворих виявлено зміни величин T, вони були вірогідно нижче показників здорових дітей –  $(1,43 \pm 0,12)$  проти  $(1,84 \pm 0,23)$  мм.

### Список літератури

1. Верещагина И.А., Бобровицкая А.И., Иванов С.С. и др. Сердечно-сосудистые нарушения при ОКИ с токсическим синдромом у детей раннего возраста. Актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания: Тез. докл. XII Республ. науч. конфер., Ч.1. К., 1981.
2. Аркатов В.А., Межирова И.М., Ткачук З.А., Донцова Е.М. Патологические аспекты эндогенной интоксикации при кишечной инфекции у детей. Анестез. и реаниматол. 1987;5:28-39.
3. Атаева Э.Г., Бондарев В.Н., Ханамова Г.Ч. Оценка объема циркулирующей крови при различных видах дегидратации у детей раннего возраста. Здравоохр. Туркменистана, 1989;7:15-17.
4. Осолкова М.К. Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей. АМН СССР. М.: Медицина, 1988. 270с.
5. Бобров Л.А., Обрезан А.Г., Турищенко С.Г. Возможности использования УЗИ в кардиологической практике. Вестн. рентгенол. и радиол. 1996;2:18-21.
6. Дворяковский И.В., Знаменская Е.И., Дворяковская Т.М. Возможности эхографии в педиатрии (показания к применению). Вопр. охр. мат. и дет. 1986;31,4:7-11.

### Резюме

Изучено состояние гемокардиодинамики 294 детей раннего возраста, больных тяжелым гастроэнтероколитом. Из трех типов центральной гемодинамики представляющим угрозу для жизни следует считать гиподинамический; обнаружены токсико-метаболические нарушения в миокарде. Результаты исследования расширяют представление о патогенезе болезни и могут быть использованы в обосновании неотложной терапии и ее коррекции.

**Ключевые слова:** гастроэнтероколиты, гемокардиодинамика, дети.

### Summary

The conditions of haemodynamic were studied in 294 children with severe gastroenterocolitis. It is revealed three types of haemodynamics and determined that hypodynamic type is most unfavorable for life. Authors have revealed the toxic-metabolic injuries of myocardium. The results of investigation enlarged our knowledge of pathogenesis of disease. Condition of haemodynamic allows to ground emergency therapy and its correction.

**Key words:** gastroenterocolitis, haemodynamic, babies.

При вивченні вмісту калію в крові у 72 хворих виявлялася гіпокаліємія різного ступеня виразності. Але лише у 44 це знайшло відображення на ЕКГ. У той же час при характерних для гіпокаліємії змінах на ЕКГ типової клінічної картини гіпокаліємії у частини хворих не відзначалося в крові зниження вмісту калію. Тому вказані вище ознаки не є специфічними і не обов'язково свідчать про зниження вмісту калію в крові, але можуть бути допоміжними. У переважній більшості хворих (97 дітей) на ЕКГ спостерігалися порушення процесів реполяризації міокарда, що свідчить про токсико-метаболическі зміни в міокардіоцитах.

У дітей з тяжкими формами ГЕК серцевий м'яз найбільш страждає при гіподинамічному режимі ЦГД, у 5 хворих виявлялися ознаки дистрофії міокарда. Усі ці зміни виявлялися в гострому періоді хвороби і мали транзиторний характер.

### Висновки

1. У хворих з кишковим токсикозом спостерігаються три типи гемодинаміки: гіпо-, нормо-, гіпердинамічний. При токсикозі з ексікозом вірогідно частіше спостерігається гіподинамічний режим ЦГД, при токсикозах з енцефалічною реакцією – гіпердинамічний.

2. Кардіодинамічні порушення супроводжувалися зниженням вольтажу зубців Р, R, T, подовженням інтервалу ST, що свідчило про токсико-метаболическе ураження серцевого м'яза.

3. Гіподинамічний режим ЦГД треба розглядати як прогностично несприятливий, хворі з гіподинамічним режимом потребують невідкладної корекції водно-електролітних розладань і патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії.

4. Зміну гіподинамічного режиму гемодинаміки на нормо- чи гіпердинамічний можна розцінювати як один із критеріїв ефективності невідкладної терапії.



## ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ, СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ЗДОРОВИХ І ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ, ПОКАЗНИКІВ АНАЕРОБНОГО ОБМІНУ ЗА УМОВ ГІПЕРКАПНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Л.П. Сидорчук

Буковинська державна медична академія

Вивчено функціональний стан вегетативної нервової, серцево-судинної систем організму здорових і практично здорових осіб і анаеробний обмін під впливом свідомої регуляції дихальним процесом. Установлено, що в умовах гіперкапнічної гіпоксії, створеної спеціальними регламентованими дихальними вправами, достовірно покращуються стан анаеробного обміну, вегетативної нервової системи та вегетативне забезпечення функціонального стану серцево-судинної системи організму спортсменів.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, серцево-судинна система, фізичне навантаження, анаеробний обмін, гіперкапнічна гіпоксія.

За останні десятиріччя опублікована значна кількість робіт, присвячених впливу гіпоксичної гіпоксії та гіпоксично-гіперкапнічного складу повітря на організм тварин і людей [1-6]. Однак використання високогірних, печерних і штучно створених барокамерю або спеціальними трубками чітко визначеного діаметру і довжини (для збільшення ємкості мертвого простору) гіпо-, гіпер- і нормобаричних гіпоксій пов'язане із значними матеріальними затратами і спеціальним додатковим технічним забезпеченням. Окрім того, тренування за таких умов (за винятком природного мікроклімату карстових печер) є нефізіологічним і носить в собі певний негативний психоемоційний компонент впливу на досліджуваного.

Найбільш фізіологічним є створення гіперкапнічно-гіпоксичного газового складу повітря за допомогою спеціальних регламентованих дихальних вправ за методикою [7], яка знайшла ефективне застосування в клінічній практиці при захворюваннях дихальної системи [8], шлунково-кишкового тракту [9] і в спорті [10,11]. Що ж стосується даних про вивчення впливу регламентованого дихання на функціональний стан вегетативної нервової, серцево-судинної систем організму спортсменів і анаеробний обмін і даних про корелятивну залежність між ними, в доступних нам джерелах літератури вони не виявлені.

Метою роботи є вивчення функціонального стану вегетативної нервової системи та її вплив на серцево-судинну систему, показників анаеробного обміну під впливом гіперкапнічно-гіпоксичного складу повітря, створеного спеціальними регламентованими дихальними вправами (СРДВ) і встановлення кореляційної залежності між ними.

**Матеріал і методи.** Об'єктом досліджень були 48 здорових і практично здорових осіб-волонтерів, які займаються в спортивних секціях, віком 20-26 років (середній вік – 23,15±1,23), серед них 40 чоловіків і 8 жінок.

Параметри анаеробного обміну вивчали опосередковано за даними диференційованої ЕКГ [12]. Визначали такі показники: максимальне споживання кисню (МСК), потужність фізичного навантаження на порозі анаеробного обміну ( $W_{\text{пано}}$ ), ЧСС на порозі анаеробного обміну (ЧСС<sub>пано</sub>), загальну метаболічну ємкість (ЗМЕ) при м'язовій роботі з інтенсивністю на рівні МСК, максимальну здатність до накопичення лактату, фізичну працездатність, час підтримання

навантажень на порозі анаеробного обміну. Фізичне навантаження призначали у вигляді субмаксимального велоергометричного тесту PWC<sub>170</sub> індивідуально в залежності від віку, статі, ваги, обов'язкового максимального споживання кисню.

Функціональний стан вегетативної нервової системи (ВНС) визначали за клінічними тестами А.М. Вейна [13], орто- і кліностатичною пробами, індексами Кердо та хвилинного об'єму крові (ХОК) за І.А. Кассирським [13], коефіцієнтом Хільдебранта, ритмографією за Р.М. Баєвським [14] на 15-й хв. кліностазу і 30-й хв. антиортостазу з подальшою графічною побудовою варіаційної інтервалограми.

Функціональний стан серцево-судинної системи вивчали за даними показників центральної гемодинаміки (ЦГД) і ритмограми серця на 15-й хв. кліностазу (КС) та 30-й хв. антиортостазу (АОС) до і після застосування спеціальних регламентованих дихальних вправ (СРДВ).

Гіперкапнічну гіпоксію створювали за допомогою методики регламентованого дихання [7]. Рівень гіперкапнії – гіпоксії в СРДВ визначали за вмістом CO<sub>2</sub> і O<sub>2</sub> в крові транскутанним шляхом (методом електронно-комп'ютерної спірографії) індивідуально. СРДВ призначали диференційовано з урахуванням визначення оптимального об'єму вдиху повітря (50 % від ЖЄЛ), чутливості до гіпоксії-гіперкапнії (проби Штанге, Генча), індивідуальної тривалості дихальних фаз та інтервалів між ними, функціонального стану симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС. Результати дослідження підлягали статистичній обробці за допомогою комп'ютерної програми MSExcel® 97Pro SR-1.

**Результати та їх обговорення.** Показники анаеробного обміну в контрольній (n=24) і дослідній (n=24) групах визначали без використання СРДВ, а потім із застосуванням регламентованого дихання в дослідній групі. Результати досліджень наведені в табл. 1.

Параметри анаеробного обміну до використання регламентованого дихання становили: МСК – (47,88±1,43) мл/хв·кг,  $W_{\text{пано}}$  – (56,21±1,47) % від МСК, ЧСС<sub>пано</sub> – (146,34±2,19) уд. за 1 хв, ЗМЕ – (178,32±2,64) од, фізична працездатність – (245,75±13,19) Вт, максимальна здатність до накопичення лактату – (10,93±0,41) ммоль/л, час підтримання навантаження на порозі анаеробного обміну – (684,31±8,46) с.

Одержані показники ЦГД і ритмограми серця за Р.М. Баєвським на 15-й хв. кліностазу (КС) і 30-й хв.



Таблиця 1

Показники анаеробного обміну за даними диференційованої ЕКГ до і після застосування регламентованого дихання (M±m)

Показники	Контроль (без СРДВ)	Дослідна група (з СРДВ)	p
МСК, мл/х•кг	47,88±1,43	54,11±2,57	<0,01
W <sub>пано</sub> , % від МСК	56,21±1,47	60,85±1,69	<0,05
ЧСС <sub>пано</sub> , уд/хв.	146,34±2,19	153,01±2,24	<0,05
ЗМЕ, од.	178,32±2,64	188,08±3,59	<0,05
Фізична працездатність, Вт	245,75±13,19	301,08±15,24	<0,01
Максимальна здатність до накопичення лактату, ммоль/л	10,93±0,41	9,34±0,26	<0,01
Тривалість підтримання навантаження на порозі анаеробного обміну, с	684,31±8,46	740,04±14,38	<0,01

антиортостазу (АОС) до і після використання СРДВ наведені в табл. 2. У 75 % досліджуваних встановили нормотонічну реакцію серцево-судинної системи на зміну положення тіла і фізичне навантаження до використання спеціальних дихальних вправ, у 17 % – гіпер- і у 8 % – гіпотонічну реакції.

