

Міністерство освіти і науки України

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

738/2006



ISSN 0453-8048

УДК: 616.1

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 738

МЕДИЦИНА  
Випуск 13

ХАРКІВ  
2006

Вісник містить статті, присвячені актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної медицини.

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

М.І. Яблучанський, д-р мед. наук, проф.  
О.В. Мартиненко, д-р фіз.-мат. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.М. Казаков, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України	О.Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.
Б.Я. Кантор, д-р техн. наук, проф.	О.С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (Росія)
М.М. Коренєв, д-р мед. наук, проф.	М.І. Хвисюк, д-р мед. наук, проф.
Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент	Є.Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Дж. Альперт, д-р мед. наук, проф. (США)	О.О. Корж, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України
А. Ауберт, д-р мед. наук, проф. (Бельгія)	І.Г. Купновицька, д-р мед. наук, проф.
О.Я. Бабак, д-р мед. наук, проф.	П.Ф. Літвицький, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН Росії (Росія)
В.В. Бобін, д-р мед. наук, проф.	Дж. Люлечі, д-р філос., проф. (Туреччина)
В.О. Бобров, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН і АМН України	О.О. Мойбенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України
В. Вертелецький, д-р мед. наук, проф. (США)	В.З. Нетяженко, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. АМН України
Д.К. Гайдушек, д-р мед. наук, проф. (Франція)	О.М. Папіташвілі, д-р мед. наук, проф. (Грузія)
В.І. Грищенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України	В.Г. Пасинок, канд. пед. наук, доц.
Г.В. Дзяк, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України	М.М. Попов, д-р мед. наук, проф.
І.І. Залюбовський, д-р фіз.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН України	Ю.С. Сапа, д-р мед. наук, проф.
І.А. Зупанець, д-р мед. наук, проф.	В.М. Сокрут, д-р мед. наук, проф.
В.М. Коваленко, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України	Г. Хуттен, д-р фіз.-мат. наук, проф. (Австрія)
П.Г. Кондратенко, д-р мед. наук, проф.	Юнер Тан, д-р мед. наук, проф. (Туреччина)

Адреса редакційної колегії: 61077, м. Харків, пл. Свободи, 6,  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
факультет фундаментальної медицини,  
тел./факс (057) 702-04-55; 707-54-50,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Відповідальний секретар – Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент.

Друкується за рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Протокол № 11 від 27.10.2006 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію ВОО № 948011 від 03.01.2003 р.

## З М І С Т

<b>Організація охорони здоров'я</b>	
<i>Третяк В.П., Рижко П.П.</i> ДО ПИТАННЯ РЕФОРМУВАННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В НОВИХ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИХ УМОВАХ РИНКОВИХ ВІДНОСИН	5
<i>Подзоров І. Ю.</i> ФРУСТРАЦІЙНІЙ ТА ДЕПРЕСИВНІЙ СТАНИ ПІДПРИЄМЦІВ У БІЗНЕСІ	9
<i>Проценко О.С., Ремньова Н.О., Пономарьов А.О.</i> АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ПАТОЛОГІЇ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ ЗА ПЕРІОД 1990-2005 РОКИ	14
<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Біляєвська С.Ю., Кулагіна М.А., Осолодченко Т.П., Радько О.В., Сербін А.Г., Порт О.В.</i> ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ІМУНОСТИМУЛЮЮЧОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ЕКСТРАКТІВ <i>DUSCNEKIA VIRIDIS</i>	18
<i>Грига І.В., Грига В.І.</i> ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГАЛЕНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ЗАКАРПАТТЯ	23
<i>Григор'єва Л.В.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ 5-СУЛЬФАМОЇЛ- <i>N</i> -ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ	29
<i>Кривоносова О.М.</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	35
<i>Ніколаєнко В.М., Осолодченко Т.П., Чупрінова С.І., Штикер Л.Г., Кравченко О.І.</i> ОДЕРЖАННЯ ЖИВИЛЬНОЇ ОСНОВИ ІЗ ВІДХОДІВ СЛУЖБИ КРОВІ ДЛЯ КУЛЬТИВУВАННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ	40
<i>Олійник Г.А.</i> ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ЗАГАЛЬНОМУ ТА ЛОКАЛЬНОМУ ХОЛОДОВОМУ УШКОДЖЕННІ	43
<i>Папазян А.Т.</i> РОТАЦІЯ ВЕРХНІХ ПЕРШИХ МОЛЯРІВ	46
<i>Романова О.А., Мартинов А.В., Ігумнова Н.І., Сидоренко Т.А., Чернявський В.І., Смілянська М.В., Перемот С.Д.</i> ПОТЕНЦІЙОВАНИЙ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ВПЛИВ ЧАСТКОВО АЦИЛЬОВАНОГО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 В ЕКСПЕРИМЕНТІ	49
<i>Сіренко О.В.</i> ВПЛИВ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ НА ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА АМІНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН	52
<i>Федорищева В.О., Яблунчанський М.І., Арнольд В., Наумова Е.О.</i> ПОРІВНЯННЯ ЛІНІЙНИХ І КУТОВИХ ВИМІРЮВАНЬ ЧЕРЕПА ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ БАЗОВИХ ТОЧОК ВІДЛІКУ	55

<i>Хворостов Є.Д., Томін М.С., Сорокіна І.В.</i> ВИКОРИСТУВАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ ДЛЯ РОЗСІЧЕННЯ ШЛУНКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	60
<i>Цівенко О.І.</i> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВИБОРУ МЕТОДА ФІЗИЧНОЇ ДИСЕКЦІЇ СТІНКИ ШЛУНКУ НА ХАРАКТЕР ПЕРЕКІСНИХ ПРОЦЕСІВ	66
<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Абдуєва Ф.М., Шептун А.М.</i> ТОВЩИНА ІНТИМИ-МЕДІЇ СОННИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ШЕМИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, СПОЛУЧЕНОЮ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	71
<i>Гаркавий П.О., Сараєва А.Ю., Яблучанський М.І.</i> ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ І ПОКАЗНИКИ ДІАСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	75
<i>Грищенко О.В., Лахно І.В., Лісіцина Н.В., Пак С.О.</i> КОМБІНОВАНА АНТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ У ВАГІТНИХ З ВЕРИФІКОВАНИМ ДІАГНОЗОМ ГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ	79
<i>Гунаєва-Кручина О.О.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ КЛІНІЧНОГО СТАНУ ТА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ ПАЦІЄНТІВ З ТА БЕЗ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ НА ЕТАПАХ ПРИЙОМУ АТОРВАСТАТИНА	83
<i>Зелена І.І.</i> ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДЕФЦИТУ ЗАЛІЗА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В	87
<i>Калінкіна Н.В.</i> ВПЛИВ НЕБИВОЛОЛУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ОТРИМУЮТЬ АНТРАЦИКЛІНОВІ АНТИБІОТИКИ	92
<i>Кетінг О.В., Гончаренко Т.С., Ватутін М.Т.</i> РОЛЬ КВЕРЦЕТИНУ В ПОПЕРЕДЖЕННІ ЗБІЛЬШЕННЯ ДИСПЕРСІЇ ІНТЕРВАЛУ QT ПРИ ГОСТРІЙ КАРДІОТОКСИЧНІЙ ДІЇ АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ	96
<i>Кравчун Н.О.</i> ВМІСТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ІНГІБІТОРУ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	99
<i>Романова І.П., Кравчун Н.О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НОСІЙСТВОМ АНТИТІЛ ДО ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ	104
<i>Сірик В.О.</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГЕОДИНАМІКИ І АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІЮ У ВІДПОВІДЬ НА ВЕЛОЕРГОМЕТРІЮ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	108
<b>Огляд літератури</b>	
<i>Бичков С.О., Гриньов Р.М.</i> ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ, ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ	111
<i>Васильєв Ю.К.</i> РОЛЬ ТОВАРИСТВА ОДЕСЬКИХ ЛІКАРІВ У ФОРМУВАННІ І СТАНОВЛЕННІ ФАГОЦИТАРНОЇ ТЕОРІЇ І.І. МЕЧНИКОВА	116
<i>Севастьянова Т.В.</i> ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕДАТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ	119



УДК: 614.2

## К ВОПРОСУ РЕФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В НОВЫХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ РЫНОЧНЫХ ОТНОШЕНИЙ

*В.П. Третьяк, П.П. Рыжко<sup>1</sup>*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>1</sup>Медицинская академия последипломного образования, г. Харьков Украина

### РЕЗЮМЕ

Необходимость совершенствования Закона Украины о здравоохранении, соответствующего современным социально-экономическим условиям жизнедеятельности населения Украины для оказания эффективной и качественной медицинской помощи, коренной реорганизации и перестройки сети, кадров, новых схем финансирования, хозяйственного механизма, технологических связей и методик системы здравоохранения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** реформирование здравоохранения, социально-экономические условия, рыночные отношения

Последние десятилетия повсеместно на территории бывших стран Советского Союза, в том числе и Украине наряду с социально-экономическими преобразованиями, связанными с различными изменившимися факторами и новыми причинно – следственными обстоятельствами в жизнедеятельности населения происходит реформирование здравоохранения, в том числе специализированной и медицинской помощи сельскому населению через систему семейной амбулатории (семейного врача).

В этих условиях произошло изменение финансирования одной из социально-значимых отраслей народного хозяйства – здравоохранения, как в суммарной величине, так и в ее внутренней структуре: перераспределение бюджетных средств на содержание материально-технической базы лечебно-профилактических учреждений (коммунальные затраты), подготовка и переподготовка кадров, коечного фонда, оказания экстренной, неотложной и других видов медицинской помощи.

Произошли изменения в нормативах выделения денежных средств на питание и медикаментозное обеспечение больных, медицинское оборудование, амбулаторно-поликлиническую сеть, санаторно-курортную реабилитацию и особенно изменилась система оплаты труда медицинских работников и др.

Большое значение в финансировании содержания отрасли в системе денежной массы начали играть инвестиции и другие, привлекаемые помимо бюджета, денежные поступления (различного рода пожертвования, спонсорская, гуманитарная помощь, как в денежно-знаковых, так и в натуральных выражениях).

В связи с этим, назрела острая необходимость корректирования, планирования,

моделирования, распределения денежной массы на развитие и содержание мощностей системы здравоохранения на фоне сплошного мониторинга финансовых потоков (расчет бюджета и привлеченных средств) на текущий год.

В этих условиях при формировании пакета бюджетных средств необходимо учитывать отмечающееся ухудшение демографических показателей – смертность превышает рождаемость (так, в Украине и России ежегодно убыль населения составляет 0,5%, а в США, к примеру, прирост – 1%, т.е. минус 500 тыс. населения ежегодно убывает в Украине и плюс 1 млн. соответственно прибывает в США), рост многочисленной инфекционной патологии, в т.ч. ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты В, С, трансмиссивных инфекций, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, болезней органов дыхания и др.

Для обеспечения здравоохранения достаточным финансовым ресурсом в Украине, не хватает выделенных финансовых средств.

Так, существующий принцип общественной солидарности и развитие негосударственного сектора здравоохранения являющийся основой любой прогрессивной демократической системы, в украинском здравоохранении не имеет широкого пространства.

Фактически сегодня на Украине функционирует в основном принцип индивидуальной ответственности покрытия расходов, не всегда в полном объеме от потребностей, на медицинскую помощь. Больной человек остается один на один с болезнью и в случае серьезного заболевания вынужден, зачастую, нести такие затраты, которые ставят его на грань финансового разорения. Особенно это касается наименее

обеспеченных слоев населения. Именно эта категория населения вынуждена тратить на медицинскую помощь основную долю своего семейного бюджета и часто отказываться от назначенного необходимого лечения и приобретения медикаментов [1].

Важно учитывать, что зависимость меры государственных обязательств от уровня экономического развития страны носит объективный характер. Преодолеть ее практически невозможно даже при существенном изменении бюджетных приоритетов в сторону здравоохранения.

По данным социологических исследований, в обозримом будущем трудно ожидать сколько-нибудь существенного притока средств в здравоохранение. Тем более, в этих сложных экономических условиях необходимо реформировать систему государственных обязательств и в первую очередь изменение законодательства и норм 49 статьи Конституции. Наряду с этим, стержнем этого реформирования должен быть поиск социально приемлемых и экономически рациональных форм привлечения инвестиций и других средств населения и работодателей.