У відповідності з метою досліджень визначали тонус відділів ВНС. Встановлено у 42 % випадків ейтонію відділів вегетативної нервової системи, у 21 % – симпатикотонію, у 8 % – зниження тону симпатичного відділу ВНС, у 29 % – парасимпатикотонію. Дослідження вегетативної регуляції серцевого ритму за даними ритмографії виявило достовірне подовження I<sub>R-R</sub> (p<0,05) із збільшенням дисперсії ритмограми δ<sub>R-R</sub> (p<0,05) і варіаційного розмаху у 37 % осіб при підвищеному тонусі та реактивності парасимпатичного і зниженому тонусі симпатичного відділів ВНС в антиортостазі. Достовірне зменшення тривалості I<sub>R-R</sub> (p<0,01) і дисперсії δ<sub>R-R</sub> (p<0,05) спостерігали при симпатикотонії у 21 % досліджуваних. У випадку ейтонії (42 % осіб) тривалість I<sub>R-R</sub>, дисперсія ритмограми δ<sub>R-R</sub>, варіаційний розмах і мода знаходилися в межах оптимальних величин (I<sub>R-R</sub> = (0,908±0,011) с, δ<sub>R-R</sub>=0,056±0,001, варіаційний розмах – (0,225±0,018) с, мода – (0,854±0,011) с в положенні кліностазу; та I<sub>R-R</sub> = (0,953±0,015) с,

δ<sub>R-R</sub> = 0,065±0,003, варіаційний розмах – (0,271±0,018) с, мода – (0,890±0,013) с в антиортостазі).

Диференційовано та індивідуально призначали СРДВ за схемою: вдих → затримка дихання на вдиху → видих → затримка дихання на видиху за ейтонії ВНС; трьохтактні дихальні вправи із затримкою дихання на вдиху – за парасимпатикотонії та при зниженні тону симпатичного відділу; трьохтактні із затримкою дихання на видиху – за симпатикотонії. Методом організованих і самостійних занять формували новий стереотип дихання.

Одержані дані в дослідній групі після фізичного навантаження із використанням регламентованого дихання наведені в табл. 1.

Встановили достовірне покращання стану анаеробного обміну після використання СРДВ: МСК зросло на 13 % у порівнянні з показниками контрольної групи і становило (54,11±2,57) мл/хв•кг (p<0,01), W<sub>пано</sub> збільшилось на 8 % і було (60,85±1,69) % від МСК (p<0,05), ЧСС<sub>пано</sub> – (153,01±2,24) проти (146,34±2,89) уд./ хв. у контролі (p<0,05), ЗМЕ збільшилась на 5,5 % і становила (188,08±3,59) од. (p<0,1), фізична працездатність зросла на 22,5 % – (301,08±15,24) Вт (p<0,01), максимальна здатність до накопичення

Таблиця 2

Показники ЦГД і ритмограми серця на 15-й хв. кліностазу (КС) і 30-й хв. антиортостазу (АОС) до і після застосування СРДВ (M±m)

Показники	Контроль		p <sub>1</sub>	Дослідна група		p <sub>2</sub>	p
	КС	АОС		КС	АОС		
<b>Ритмограма</b>							
I <sub>R-R</sub> , с	0,908±0,011	0,953±0,015	<0,05	0,985±0,014	1,005±0,022	>0,05	<0,05
δ <sub>R-R</sub>	0,056±0,001	0,065±0,003	<0,05	0,096±0,009	0,099±0,011	>0,05	<0,01
Варіаційний розмах, с	0,225±0,018	0,271±0,018	<0,05	0,277±0,015	0,298±0,022	>0,05	<0,05
Мода, с	0,854±0,011	0,890±0,013	<0,05	0,910±0,016	0,924±0,016	>0,05	<0,05
<b>ЦГД</b>							
ЧСС, уд/хв.	65,43±1,25	60,45±1,11	<0,05	62,22±1,08	62,01±1,08	>0,05	>0,05
САТ, мм рт.ст.	122,86±3,0	121,71±4,0	>0,05	115,13±2,02	122,64±2,10	<0,05	<0,05
ДАТ, мм рт.ст.	76,43±2,4	74,39±2,3	>0,05	70,86±1,81	78,75±2,16	<0,05	<0,05
СДТ, мм рт.ст.	96,89±2,34	93,5±2,18	>0,05	85,62±1,19	93,27±1,27	<0,05	<0,05
СОК, мл	63,66±2,21	72,96±3,4	<0,05	72,93±1,84	71,44±2,08	>0,05	<0,05
ХОК, л/хв.	4,20±0,42	4,61±0,50	>0,05	5,84±0,52	5,03±0,47	>0,05	<0,05
ЗПОС, дин·с·см <sup>5</sup>	1749,84±124,6	1698,12±103,4	>0,05	1314,16±110,61	1475,7±116,7	>0,05	<0,01

Примітки: I<sub>R-R</sub> – середня тривалість інтервалу R-R (100 комплексів ЕКГ); δ<sub>R-R</sub> – середньоквадратичне відхилення (дисперсія ритмограми); p – коефіцієнт вірогідності між контрольною і дослідною групами (КС); p<sub>1</sub> – між АОС і КС у контролі; p<sub>2</sub> – між АОС і КС у дослідній групі.



лактату зменшилась до  $(9,34 \pm 0,26)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), час підтримання навантаження на порозі анаеробного обміну зріс на 8 % і становив  $(740,04 \pm 4,38)$  с ( $p < 0,05$ ). Отже гіперкапічна гіпоксія, створена спеціальними регламентованими дихальними вправами, вірогідно покращує стан анаеробного обміну, підвищує фізичну працездатність.

Одержали вірогідні зміни показників ЦГД після тренування в гіперкапічно-гіпоксичному газовому середовищі, створеному спеціальними дихальними вправами (табл.2) в положенні кліностазу. Гемодинамічна відповідь на антиортостаз під впливом СРДВ достовірно відрізнялась від аналогічної реакції контрольної групи, де регламентоване дихання не застосовували. Як свідчать результати досліджень, ЧСС, систолічний об'єм крові (СОК), ХОК і загальний периферійний опір судин (ЗПОС) на 30-й хв збільшення переднавантаження в антиортостазі в дослідній групі не змінилися в порівнянні з показниками кліностазу ( $p > 0,05$ ), а систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ) і середньодинамічний тиск (СДТ) вірогідно зросли ( $p < 0,05$ ). У 96 % осіб дослідної групи спостерігали нормотонічну реакцію серцево-судинної системи на фізичне навантаження і зміну положення тіла (проти 75 % у контролі). На ритмограмі

достовірних змін у положенні антиортостазу не виявили ( $p > 0,05$ ), в той же час кліностагічні показники диференційованої ЕКГ дослідної групи після застосування СРДВ достовірно відрізнялися від значень контролю ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні впливу регламентованого дихання на функціональний стан ВНС ейтонію виявили у 71 % випадків (проти 42 % у контролі). Таким чином, СРДВ покращує функціональний стан вегетативної нервової системи і відповідно вегетативне забезпечення серцево-судинної системи організму здорових і практично здорових осіб.

### Висновки

1. Гіперкапічна гіпоксія, створена спеціальними регламентованими дихальними вправами, вірогідно покращує функціональний стан вегетативної нервової системи і вегетативне забезпечення серцево-судинної системи за фізичного навантаження, підвищуючи показники анаеробного обміну і фізичну працездатність.

2. Встановлено тісний позитивний корелятивний зв'язок між ейтонією відділів вегетативної нервової системи і показниками анаеробного обміну ( $r = +1$ ), а також між досягненням ейтонії відділів ВНС і функціональним станом серцево-судинної системи ( $r = +1$ ).

### Список літератури

1. Апанасенко Г.А., Щеголев В.С., Кулешов В.И. Устойчивость к дозированной физической нагрузке в условиях хронической гиперкапнии у человека. Косм. биол. и авиакосм. М.: Медицина, 1978;2:49-52.
2. Караш М.Ю., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина, 1988:352.
3. Агаджанян Н.А., Ефимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986:270.
4. Пожаров В.П., Середенко М.М. Механизмы нарушения внешнего дыхания при гипоксии. Физиол. журн. 1990;76,5:678-684.
5. Виницкая Р.С., Стручков П.В., Давыдов Э.Г. Функциональные характеристики дополнительного "мертвого пространства и респиратора" для приготовления гипоксическо-гиперкапнической смеси, применяемой для тренировки дыхания. Мед. техника, 1991;3:38-40.
6. Білецький С.В., Бобильов А.В., Каленюк В.І. Вплив мікроклімату печер Буковини на вегетативну регуляцію серцевого ритму та показники гемодинаміки у здорових осіб.: Тези доп. IV з'їзду кардіологів України: Матер. міжнар. конф. К., 1993:79.
7. Триняк Н.Г. Управление дыханием и здоровье. К.: Здоров'я, 1991:160.
8. Березовский В.А., Триняк Н.Г. Лечебная физкультура при заболеваниях дыхательных путей и лёгких. К.: Здоров'я, 1988:112.
9. Самсон Е.И., Триняк Н.Г. Лечебная физкультура при заболевании желудка и кишок. К.: Здоров'я, 1983:64.
10. Триняк Н.Г., Бобылев А.В., Білецький С.В. Типы реагирования сердечно-сосудистой системы, аэробный и анаэробный обмен у спортсменов в пещере Золушка. Экстремальные физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. Экстремальные воздействия физических факторов: Матер. 3-й Всесоюз. конф. - М., 1990:183.
11. Триняк Н.Г., Бобылев А.В., Білецький С.В. Способ повышения физической работоспособности спортсменов. Патент RU №2067440. МКИ А 61 G 10/02. Опубл. 10.10.96. Бюл. № 28.
12. Душанин С.А., Береговой Ю.В., Цветкова О.А. Система многофакторной экспресс-диагностики функциональной подготовленности спортсменов при текущем и оперативном врачебно-педагогическом контроле: Метод. рекомендации. К., 1986:22.
13. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1991:624.
14. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984:221.

### Резюме

Изучены функциональное состояние вегетативной нервной, сердечно-сосудистой систем организма здоровых и практически здоровых людей, анаэробный обмен под влиянием сознательной регуляции дыхательным процессом. Установлено, что в условиях гиперкапнии-гипоксии, созданной специальными регламентированными дыхательными упражнениями, достоверно улучшаются показатели анаэробного обмена, состояние вегетативной нервной системы и вегетативное обеспечение функционального состояния сердечно-сосудистой системы организма спортсменов.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная, сердечно-сосудистая системы, физическая нагрузка, анаэробный обмен, гиперкапническая гипоксия.

### Summary

Changes of functional state of the vegetative nervous system and cardiovascular system, anaerobic metabolism measures of healthy and practically healthy persons organisms under the influence of the consciously controlled breathing were studied. The investigation resulted in determination of the reliable improvement of the anaerobic metabolism measures, functional state of the vegetative nervous system and vegetative supply of the cardiovascular system of the sportsmen organisms systems functional state under the hypercapnic hypoxia caused by special controlled breathing exercises.

**Key words:** vegetative nervous system and cardiovascular system, anaerobic metabolism, hypercapnic hypoxia, physical load.



## НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ПРОБЕ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Л.А.ЛАПШИНА

Харьковский государственный медицинский университет

Больным с пограничной артериальной гипертонией (ПАГ) и гипертонической болезнью I и II стадий проведено определение предсердного натрийуретического фактора (ПНУФ) и эндогенного дигиталисоподобного фактора (ЭДПФ) до и после велоэргометрии (ВЭМ). Показано включение ПНУФ и ЭДПФ в патогенез ПАГ и ГБ, максимальная реактивность в ответ на ВЭМ определена при ПАГ. Выявлены особенности изменения функционирования ПНУФ и ЭДПФ в зависимости от семейного анамнеза артериальной гипертонии.

**Ключевые слова:** ранние стадии артериальной гипертонии, предсердный натрийуретический фактор, эндогенный дигиталисоподобный фактор, велоэргометрия.

Семейство натрийуретических пептидов включает предсердный натрийуретический фактор (ПНУФ), мозговой натрийуретический пептид (МНП), натрийуретический пептид С-типа, которые имеют сходные структуру, места образования, натрийуретические, диуретические, вазодилататорные свойства [1,2]. Эндогенный дигиталисоподобный фактор (ЭДПФ) имеет стероидную структуру, обладает свойствами перекрестной реакции с дигоксинном, в его состав входят циклические сахара; предполагают, что он является эндогенным лигандом рецепторов для сердечных гликозидов. ЭДПФ является наиболее мощным ингибитором  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, этим обусловлена его способность влиять на тонус сосудов, инотропную функцию сердца, диурез, натрийурез [3,2]. Показано включение ПНУФ и ЭДПФ в патогенез стабильной гипертонии, степень которого зависит от пола, возраста, характера гипертонического поражения сердца, почек [1-5]. Компенсаторное значение ПНУФ и ЭДПФ при артериальной гипертонии (АГ) особенно проявляется в условиях водных и солевых нагрузок [4,2]. Недостаточно изучена роль этих факторов в патогенезе ранних стадий артериальной гипертонии (РСАГ), особенно в условиях с максимальными требованиями к адаптационным возможностям сердечно-сосудистой системы.

Целью настоящей работы явилось изучение уровня секреции ПНУФ и ЭДПФ у больных с пограничной артериальной гипертонией (ПАГ), гипертонической болезнью (ГБ) I и II ст. [6] молодого возраста в базальных условиях при проведении дозированной физической нагрузки (ДФН), а также в зависимости от отягощенной наследственности (ОН).

### Материал и методы исследований

Обследовано 25 больных с ПАГ, 18 – ГБ I ст., 12 – ГБ II ст. молодого возраста ( $26 \pm 2,5$  лет) и 9 лиц контрольной группы. Всем больным была исключена вторичная артериальная гипертония.

*Уровень натрийуретических факторов у больных с РСАГ при проведении велоэргометрической пробы (M±m)*

Показатели	Период обследования	Контроль (n= 9)	ПАГ (n= 25)	ГБ I ст. (n= 18)	ГБ II ст. (n=12)
Уровень ПНУФ, нг/мл	До ВЭМ	19,8±1,1	21,6±3,6	23,2±4,3	48,9±4,6
	После ВЭМ	22,4±2,9*	39,7±5,6**	27,0±4,7*	54,9±3,6*
Уровень ЭДПФ, нмоль/мл убаина	До ВЭМ	22,3±2,1	28,4±5,1	32,0±4,7	25,9±1,6
	После ВЭМ	24,1±3,6	37,2±3,5*	37,0±6,1	26,2±3,3

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

Велоэргометрию (ВЭМ) проводили по стандартной методике в соответствии с рекомендациями ВОЗ [7] до достижения субмаксимальной физической нагрузки (75 % от максимальной) на велоэргометре типа «Элема» (Швеция). Пробы крови брали в горизонтальном положении обследуемого до и сразу после ВЭМ. В плазме крови определяли уровень ПНУФ радиоиммунологическим методом («Amersham», Англия) и уровень ЭДПФ ферментативным методом по степени ингибирования стандартного препарата  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы [8]

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты определения ПНУФ (таблица) у больных с ПАГ показали отсутствие отличий от контроля. У больных с ГБ I ст. определяется тенденция к увеличению уровня ПНУФ в сравнении с нормой (p<0,05) и ПАГ (p<0,05), при ГБ II ст. уровень пептида более чем в 2 раза увеличивался в сравнении с контролем (p<0,001), ПАГ (p<0,001) и ГБ I ст. (p<0,01); ни в одной группе не было выявлено отличительных особенностей концентрации ПНУФ в зависимости от ОН. Представленные результаты можно объяснить тем, что в условиях покоя при ПАГ и ГБ I ст. поддерживается физиологическая константа концентрации ПНУФ в крови; стабильная гипертония с присущим ремоделированием миокарда, включением объемных механизмов артериальной гипертонии, снижением метаболического клиренса характеризуется значительным увеличением уровня ПНУФ, имеющим компенсаторное значение, что соответствует данным других авторов [5,2]. В ответ на усиленную мышечную работу (ВЭМ) увеличение уровня ПНУФ наступает у здоровых на 13,1 %, при ПАГ – на 83,7 %, при ГБ I ст. – на 16,3 %, ГБ II ст. – на 12,1 %. Обращает внимание наибольший прирост реакции при ПАГ, что свидетельствует о высокой степени функциональной подвижности пептида.

Можно полагать, что ПНУФ как вазодилататор способствует снижению или отсутствию реакции диа-



столического артериального давления при ВЭМ, что является характерным для большинства больных с ПАГ. В литературе имеются единичные сообщения о реакции ПНУФ на ДФН. У здоровых уровень ПНУФ возрос с 46 до 272 мг/мл в процессе ДФН [1]; при стабильной ГБ во время ДФН уровень пептида увеличился в 2 раза, что сочеталось с увеличением его концентрации в правом желудочке [1,2], при ГБ и ишемической болезни сердца уровень ПНУФ увеличивался у больных с увеличением объемов левого желудочка [8]. Следовательно, функциональная перегрузка камер сердца вследствие ДФН приводит к активной секреции ПНУФ, повышению его уровня в крови и является компенсаторной реакцией, направленной на вазодилатацию. Дополнительным фактором увеличения уровня ПНУФ может быть снижение его метаболического клиренса в связи с ишемией почек, вызванной перераспределением кровотока в ответ на ДФН. Анализ реакции ПНУФ на ДФН в зависимости от ОН показал, что у больных ПАГ и ГБ I ст. с ОН амплитуда реакции ПНУФ была снижена в сравнении с группами без ОН: 72,3 и 13,9 % при семейном анамнезе АГ и 91,7 и 22,06 % без ОН соответственно. При ГБ II ст. реакция ПНУФ на ВЭМ не зависела от ОН. В литературе имеются сообщения о генетически детерминированной аномалии – уменьшении продукции ПНУФ, которая может вести к ранней задержке натрия и гипертензии [10,11].

Полученные результаты не выявили отличия уровня ПНУФ в базальных условиях в зависимости от ОН, вместе с тем снижение реактивности ПНУФ на ДФН у больных с семейным анамнезом гипертензии свидетельствует о возможном существовании генетического нарушения адаптационной способности ПНУФ в ответ на экстремальные ситуации.

Результаты определения уровня ЭДПФ показали его увеличение у больных с ПАГ ( $p < 0,01$ ), ГБ I ст. ( $p < 0,01$ ) в сравнении с контролем; при ГБ II ст. уровень

ЭДПФ продолжает оставаться выше нормы, однако имеется тенденция к его снижению в сравнении с ПАГ ( $p < 0,05$ ) и ГБ I ст. ( $p < 0,05$ ). Во всех группах показатели ЭДПФ у больных с ОН выше, чем без ОН, однако различия достоверны только при ПАГ ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты подтверждают данные литературы, в которых увеличение уровня ЭДПФ, наиболее выраженное в начальных стадиях АГ, коррелирует с такими факторами риска, как наследственность, ожирение, инсулинорезистентность [10,12]. Установлено преимущественное увеличение ЭДПФ у сольчувствительных больных и при низкоренинной гипертензии [1,2]. В результате ВЭМ происходит увеличение уровня ЭДПФ: в контроле на 8,0 %, при ПАГ на 30,9 %, ГБ I ст. – на 15,6 %, ГБ II ст. – на 1,15 %. Увеличение при ВЭМ уровня ЭДПФ, который является гормоном объема, может быть сопряжено с активацией других нейрогуморальных систем, а также следствием перераспределения кровотока и усилением выброса ЭДПФ из надпочечников. Максимальный прирост ЭДПФ происходит при ПАГ (так же, как и уровня ПНУФ), постнагрузочные уровни одинаковые при ПАГ и ГБ I ст., что может указывать на существование лимитирующих процессов, ограничение мобильности ЭДПФ определяется при ГБ II ст. Не найдено отличий изменения уровня ЭДПФ при ВЭМ в зависимости от ОН.

### Выводы

1. В результате ВЭМ максимальная реактивность натрийуретических факторов ПНУФ и ЭДПФ проявилась при ПАГ, по мере прогрессирования АГ наступает снижение амплитуды реакции.

2. Определена тенденция к наследственной предрасположенности изменений функционирования ПНУФ и ЭДПФ при АГ. Уровень ЭДПФ в условиях покоя оказался более высоким при АГ с ОН. Реактивность ПНУФ при ВЭМ оказалась сниженной при ПАГ и ГБ I ст. с ОН.