На Украине в системе здравоохранения работает около 1,2 млн. чел. или 7% всего работоспособного населения. Государство ежегодно для обеспечения функционирования огромной сети больниц и поликлиник выделяет бюджетных средств около 3% от ВВП, тогда как Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определены оптимальные критерии ресурсного потенциала системы здравоохранения с учетом ее бюджетного финансирования:

- Минимальный уровень бюджетного финансирования (уровень выживания) – 6,41% от ВВП, при этом на зарплату расходуется не более 20% из средств бюджета, но не менее 12%. Это тот минимум, финансирование ниже которого свидетельствует о нежизнеспособности системы.
- Критический уровень – ниже минимального на 50%, т.е. 3,2% от ВВП, при котором происходит сокращение уровней и объемов медицинской помощи на 1/3. Выделенные средства используются только на оказание экстренной помощи и для лечения социально-значимых заболеваний. При этом на зарплату расходуется более 50% бюджета. Начинают нарастать альтернативные виды медицинской помощи и теневые платежи населения.
- Запредельный уровень – уровень полного разрушения структуры отрасли,

при этом бюджетное финансирование составляет менее 50%, т.е. 3,2% критического (менее 1,6% от ВВП). Зарплата низкая, выплачивается с опозданием, не финансируется питание, медикаменты, хозяйственные нужды [1].

Так, в Польше расходы на здравоохранение составляют 7,5% от ВВП (194 дол. США на 1 чел. в год), на лекарственные средства – 2,1% от ВВП; в Германии – 8,6% (1486 дол. США), на лекарства – 1,5% от ВВП; в США – 14% (3409 дол.), на лекарства – 1,1%; на Украине соответственно – 3,4% (17 дол.) и 0,1% от ВВП [1, 2, 3, 4].

Расходы на лекарственные средства на душу населения (в дол. США) в Польше – 53, Германии – 389, США – 319, Украине – 2,6 [1, 2, 3, 4].

Существующая в настоящее время система финансирования медицинской помощи только на 1/5 обеспечивает потребности лечебных учреждений. При этом более 70% выделенных бюджетных средств используются на выплату заработной платы медицинским работникам. На финансирование лечебно-диагностических медицинских технологий расходуется всего около 10% бюджета, при минимальной потребности в 5-7 раз больше.

Система здравоохранения, в отличие от большинства других общественных сфер, полностью находится на бюджетном финансировании, а возможности широкого привлечения внебюджетных источников ограничена существующей законодательной несовершенной базой, принятой в условиях другой социально-экономической и политической системы Украины. К примеру, многие законодательные и нормативные акты противоречат уже существующей порождающей рыночной экономике.

Так, Конституционный Суд Украины в 1998 году отменил Постановление Кабинета Министров Украины о платных услугах и частичной компенсации в государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения, а в 2002 году Конституционный Суд Украины подтвердил признание неконституционными действия учреждений здравоохранения по привлечению благотворительных пожертвований в любых формах.

В результате отрасль не имеет возможности пользоваться преимуществами рыночной экономики, но при этом испытывает на себе проблемы рыночных отношений и обязательства государства, связанного со статьей 49 Конституции Украины.

По сути, положения статьи 49 Конституции Украины о бесплатности медицинской помощи, оказываемой в государственных и

коммунальных учреждениях здравоохранения и запрет на сокращение существующей сети медицинских учреждений остается и является определяющим в государственной политике по охране общественного здоровья.

Вместе с тем именно эти положения практически консервируют существующую систему здравоохранения, создают непреодолимые препятствия на пути её совершенствования, реорганизации и выводят за рамки регуляторных процессов в обществе.

В этих условиях не обеспечивается соответствие между обязательствами и гарантиями государства по охране здоровья и выделяемыми финансовыми ресурсами.

Не определен, согласно Закону «Основы законодательства Украины о здравоохранении» (1992 г.), гарантированный уровень медицинской помощи (ст. 7) и адекватное финансирование из расчета на одного жителя (ст. 18) [4, 5].

При всем этом, критический объем финансирования учреждений здравоохранения на протяжении последних лет обусловил значительное истощение материально-технической базы (более 80% медицинского оборудования устарело или испортилось и требует замены), привело к отсутствию расходных медицинских и лабораторных средств, необходимых для проведения диагностических исследований, медикаментов для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи. В результате более 2/3 лечебно-диагностических услуг обеспечивается за счет средств пациентов. Кроме того, произошло повсеместное вынужденное упрощение (примитивизация) технологии оказания медицинской помощи, с целью её удешевления, особенно на госпитальном этапе, таких как введение обязательных стандартов, не всегда включающих в себя весь необходимый объем диагностики и лечения, «синдромный подход» и т.д.

Широко распространены «теневые» платежи больных. Оплата услуг врача подчас чрезмерно дорога и разорительна для большей части пациентов.

В созданных социально-значимых условиях в стране и в медицине в частности, как среди населения, так и среди врачей растет недовольство существующим положением дел. Пациенты выражают справедливое недовольство тем, что не обеспечиваются их конституционные права, врачи же рассматривают себя как «заложников» двусмысленной ситуации, в которую они поставлены государством и обществом. С одной стороны, государство запретило непосредственные платежи пациентов, с другой стороны –

не обеспечило защиту от рыночной стихии.

Со стороны управленцев медицинской сферы все чаще раздаются предложения о необходимости скорейшей реализации непосредственных платежей населения. Однако при таком подходе лишь частично решается вопрос о поддержании сети лечебных учреждений. Причем, только хорошо оборудованных, элитных больниц и поликлиник, способных оказывать эффективную лечебную помощь. Задача сохранения и развития отрасли, таким образом, решена быть на наш взгляд не может.

В конечном итоге, здравоохранение может бесплатно оказывать пациентам только жизненно необходимые виды помощи, но так как они являются наиболее затратными, то в действительности безвозмездными оказываются не более 30% экстренной и неотложной помощи.

Отсутствие условий к развитию инвестиционных процессов практически приостановили привлечение в систему здравоохранения внебюджетных средств. Система государственно-коммунального сектора здравоохранения, по сути, осталась единственной бюджетной отраслью, функционирующей в рыночном окружении.

Рынок, т.е. сфера обращения жизненных благ, действующая по правилам товарного хозяйства, в абстрактной форме может быть определена как совокупность свободных экономических связей в рамках действующих законов. Ограничительное же влияние на свободу рыночного поведения оказывают две группы законов.

Первая группа – экономические законы, носящие объективный характер, не зависящие от желания и воли людей. Например, один из фундаментальных экономических законов – это закон стоимости, по которому товары, в том числе и услуги, не могут быть проданы по ценам (цена – это денежное выражение стоимости) меньшим, чем затраты на их производство и реализацию.

Вторая группа – юридические законы. Они имеют субъективный характер, принимаются и отменяются людьми. Такие законы могут давать полный простор рыночным отношениям, ограничивать и даже запрещать их; при этом важно разработать механизм осуществления того или иного закона.

Известно, что рыночные отношения строятся на определенных принципах:

1) принцип взаимной заинтересованности участников экономических связей – производителя и потребителя, продавца и покупателя. Покупатель (пациент) заинтересован в удовлетворении своих потребностей, производитель (врач) – в предоставлении соот-

ветствующей услуги;

2) принцип платности, возмездности. Этот общеэкономический принцип затраты – выпуск в условиях рынка проявляется очень зримо через взаимообусловленное движение потоков товарной и денежной масс;

3) принцип эквивалентности, равенства между оплаченным и полученным благом, служащий основой характерных для рынка договорных, контрактных отношений.

Важно учитывать условия формирования рыночных отношений.

**Первое и наиболее важное условие** – это многообразие типов собственности и видов хозяйствования, что ведет к созданию конкурентной среды, без которой рынок не функционирует или далек от совершенства.

**Второе условие** – это возможность предпринимательства.

**Третье условие** перехода к рынку – равный допуск к ресурсам всех участников рыночных отношений, заинтересованных в их приобретении.

**Четвертое условие** – возможность потребительского выбора.

**Пятое условие** – необходимость государственного контроля за рыночными процессами.

Важным условием выхода здравоохранения из кризисного состояния должно быть и принятие Закона о медицинском страховании. В условиях становления рыночной экономики и преобразований системы охраны здоровья в нашей стране, прежде всего, необходимо достичь рационального соотношения государственных и негосударственных (коммерческих и некоммерческих) медицин-

ских структур.

Эффективный баланс государственного и негосударственного секторов здравоохранения должен соответствовать уровню социально-экономического развития конкретной территории, сложившимся в обществе традициями и обеспечить надежную социальную защиту населения, удовлетворение его запросов в области предоставления медицинских услуг.

Нарастающие диспропорции между возможностями отрасли и потребностью населения в медицинской помощи усугубляют и без того сложную социально-экономическую обстановку в обществе.

Развитие негосударственного сектора позволит решить одну из задач отрасли – обеспечить доступность тех видов медицинской помощи, которые не финансируются бюджетом и увеличить объем необходимых населению медицинских услуг.

Опираясь на те основополагающие социально-экономические и политические изменения, произошедшие в государстве, назрела острая необходимость совершенствования Закона Украины о здравоохранении, соответствующего современным социально-экономическим условиям жизнедеятельности населения Украины, необходимого для оказания эффективной и качественной медицинской помощи, коренной реорганизации и перестройки сети, кадров, новых схем финансирования, хозяйственного механизма, технологических связей и методик системы здравоохранения при обязательном развитии адекватной модели развития здравоохранения, которая на сегодняшний день отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батечко С.А., Порван П.П., Загородний В.В., и др. Больничная касса: теория и практика формирования общественно-солидарной системы медицинского взаимострахования. Инициатива Украинской Федерации здравоохранения, общественной организации «Общество и лекарства» под общей редакцией В.В. Загороднего. -Б.Церковь:ООО «Червона Рута.-Турс». - 2004. - 200 с.
2. Кучеренко В.З., Гришин В.В., Шамшурина Н.Г. Экономика здравоохранения. -М.:АЙС. - 1996. - 138 с.
3. Пашенко В.М. Підприємницька діяльність та управління фінансами в охороні здоров'я (методичні та нормативні матеріали). Друге видання, перероблене і доповнене. -Київ. 2005.
4. Стратегічні напрями розвитку охорони здоров'я в Україні. Під заг. Ред. В.М. Лехан. -К.:Вид-во «Сфера». - 2001. - 176 с.
5. Щепин О.П. Фундаментальные основы политики здравоохранения. - М. - 1999. - 397 с.

## ДО ПИТАННЯ РЕФОРМУВАННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В НОВИХ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИХ УМОВАХ РИНКОВИХ ВІДНОСИН

*В.П. Третяк, П.П. Рижко<sup>1</sup>*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

## РЕЗЮМЕ

Необхідність вдосконалення Закону України про охорону здоров'я, відповідного сучасним соціаль-

но-економічним умовам життєдіяльності населення України для надання ефективної і якісної медичної допомоги, корінної реорганізації і перебудови мережі, кадрів, нових схем фінансування, господарського механізму, технологічних зв'язків і методик системи охорони здоров'я.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** реформування охорони здоров'я, соціально-економічні умови, ринкові відносини

## CONCERNING REFORMATION OF HEALTHCARE SYSTEMS IN NEW SOCIO-ECONOMIC CIRCUMSTANCES OF MARKET ECONOMY

V.P. Tretyak, P.P. Ryzhko<sup>1</sup>

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>1</sup>The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

---

### SUMMARY

The necessity of improving the Law of Ukraine regarding HealthCare, in correspondence with the modern socio-economic circumstances Ukrainian population vital functions for providing effective and high-quality medicare, principal reorganization and modernization of medical network, staff, new schemes of financing, economic management, technological communications and methods of the Health Care system.

**KEY WORDS:** reformation of healthcare systems, socio-economic circumstances, market economy

УДК: 159.944.4

## ФРУСТРАЦИОННЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЕЙ В БИЗНЕСЕ

И.Ю. Подзоров

Центр Психологической Помощи, Харьков, Украина

---

### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены проблемы адаптации специалистов, вынуждено перешедших в сферу малого бизнеса, в частности с помощью тестирования определяется их психическое состояние. Основное внимание уделяется уровню фрустрированности, агрессивности, эмоциональному выгоранию, а также ряду других показателей. Исследование проводилось на трех различных группах, данные характеризуются как отдельно по каждой группе, так и в общей совокупности для выделения главной тенденции.

Полученные результаты характеризуются высокими уровнями фрустрации, депрессивности, агрессивности, эмоционального выгорания (наиболее значительные компоненты эмоциональное истощение и редукция личностных достижений). Такие негативные показатели характерны не только для отдельных групп, но и для всей массы специалистов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фрустрация, депрессивность; малый бизнес, эмоциональное истощение, эмоциональное выгорание

В современных рыночных условия, организация собственного бизнеса считается прибыльным и престижным вложением своего труда и профессионализма. Появление новых сфер производства и услуг в значительной мере способствует этому направлению. Однако причины, приводящие к принятию столь ответственного решения различны, от простого увольнения до ухода по собственному желанию. Приняв решение стать предпринимателем, человек сталкивается с рядом трудностей, это и отсутствие опыта и проблемы организационного характера, а также множество других.