### Список литературы

- Lewicki J.A., Protter A.A. Physiological studies of the natriuretic peptide family. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2d Edition, ed. by J.Laragh, B.Brenner. R.P., Ltd. N.Y., 1995:1029-1055.
- Stimpel M. Arterial hypertension. M.Stimpel. Foreword by M.A.Weber. – Berline; New York: de Gruyter, 1996:356.
- Haddy F.J., Buckalek V.M. Endogenous digitalis-like factors in hypertension. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2d Edition, ed. by J.Laragh, B.Brenner. R.P., Ltd. N.Y., 1995:1055-1069.
- Алмазов В.А., Хирманов В.Н., Щербик А.И. и др. Натрийуретические гормоны (предсердный и дигиталисоподобный) у больных с артериальной гипертензией в условиях функциональных нагрузок. Кардиология 1992;32,1:56-60.
- Бильченко А.В., Васильев Ю.М. Предсердный натрийуретический фактор у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1991;3:64-67.
- Серия технических докладов ВОЗ, 862. Борьба с артериальной гипертензией. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1996. 103 с.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П., Михеева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция III. Электрокардиологический контроль при проведении функциональных проб. Клиническая оценка результатов. Лекция IV. Пробы с физической нагрузкой: максимальная, субмаксимальная. Обеспечение безопасности проб. Кардиология 1995;12:83-92.
- Федотов Э.А. Метод определения активности транспортных АТФаз эритроцитов и его клиническое значение. Биол. мембраны и энергетика клетки в норме и при патологии. М.: Медицина, 1984:60-63.
- Cody R., Kubo S., Laragh J. Exercise-induced secretion of natriuretic factor and its relation to hemodynamic and sympathetic stimulation in untreated essential hypertension. Amer.J.Cardiol. 1991;68,9:918-924.
- Musca A., Cammarella I., Ferri C. Natriuretic hormones in young hypertensives and in young normotensives with or without a family history of hypertension. Amer. J. Hypertension. 1992;5:592-599.
- Weidmann P., Errari P., Alemann Y. et al. Developing essential hypertension: a syndrome involving ANF deficiency? Can.J.Physiol. and Pharmacol. 1991;69,10:1582-1591.
- Andronico G., Mule G., Mangano M.T. et al. Insulin resistance and endogenous digoxin-like factor in obese hypertensive patients with glucose intolerance. Acta Diabetol. 1992;28:203-205.

### Резюме

Хворим на пограничну артеріальну гіпертензію (ПАГ) і гіпертонічну хворобу I і II ступенів проведено визначення передсердного натрийуретичного фактору (ПНУФ) і ендогенного дигіталісоподібного фактору (ЕДПФ) до і після велоергометрії (ВЕМ). Показано включення ПНУФ і ЕДПФ у патогенез ПАГ і ГХ, максимальна реактивність у відповідь на ВЕМ визначена при ПАГ. Виявлено особливості змін функціонування ПНУФ і ЕДПФ в залежності від сімейного анамнезу артеріальної гіпертензії.



**Ключеві слова:** ранні стадії артеріальної гіпертонії, передсердний натрійуретичний фактор, ендogenous дигіталісоподібний фактор, велоергометрія.

### Summary

It was determined the concentration of atrial natriuretic factor (ANF) and endogenous digitalis-like factor (EDLF) in patients with borderline arterial hypertension (BAH) and essential hypertension (EH) of stages I and II before and after bicycloergometry. It was marked including of ANF and EDLF in pathogenesis of BAH and EH. The maximal reactivity in response on bicycloergometry was determined in BAH. It was determined a peculiarities of changing of function of ANF and EDLF in dependence of family anamnesis of EH.

**Key words:** early stages of arterial hypertension, atrial natriuretic factor, endogenous digitalis-like factor, bicycloergometry.

## ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТНОГО ЛИЗИСА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

В.В.Волошина

Луганский государственный медицинский университет

Изучены параметры кислотного гемолиза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и сопутствующей железодефицитной анемией I степени. При наличии анемии наблюдается отчетливое изменение баланса между фракциями циркулирующей популяции эритроцитов в сторону увеличения количества клеток с пониженной резистентностью. Концентрация железа в сыворотке крови существенно влияет на качественный состав периферического звена эритронов.

**Ключевые слова:** туберкулез, железодефицитная анемия, кислотный гемолиз.

Достаточное кислородное обеспечение тканей является необходимой предпосылкой благоприятного течения легочного туберкулезного процесса в условиях проведения специфического лечения. При этом важная роль принадлежит кислородтранспортной функции эритроцитов, которая, в свою очередь, зависит от их количества, морфофункционального и метаболического состояния [1]. У больных туберкулезом легких анемия встречается при первичной казеозной пневмонии, вторичных легочных кровотечениях и отдельных диссеминированных формах заболевания [2,3]. Вместе с тем в настоящее время нами часто регистрируется наличие железодефицитной анемии (ЖДА) у впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких. В ходе изучения эритрокинетики при ЖДА выявлено значительное сокращение продолжительности жизни эритроцитов из-за изменения физико-химических свойств их мембран [4,5]. Преждевременная деструкция эритроцитов в этом случае, вероятно, обусловлена активацией гемолитических механизмов на фоне усиления процессов перекисного окисления липидов [6,7].

Как известно, нарушение баланса между продук-

цией и разрушением эритроцитов сопровождается изменениями их чувствительности к кислотному гемолизу [8,9]. Поэтому исследование такого распределения с помощью метода эритрограмм может быть использовано для выяснения качественного состава эритроцитов.

Цель работы состояла в изучении кинетики кислотного гемолиза эритроцитов у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких в зависимости от наличия или отсутствия у них ЖДА.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 20 больных (16 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 18 до 67 лет. Из них у 12 диагностирована инфильтративная форма туберкулеза легких и у 8 – диссеминированная. У всех пациентов было выявлено бактериовыделение. Проводилось однократное исследование крови в течение первых 3 суток после поступления больных на стационарное лечение. На основании определения концентрации гемоглобина и железа сыворотки (ЖС) крови у 10 больных установлено наличие ЖДА I степени в соответствии с критериями, приведенными в [10]. Эти пациенты составили основную группу наблюдения. В контрольную группу

Параметры кислотных эритрограмм у обследованных больных (M±m)

Параметры	Группа контроля (n=10)	Группа наблюдения (n=10)
Начало гемолиза, мин	1,55±0,10	1,13±0,09*
Окончание гемолиза, мин	8,75±0,23	7,43±0,30*
Интервал резистентности эритроцитов, мин	7,20±0,23	6,30±0,24*
Время максимума гемолиза, мин	3,55±0,09	3,08±0,15*
Высота максимума, %	19,22±1,14	23,99±1,23*
Суммарный показатель стойкости, (мин · %)	512,3±18,9	445,4±21,3*
Эритроциты, %		
пониженной стойкости	26,27±3,51	46,17±4,65*
средней стойкости	51,62±2,92	38,36±4,44*
повышенной стойкости	17,48±1,57	10,06±1,73*

\* Достоверность различия значений параметров в группах обследованных больных.



вошли также 10 больных деструктивным туберкулезом легких с нормальными значениями гемоглобина и ЖС. Определение ЖС осуществлено с использованием стандартного набора фирмы «Lachema» (Чехия).

Скорость кислотного гемолиза эритроцитов изучена по методу Гительсона и Терскова [8]. Согласно этому методу эритроциты разрушаются в зависимости от стойкости. Так, в интервале до 1,5 мин гемолиза происходит разрушение низкостойких клеток, от 1,5 до 3 мин – клеток с пониженной стойкостью, от 3 до 5 мин – среднестойких, от 5 до 7 мин – с повышенной стойкостью и свыше 7 мин – высокостойких. Цифровые результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с проведением факторного анализа. Оценка достоверности полученных данных проводилась с помощью критериев Стьюдента и Фишера [11].

**Обсуждение результатов исследования.** О качественном отличии популяции циркулирующих эритроцитов в группах наблюдения свидетельствуют параметры кислотных эритрограмм (таблица). Не учтены лишь фракции низко- и высокоустойчивых эритроцитов, поскольку они обнаруживались менее чем у половины обследованных. У больных туберкулезом с наличием ЖДА зафиксировано более раннее, чем в контрольной группе, начало и окончание гемолиза, а также время наступления его максимума ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в точке максимума зарегистрировано большее количество разрушенных клеток ( $p < 0,05$ ). Достоверно более высокими в этой группе больных были значения процентного содержания эритроцитов с пониженной кислотной резистентностью. В то же время количество красных клеток крови со средней и повышенной устойчивостью к кислотному гемолизу оказалось достоверно более низким, что указывает на уменьшение фракций эритроцитов со средней продолжительностью жизни и молодых

форм. Полученные результаты согласуются с данными [12] о том, что анемия при инфекционных заболеваниях является гипопролиферативной, сопровождаясь снижением содержания ЖС.

Концентрация ЖС у больных с деструктивным туберкулезом легких с ЖДА составила  $(8,98 \pm 0,45)$  мкмоль/л, в то время как в группе контроля данный показатель превышал нижнюю границу нормы –  $(12,9 \pm 0,3)$  мкмоль/л. Факторный анализ выявил достоверную зависимость величины фракций эритроцитов с различной стойкостью к кислотному гемолизу от концентрации ЖС ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженной она оказалась для фракции эритроцитов с пониженной стойкостью. Степень влияния изученного фактора на результирующий признак оказалась довольно высокой – в интервале от 39,6 до 74,8 % с уровнем значимости  $p = 0,05$ . Характерно, что при более низких концентрациях ЖС зафиксировано большее количество клеток с пониженной стойкостью. Следовательно, состояние кислотной резистентности эритроцитов в значительной мере зависит от концентрации ЖС. Наличие гипосидеремии у больных туберкулезом легких можно рассматривать как одну из весомых причин снижения компенсаторных и адаптационных возможностей эритрона в условиях развивающейся гипоксии.

**Выводы.** Выявленные параметры кислотных эритрограмм у больных с сочетанием впервые диагностированного деструктивного туберкулеза легких и ЖДА свидетельствуют о старении популяции циркулирующих эритроцитов с параллельным снижением интенсивности регенераторных процессов в системе эритрона. Установлено, что концентрация ЖС является важным фактором, оказывающим существенное влияние на состояние кислотной резистентности эритроцитов.

### Список литературы

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Метаболизм эритроцитов в условиях химиотерапии у больных туберкулезом легких. Пробл. туб. 1993;6:32-35.
2. Морозова Т.И., Завалев В.И., Абузов А.В. Защитные системы крови у больных казеозной пневмонией. Пробл. туб. 1999;2:7-8.
3. Хоменко А.Г., Авербах М.М., Александрова А.В. и др. Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей; Под ред. А.Г. Хоменко. М.: Медицина, 1988:576.
4. Асланова Н.Р. Некоторые эритроцитарные показатели у больных хронической гипоксией различного генеза. Клин. мед. 1991;4:56-58.
5. Казакова Л.М. Продолжительность жизни эритроцитов при железодефицитной анемии у детей. Педиатрия 1982;11:31-33.
6. Лосева М.И., Шлагина М.А. Сравнительная оценка эффективности действия препаратов железа при железодефицитных анемиях. Гематол. и трансфузиол. 1984;6:10-13.
7. Шустов В.Я., Агамова Е.Е. Активность процессов перекисидации при железодефицитной анемии. Казан. мед. журн. 1990;71,3:165-167.
8. Терсков И.А., Гительсон И.И. Метод гемолиза (кислотного) эритроцитов. Биофизика 1957;2:259-266.
9. Трикуленко А.В., Пинишко У.В. Кинетика кислотного лизиса эритроцитов разновозрастных популяций в присутствии лигандов некоторых интегральных белков плазматических мембран. Гематол. и трансфузиол. 1999;1:16-18.
10. Аношина М.Ю., Романова А.Ф., Яговдик М.В. та ін. Про взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів та концентрації заліза сироватки крові у хворих на залізодефіцитну анемію. Лаб. діагностика 1997;1:39-43.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990:352.
12. Павлов А.Д. Регуляция эритропоэза при анемиях и полицитемиях. Пат. физиол. и эксперим. тер. 1991;4:57-59.

### Резюме

Вивчено параметри кислотного гемолізу у хворих із вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень і супутньою залізодефіцитною анемією I ступеня. За наявності анемії спостерігається чітка заміна балансу між фракціями циркулюючої популяції еритроцитів у бік збільшення кількості клітин зі зниженою резистентністю. Концентрація заліза у сироватці крові суттєво впливає на якісний склад периферичної ланки еритроноу.

**Ключові слова:** туберкульоз, залізодефіцитна анемія, кислотний гемоліз.

### Summary

The study of acidic hemolysis parameters by the patients with the first revealed destructive lungs tuberculosis and iron-deficiency anemia in the I degree was fulfilled. In the presence of the anemia the distinctive alteration of the balance between the fractions of the circulating erythrocyte population to the side of the increase of the quantity of the cells with lower resistance. The concentration of the iron in the blood serum influences much the qualitative structure of the erythron link.

**Key words:** tuberculosis, iron-deficiency anemia, acidic hemolysis.



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАБИКИНАЗЫ, ГЕПАРИНА И КЛИВАРИНА ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В. Д. СЫВОЛАП, С. Н. ПИВОВАР, З. В. ЛАШКУЛ, Е. Л. КАСЯНЕНКО

Запорожский государственный медицинский университет

У 70 больных острым инфарктом миокарда, лечившихся кабикиназой, гепарином или кливарином на фоне постоянного приема аспирина, изучали клиническое течение и изменения систолической и диастолической функций в динамике наблюдения. Установлено положительное влияние сочетанного применения кабикиназы и гепарина или кливарина на ближайшие результаты, а также параметры диастолической функции левого желудочка.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, гепарин, кливарин.

Современная стратегия лечения больных инфарктом миокарда (ИМ), основанная на признании лидирующей роли тромбоза в патогенезе коронарной окклюзии, предусматривает раннее применение тромболитической терапии и активные меры профилактики ретромбоза [1-3].

Ранняя и полная реперфузия под влиянием системной тромболитической терапии достигается менее чем у 50 % больных за 90 мин после начала лечения, и примерно у 20-25 % больных реокклюзия происходит в течение первого года наблюдения [4].

Данных об улучшении частоты реканализации или снижении частоты ретромбоза при одновременном использовании стрептокиназы, гепарина и аспирина нет [5]. Лишь лечение тканевым активатором плазминогена бесспорно должно сочетаться с терапией гепарином [6].

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности системной тромболитической терапии кабикиназой в комплексе с гепарином, кливарином или без них на фоне приема аспирина у больных Q-инфарктом миокарда.

**Материал и методы исследований.** Исследования проведены у 70 больных (60 мужчин и 10 женщин, средний возраст 63 года) с Q-ИМ, которым проводили системный тромболитический кабикиназой в дозе 1,5 млн. МЕ на протяжении 60 мин. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. Первую группу составили 30 больных ИМ, которым в посттромболитический период не назначались прямые антикоагулянты. Вторую группу составили 20 больных, которым после проведения тромболитической терапии через 6 часов от ее начала назначали подкожно 12500 ед. гепарина дважды в сутки на протяжении 5-7 дней. В третью группу вошли 20 больных ИМ, которым после тромболитической терапии назначали кливарин подкожно по 0,5 мл дважды в сутки на протяжении 5-7 дней с последующим введением 0,5 мл 1 раз в сутки. Все больные до тромболитической терапии получали аспирин в дозе 325 мг однократно, с последующим ежедневным приемом по 125 мг/сутки. По клинико-anamnestическим данным, локализации ИМ, возрасту и полу группы не различались.

На 5-е - 7-е и 14-е - 16-е сутки заболевания всем больным проводили доплер-эхокардиографию на эхокардиографе «Sonos-100» фирмы «Hewlett - Packard», США, с помощью механического датчика 3,5 МГц. Обязательными условиями для ее проведения были синусовый ритм, отсутствие митрального стеноза, выраженной митральной и аортальной регургитации, ЧСС не более 100 ударов в мин. В М-режиме определяли основные показатели кардиогемодинамики по обще-

принятой методике [7]: конечно-диастолический, конечно-систолический, ударный объемы (с расчетом на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела соответствующих индексов: КДИ ЛЖ, КСИ ЛЖ, УИ ЛЖ, мл/м<sup>2</sup>), фракцию выброса (%), индекс массы миокарда (ИММ, г/м<sup>2</sup>). Также измеряли переднезадний размер левого предсердия в систолу и диастолу. Рассчитывали среднее давление в легочной артерии [7].

Диастолическую функцию ЛЖ изучали с помощью импульсной доплер-эхокардиографии из апикального доступа в 4-камерном сечении сердца с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Определяли следующие параметры диастолической функции ЛЖ по характеру трансмитрального потока: максимальную скорость раннего (V<sub>e</sub>, см/с), и позднего (V<sub>a</sub>, см/с) наполнения ЛЖ, их соотношение (V<sub>e</sub>/V<sub>a</sub>), интегралы скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ (I<sub>e</sub>, I<sub>a</sub>, м<sup>2</sup>), их соотношение (I<sub>e</sub>/I<sub>a</sub>), вклад периода систолы предсердий в общее диастолическое наполнение ЛЖ (I<sub>a</sub>/ (I<sub>e</sub> + I<sub>a</sub>)), время периода раннего (T<sub>e</sub>, с) и позднего (T<sub>a</sub>, с) наполнения, время ускорения периода раннего наполнения (T(уск)<sub>e</sub>, с), время замедления периода раннего наполнения (T(зам)<sub>e</sub>, с), время изометрического расслабления (IVRT, с). Конечно-диастолическое давление (КДД, мм рт.ст.) левого желудочка рассчитывали по методике T.V. Stork et al. (1986). С целью ликвидации влияния ЧСС на временные параметры чрезклапанных потоков проводили их коррекцию соотношением к корню квадратному из RR.

Оценивали клиническое течение заболевания, наличие осложнений (атриовентрикулярная блокада, экстрасистолия, постинфарктная стенокардия, постинфарктный перикардит, острая сердечная недостаточность по градации Killip-Kimbal).

Для проверки статистической гипотезы о равенстве средних для трех групп применили однофакторный дисперсионный анализ (Analysis of Variance - анализ отклонений, вариаций). Для более тонкого анализа использовали метод линейных контрастов, а именно, метод Тьюки. При изучении динамики показателей в одной группе применяли парный t-критерий Стьюдента. Для анализа непараметрических данных использовали Z-критерий Пуассона. Все данные представлены в виде M(SEM), где M (Mean) - средняя величина, SEM (Standard Error Means) - стандартная ошибка средней величины. Расчеты проводились при помощи пакета программ STATGRAPHICS для PC.

**Результаты исследований.** В первой группе больных инфарктом миокарда в раннем постинфарктном периоде достоверно чаще наблюдалась острая



сердечная недостаточность (на 20 %,  $p < 0,001$  и на 20 %,  $p < 0,01$ ), постинфарктная стенокардия (на 10 %,  $p < 0,05$  и на 15 %,  $p < 0,05$ ), суправентрикулярная стенокардия (на 18,3 %,  $p < 0,05$  и на 23,3 %,  $p < 0,05$ ), атрио-вентрикулярная блокада (на 18,3 %,  $p < 0,05$  и на 13,3 %,  $p < 0,05$ ) по отношению ко второй и третьей группе соответственно. Различия по частоте встречаемости указанных клинических симптомов во второй и третьей группах не существенны.

Методом дисперсионного анализа в трех группах обследованных не выявлено существенных различий средних значений показателей, отражающих систолическую функцию сердца.

При оценке показателей диастолической функции отмечено статистически значимое снижение у больных первой группы по отношению ко второй и третьей максимальной скорости раннего диастолического потока ( $67,78 \pm 3,05$ ) : ( $81,17 \pm 3,10$ ),  $p < 0,02$  и ( $78,38 \pm 3,19$ ),  $p < 0,05$ , увеличение интеграла максимальной скорости предсердного наполнения ( $5,82 \pm 0,29$ ) : ( $4,63 \pm 0,18$ ),  $p < 0,05$  и ( $4,18 \pm 0,376$ ),  $p < 0,05$  и вклада левого предсердия в наполнение левого желудочка ( $0,392 \pm 0,012$ ) : ( $0,313 \pm 0,021$ ),  $p < 0,05$  и ( $0,345 \pm 0,020$ ),  $p < 0,05$  одновременно с уменьшением роли фазы быстрого наполнения ( $0,610 \pm 0,01$ ) : ( $0,692 \pm 0,021$ ),  $p < 0,02$  и ( $0,655 \pm 0,027$ ),  $p < 0,01$ , а также увеличение времени изоволюмического расслабления ( $0,090 \pm 0,001$ ) : ( $0,078 \pm 0,004$ ),  $p < 0,01$  и ( $0,077 \pm 0,002$ ),  $p < 0,01$ .

Аналогичная направленность динамики параметров диастолической функции выявлена в исследуемых группах больных и в подостром периоде заболевания.

В динамике наблюдения в остром и подостром периодах заболевания выявлено также достоверное снижение КДД у больных второй ( $10,56 \pm 0,607$  и  $8,232 \pm$

$0,590$ ,  $p < 0,05$ ) и третьей ( $13,430 \pm 0,996$  и  $9,260 \pm 0,544$ ,  $p < 0,02$ ) групп. У больных первой группы наблюдается тенденция к увеличению КДД в подостром периоде в сравнении с острым ( $10,811 \pm 1,235$  и  $13,205 \pm 0,985$ ,  $p > 0,05$ ).

Результаты наших исследований согласуются с данными, полученными в исследовании FRAXIS, согласно которым низкомолекулярные гепарины (фраксипарин) столь же эффективны и безопасны, как стандартный гепарин в лечении больных инфарктом миокарда [8].

#### Выводы

Применение у больных инфарктом миокарда в посттромболитический период нефракционированного или низкомолекулярного гепарина сопровождается снижением частоты развития острой сердечной недостаточности, постинфарктной стенокардии, экстрасистолической аритмии и атриоventрикулярных блокад.