Предпринимательская деятельность является рискованной, следовательно, действия участников предпринимательства в условиях

сложившихся рыночных отношений, конкуренции, функционирования всей системы экономических законов не могут быть с полной определенностью рассчитаны и осуществлены. Многие решения в предпринимательской деятельности приходится принимать в условиях неопределенности, когда необходимо выбирать направление действий из нескольких возможных вариантов, осуществление которых сложно предсказать (рассчитать, как говорится, на все сто процентов) [1, 3].

В каком психологическом состоянии находится специалист, такой была задача нашего исследования, ведь известно, что развитие отрицательных эмоций тесно связано с фрустрацией – психическое состоя-

ние, **вы-**ражающееся в характерных особенностях переживаний, и поведения, вызываемых объективно неопределимыми (или субъективно так понимаемыми) трудностями, возникающими на пути к достижению цели или решению задачи [2, 4, 5].

Понятие стресса и фрустрации очень близки, фрустрация переживается также как напряжение, тревога, отчаяние, гнев, которые охватывают человека, когда на пути к достижению цели он встречается с неожиданными помехами, которые мешают удовлетворению потребности.

Перед началом исследования была выдвинута гипотеза о том, что специалисты, занятые в сфере малого бизнеса находятся во фрустрированном состоянии, а также им присущи и другие негативные факторы.

В проведенном исследовании принимали участие представители различных специальностей и возрастных групп, имеющих высшее образование и стаж работы по полученной профессии, а также вынужденно ушедшие с данной должности и работающие на момент тестирования в малом бизнесе. Всего 120 человек (мужчин и женщин), местом работы всех респондентов был один из крупных рынков г. Харькова (условные обозначения рынков: №1 – 50 чел; №2 – 40 чел; №3 – 30 чел.), тестирование проводилось на добровольных началах с соблюдением всех критериев конфиденциальности и норм этичности.

В основу выбора тестов были положены

следующие принципы: достоверность (определение анализируемых характеристик); объективность – валидность (обеспечение достоверности результатов); простота и удобность в работе (затраты минимального количества времени на тестирование); наличие шкалы оценки или эталона (предоставление возможности оценить полученные результаты). Основываясь на этих принципах, и с учетом поставленных задач были выбраны следующие тесты для анализа взаимосвязанных характеристик психического состояния.

1. Самооценка состояний тревожности, фрустрации, агрессивности и ригидности (адаптированный вариант методики Г. Айзенка).

2. Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний (В. А. Жмурова).

3. Методика диагностики уровня социальной фрустрированности Л. И. Вассермана (модификация В. В. Бойко).

4. Диагностика уровня невротизации (методика К. Хека и Х. Хесса).

5. Методика «Эмоциональное выгорание», трехкомпонентная модель К. Маслача и С. Джексона.

В ходе проведенного тестирования были получены по самооценки состояний тревожности, фрустрации, агрессивности и ригидности уровни показателей представленные в табл. 1.

Таблица 1

Тестирование по методике Г. Айзенка

Уровень показателя	Рынок №1		Рынок №2		Рынок №3	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
<b>Фрустрация</b>						
Низкий	8	16,0	6	15,0	4	13,3
Средний	12	24,0	9	22,5	6	20,0
Высокий	30	60,0	25	62,5	20	66,7
<b>Агрессивность</b>						
Низкий	5	10,0	14	35,0	15	50,0
Средний	17	34,0	15	37,5	7	23,3
Высокий	28	56,0	11	27,5	8	26,7
<b>Тревожность</b>						
Низкий	6	12,0	6	15,0	4	13,3
Средний	19	38,0	13	32,5	9	30,0
Высокий	25	50,0	21	52,5	17	56,7
<b>Ригидность</b>						
Низкий	10	20,0	7	17,5	5	16,7
Средний	20	40,0	16	40,0	12	40,0
Высокий	20	40,0	17	42,5	13	43,3

Показатель фрустрации на рынке №1 составляет значительную величину 60,0%, на рынках №2 и №3 он повышается 62,5% и 66,7%. Изменения можно прокомментировать следующим образом, специалисты молодого возраста надеются на изменения в их жизни в лучшую сторону. Старший воз-

раст чувствует себя невостребованным, никому не нужным, иногда даже тяжелым грузом для семьи и коллектива, поскольку человек (особенно женщины) всегда хочет быть в центре внимания. Агрессивность имеет самую большую величину на рынке №1 – 56,0%, на рынках №2 и №3 это величина

снижается до 27,5% и 26,7%, в современном соответственно на него равняется и более старший возраст. Показатель тревожности также с возрастом повышается, как и показате-

мире молодое поколение крайне агрессивно, тель ригидности. Итоговые показатели представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Итоговая диагностика по методу Г. Айзенка**

Оценка	Фрустрация		Агрессивность		Тревожность		Ригидность	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Низкая	18	15,0	34	28,3	16	13,3	22	18,3
Средняя	27	22,5	39	32,5	41	34,2	48	40,0
Высокая	75	62,5	47	39,2	63	52,5	50	41,7

Высокий показатель фрустрации наблюдается у 62,5% опрошенных, а это говорит о их низкой самооценки, боязни неудач и трудностей. Агрессивность проявляется в несдержанности, имеются трудности во взаимодействии с людьми, склонность к провоцированию конфликтов и конфликтных ситуаций. Данные свидетельствуют о высоких показателях тревожности 52,5%, специалисты ощущает чувство растущей опасности, ожидание трагического исхода. Эмоциональная энергетика действует в данном случае столь мощно, что возникают своеобразные физические ощущения: “внутри все

сжалось в комок, напряглось, натянулось как струна”. Такое состояние сопровождается двигательным возбуждением, тревожными возгласами, оттенками интонации, утрированными выразительными актами. Людям с сильно выраженной ригидностью, а таких 41,7%, противопоказана смена места работы, коренных изменений в образе жизни, в отношениях с другими людьми, так как эти изменения могут способствовать возникновению стрессов и ухудшения самочувствия. Диагностика депрессивных состояний рассматривается в табл. 3.

Таблица 3

**Диагностика депрессивных состояний (по В. А. Жмурову)**

Степень депрессии	Рынок №1		Рынок №2		Рынок №3	
	человек	%	человек	%	человек	%
Нет	5	10,0	2	5,0	1	3,3
Минимальная	6	12,0	5	12,5	2	6,7
Легкая	6	18,0	4	10,0	4	13,4
Умеренная	10	20,0	10	25,0	7	23,3
Выраженная	10	20,0	11	27,5	9	30,0
Глубокая	10	20,0	8	20,0	7	23,3

Показатель депрессивности также имеет тенденцию повышения с возрастом, если такие степени как выраженная и глубокая на рынке №1 составляют по 20,0%, то на рынке №2 это 27,5% и 20,0%, а на рынке №3 уже 30,0% и 23,3%, так как с возрастом больше

размышляют и анализируют происходящие события, пытаются найти им логическое объяснение, в то время как молодежь просто принимает действительность такой, какая она есть. Обобщенные проценты по всем опрошенным показаны на рис. 1.

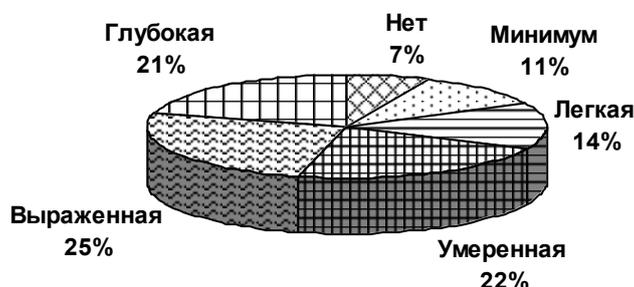


Рис. 1. Итоговое состояние депрессии

В состоянии глубокой депрессии находится порядка 21,0% тестируемых, в выраженной 25,0%. Им присущи такие явления

как апатия и гипотомия. Состояние безучастности, равнодушия полной индифферентности к происходящему, окружающим,

своему положению, прошлой жизни, перспективам на будущее. Это стойкое или печальное тотальное выпадение как высших и социальных чувств, так и врожденных эмоциональных программ. Они живут со сниженным настроением, это аффективная подавленность в виде опечаленности, тоскливости с переживанием потери, безысходности,

реход-

разочарования, обреченности, ослабления привязанности к жизни. Положительные эмоции при этом поверхностны, истощаемы, могут полностью отсутствовать. Дополнительное тестирование для обеспечения достоверности результатов показано в табл. 4.

Таблица 4

#### Диагностики уровня фрустрированности (по Л. И. Вассерману)

Уровень фрустрации	Рынок №1		Рынок №2		Рынок №3	
	человек	%	человек	%	человек	%
Отсутствует	–	–	–	–	–	–
Очень низкий	3	6,0	3	7,5	2	6,7
Пониженный	6	12,0	4	10,0	2	6,7
Неопределенный	10	20,0	7	17,5	3	10,0
Умеренный	11	22,0	9	22,5	8	26,7
Повышенный	9	18,0	9	22,5	8	26,7
Очень высокий	11	22,0	8	20,0	7	23,2

Как мы видим второй способ тестирования фрустрации по методу Л. И. Вассермана подтверждает высокий уровень фрустрации

у тестируемых, а итоговые результаты показаны на рис. 2.

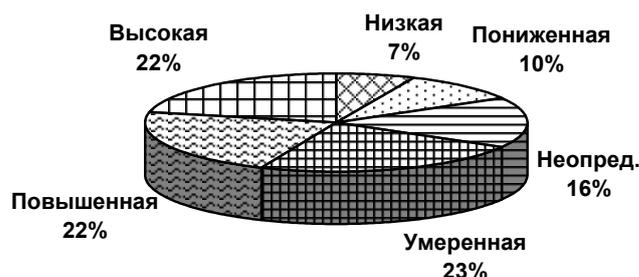


Рис. 2. Итоговое состояние фрустрации

Согласно данным 22,0% находятся в реальной опасности, поскольку они близки к нервному истощению, а это грозит соматическими заболеваниями. У многих наблюдается дисфория – мрачность, озлобленность, враждебность, угрюмое настроение с ворчливостью. Проявление фрустрации разнооб-

разно – постоянное брюзжание, недовольство, неприязненные отношения к окружающим, вспышки раздражения, гнева, ярости с агрессией и разрушительными действиями. В табл. 5 рассматривается следующий немаловажный показатель невротизации.

Таблица 5

#### Диагностика уровня невротизации (К. Хека и Х. Хесса)

Рынки	Низкая невротизация		Высока невротизация	
	человек	%	человек	%
№1	12	24,0	38	76,0
№2	13	32,5	27	67,5
№3	11	36,7	19	63,3
Всего	36	30,0	84	70,0

Как мы видим, наблюдается высокий уровень невротизации 84,0%, что свидетельствует о наличии у большинства исследуемых, выраженной эмоциональной возбудимости. В результате чего появляются негативные переживания, тревожность, напряженность, беспокойство, растерянность.

Формируется агрессивность, возникают трудности в общении, происходит ипохондрическая фиксация на соматических ощущениях и личностных недостатках. В табл.6 представлена трехкомпонентная модель эмоционального выгорания.

Среди трех компонентов наиболее выделяются эмоциональное истощение (38,0%, фон, равнодушие или эмоциональное пере- насыщение и редукция личностных дости- жений (38,0%, 45,0%, 50,0%) – тенденция

47,5%, 47,7%) – сниженный эмоциональный негативной оценки себя ограничение своих возможностей. Итоговая оценка представле- на в табл. 7.

Таблица 6

**Эмоциональное выгорание (К. Маслач и С. Джексон)**

Уровень выгорания	Рынок №1		Рынок №2		Рынок №3	
	человек	%	человек	%	человек	%
<b>Эмоциональное истощение</b>						
Низкий	10	20,0	8	20,0	7	23,3
Средний	21	42,0	13	32,5	9	30,0
Высокий	19	38,0	19	47,5	14	47,7
<b>Деперсонализация</b>						
Низкий	9	18,0	9	22,5	6	20,0
Средний	23	46,0	17	42,5	11	36,7
Высокий	18	36,0	14	35,0	13	43,3
<b>Редукция личностных достижений</b>						
Низкий	10	20,0	7	17,5	5	16,7
Средний	21	42,0	15	37,5	10	33,3
Высокий	19	38,0	18	45,0	15	50,0

Таблица 7

**Итоговая оценка эмоционального выгорания**

Компоненты выгорания	Низкий уровень		Средний уровень		Высокий уровень	
	человек	%	человек	%	человек	%
Эмоциональное истощение	25	20,8	43	35,8	52	43,4
Деперсонализация	24	20,0	51	42,5	45	37,5
Редукция достижений	22	18,3	46	38,3	52	43,4

Итоговая таблица по компонентам эмоционального выгорания наглядно демонстрирует преобладание высоких уровней по 43,4% и только деперсонализация содержит значительный процент на среднем уровне 42,5%.