Не выявлено существенных преимуществ влияния низкомолекулярного гепарина (кливарина) перед нефракционированным гепарином на систолическую и диастолическую функции левого желудочка при их назначении больным с Q-инфарктом миокарда в раннем посттромболитическом периоде.

Применение низкомолекулярного гепарина (кливарина) и нефракционированного гепарина у больных инфарктом миокарда в раннем посттромболитическом периоде (кабикиназа) предупреждает развитие диастолической дисфункции левого желудочка и не оказывает существенного влияния на систолическую функцию левого желудочка.

Низкомолекулярный гепарин (кливарин) является не менее эффективным, чем нефракционированный гепарин, лекарственным средством у больных инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия кабикиназой.

#### Список литературы

1. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Низкомолекулярные гепарины: возможности применения. Кардиология 1995;10:86-90.
2. De Wood M.A., Spores J., Notske R. Prevalence of total coronary occlusion. During the early hours of transmural myocardial infarction. New Engl. J. Med. 1980;303:897 - 902.
3. Masseri A., Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction? Eur. Heart J. 1998;19 (Suppl. K):K2 - K4.
4. Topol E. Patient stratification and its predictive value for cardiac events. Eur. Heart J. 1998;(Suppl. K):K5 - K7.
5. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343:311 - 322.
6. Braunwald E. The emerging role flow-molecular-weight heparin's in cardiology practice. Introduction. Am. Heart J. 1998;135. (6PtSu):327 - 328.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993:347.
8. Verheugt F.W.A. Hotline sessions at the 20-th European Congress of Cardiology. /Eur. Heart J. 1999;20:7-10.

#### Резюме

У 70 хворих на гострий інфаркт міокарда, яким проводили терапію кабікіназою, гепарином чи кліваріном на фоні постійного прийому аспірину, вивчали клінічний перебіг, зміни систолічної та діастолічної функції в динаміці спостереження. Виявлено позитивний вплив сукупного застосування кабікінази та гепарину чи кліварину на найближчі результати, а також параметри діастолічної функції лівого шлуночка.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, тромболітична терапія, гепарин, кліварин.

#### Summary

The clinical current and changes systolic and diastolic functions in dynamic observation was studied in 70 patients with acute myocardial infarction with treatment by kabikinase, heparin or clivarin with constant use aspirin. The positive influence by joint use kabikinase and heparin or clivarin upon the nearest results and indicators the diastolic function by left ventricle was established.

**Key words:** myocardial infarction, thrombolytic treatment, heparin, clivarin.



## УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ НЕГЕМОГЛОБИННОГО ЖЕЛЕЗА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАННИМИ ФОРМАМИ СИФИЛИСА КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ ДЮРАНТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Л.И. БЕЙ

Харьковский областной клинический кожно-венерологический диспансер

Проанализирована возможность контроля лечения и прогнозирования излеченности больных заразными формами сифилиса с использованием различных методик и препаратов, включая дюрانتные бензотинпенициллинового ряда, путем исследования содержания негемоглобинного железа сыворотки крови этих больных в разгар клинических проявлений патологического процесса, в ходе лечения, после его окончания и спустя 3, 6, 12 и более месяцев. Установлена закономерность между количественным содержанием гемоглобинного железа и стадией патологического процесса при его обратном развитии в ходе лечения и после окончания курса терапии, что может быть использовано для оценки качества лечения и прогнозирования излеченности.

**Ключевые слова:** негемоглобинное железо, дюрانتные препараты, прогнозирование излечения.

Стремительное распространение болезней, передающихся половым путем (ЗППП), являющихся маркерами СПИДа, остается бичом общества во многих странах мира и определяет актуальность и социальную значимость исследований этих заболеваний [1-4].

Особую тревогу вызывает неблагоприятная эпидемиологическая ситуация заболеваемости сифилисом, сложившаяся в Украине в последнее десятилетие, которая характеризуется ВОЗ и МОЗ Украины как эпидемия [1-4].

Проблема сифилиса – одного из наиболее распространенных заболеваний среди ЗППП, вызывает устойчивый интерес исследователей на протяжении многих лет [1-5].

Среди множества причин социально-медицинского характера одной из основных является, несмотря на внедрение в последнее время множества всевозможных новых лекарственных препаратов и схем лечения сифилиса, отсутствие высокоэффективных методов оценки прогноза излеченности сифилиса [1,5].

В исследованиях последних лет эффективность терапии сифилиса различными, в том числе и бензатинпенициллинсодержащими, препаратами нового поколения с пролонгированным действием (экстенциллин, ретарпен) оценивалась по результатам клинических и лабораторных данных, таких как регрессирование клинической картины заболевания, динамика серологических реакций (МР, РСК, РИФ, РИТ), и в последнее время иммуноферментных методов. Однако оценка эффективности лечения по этим критериям не в полном объеме отражает эффективность лечения и не всегда является достоверным признаком излеченности заболевания, о чем свидетельствует наличие серорецидивов и серорезистентных случаев среди больных, получивших лечение различными препаратами, в том числе и бензатинпенициллинсодержащими. Многие стороны этой проблемы сегодня недостаточно изучены [1-3,5].

В целях разработки высокоэффективных критериев для оценки и прогноза излеченности нами были проведены исследования содержания негемоглобинного железа сыворотки крови у больных ранними формами сифилиса.

По данным ряда отечественных и зарубежных исследований [6-9], железо является одним из важнейших химических компонентов организма человека и принимает активное участие в транспорте кислорода,

окислительно-восстановительных процессах и защитных реакциях. Оно входит в состав различных энзимов (цитохромоксидазы, каталазы, пероксидазы и др.), но особенно велико его значение в гемопоэзе. В организме взрослого человека содержится от 3 до 6 г железа, 2/3 которого входит в состав гемоглобина и миоглобина. Около 1 г железа откладывается в виде запасов в печени, селезенке, костном мозге.

Принято различать следующие виды железа в организме человека:

- гемоглобинное ( $Fe^{+++}$ ), входящее в состав гемоглобина, выполняющее функцию транспорта кислорода к органам и тканям;
  - биокаталитическое ( $Fe^{+++}$ ), представленное железопорфирином, который является составной частью клеточных дыхательных ферментов – каталазы, цитохрома и др.;
  - депонированное ( $Fe^{+++}$ ), не подвергающееся постоянным химическим превращениям и накапливающееся в организме в свободном состоянии;
  - негемоглобинное (НГ), которому принадлежит центральное место в обмене железа, так как оно является связующим звеном между всеми видами железа. По количеству негемоглобинного железа можно судить о состоянии «депо» железа, о функции костного мозга, о величине гемолиза, о результатах лечения многих заболеваний, в том числе и инфекционных [6-15].
- Уровень НГ при различных патологических состояниях резко меняется в ту или иную сторону, и по его количественному изменению можно судить о состоянии патологического процесса и использовать эти данные в диагностических и прогностических целях [6,7,10-15].

### Материалы и методы исследования

На базе Харьковского областного клинического кожно-венерологического диспансера, клинического диспансера №5, кожно-венерологических диспансеров № 4, 11, 14, 15, 17 г. Харькова были проведены в динамике исследования содержания НГ в сыворотке крови у 160 больных ранними формами сифилиса до лечения, в ходе лечения и после окончания курса лечения с применением различных схем (методик) и лекарственных препаратов.

Среди обследованных:

- 19 человек с диагнозом сифилис первичный серонегативный, причем 4 из них получали лечение



водорастворимым пенициллином (П), 5 – бициллином-3 (-5) (Б), 5 – по смешанной схеме с использованием водорастворимого пенициллина и бициллина-3 (-5) (П/Б), 3 получали однократные инъекции ретарпена (Р) и 2 были пролечены с помощью экстенциллина (Э);

- 32 человека с диагнозом сифилис первичный серопозитивный, 6 из которых пролечены водорастворимым пенициллином, 7 – бициллином-3 (-5), 12 – по смешанной схеме, 4 – ретарпеном, 3 – экстенциллином;

- 41 человек с диагнозом сифилис вторичный свежий, 9 из которых получали лечение водорастворимым пенициллином, 11 – бициллином-3 (-5), 11 – по смешанной схеме, 6 – ретарпеном, 4 – экстенциллином;

- 46 человек с диагнозом сифилис вторичный рецидивный, 11 из них получали терапию водорастворимым пенициллином, 9 – бициллином-3 (-5), 10 – по смешанной схеме, 9 – ретарпеном, 7 – экстенциллином;

- 22 человека с диагнозом сифилис ранний скрытый, 5 из них пролечены с использованием водорастворимого пенициллина, 4 – бициллина-3 (-5), 6 – по смешанной схеме, 5 – ретарпена, 2 – экстенциллина (табл.1).

месяцев и более после завершения курса терапии составляло от 26,8 до 39,3 мкмоль/л.

У больных сифилисом первичным серопозитивным содержание НГ до лечения было от 7,16 до 14,3 мкмоль/л, после окончания курса терапии, наряду с негативацией серологических реакций, происходило постепенное восстановление его уровня до нормы и через 12 и более месяцев составляло 32,6 – 42,9 мкмоль/л.

При сифилисе вторичном свежем содержание НГ до лечения составляло 6,2 – 12,4 мкмоль/л, через 12 и более месяцев, наряду с негативацией серологических реакций, восстанавливалось до 19,7 – 42,9 мкмоль/л.

Значения НГ у больных сифилисом вторичным рецидивным до лечения составляли 7,1 – 12,5 мкмоль/л, спустя 12 и более месяцев 25,0 – 43,4 мкмоль/л.

У больных ранним скрытым сифилисом до лечения уровень НГ составлял 5,8 – 14,9 мкмоль/л, этот показатель увеличивался в ходе лечения наряду со снижением титра серологических реакций и спустя 12 и более месяцев после окончания терапии достигал 19,7 – 42,9 мкмоль/л.

Таблица 1  
Количество больных ранними формами сифилиса, получавших лечение различными препаратами пенициллинового ряда

Форма сифилиса	Количество больных	Лечение				
		П	Б	П/Б	Р	Э
Первичный серонегативный	19	4	5	5	3	2
Первичный серопозитивный	32	6	7	12	4	3
Вторичный свежий	41	9	11	11	6	4
Вторичный рецидивный	46	11	9	10	9	7
Ранний скрытый	22	5	4	6	5	2
ИТОГО	160	35	36	44	27	18

Для определения уровня содержания НГ в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса были использованы ортофенантролиновый и фотометрический (биотесты фирмы «Lachema», Чешская Республика) методы исследования.

Уровень содержания НГ в контрольной группе доноров (40 человек), обследованной на базе Харьковской областной станции переливания крови, колебался в пределах от 16,8 до 42,9 мкмоль/л, что соответствует данным [6-8,11,12].

Тестирование больных проводилось до лечения – в разгар клинических проявлений, после исчезновения сифилидов, по окончании курса лечения и спустя 3, 6, 12 и более месяцев после окончания курса лечения.