Как видно из проведенного исследования,

у специалистов, занятых в малом бизнесе по не свойственной им профессии, развивается фрустрационное состояние. Кроме этого наличие высокого уровня фрустрации является своеобразным индикатором, свидетельствующим о негативном развитии и других неблагоприятных психических явлений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гримблат С. О., Сосин И. К., Подзорова Т. В. // Теория и практика управления социальными системами: философия, психология, педагогика, социология. 2003. - №4. - С. 56-70.
2. Подзорова Т., В., Подзоров И., Ю. Збірник наукових праць / За редакцією Л. Л. Товажнянського та О. Г. Романовського. - Вип. 3(7). - Харків: НТУ "ХП". 2004. - С. 318-329.
3. Березин Ф.Н. Психологическая и психофизическая адаптация человека. -СПб.:Мысль.-2006.-210 с.
4. Пронов М. Т. Адаптация человека, теория и практика. -М.:Медицина. 2005. - 172 с.
5. Щекин Г. В. Социальная теория и кадровая политика. -К.:МАУП. - 2005. - 475 с.

## ФРУСТРАЦІЙНИЙ ТА ДЕПРЕСИВНИЙ СТАНИ ПІДПРИЄМЦІВ У БІЗНЕСІ

*І.Ю. Подзоров*

Центр Психологічної Допомоги, Харків, Україна

## РЕЗІЮМЕ

У статті розглянуті проблеми адаптації фахівців, що змушено перейшли в сферу малого бізнесу, зокрема за допомогою тестування визначається їхній психічний стан. Основна увага приділяється рівню фрустраційності, агресивності, емоційному вигорянню, а також ряду інших показників. Дослідження проводилося на трьох різних групах, дані характеризуються як окремо по кожній групі, так і в загальній сукупності для виділення головної тенденції.

Отримані результати характеризуються високими рівнями фрустрації, депресивності, агресивності, емоційного вигоряння (найбільш значні компоненти – емоційне виснаження та редукція особистісних досягнень). Такі негативні показники характерні не тільки для окремих груп, але й для всієї маси фахівців.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фрустрація, депресивність; малий бізнес, емоційне виснаження, емоційне вигоряння

## **FRUSTRATION AND DEPRESSION CONDITIONS OF ENTREPRENEURS INVOLVED IN BUSINESS ACTIVITY**

*I.Yu. Podzorov*

Center of Psychological Help, Kharkov, Ukraine

---

### **SUMMARY**

The article discusses problems of adaptation of specialists changed their activity for small-scale business field forcedly, particularly determined are their mental conditions with the help of tests. The special attention is paid to the level of their frustration, aggressiveness, emotional exhausting, as well as a range of other indicators. The research has been conducted in three different groups, while data obtained are characterised both separately for every group and as a whole to determine the main trend.

Obtained results are characterized by high level of frustration, depression, aggression and emotional burnout (more specifically characterized components such as emotional exhaustion and reduction of personal attainments). Such negative showings are characteristic not just for separate groups but for the whole mass of specialists as well.

**KEY WORDS:** frustration, depression; small business, emotional exhaustion, emotional burnout

УДК: 616.438:313.13.(477.54)

## **АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАТОЛОГИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ ЗА ПЕРИОД 1990-2005 ГОДЫ**

*Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева, А.О. Пономарев*

Харьковский Национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Впервые исследована и проанализирована структура заболеваемости вилочковой железы в Харьковском регионе за период 1990-2005 годы. За этот период зарегистрировано 244 случая заболевания вилочковой железы (173 женщины и 71 мужчина). Среди заболеваний вилочковой железы у женщин чаще регистрируется гиперплазия, у мужчин – лимфоэпителиальная тимома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миастения, гиперплазия тимуса, тимома

В последние годы проблеме патологии вилочковой железы уделяется большое внимание специалистами многих отраслей медицинской науки. В исследованной литературе частота патологии вилочковой железы изучается на примере миастении, поскольку при этом заболевании вилочковая железа является неотъемлемым патогенетическим звеном. В США распространенность миастении в 1996 году составила 5,1 на 100 000 населения [3], в Англии этот показатель равен 15, частота 0,91 – 1,1 на 100 000 [6, 7]. В Норвегии частота заболевания составляет 0,4 на 100 000 населения, распространенность 9,0 [8], в Хорватии – соответственно 9,9 [9]. В Югославии за период 1983-1992 гг. частота заболевания составила 7,71 на 100 000 населения [4]. В Греции за период 1983-1997 гг. частота миастении составила 0,74 на 100 000 населения, распространенность 7,63 на 1000 человек, средний возраст начала болезни – 46,5 лет [5]. В Бразилии среди боль-

ных миастенией 68% составляют женщины, 32% – мужчины [2]. Заболеваемость миастенией в Московской области в 2002 году составила 8,96 на 100 000 населения [1].

Структура заболеваемости патологии вилочковой железы, включающая помимо миастении другие нозологические формы, в Украине не изучалась.

Целью настоящего исследования является анализ структуры заболеваемости патологии вилочковой железы в Харькове и области за период 1990-2005 годы у мужчин и женщин разных возрастов.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка эффективных технологий реабилитации иммунной системы детей и взрослых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов», № госрегистрации 215U002857.

Материалом исследования служили истории болезни и патологоанатомические заключения, предоставленные Харьковским

НИИ общей и неотложной хирургии АМН Украины. Общее число случаев заболевания вилочковой железы – 244 (173 женщины (70,9%) и 71 мужчина (29,1%)). Данные об

общей заболеваемости у мужчин и женщин Харькова и области за период 1990–2005 гг. разных возрастных периодов, независимо от диагноза, представлены в табл. 1.

Таблица 1

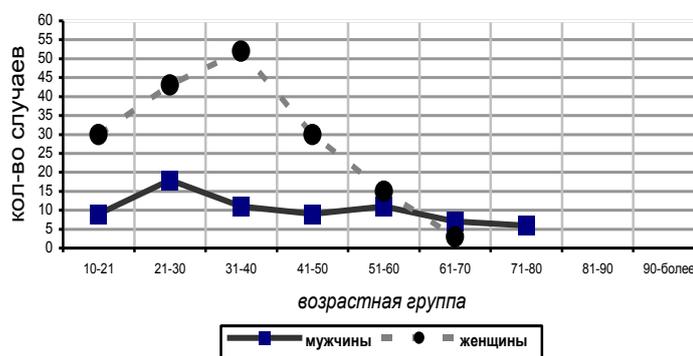
**Структура заболеваемости патологии вилочковой железы у мужчин и женщин по возрастным группам, независимо от диагноза**

Возрастная группа, (лет)	Количество случаев					
	Женщины (173 случая)			Мужчины (71 случай)		
	Число случаев	% от общего числа случаев у женщин	% от общего числа случаев заболевания тимуса	Число случаев	% от общего числа случаев у мужчин	% от общего числа случаев заболевания тимуса
10-20	30	17,34	12,29	9	12,67	3,68
21-30	43	24,85	17,62	18	25,35	7,37
31-40	52	30,05	21,31	11	15,49	4,5
41-50	30	17,34	12,29	9	12,67	3,68
51-60	15	8,67	6,14	11	15,49	4,5
61-70	3	1,73	1,22	7	9,85	2,86
71-80	-	-	-	6	8,45	2,45
81-90	-	-	-	-	-	-
91 и более	-	-	-	-	-	-

Наглядно эти данные представлены на рис.

Как видно из рис. у женщин регистрируется более высокая заболеваемость (173 случая (70,9%)), чем у мужчин (71 случай (29,1%)) из общего числа заболеваний (244 случая). У женщин пик заболеваемости приходится на возрастной период 31-40 лет (52

случая), у мужчин – 21-30 лет (18 случаев). Наименьшее число заболевших среди женщин регистрируется в периоде 61-70 лет (3 случая), среди мужчин – 71-80 лет (6 случаев). У женщин старше 70 лет, а у мужчин старше 80 лет заболеваемость вилочковой железы не встречается.



**Рис.** Общая структура заболеваемости патологии вилочковой железы, независимо от диагноза, в Харьковской области за период 1990-2005 гг.

Из общего числа случаев заболевания вилочковой железы (244 случая) за период 1990-2005 гг. зарегистрировано 113 случаев гиперплазии вилочковой железы (46,31%), 105 случаев опухолей (без видовой дефиниции) вилочковой железы (43,03%), 16 случаев кисты вилочковой железы (6,55%), 5 случаев тератом вилочковой железы (2,04%) и 5 случаев возрастной инволюции (ВИ) вилочковой железы (2,04%). Наглядно эти данные представлены в диаграмме 1.

Независимо от возраста, из 113 случаев гиперплазии вилочковой железы у женщин зарегистрировано 88 случаев (50,86%), а у мужчин – 25 (35,21%). Из 105 случаев опухолей (без видовой дефиниции) вилочковой железы у женщин зарегистрировано 65 слу-

чаев (37,57%), у мужчин – 40 (56,33%). Из 16 случаев кисты вилочковой железы у женщин зарегистрировано 14 случаев (8,09%), у мужчин – 2 (2,86%). Из 5 случаев тератомы вилочковой железы у женщин зарегистрировано 2 случая (1,15%), у мужчин 3 (4,22%). Из 5 случаев возрастной инволюции (ВИ) вилочковой железы у женщин зарегистрировано 4 случая (2,31%), у мужчин 1 случай (1,4%). Наглядно эти данные представлены в диаграммах 2 и 3.

Структура заболеваемости патологии вилочковой железы у женщин по возрастным группам представлена в таблице 2.

Структура заболеваемости патологии вилочковой железы у мужчин по возрастным группам представлена в таблице 3.

Как видно из таблиц 2 и 3, у женщин наибольший пик патологии вилочковой железы приходится на возрастные периоды 10-20 лет (23 случая), 21-30 лет (25 случаев), 31-40 лет (23 случая), а у мужчин – 10-20 лет (7 случаев) и 21-30 лет (10 случаев). Наимень-

шее число случаев заболевания вилочковой железы у женщин регистрируется в возрастной период 61-70 лет (3 случая), а у мужчин – в 71-80 лет (3 случая). Патология вилочковой железы у женщин не встречалась после 71 года, у мужчин – после 81 года.

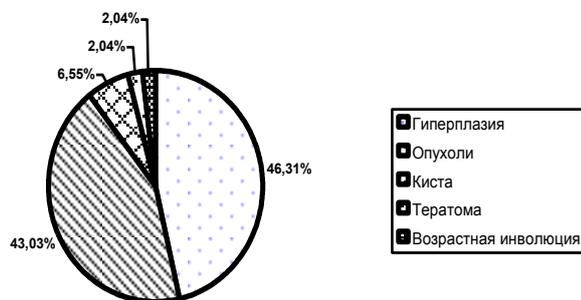


Диаграмма 1. Общая структура заболеваемости патологии вилочковой железы в Харькове и области за период 1990-2005 гг.

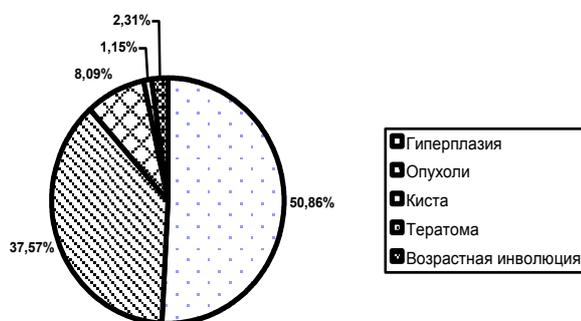


Диаграмма 2. Структура заболеваемости патологии вилочковой железы у женщин (173 случая), независимо от возраста в Харькове и области за период 1990-2005 гг.

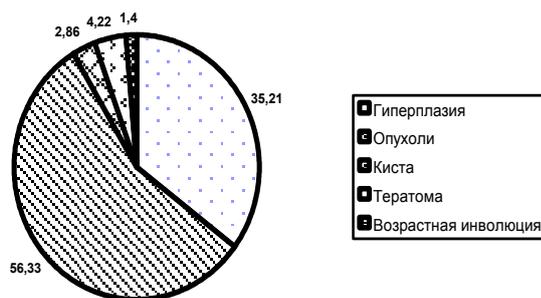


Диаграмма 3. Структура заболеваемости патологии вилочковой железы у мужчин (71 случай), независимо от возраста в Харькове и области за период 1990-2005 гг.