Терапия больных проводилась по схемам МОЗ Украины (1995 г.) с использованием водорастворимого пенициллина, его дюранных препаратов (бициллин-3, -5), а также препаратов бензатинпенициллина (Экстенциллин, Франция; Ретарпен, Австрия).

Наряду с определением содержания НГ в сыворотке крови, проводились клинические, биохимические, серологические и ИФА методы исследования.

#### Результаты исследований

Значения содержания НГ в сыворотке крови больных сифилисом первичным серонегативным до лечения колебались в пределах 8,95 – 14,9 мкмоль/л, в ходе лечения и после его окончания количество НГ повышалось и восстанавливалось до нормы, а спустя 12

Данные содержания НГ сыворотки крови в динамике обратного развития патологического процесса приведены в табл. 2.

#### Выводы

1. У больных ранними формами сифилиса в разгар патологического процесса до лечения отмечается значительное снижение содержания НГ в сыворотке крови.

2. В процессе лечения одновременно с разрешением патологического процесса наблюдается повышение содержания НГ в сыворотке крови, с тенденцией к его восстановлению до нормы по окончании курса лечения, спустя 3, 6, 12 и более месяцев и после его завершения.

3. Наряду с негативацией серологических реакций в ходе лечения, клинические анализы крови, печеночные пробы нормализовались, что, наряду с нормализацией содержания НГ в сыворотке крови, позволяет судить об эффективности проведенного лечения и его прогнозе.

4. При восстановлении НГ сыворотки крови до нормы спустя 3, 6, 12 и больше месяцев после проведенного лечения серорецидивов не наблюдалось, что позволяет считать применяемые современные методики и препараты группы бензатинпенициллина (экстенциллин, ретарпен) эффективными для лечения больных ранними формами сифилиса.



Таблица 2

Содержание негемоглобинного железа в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса (L) в динамике обратного развития патологического процесса

Период лечения		L первичный серонегативный		L первичный серопозитивный		L вторичный свежий		L вторичный рецидивный		L ранний скрытый	
		мкмоль/л	p	мкмоль/л	p	мкмоль/л	p	мкмоль/л	p	мкмоль/л	p
До		8,95-14,9	> 0,001	7,16-14,3	>0,001	6,2-12,4	>0,001	7,1-12,5	>0,001	5,8-14,9	>0,01
В ходе (момент исчезновения сифилидов)	П	10,4-14,9	> 0,001	8,9-12,7	>0,001	6,2-14,9	>0,001	8,9-12,5	>0,001	7,1-12,5	>0,001
	Б	11,9-14,3	> 0,001	10,7-17,9	>0,001	12,4-17,9	>0,001	7,1-12,7	>0,001	10,7-11,9	>0,05
	П/Б	8,95-16,1	> 0,01	12,5-16,1	>0,001	7,16-10,7	>0,01	11,9-12,4	>0,05	8,9-14,3	>0,001
	Р	12,5-17,9	> 0,001	14,9-17,9	>0,01	11,9-12,5	>0,95	8,9-10,4	>0,05	11,9-12,7	>0,05
После окончания курса	Э	14,3-16,1	> 0,05	14,3-20,5	>0,001	8,9-14,3	>0,001	10,7-17,9	>0,001	5,8-16,1	>0,001
	П	16,1-17,9	> 0,05	8,9-14,3	>0,001	7,16-17,9	>0,001	10,4-12,5	>0,05	8,9-14,9	>0,001
	Б	17,9-23,2	> 0,001	16,1-17,9	>0,05	16,1-19,7	>0,05	11,9-14,3	>0,05	10,7-16,1	>0,001
	П/Б	17,9-26,8	> 0,001	12,5-14,9	>0,05	8,9-11,9	>0,01	7,9-20,5	>0,01	17,9-20,8	>0,01
Через 3 мес. после окончания курса	Р	16,1-22,3	> 0,001	16,1-17,9	>0,05	12,5-16,1	>0,001	8,9-19,7	>0,01	14,3-16,1	>0,05
	Э	20,5-23,8	> 0,01	14,9-17,9	>0,01	10,4-17,9	>0,01	11,9-17,9	>0,001	10,7-21,5	>0,001
	П	20,5-23,5	> 0,01	10,4-20,5	>0,01	10,7-19,7	>0,01	11,9-19,7	>0,001	16,1-22,3	>0,001
	Б	23,2-28,6	> 0,001	17,9-22,3	>0,001	19,7-25,0	>0,001	14,9-20,8	>0,001	17,9-23,2	>0,001
Через 6 мес. после окончания курса	П/Б	25,0-26,8	> 0,05	19,7-26,8	>0,01	17,9-20,5	>0,01	11,9-25,0	>0,001	17,9-19,7	>0,05
	Р	23,2-23,8	> 0,05	20,5-23,8	>0,01	11,9-22,3	>0,05	14,3-21,5	>0,001	14,9-25,0	>0,01
	Э	22,3-28,6	> 0,05	22,3-28,6	>0,001	14,9-23,8	>0,001	16,1-22,3	>0,001	11,9-22,3	>0,001
	П	22,3-25,0	> 0,05	17,9-30,4	>0,001	14,9-20,8	>0,001	19,7-28,6	>0,001	20,8-25,0	>0,01
Через 12 мес. после окончания курса	Б	25,0-28,6	> 0,001	28,6-35,8	>0,01	21,5-25,0	>0,001	19,7-23,8	>0,001	21,5-25,3	>0,001
	П/Б	25,3-30,4	> 0,001	23,2-32,2	>0,001	16,4-21,5	>0,001	17,9-25,0	>0,01	19,7-28,6	>0,01
	Р	25,0-35,8	> 0,05	23,8-39,3	>0,001	19,7-25,0	>0,001	23,8-25,0	>0,05	17,9-25,3	>0,001
	Э	26,8-32,2	>0,001	30,4-35,8	>0,001	19,7-25,0	>0,001	23,8-25,0	>0,05	17,9-25,3	>0,001
Позднее 12 мес. после окончания курса	П	25,0-30,4	> 0,001	20,8-32,2	>0,001	17,9-26,8	>0,001	20,5-28,6	>0,001	25,0-32,2	>0,001
	Б	23,8-32,2	> 0,001	30,4-35,8	>0,001	28,6-32,2	>0,001	19,7-26,8	>0,001	23,2-30,4	>0,001
	П/Б	26,8-30,4	> 0,001	25,0-32,2	>0,001	26,8-30,4	>0,001	20,8-25,0	>0,001	21,5-32,2	>0,001
	Р	26,8-28,6	> 0,05	25,0-35,8	>0,001	21,5-23,8	>0,05	28,6-30,4	>0,05	22,3-30,4	>0,001
Позднее 12 мес. после окончания курса	Э	30,4-42,9	> 0,001	32,2-39,3	>0,001	20,8-32,2	>0,001	32,2-35,8	>0,05	20,8-32,2	>0,001
	П	26,8-30,8	> 0,01	32,6-42,9	>0,01	19,7-26,8	>0,001	28,6-30,4	>0,05	19,7-25,3	>0,001
	Б	30,4-36,4	> 0,05	35,8-38,3	>0,05	32,2-35,8	>0,001	25,0-32,2	>0,01	32,2-42,9	>0,01
	П/Б	23,2-34,2	> 0,001	28,6-30,4	> 0,05	30,4-32,2	>0,05	42,9-43,4	>0,001	28,6-35,8	>0,001
Позднее 12 мес. после окончания курса	Р	26,8-40,2	> 0,001	32,2-35,8	>0,001	35,8-42,9	>0,001	26,8-39,3	>0,05	30,4-32,2	>0,05
	Э	30,4-39,3	> 0,001	32,2-35,8	>0,001	25,0-32,2	>0,001	32,2-40,2	>0,001	20,8-35,5	>0,001

5. Показатели содержания НГ в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса в динамике,

наряду с другими показателями, могут являться критерием прогноза его излеченности.

Список литературы

1. Аковбян В.А., Борисенко К.К., Короткий Н.Т., Бутов Ю.С., Дмитриев А.Т. Дискуссия за "круглым столом". М., 1994.
2. Машкилейсон А.Л., Кутин С.А., Гомберг М.А. и др. Амбулаторное лечение экстенциллином больных ранними формами сифилиса. Вест. дерматол. 1994;4:25-28.
3. Мавров И.И., Тунда А.В. Лечение больных ранними формами сифилиса ретарпеном. Дерм. и вен. Харьков, 1998;1(5):58-59.
4. Резенкина Л.Д., Гутнев А.Л. Заболеваемость сифилисом в Украине. Сучасні проблеми дерматовенерології косметології та управління охороною здоров'я. 1997;1:20-21.
5. Мавров И.И. Половые болезни. Энцикл. справочник. К., УЭ; АСТ-Пресс, 1994.
6. Белоус А.М., Конник К.Т. Физиологическая роль железа. К.: Здоров'я, 1991.
7. Борисенко А.М. Микроэлементы в медицине. Ивано-Франковск. мед. ин-т., 1968;1:88-91.
8. Гуляев Е.А. Негемоглобинное железо сыворотки крови у здоровых людей. Терапевт. архив. М., 1959;XXXI:65-69.
9. Bobbio - Pallavicini F., Spiriano P. Body iron status in critically ill patients. Intensiv. Cear Med. 1989;15,3:171-178.



10. Аверьянова А.А. Феррокинетика при некоторых гемобластозах. Автореф. дис... канд. мед. наук. Ташкент, 1991:27.
11. Гуленко А.В. Прогностическая ценность исследования негемоглобинного железа в плазме крови при некоторых инфекционных заболеваниях. Клиническая медицина. М., 1962;7:62-64.
12. Рыжко П.П. Динамика содержания негемоглобинного железа в сыворотке крови больных первичным сифилисом в процессе лечения. Мат. науч. конф. каф. кожных болезней. Харьков, 1971;97:88-101.
13. Brown R.D., Benfoglio J., Gibson Y. Red cell ferritin and iron stored in patients with chronic disease. Europ J. Haematol. 1988;40,2:136-141.
14. Hamedant P., Hashmi K. Z., Manji M. Iron depletion and anemia Curr. med., pes. opin. 1987;10,7:480-485.
15. Solvi V., Gonens C., Cigdem A. Neutrophil glutation peroxydase activity in iron deficiency anemia. Scand J. Haematol. 1986;36,1:58-60.

### Резюме

Проаналізована можливість контролю лікування і прогнозування вилікуваності хворих на заразні форми сифілісу при використанні різноманітних методик і препаратів, включаючи дюрантні бензатинпеніцилінового ряду, з допомогою дослідження вмісту негемоглобінного заліза у сироватці крові цих хворих у розпал клінічних проявлень патологічного процесу, в ході лікування, після його закінчення та через 3, 6, 12 і більше місяців по тому. Встановлена закономірність між кількісним вмістом негемоглобінного заліза і стадією патологічного процесу при його зворотному розвитку в ході лікування, а також після закінчення курсу терапії, що може використовуватися для оцінки лікування і прогнозування вилікуваності.