Таблица 2

Структура заболеваемости патологии вилочковой железы у женщин по возрастным группам

Возрастная группа, (лет)	Количество случаев						
	Гиперплазия вилочковой железы (88 случ.)	Тимомы			Киста (14 случ.)	Тератома (2 случ.)	ВИ (4 случ.)
		Лимфоэпителиальная тимома (55 случ.)	Тимолипома (6 случ.)	Рак (4 случ.)			
10-20	23	3	-	-	2	2	-
21-30	25	5	3	-	10	-	-
31-40	23	26	-	1	1	-	1
41-50	13	15	-	1	-	-	1
51-60	4	3	3	2	1	-	2

61-70	-	3	-	-	-	-	-
71-80	-	-	-	-	-	-	-
81-90	-	-	-	-	-	-	-
90 и более	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 3

**Структура захворюваності патології вилочкової залози  
у чоловіків по віковим групам**

Вік група, (лет)	Кількість випадків						
	Гіперплазія вилочкової залози (25 случ.)	Тимомы			Киста (2 случ.)	Тератома (3 случ.)	ВИ (1 случ.)
		Лімфоцитоплазматична тимома (37 случ.)	Тимоліпо- ма (2 случ.)	Рак (1 случ.)			
10-20	7	2	-	-	-	-	-
21-30	10	8	-	-	-	-	-
31-40	5	6	-	-	-	-	-
41-50	3	6	-	-	-	-	-
51-60	-	8	2	1	-	-	-
61-70	-	4	-	-	-	2	1
71-80	-	3	-	-	2	1	-
81-90	-	-	-	-	-	-	-
90 и более	-	-	-	-	-	-	-

**ВИВОДИ**

1. Кількість захворювань вилочкової залози в Харківці та Харківській області за період 1990-2005 років становило 244 випадки (173 жінки та 71 чоловік).
2. Пік захворюваності вилочкової залози у жінок припадає на віковий період 31-40 років, у чоловіків – 21-30 років.
3. Найменше число захворювань вилочкової залози серед жінок реєструється в віковий період 61-70 років, у чоловіків – 71-80 років.

4. Захворювання вилочкової залози не зустрічаються у жінок старше 71 року, у чоловіків – старше 81 року.

5. Серед захворювань вилочкової залози у жінок частіше реєструється гіперплазія, у чоловіків – лімфоцитоплазматична тимома.

Перспективним вважається детальне вивчення кожної нозологічної форми захворювання вилочкової залози у чоловіків та жінок різних вікових груп з порівнянням морфологічних та клінічних даних.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Котов С. В., Неретин В. Я., Агафонов Б. В., і др. // Журнал неврології та психіатрії. - 2006. - №5. - с. 52-55.
2. Cunha F.M., Scola R.H., Werners L.C. et al. // Surg. Endocrinol. - 1999. - № 13. - P. 943-946.
3. Jacobson D., Gange J., Rose N., et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1997. - № 84. - Vol. 3. - P. 223-243.
4. Lavrnic D., Jarebinski M., Rakocovic-Stojanovic V. et al. // J. Thorac Cardiovasc. Surg. - 1999. - № 118. - Vol. 3. - P. 561-563.
5. Poulas K., Tsibri E., Kokta A. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 2001. - № 71. - Vol. 3. - P. 352-356.
6. Robertson N.P., Deans J., Compston D. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 1998. - № 65. - Vol. 4. - P. 492-496.
7. Schon F., Drayson M., Thompson R. // Acta Neurol. Scand. - 1984. - № 70. - Vol. 4. - P. 274-284.
8. Zivadinov R., Jurjevic A., Willheim K. et al. // Neuroepidemiology - 1998. - № 17. - Vol. 5. - P. 265-272.

## АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ПАТОЛОГІЇ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ ЗА ПЕРІОД 1990-2005 РОКИ

*О.С. Проценко, Н.О. Ремньова, А.О. Пономарьов*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

**РЕЗЮМЕ**

Уперше досліджена та проаналізована структура захворюваності патології вилочкової залози в Харківському регіоні за період 1990-2005 рр. За цей період зареєстровано 244 випадки захворювань вилочкової залози (173 жінки і 71 чоловік). Серед захворювань вилочкової залози в жінок частіше реєструється гіперплазія, у чоловіків – лімфоцитоплазматична тимома.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** міастенія, гіперплазія тімуса, тімома

## ANALYSIS OF THYMUS DISEASE INCIDENCE IN KHARKIV REGION WITHIN THE PERIOD OF 1990-2005

*E.S. Protsenko, N.A. Remnyova, A.O. Ponomaryov*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

For the first time, the structure of thymus disease incidence in Kharkiv region within the period of 1990-2005 was investigated and analyzed. Two hundred and forty four cases of thymus diseases (173 women and 71 men) were registered during this period. The most frequent disease of the thymus in women is hyperplasia, in men – lymphoepithelial thymoma.

**KEY WORDS:** myastenia, hyperplasia of the thymus, thymoma

УДК: 577.343/579.8.012

## ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ІМУНОСТИМУЛЮЮЧОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПЛУК ЕКСТРАКТІВ *DUSCHEKIA VIRIDIS*

*С.Ю. Біляєвська<sup>1</sup>, М.А. Кулагіна<sup>2</sup>, Т.П. Осолодченко<sup>1</sup>, О.В. Радько<sup>2</sup>, А.Г. Сербін<sup>2</sup>, О.В. Порт<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України, Харків  
<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків

### РЕЗЮМЕ

Вивчена антибактеріальна активність та імуностимулююча дія поліфенольних сполук *Duschekia viridis* на музейних і клінічних штамів мікроорганізмів. Етилацетатний екстракт із стиглих суплідь володіє протимікробною дією по відношенню до широкого спектру мікроорганізмів та в подальшому може бути використований для отримання нового антибактеріального та імуностимулюючого препарату.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мікроорганізми, рослинні екстракти, антибактеріальна активність, імуностимулююча дія

Зростання стрімкими темпами процесів урбанізації, використання великої кількості продуктів хімії (фармацевтичні препарати, побутові речовини) та значний вплив фізичних факторів (електромагнітне та інше випромінювання) останнім часом привело до зростання алергічних процесів у людини при незначних захворюваннях. Тому лікарі частіше стали звертатися до ліків рослинного походження, які, по-перше, менш безпечні, по-друге, їх можна застосовувати у великих терапевтичних дозах та дуже тривалий час. При цьому забезпечується терапевтичний ефект та знижується ризик алергічного впливу.

Інтерес багатьох дослідників до антимікробних засобів рослинного походження виявив ряд антибіотиків, які дозволені для застосування в медицині. Синтетичні антибіотики, що зараз використовуються в клінічній практиці, можуть сприяти розвитку деяких побічних ефектів (алергічні реакції, пригнічуючий вплив на імунологічну реактивність організму, дизбіоз ротоглотки, кишкового

тракту та ін.). Властивості рослинних антибіотиків підвищувати імунологічну реактивність організму та нормалізувати деякі його фізіологічні функції обумовлюють значимість і перспективність пошуку антибіотичних препаратів серед рослин для потреб клінічної медицини [1, 2].

Серед численних представників лікарської флори в народній медицині здавна використовуються відвари й настої з різних частин рослин роду Вільха (*Alnus g.*). Вільха клейка розповсюджена на території України, Росії, Білорусії, країнах Європи, Азії, Америки. Відомо, що вільха клейка містить тритерпеноїди, дубильні речовини, органічні кислоти, цукрі та багато інших речовин. За даними літератури, біологічно активні речовини (поліфенольні сполуки, полісахариди та ін.), які були вилучені з кори, листків, зелених та стиглих суплідь вільхи клейкої, мають протизапальну, антимікробну, репаративну, антиоксидантну дію та інші фармакологічні властивості [3, 4].

Однак на території України є ще один рід

Вільхи-Душекія зелена, яка розповсюджена в Карпатах, де екологічні умови значно кращі, ніж у промислових районах Східної України. Параметри способу забезпечує одержання екстракту з вираженою антимікробною та протизапальною дією.

Робота виконана в рамках НДР Інституту мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України “Вивчити показники імунологічної реактивності та визначити можливості імунокорекції у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з *H.pylori*”, № держреєстрації 0100 U000405.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Поставлене завдання вирішується таким чином, що літом та восени збирали кору, листя та супліддя дерева. Водорозчинні фракції полісахаридів з листя, стиглих та зелених суплідь, етілацетатні та спиртові екстракти отримували шляхом екстрагування 70% етанолом або дистильованою водою протягом 13-15 годин при співвідношенні сировина – екстрагент – 1:9- 1:11 з подальшою фільтрацією упареного екстракту і обробкою етілацетатом у співвідношенні 1:2. Всього було отримано 9 композицій:

1. Розчинна фракція полісахаридів кори Душекії зеленої;
2. ВРПС (водорозчинні полісахариди) зі стиглих суплідь;
3. ВРПС зелених суплідь;
4. Етілацетатний екстракт із стиглих суплідь;
5. 30% спиртовий екстракт із стиглих суплідь;
6. Водний екстракт із стиглих суплідь;
7. 50%-й спиртовий екстракт із стиглих суплідь;
8. ПР із стиглих суплідь;
9. ПР з зелених суплідь.

Усі мали вигляд випареної речовини зелено-коричневого кольору. Препарати розчинювали у воді та 70° спирті і перевіряли на антибактеріальну активність по відношенню до штамів, які є збудниками запальних інфекцій. Антибактеріальну дію препаратів перевіряли відповідно до нормативних документів методом дифузії в агар та серійних розведень. Дослідна концентрація складала 1,0% розчин [5].

Прототипом є альтан, який являє собою екстракт з суплідь вільхи клейкої та є комплексом речовин поліфенольної природи – похідних елагатанінів. Механізм фармакологічної дії альтану пов'язаний зі спроможністю елагатанінів у малих дозах впливати на клітини мембрани й стан цитоплазми. Антиоксидантний ефект препарату зумовлено на-

Україні. Тому було зроблена спроба отримати речовину з *Duschekia viridis*, який шляхом спиртової екстракції суплідь при наявності гідроксильних груп у молекулах елагатанінів, а також особливостями будови самих молекул. Відомо, що перспективу кожного антибактеріального препарату, впровадженого в систему охорони здоров'я, крім вираженої антибактеріальної активності, мікробіологічно визначають наявність етіоспецифічності чи широкого спектру дії щодо різних таксономічних груп мікроорганізмів; переважна чи обрана бактерицидна дія; наявність чи відсутність мінімально вираженої селективної дії на чутливість мікроорганізмів [6, 7, 8].

Одержані дані про фармакодинаміку та теоретичні відомості про властивості елагатанінів дозволили обґрунтувати доцільність застосування екстрактів душекії зеленої при хронічних захворюваннях шлуночно-кишкового тракту, санації носоглотки бактеріоносіїв.

Дослідження по антибактеріальній активності проводили з використанням стандартних тест-штамів мікроорганізмів, які рекомендовані ВОЗ:

1. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923;
2. *Escherichia coli* ATCC 25922;
3. *Proteus vulgaris* ATCC 4636;
4. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853;
5. *Candida albicans* ATCC 885/653

Додаткові дослідження проводили по відношенню до музейних та клінічних штамів мікроорганізмів.

За даними літератури була встановлена імуномодулююча активність фракції водорозчинних полісахаридів, отриманих з різних частин вільхи клейкої. Тому ми вирішили вивчити вплив досліджуваної сполуки на клітинну ланку імунної відповіді. Вивчення дії імуномодуляторів на клітинну ланку імунної відповіді передбачає використання моделі системи, які дають нам уявлення про функціональну активність лімфоцитів Т-ряду; реакцію гіперчутливості повільного типу (ГПТ) та реакцію “трансплантат проти хазяїна” (РТПХ).

Реакція «трансплантат проти хазяїна» дає можливість оцінити дію досліджуваної речовини на ефекторну здатність Т-лімфоцитів в реакції трансплантаційного імунітету.

У попередніх серіях дослідів визначали дозу введення батьківських лімфоцитів, які викликають 50% пригнічення росту ендогенних колонієутворюючих клітин (КУК) в селезінці мишей F1. Ця доза складала  $0,8 \times 10^6$  та була використована в подальших дослідях. Мишей (СВА×С<sub>57</sub>BL)F<sub>1</sub> випромінювали в дозі 5 Гр і вводили в/в  $0,8 \times 10^6$  в 0,5 мл

клітин лімфатичних вузлів мишей СВА. 1% розчин етілацетатного екстракту стиглих суплідь вводили реципієнтам підшкірно відразу після трансплантації.

вин, впливають на функціональні властивості

T-лімфоцитів, головне місце займає реакція гіперчутливості повільного типу (ГПТ). Вона націлена на визначення здатності імуномодулюючих засобів впливати на продукцію сенсibiliзованими лімфоцитами медіаторів різнонаправленої дії.

Досліджена дія етілацетатного екстракту на формування реакції ГПТ у інтактних мишей, лінії СВА, вагою 16-18 г. Реакцію проводили, імунізуючи тварин в/в еритроцитами барана у дозі  $2 \times 10^5$  клітин. Для визначення сенсibiliзації, мишам на 5 добу, вводили  $1 \times 10^8$  клітин (ЕБ) в 0,5 мл фізіологічного розчину у подушечку задньої лапи (дозволяюча ін'єкція). У контрольну лапу вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі.

Місцеву запальну реакцію оцінювали через 24 години по різниці ваги досліджуваної (P<sub>o</sub>) і контрольної (P<sub>к</sub>) лап. Індекс реакції (IP) вираховували для кожної миші за формулою:

$$IP = \frac{P_o - P_k}{P_k} \cdot 100 \%,$$

где IP – індекс реакції;

P<sub>o</sub> – вага досліджуваної лапи;

P<sub>к</sub> – вага контрольної лапи.

Серед модельних систем, які вивчають імунотропні властивості препаратів та речо-

Контролем були інтактні не імунізовані миші, які отримували допустиму дозу антигена. Вплив екстракту на ГПТ оцінювали по зсуванню індекса реакції [9].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дослідах було показано, що поліфенольні сполуки, які отримані з екстрактів душекї зеленої, найбільш вираженою антибактеріальною дією володіють етілацетатний, спиртовий та водний екстракти стиглих суплідь. Діаметри зон затримки росту по відношенню до стафілококів, кишкової палички, протею та палички синьо-зеленого гною складала на рівні 18-27 мм, що вказувало на виражену або високу протимікробну активність. Найбільшу активність розчини показали по відношенню до стафілококів (25-27 мм), чутливість спостерігалась у грамнегативних бактерій (18-25 мм). Крім цього, встановлена слабка протигрибкова дія (14-16 мм). Достовірно вище діаметри зон затримки росту спостерігались у етілацетатного екстракту стиглих суплідь. У порівнянні з контрольним препаратом – альтаном, за виключенням стафілокока та кандиди, по відношенню до грамнегативної флори у екстрактів зони затримки були вище. Дані надані в табл. 1.

Таблиця 1

### Антибактеріальна активність різних сполук душекї зеленої по відношенню до штамів різних мікроорганізмів

Сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>P.vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C.albicans</i> ATCC 885/653
<b>Діаметр зони затримки росту в мм M±m</b>					
Розчинна фракція полісахаридів кори Душекї зеленої	14±0,1	12±0,2	11±0,1	ріст	ріст
ВРПС (водорозчинні полісахариди) зі стиглих суплідь	14±0,1	15±0,1	16±0,2	13±0,1	ріст
ВРПС зелених суплідь	15±0,2	16±0,2	17±0,3	13±0,1	ріст
Етілацетатний екстракт із стиглих суплідь	27±0,5	25±0,3	24±0,6	22±0,4	15±0,2
30-° спиртовий екстракт із стиглих суплідь	24±0,4	22±0,3	21±0,5	19±0,2	14±0,1
Водний екстракт із стиглих суплідь	25±0,7	21±0,5	20±0,4	20±0,4	14±0,2
50-° спиртовий екстракт із стиглих суплідь	25±0,5	23±0,4	21±0,2	18±0,3	14±0,2
ПР із стиглих суплідь	15±0,2	18±0,3	16±0,2	14±0,1	ріст
ПР з зелених суплідь	15±0,2	17±0,2	12±0,1	ріст	ріст
Контроль-альтан	25±0,5	21±0,3	14±0,1	12±0,1	14±0,2

Примітка: p< 0,05

З метою поглибленого вивчення антибактеріальних властивостей розчинів наступним етапом наших досліджень було визначено мінімально-прігнічуючу (МПК) та мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) мето-

дом серійних розведень в бульйоні. Встановлено, що середнє арифметичне значення МПК розчинів з кори, зелених суплідь та листя складало на рівні 0,5 мг/мл і цей показник достовірно не відрізнявся для різних

штамів мікроорганізмів, за виключенням палички синьо-зеленого гною та протейо – 1,0 мг/мл. МПК для екстрактів із стиглих суціль – у межах від 0,2 до 1,5 мг/мл (для розчинів з стиглих суціль – 0,5 мг/мл, для інших – 0,8-1,5 мг/мл, для альтану – 0,6 мг/мл).

У дослідах *in vitro* була вивчена антимікробна активність різноманітних сполук, отриманих різними способами екстрактів з кори, листя та суціль душекії зеленої. Було встановлено, що етілацетатні та спиртові екстракти з стиглих суціль володіють високою антибактеріальною дією по відношенню до штамів мікроорганізмів, які є збудниками гнійно-запальних процесів.

У подальшому ми вирішили розширити спектр мікроорганізмів і перевірити дію етілацетатного та спиртових екстрактів на патогенні штами, які викликають інфекційні

пільді складало 0,2-0,35 мг/мл. Для контрольного препарату – 0,35 мг/мл.

Також було встановлено, що МБК захворювання (дифтерію, сальмонелез, дизентерію).

Для визначення антибактеріальної дії досліджуваних речовин по відношенню до патогенних штамів (сальмонела, шигела, коринебактерія дифтерії) – збудників інфекційних захворювань, проводили методом дифузії в агар та серійних розведень. У дослід брали тільки музейні штами. Було встановлено, що спиртові екстракти поліфенольних сполук душекії зеленої володіють антимікробною дією по відношенню до штамів дифтерії, сальмонел та шигели. Діаметри зон затримки росту складали по відношенню до дифтерії 20-22 мм, по відношенню до грамнегативної флори (сальмонела і шигела) 17-19 мм. Дані надані в табл. 2.

Таблиця 2

**Антибактеріальна активність екстрактів стиглих суціль по відношенню до мікроорганізмів, що викликають інфекційні захворювання**

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту в мм М±m			
	Етілацетатний екстракт із стиглих суціль	30% спиртовий екстракт із стиглих суціль	Водний екстракт із стиглих суціль	50% спиртовий екстракт із стиглих суціль
<i>Shigella flexneri 170</i>	21±0,4	17±0,2	17±0,1	18±0,3
<i>Salmonella paratyphi A 290</i>	20±0,3	18±0,2	17±0,1	18±0,1
<i>Salmonella paratyphi B 42</i>	18±0,1	15±0,3	16±0,1	17±0,3
<i>Salmonellatyphimurium 144</i>	19±0,1	16±0,2	16±0,1	18±0,2
<i>Enterobacter aerogenes 418</i>	23±0,4	18±0,2	16±0,1	17±0,1
<i>Corynebacterium diphtheria mitis 6</i>	23±0,4	20±0,3	18±0,1	19±0,2
<i>Corynebacterium diphtheria gravis 14</i>	24±0,5	20±0,3	18±0,2	19±0,2

Примітка: p< 0,05

З метою поглибленого вивчення антибактеріальної активності було вирішено провести дослід на клінічних штамів мікроорганізмів, які виділялись від хворих з різними гнійно-запальними процесами (стафілококи, кишкова паличка та паличка синьо-зеленого гною, кандиди, протей, стрептококи). Однак ми не змогли отримати клінічні штами патогенних бактерій (дифтерії, сальмонели, шигели) за відсутністю їх або по запобіганню порушень санітарно-епідемічного режиму.

Вивчення антибактеріальної активності досліджуваних препаратів по відношенню до клінічних штамів показало, що ці сполуки володіють чутливістю до отриманих бактерій. Діаметри зон затримки росту складали 13-20 мм і відрізнялись за цими показниками від стандартних. Однак у етілацетатного та спиртових екстрактів ці показники відрізнялись на 2-3 мм і не впливали на загальні результати дослідів (табл. 3).

Таблиця 3

**Антибактеріальна активність препаратів по відношенню до клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих із запальними процесами**

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту в мм М±m			
	Етілацетатний екстракт із стиглих суціль	30% спиртовий екстракт із стиглих суціль	Водний екстракт із стиглих суціль	50% спиртовий екстракт із стиглих суціль
<i>S.aureus</i>	20±0,5	16±0,2	15±0,1	15±0,1
<i>E.coli</i>	18±0,2	15±0,1	12±0,1	17±0,2
<i>P.vulgaris</i>	17±0,1	15±0,2	14±0,1	14±0,1
<i>P.aeruginosa</i>	15±0,1	13±0,1	14±0,1	14±0,1
<i>S.albicans</i>	14±0,1	13±0,1	14±0,1	15±0,1
<i>S.pyogenes</i>	19±0,1	15±0,1	17±0,1	16±0,2

Примітка: p< 0,05



Вивчення імуномодулюючої дії свідчать, що сублетальне випромінювання приводило до появи в селезінці  $10,1 \pm 0,8$  КУК, а введення батьківських лімфоцитів у відповідній

дозі знижувало число ендогенних КУК до  $4,4 \pm 0,48$ , т.е. інгібіція складала 56,5%.

Таблиця 4

## Вплив етілацетатного екстракту на реакцію «трансплантат проти хазяїна»

Речовина	Доза речовини, мг/кг	Доза лімф. клітин ( $\times 10^6$ )	Середнє число КУК на селезінку сублетально опромінюваних мишей (M+m)	Індекс інактивації КУК (%)	Вірогідність інгібіції (P)
-	-	-	$10,1 \pm 0,08$	-	-
-	-	0,8	$4,4 \pm 0,48$	56,5	-
Етілацетатний екстракт стиглих суплідь	0,1	0,8	$4,6 \pm 0,81$	54,7	<0,05
T-активін	0,1	0,8	$6,0 \pm 0,54$	40,6	<0,05

Іншими словами, ці дані характеризують активність трансплантованих лімфоцитів проти ендогенних КУК. Введення етілацетатного екстракту і T-активіна одночасно з трансплантацією батьківських лімфоцитів суттєво не впливало на число ендогенних КУК, що свідчить про відсутність впливу на пересажені клітини (табл. 4).

Етілацетатний екстракт у досліджуваній дозі не чинив будь-якої дії на активність трансплантованих лімфоцитів і не впливав на ступінь реакції "трансплантат проти хазяїна".

Як свідчать надані дані табл. 5, при індукції ГПГ у сенсibilізованих тварин інтенсивність реакції складала 24,7% (2-а група). Після введення розчину етілацетатного екстракту стиглих суплідь ІР дорівнював до 34,2%. Усе вищесказане свідчить про підвищення активності формування ГПГ під впливом екстракту.

Оскільки ГПГ формується відповідно лімфоцитами-ефекторами, можна зробити висновок, що досліджуваний етілацетатний екстракт є стимулятором клітинної ланки імунітету.

Таблиця 5

## Вплив розчину екстракту на реакції ГПГ, індуковану ЕБ у інтактних мишей

Група	Етілацетатний екстракт стиглих суплідь	Доза мг/кг	Число тварин	ІР, %	P
Контроль – 1 (тільки дозволяюча доза)	-	-	21	$8,80 \pm 0,89$	-
Контроль – 2 (сенсibilізована + дозволяюча доза*)	-	-	18	$24,70 \pm 2,68$	-
Контроль – 3 (сенсibilізуюча дозволяюча доза)	Розчин екстракту		18	$34,20 \pm 3,83$	<0,05

\* - за 100% прийнята інтенсивність ГПГ в 2-ій групі; P – по відношенню до групи 2.

## ВИСНОВКИ

- Отримані поліфенольні сполуки з різних частин рослин душекїї зеленої володіють антибактеріальною активністю.
- Етілацетатний екстракт із стиглих суплідь душекїї зеленої проявив високі антибактеріальні властивості по відношенню до широкого спектру мікроорганізмів різних таксономічних груп у порівнянні з препаратом альтан, який був отриманий із вільхи клейкої та випускається фармацевтичною промисловістю.

- Етілацетатний екстракт не чинив будь-якої дії на активність трансплантованих лімфоцитів і не впливав на ступінь реакції "трансплантат проти хазяїна", а також є стимулятором клітинної ланки імунітету.

Проведені досліди вказують, що етілацетатний екстракт, отриманий із стиглих суплідь душекїї зеленої, володіє антибактеріальною та імуностимулюючою активністю і в подальшому може бути використаний при розробці антибактеріального та імуностимулюючого препарату.