**Ключові слова:** негемоглобінне залізо, дюрантні препарати, прогнозування вилікуваності.

### Summary

The possibility of the control of treatment and forecast of the recovery of patients suffering from the infections forms of siphylis using various methods and preparations, including durantny ones of a number of benzatinpenicillyn with the help of research of the contents of the non-haemoglobin iron in the whey of blood of these patients at the top point of clinical displays of pathological process in the course of treatment, after its finishing and after 3, 6, 12 and more months is analysed. The appropriateness between the quantitative contents of the non-haemoglobin iron and stage of pathological at its return development and after finishing the course of therapy is demined so it can be used for a rating of the quality of treatment and for forecasting of the recovery.

**Key words:** non-haemoglobin iron, durantny preparations, forecasting of the recovery.

## КЛІНІКО-ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНІ КОРЕЛЯЦІЇ ПРИ ІЄРСИНІОЗНОМУ ЕНЦЕФАЛІТІ З ЕПІЛЕПТИЧНИМ СИНДРОМОМ

В.Д. ДЕМЕНКО, Т.А. ЛІТОВЧЕНКО, Т.Г. МОМОТ, В.А. ЯРОШ

Харківська медична академія післядипломної освіти, ЦКЛ-5

Описаний рідкісний випадок ієрсиніозного енцефаліту з епілептичним синдромом. Проведення ЕЕГ-моніторингу в динаміці захворювання (на обладнанні «ДХ-4000 практик») показало чітку залежність між клінічними проявами захворювання і змінами біоелектричної активності головного мозку. Це дало можливість оптимізувати протисудомну терапію.

**Ключові слова:** енцефаліт, епілептичний синдром, електроенцефалографія, ієрсиніоз.

Відомо, що епілептичні напади досить часто спостерігаються в гострому періоді черепно-мозкової травми, гострих порушеннях мозкового кровообігу, при менінгоенцефалітах, гострих токсичних і метаболічних енцефалопатіях. Безпосередніми причинами виникнення нападів у таких випадках є гостре пошкодження речовини головного мозку або його набряк. Напади даної етіології в зарубіжній літературі визначають, як «гострі симптоматичні напади» [1,2].

Нами спостерігався рідкісний випадок ієрсиніозного енцефаліту з епілептичним синдромом. Виявлено чіткі клініко-електроенцефалографічні кореляції в динаміці процесу.

Ієрсиніоз – гострий зооноз, що характеризується, головним чином, ураженням шлунково-кишкового тракту і вираженою токсико-алергічною симптоматикою. Механізм розвитку патологічного процесу складний і недостатньо вивчений. Енцефаліт з епілептичним синдромом є рідкісною клінічною формою ієрсиніозу [3, 4].

Хворий Ш. був доставлений у важкому стані, спостерігалася серія генералізованих нападів з тоніко-клонічними судомами. У неврологічному статусі – косоокість, дифузне зниження м'язового тону, зниження сухожилкових і періостальних рефлексів, відсутність черевних рефлексів, ригідність м'язів потилиці, симптом Керніга, стан важкий, сопор. З анамнезу – попередньої доби у хворого з'явилася нудота, блювота,

біль у животі, діарея, температура до 39<sup>0</sup>С. Через декілька годин розвинувся генералізований епілептичний напад, що перейшов в епілептичний статус.

Хворому проведена МРТ – даних за вогневе ураження головного мозку не виявлено, шлуночки мозку звичайних розмірів і конфігурації, підпаутинні простори згладжені, при повторних обстеженнях (через два тижні) динаміки не виявлено. При отоневрологічному обстеженні – двосторонні вестибулярні порушення, лікворно-гіпертензійний синдром. У лікворі – білок 0,25 г/л, цитоз 3/3, нейтрофіли 3, реакція Панді негативна, посів ліквору на флору росту не дав, реакція Райта негативна, реакція Хедельсона позитивна – розчинення 0,04(4+), 0,02(2+), 0,01(0). Виявлена позитивна РНГА з ієрсиніозним діагностикомом 0,3 в титрі 1:400, що дозволило зробити висновок, що етіологічним фактором захворювання були ієрсинії.

На протязі 10 діб у хворого спостерігалися постійні епілептичні напади, що час від часу переходили в епілептичний статус, приєдналися сутінкові розлади свідомості. У цей час при проведенні ЕЕГ-моніторингу (на обладнанні «ДХ-4000 практик» фірми «ДХ-системи», м. Харків) були зареєстровані виражені порушення електрофізіологічної активності (на фоні сутінкового розладу свідомості): середньовольтна (до 40-50 мкВ) електроенцефалограма з домінуючою тета-активністю частотою 4-5 Гц на фоні згладжених зональних відмін-



ностей з локальними змінами епілептиформного характеру – бі- та унілатеральні розряди в лобно-передньоскронево-центральных відведеннях, більшою мірою зліва. Відмічались спалахи генералізованої альфа-активності більш високовольтної в лобних відведеннях. Реакція активації на зовнішні стимули слабо виражена (рис.1).

електроенцефалографічної картини, що дало змогу ефективно коригувати протиепілептичну терапію. Так, через два місяці від початку захворювання на фонівій ЕЕГ домінує альфа-ритм частотою 8-9 Гц, амплітудою до 60 мкВ, задовільно модульований, з добре вираженими зональними відмінностями і представлений в лобно-тім'яно-потиличній ділянці. Відзначаються гомо-

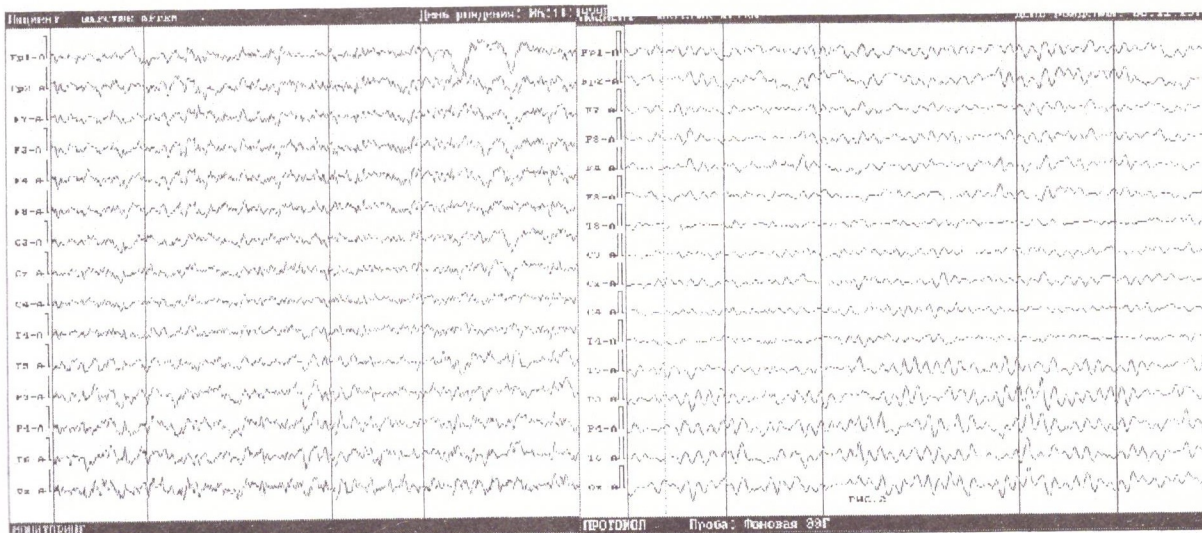


Рис.1. ЕЕГ хворого при вступанні

Проведений комплекс інтенсивної терапії – антибіотики широкого спектру дії, дезінтоксикація, вазоактивні препарати, ноотропи, протиепілептичні препарати (депакін-хроно 1000 мг/доб., карбамазепін 600 мг/доб., пантогам).

Стан хворого поліпшився, поліморфні епілептичні напади (атонічні абсанси та генералізовані тоніко-клонічні напади) були 1-2 рази на тиждень, що добре підтверджувалося позитивною електроенцефалографічною динамікою: домінуюча частота тета-ритму підвищилася до 6 Гц, з'явилися зональні відмінності, локальні зміни стали менш вираженими, епілептиформна активність не була зареєстрована.

У процесі лікування спостерігалися подальший регрес клінічної симптоматики і паралельне поліпшення



Рис.2. ЕЕГ хворого в процесі лікування

латеральні спалахи альфа-активності в лобно-передньоскроневих відведеннях без чіткої переваги сторін (рис. 2). У цей період у хворого спостерігалися тільки атонічні абсанси середньої частоти, генералізовані напади з тоніко-клонічними судомами і сутінкові розлади свідомості були відсутні, що дозволило зробити висновок про ефективність призначеного лікування.

Таким чином, проведення детального ЕЕГ-обстеження в динаміці захворювання показує чітку залежність між клінічними проявами захворювання і змінами біоелектричної активності головного мозку. Це дозволяє не тільки визначити природу пароксизмальних розладів свідомості, але й призначити адекватну терапію і прогнозувати перебіг захворювання навіть у складних клінічних випадках [5].

### Список літератури

1. Sander J.W., Hart Y.M. Epilepsy questions and answers. Merit Publishing International 1999:184.
2. Одинак О.О., Дыскин Д.Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. СПб.: Политехника, 1997:233.
3. Дайтер А.В., Полоцкий Ю.Е., Ценева Г.Я. Патогенные свойства иерсиний и их роль в патологии иерсиниозов. Микробиология, эпидемиология и иммунология 1987;2:108-115.
4. Жлоба А.Ф., Шиленок В.И., Лапушинский Д.П., Засько О.В. Иерсиниоз (клиника, диагностика). Актуальные вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных болезней. Л., 1987:56-61.
5. Charles Cockerell O., Simon D. Shorvon Epilepsy Current Concepts. London, 1996:94.

### Резюме

Описан редкий случай иерсиниозного энцефалита с эпилептическим синдромом. Проведение ЭЭГ-мониторинга в динамике заболевания (на оборудовании «ДХ-4000 практик») показало четкую зависимость между клиническими проявлениями заболевания и изменением биоэлектрической активности головного мозга. Это дало возможность оптимизировать противосудорожную терапию.

**Ключевые слова:** энцефалит, эпилептический синдром, электроэнцефалография, иерсиниоз.

### Summary

The rare case yersiniosis encephalitis with epileptic syndrome is described. The realization of EEG-monitoring in dynamics of disease (on the equipment «ДХ-4000» Practice) has shown precise dependence between clinical displays of disease and change of bioelectrical activity of a head brain. It has enabled to optimize antiepileptic therapy.

**Key words:** encephalitis, epileptic syndrome, electroencephalography, yersiniosis.