## ЛІТЕРАТУРА

- Машковський М.Д. "Лекарственные средства" в 2-х томах, Т. 2. Изд. перераб., исправл. и дополн. - ООО "Новая Волна". - 2002. - С. 398.
- Кьосев П. А. Полный справочник лекарственных растений. -М.:ЭКСМО-ПРЕСС.- 2001. - 992 с.
- Радько Е.В., Кулагина М.А., Самура Б.А., и др. // Сб. Лекарства-человеку. - 2001. - Т. XVI. - №1-2. - С.419-425.
- Данилова О.І., Щелкунов Л.Ф., Дудкін М.С. // Сб. Лекарства-человеку - 2002. - Т. XVIII. - №3. -

- С.13-15.
5. Мазулин Г.В., Герасимов В.Н., Мазулин А.В. // Сб. Лекарства-человеку. - 2002. - Т. XVIII.- №3.- С. 37-39.
  6. Данилова О.І., Денісюк Н.А., Решта С.П., та ін. // Сб. Лекарства-человеку. - 2002. - Т. XVIII. - №3.- С. 10-12.
  7. Доля І.С., Стець В.П., Мозуль В.І., та ін. // Сб. Лекарства-человеку. - 2001. - Т. XVI. - № 1-2. - С. 167-174.
  9. Патент 56771, Україна, МПКІ А61К35/78 “Спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу”. Заявл. 15.05.2003 Бюл. № 5.
  10. Беляевская С.Ю., Осолодченко Т.П., Батрак Е.А., и др. // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2004. - № 4. - С. 75-79.

## **ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭКСТРАКТОВ DUSCHEKIA VIRIDIS**

*С.Ю. Беляевская<sup>1</sup>, М.А. Кулагина<sup>2</sup>, Т.П. Осолодченко<sup>1</sup>, Е.В. Радько<sup>2</sup>, А.Г. Сербин<sup>2</sup>, Е.В. Порт<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков

### **РЕЗЮМЕ**

Изучена антибактериальная активность и иммуностимулирующее действие полифенольных соединений *Duschekia viridis* на музейные и клинические штаммы микроорганизмов. Этилацетатный экстракт из зрелых соплодий обладает противомикробным действием в отношении широкого спектра микроорганизмов и в дальнейшем может быть использован для получения нового антибактериального и иммуностимулирующего препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроорганизмы, растительные экстракты, антибактериальная активность, иммуностимулирующее действие

## **THE STUDING ANTIBACTERIAL AND IMMUNOPOTENTIAL ACTIVITY POLYPHENOL SUBSTANCES OF EXTRACTS DUSCHEKIA VIRIDIS**

*S.Yu. Belyaevskaya<sup>1</sup>, M.A. Kulagina<sup>2</sup>, T.P. Osolodchenko<sup>1</sup>, E.V. Radko<sup>2</sup>, A.G. Serbin<sup>2</sup>, E.V. Port<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov

<sup>2</sup>University of Pharmacology of National, Kharkov

### **SUMMARY**

Antibacterial and immunopotential activity of polyphenolic substances from *Duschekia viridis* in museum's and clinical strains of microorganisms was studied. Ethylacetate extract of ripe blossoms has antimicrobial activity to wide spectrum of microorganisms and in future can be used for introduction of new antibacterial and immunopotential drug.

**KEY WORDS:** microorganisms, extract's of plants, antibacterial and immunopotential activity

УДК: 615.322

## **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГАЛЕНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ЗАКАРПАТТЯ**

*І.В. Грига, В.І. Грига*

Ужгородський національний університет, Україна

### **РЕЗЮМЕ**

Досліджувані нами галенові препарати лікарських рослин відносяться до мало отруйних речовин. Виведення нирки під шкіру білих шурів призводить до розвитку гіпертензії і підвищення поглинання кисню тканинами організму. Ці процеси посилюються при додатковому фізичному навантаженні шляхом плавання у басейні. Уведення експериментальним тваринам з нирковою гіпертензією та фізичним навантаженням екстрактів астрагалу солодколистого та хлопунця, вероніки лікарської, а також кадила мелісолистого та лоху вузьколистого сприяє зниженню артеріального тиску, вмісту холестерину, бета-ліпопротеїдів, нормалізації тканинного дихання головного мозку, серця та перекисного окислення лі-

підів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** екстракт, астрагал хлопунець, астрагал солодколистий, лох вузьколистий, кадило мелісолисте, вероніка лікарська, гіпертензія, тканинне дихання, холестерин, перекисне окислення

Основним джерелом отримання безпечних лікарських засобів є природні речовини, перш за все – лікарські рослини. Перевага останніх у їх низькій токсичності й можливості тривалого застосування без суттєвих побічних ефектів.

На сьогодні біля 50% усіх ліків виготовляється із рослинної сировини. Лікувальним препаратом рослинного походження відводиться значне місце і серед гіпотензивних засобів.

Лікувальна дія лікарських рослин і галенових препаратів полягає в тому, що фізіологічно активні речовини перебувають у них у відповідному співвідношенні, які оптимально впливають на органи і системи організму людини і тварини.

Лікарські рослини та їх галенові препарати можна застосовувати у комплексі з синтетичними ліками, при цьому посилюється їх терапевтична дія і зменшуються ймовірність розвитку побічних ефектів синтетичних речовин.

Особливий інтерес становлять дослідження із пошуку нових препаратів із місцевої сировини.

Серед багаточисленних видів рослин Закарпаття (біля 2000 рослин, з яких майже 300 відносяться до лікарських), у тому числі астрагалів, описаних у літературі, тільки два види ростуть на території Закарпаття: астрагал солодколистий та астрагал хлопунець. Крім того, в значній кількості ростуть вероніка лікарська, кадило мелісолисте, лох вузьколистий (дика маслина), тирлич жовтий та ваточникоподібний, золототисячник, реп'яшок язичкоподібний та інші, які широко використовуються у народній медицині і можуть мати значення для лікування хворих у клінічній практиці.

Цікаво було порівняти біологічну активність різних галенових препаратів рослин при захворюваннях серцево-судинної, нервової систем та токсичність їх (гостру та хронічну).

Обидва види астрагалів – трав'янисті рослини родини бобових. Незважаючи на широке розповсюдження астрагалів і застосування їх у народній медицині, тільки два види – астрагал пухнатокувітковий – детально вивчений в експерименті. Широке застосування в науковій медицині при захворюваннях серцево-судинної системи знайшов астрагал пухнатокувітковий.

Експериментальними дослідженнями по-

казано, що галеновим препаратам екстракту астрагалу хлопунця властивий широкий спектр фармакологічної дії, а саме – снодійна, заспокійлива, седативна дії. Препарат мало токсичний при різних шляхах введення. Знижує артеріальний тиск як у інтактних, так і хворих тварин (при різних формах експериментальної гіпертензії), нормалізує тканинне дихання головного мозку та серця, проявляє сечогінну активність [2].

Даних детального експериментального дослідження порівняльної дії галенових препаратів вероніки лікарської, реп'яшка язичкоподібного, кадила мелісолистого, тирличу ваточникоподібного в доступній літературі ми не знайшли.

Метою даного дослідження було з'ясувати вплив екстрактів астрагалу хлопунця, астрагалу солодколистого, вероніки лікарської, кадила мелісолистого, лоха вузьколистого на артеріальний тиск і тканинне дихання у тварин при нирковій гіпертензії, а також вивчення хімічного складу та порівняльної фармакологічної активності досліджуваних рослин.

Робота виконана в рамках держбюджетної комплексної науково-дослідної роботи медичного факультету "Здоров'я і рекреація" «Стан проантиоксидантну систему, вміст селену та нуклеотидів у хворих з різними формами клінічного протікання атеросклерозу і методи хірургічної та медикаментозної корекції» (ДППГ № 0102U005294).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 130 білих щурах та 70 кролях. Проведено досліди на двох серіях тварин. Перша серія складалась із трьох груп: перша – інтактні щури (контрольні дані), друга – щури з нирковою гіпертензією, третя (складалась з 5 підгруп) – щури з нирковою гіпертензією, що отримували екстракт астрагалу хлопунця, екстракт астрагалу солодколистого, екстракт вероніки лікарської, екстракт кадила мелісолистого та лоху вузьколистого. У другій серії налічувалось дві групи; перша – щури з нирковою гіпертензією, які отримували фізичне навантаження (плавання у басейні), друга (5 підгруп) – тварини з нирковою гіпертензією, що отримували фізичне навантаження та екстракт астрагалу хлопунця, астрагалу солодколистого, вероніки лікарської, кадила мелісолистого та лоха вузьколистого. У кожній підгрупі по 10 тварин.

Досліджувані препарати вводили всередину в дозі 50 мг/кг маси протягом 30 днів, через п'ять днів після виведення нирки під шкіру. Артеріальний тиск вимірювали з загальної сонної артерії, вплив препаратів на артеріальний тиск, тканинне дихання, фізичне навантаження), біохімічні показники крові у кролів – холестерин та бета-ліпопротеїди [4]. Стан перекисного окислення ліпідів досліджували біохімічним методом [5]. У крові визначали перекисне окислення ліпідів та дію нових кон'югатів за допомогою спектрофотометра (СФ-46) при довжині хвилі  $E_{232}$ . Вміст малонового діальдегіду – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Постановку експерименту проводили згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1977 р. і правилами роботи з використанням експериментальних тварин (Додатки 1, 2, 3).

Експериментальну ниркову гіпертензію викликали у білих щурів масою 150-200 г шляхом виведення нирки під шкіру загальноприйнятим методом у модифікації В.К. Еліозишвілі [14].

Враховуючи те, що порушення окисно-відновних процесів особливо чітко проявляється при фізичному навантаженні, ми вва-

поглинання кисню тканинами визначали в апараті Варбурга.

Фармакологічне вивчення активності галенових препаратів проводили загальноприйнятими методами (токсичність, вплив жали за потрібне провести додаткову серію дослідів зі встановленням впливу досліджуваних препаратів на поглинання кисню тканинами у щурів з нирковою гіпертензією при фізичному навантаженні. Фізичне навантаження викликали шляхом плавання тварин у басейні протягом 30 хвилин при температурі води  $37^{\circ}\text{C}$ . Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики [1]. Критерій достовірності різниці, який визначали за допомогою таблиць Фішера-Стьюдента. Зміни вважали достовірними при  $P < 0,05$ . Отримані результати порівнювали з аналогічними показниками у практично здорових тварин.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені хімічні дослідження астрагалу солодколистого, астрагалу хлопунця, вероніки лікарської, кадила мелісолистого, лоху вузьколистого, реп'яшка язичкоподібного та тирличу ваточникоподібного вказують на те, що досліджувані рослини багаті вмістом деяких вітамінів та мікроелементів (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Вміст вітамінів у досліджуваних рослинах (мг %)  $M \pm m$ ;  $n=10$ 

Рослини	Каротин	Тіамін	Кислота аскорбінова	Токоферол
Астрагал солодколистий	0,95±0,02	0,003±0,001	20,38±1,25	13,84±1,22
Астрагал хлопунець	0,94±0,04	0,005±0,002	55,22±1,34	54,24±3,05
Вероніка лікарська	0,91±0,03	0,004±0,002	31,47±1,08	26,23±1,01
Кадило мелісолисте	0,92±0,01	0,005±0,001	45,38±2,05	49,32±2,03
Лох вузьколистий	1,11±0,06	0,092±0,002	28,63±1,33	41,09±3,10
Реп'яшок язичкоподібний	0,82±0,03	0,003±0,001	46,33±1,56	6,25±0,56
Тирлич ваточникоподібний	0,88±0,04	0,004±0,001	38,51±1,35	9,33±0,88

Таблиця 2

Спектрографічне визначення деяких мікроелементів у досліджуваних рослинах (мг %)  $M \pm m$ ,  $n=10$ 

Назва елемента	Астрагал солодколистий	Астрагал хлопунець	Вероніка лікарська	Кадило мелісолисте	Лох вузьколистий	Реп'яшок язичкоподібний	Тирлич ваточникоподібний
Алюміній	0,150±0,010	0,190±0,010	0,166±0,008	0,152±0,001	0,350±0,021	0,195±0,001	0,188±0,001
Ванадій	0,010±0,001	0,010±0,001	0,009±0,002	0,033±0,001	0,070±0,002	0,011±0,001	0,011±0,001
Кадмій	0,040±0,002	0,040±0,002	0,039±0,001	0,033±0,002	0,040±0,001	0,031±0,001	0,028±0,001
Кобальт	0,004±0,001	0,004±0,001	0,003±0,001	0,001±0,001	0,004±0,001	0,002±0,001	0,001±0,001
Мідь	0,400±0,018	0,380±0,018	0,375±0,009	0,350±0,021	0,560±0,022	0,385±0,005	0,293±0,006
Нікель	0,230±0,002	0,180±0,002	0,155±0,008	0,168±0,001	0,550±0,023	0,234±0,002	0,194±0,002
Селен	0,350±0,022	0,455±0,022	0,238±0,011	0,365±0,023	0,420±0,020	0,233±0,003	0,321±0,008
Титан	0,004±0,001	0,014±0,001	0,008±0,001	0,010±0,001	0,065±0,001	0,011±0,001	0,015±0,001
Хром	0,700±0,012	0,170±0,012	0,201±0,011	0,196±0,022	0,970±0,031	0,320±0,021	0,189±0,002
Цинк	0,860±1,08	12,300±1,08	0,950±0,035	5,212±0,110	3,800±0,112	2,657±0,115	0,687±0,118
Цирконій	0,010±0,001	0,011±0,001	0,009±0,001	0,010±0,001	0,025±0,001	0,012±0,001	0,011±0,001

В якості препаратів названих рослин використовували екстракти, виготовлені згідно вимог державної фармакопеї.

Фармакологічними дослідженнями гале-

нових препаратів: астрагалу солодколистого, астрагалу хлопунця, вероніки лікарської, кадила мелісолистого, лоху вузьколистого, тирличу ваточникоподібного та реп'яшка язи-

чкоподібного – показано низьку токсичність і високу біологічну активність.

Визначення токсичності проводили на різних видах тварин (білі миші, білі щури, кролики, собаки). Проведені дослідження показують, що досліджувані нами галенові препарати за токсико-логічною класифікацією відносяться до малотоксичних речовин, не виявляють гепатотоксичної, тератогенної, ембріотоксичної дії.

Раніше проведені нами дослідження [4] показали, що препарати астрагалу та лоху вузьколистого пригнічують рухову активність тварин, підсилюють дію наркотичних та снодійних речовин, проявляють седативну та сечогінну активність. Відомо, що при гіпертонічній хворобі порушується процес поглинання кисню тканинами [9], ми вивчали дію екстрактів досліджуваних рослин на протікання ниркової гіпертензії, а також на поглинання кисню тканинами.

Наші спостереження з використанням метода умовних рефлексів і метода електроенцефалограми з одночасною реєстрацією артеріального тиску, ритму серцевої діяльності і дихання показують, що препарати астрагалів, кадила мелісолистого та лоху вузьколистого впливають на діяльність головного мозку, про що свідчить сповільнення вироблення умовних рефлексів і зміни в біоелектричній активності головного мозку, явним сповільненням хвильового процесу з перевагою повільних хвиль і високовольтних потенціалів. Названі препарати посилюють снодійний дії барбітуратів. Причому, ці зміни в корі великих півкуль були більш вираженими при використанні препаратів лоху вузьколистого, при повторному їх уведенні на фоні препаратів астрагалу та кадила мелісолистого.

Галенові препарати астрагалів, кадила та лоха вузьколистого виявляють гіпотензивну дію на тваринах з експериментальними формами гіпертензії (ниркова, пітуїтринова, нейрогенна). Введення препаратів при гіпертензії призводить до нормалізації артеріального тиску, тобто його зниження. Зниження артеріального тиску у тварин супроводжується посиленням діурезу і це залежить від дози вводимих препаратів. При збільшенні дози препарату посилюється гіпотензивна дія і тривалість гіпотензивного ефекту подовжується.

Позитивним у дії галенових препаратів досліджуваних рослин є те, що вони паралельно із зниженням артеріального тиску знижують вміст холестерину, бета-ліпопротеїдів, катехола-мінів, нормалізують тканинне дихання, посилюють діурез, пригнічують перекисне окислення ліпідів і підсилюють

дію снодійних засобів. Посилення тканинного дихання при розвитку гіпертензії є компенсаторною реакцією організму у зв'язку з порушенням кровообігу в тканинах при цих станах [6, 8, 9], а призначення препаратів досліджуваних рослин, нормалізує насичення тканин киснем.

Подібні результати отримані нами при використанні препаратів вероніки лікарської, тирличу ваточникоподібного та реп'яшку язичкоподібного.

Вищенаведені дані свідчать, що названі лікарські рослини мають лікувальні властивості і можуть бути рекомендовані для клінічного вивчення і впровадження в практику охорони здоров'я. Біологічно активні речовини рослин відіграють важливу роль у живому організмі, впливаючи на різні функції, системи та обмін речовин.

Експериментальні дослідження у тварин з нирковою гіпертензією та фізичним навантаженням показали, що у щурів першої групи через п'ять днів після виведення нирки під шкіру підвищується артеріальний тиск, а також посилюється, в порівнянні з контрольними даними, поглинання кисню тканинами організму. Отримані результати вказують на те, що підвищення артеріального тиску та поглинання кисню тканинами головного мозку та міокардом у щурів збільшується вже на ранніх стадіях експериментальної ниркової гіпертензії, що пояснюється підсиленням рівня тканинного дихання внаслідок підвищення енергетичних затрат, особливо в місцях з переважно аеробними процесами [8, 9].

У експериментальних щурів з нирковою гіпертензією, що отримували екстракти досліджуваних рослин, артеріальний тиск у порівнянні з групою тварин фізичного навантаження і гіпертензії був значно нижчий і майже відповідав висхідним даним. Паралельно з наростанням гіпотензивного ефекту відмічалось значне зменшення поглинання кисню тканинами головного мозку та міокарду (табл. 3).

Підвищення артеріального тиску та посилене поглинання кисню тканинами при гіпертензії та фізичному навантаженні викликане, очевидно, первинним порушенням кортикальної регуляції вазомоторної системи внаслідок перенапруження вищих відділів головного мозку. Крім того, підсилення тканинного дихання у таких тварин можна пояснити підвищеними затратами енергетичних ресурсів у клітинах мозку та серця. Згідно з даними літератури під час фізичної роботи процеси витрат та відновлення проходять одночасно [6, 7, 8]. Відомо також, що відновлення обміну речовин у тканинах від-

бувається швидше при розвитку процесів гальмування у корі головного мозку.

У тварин з нирковою гіпертензією, які отримували фізичне навантаження та досліджувані препарати, артеріальний тиск у по-

рівнянні з щурами з фізичним навантаженням і гіпертензією був нижчим. Паралельно із зниженням артеріального тиску відмічається зменшення поглинання кисню тканинами головного мозку та серця.

Таблиця 3

**Дія екстрактів астрагалу хлопунця, астрагалу солодколистого, вероніки лікарської, кадила мелісолистого та лоху вузьколистого на артеріальний тиск та поглинання кисню тканинами  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Група тварин (n = 10)	Артеріальний тиск (мм рт.ст.)	Тканинне дихання (мкл кисню на 100 мг вологої тканини)		
		Великі півкулі мозку	Стовбур мозку	Серцевий м'яз
Інтактні щури	110,5±3,2	7,44±0,01	7,00±0,06	2,30±0,09
Щури з нирковою гіпертензією	137,5±3,6	8,34±0,39	7,75±0,40	2,94±0,10
P.....	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001
Ниркова гіпертензія + екстракт астрагалу хлопунця	103,3±2,8	7,84±0,14	7,44±0,20	2,52±0,05
P....	<0,001	<0,01	<0,5	<0,3
Ниркова гіпертензія + екстракт астрагалу солодколистого	108,1±2,6	7,94±0,11	7,64±0,18	2,56±0,05
P....	<0,001	<0,01	<0,5	<0,3
Ниркова гіпертензія + екстракт вероніки	105,2±5,2	7,90±0,18	7,55±0,10	2,61±0,04
P....	<0,05	<0,05	<0,4	<0,2
Ниркова гіпертензія + екстракт кадила	105,9±3,4	7,88±0,15	7,52±0,12	2,55±0,06
P....	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
Ниркова гіпертензія + екстракт лоху	110,3±4,7	7,93±0,22	7,66±0,18	2,57±0,07
P....	<0,05	<0,05	<0,1	<0,2
Інтактні щури	110,5±3,2	7,44±0,01	7,00±0,06	2,30±0,09
Гіпертензія + фізична навантаження	144,1±2,0	10,10±0,72	9,30±0,28	3,23±0,11
P....	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Гіпертензія + навантаження + екстракт астрагалу хлопунця	106,6±3,9	7,75±0,41	7,55±0,49	2,85±0,40
P....	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
Гіпертензія + навантаження + екстракт астрагалу солодколистого	109,6±3,4	7,82±0,31	7,75±0,42	2,86±0,41
P....	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
Гіпертензія + навантаження + екстракт вероніки	110,8±2,8	7,85±0,09	7,66±0,51	2,95±0,32
P....	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Гіпертензія + навантаження + екстракт кадила	108,6±2,2	7,76±0,10	7,65±0,44	2,91±0,39
P....	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
Гіпертензія + навантаження + екстракт лоху	111,7±2,6	7,86±0,33	7,64±0,52	2,88±0,28
P....	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01

У зв'язку з встановленням ролі перекисного окислення ліпідів у патогенезі захворювань (у тому числі гіпертонічної хвороби та атеросклерозу), зростає зацікавленість речовинами з антиоксидантною активністю. Для встановлення залежності протікання захворювання від активності перекисного окислення ліпідів проведені дослідження з вивчення впливу антиоксидантної дії галенових препаратів досліджуваних рослин. Відомо, що пригнічення активності вільно радикального окислення біологічних мембран або підвищення активності природної антиоксидантної системи прискорює одужання хворих. Враховуючи це, ми провели дослідження впливу екстрактів досліджуваних лікарських рослин на перекисне окислення ліпідів.

З літератури відомо, що гіпертонічна хвороба супроводжується підвищенням вмісту холестерину, бета-ліпопротеїдів, катехола-

мінів та посиленою активністю перекисного окислення ліпідів [3, 10, 11], що погіршує протікання захворювань.

Проведені експериментальні дослідження показують, що галенові препарати названих лікарських рослин проявляють нормалізуючий вплив на вміст холестерину та бета-ліпопротеїдів у сироватці крові та мають антиоксидантну дію. Відомо, що пригнічуючи вільно радикальне окислення ненасичених жирних кислот біологічних мембран або підвищення активності природної антиоксидантної системи прискорює одужання хворих (табл. 4, 5).

Наведені дані свідчать, що досліджувані лікарські рослини виявляють лікувальні властивості у тварин з експериментальною гіпертензією та фізичним навантаженням (знижують артеріальний тиск, вміст холестерину та бета ліпопротеїдів, гальмують активність

перекисного окислення ліпідів) і можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення їх дії.

Підводячи підсумки, можна зробити висновок, що галенові препарати досліджуваних рослин зменшують потребу тканин головного мозку та серця в кисні у тварин з нирковою гіпертензією та фізичним навантаженням при їх комбінованому застосуванні. Беручи до уваги те, що зменшення потреби головного мозку в кисні свідчить про перевагу процесів гальмування, виявлені нами

зміни під впливом екстрактів астрагалу хлопунця та астрагалу солодколистого, вероніки лікарської, кадила мелісолистого та лоху вузьколистого можна пояснити таким зрушенням функціонального стану центральної нервової системи. Нормалізацію тканинного дихання та артеріального тиску досліджуваними препаратами у тварин з нирковою гіпертензією і в умовах фізичного навантаження можна вважати результатом впливу на центральну нервову систему [6, 7, 10].

Таблиця 4

**Вплив галенових препаратів лікарських рослин на рівень артеріального тиску, вмісту бета-ліпопротеїдів та холестерину у сироватці крові кролів  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Група тварин ( $n = 10$ )	Артеріальний тиск (мм рт.ст.)		Бета-ліпопротеїди (умовних одиниць)		Холестерин (ммоль/л)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Контрольна	135,5±8,6	135,8±6,4	10,31±0,91	10,82±0,90	2,90±0,56	2,91±0,55
Гіпертензія	182,4±11,2	185,2±11,8	12,81±0,91	12,94±0,92	7,39±0,81	7,41±0,92
екстракт астрагалу хлопунця	185,8±11,5	140,2±8,4	12,12±0,25	10,12±0,61	7,42±0,87	3,01±0,11
екстракт астрагалу солодколистого	184,3±10,1	140,8±9,2	12,15±0,21	10,21±0,58	7,93±0,85	3,65±0,15
екстракт вероніки лікарської	182,6±10,1	145,6±10,1	12,11±0,85	10,12±0,61	7,41±0,88	3,05±0,12
екстракт кадила мелісолистого	180,5±11,3	140,8±8,8	12,10±0,84	10,21±0,62	7,39±0,85	3,01±0,12
екстракт лоху вузьколистого	182,8±10,1	145,4±7,6	12,21±0,92	10,08±0,66	7,48±0,81	3,04±0,16

Примітка: Статистично достовірно при  $P < 0,05$

Таблиця 5

**Активність перекисного окислення ліпідів під впливом галенових препаратів лікарських рослин у білих щурів  $M \pm m$ ;  $n = 10$**

Група тварин ( $n = 10$ )	Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у крові (мкмоль/л)	
	Дієнові кон'югати	Малоновий альдегід
Контрольна	32,18±5,62	6,02±0,52
Гіпертензія	68,22±6,18	7,28±0,31
Гіпертензія+екстракт астрагалу хлопунця	25,28±5,22	2,55±0,02
Гіпертензія+екстракт астрагалу солодколистого	26,14±3,21	2,63±0,03
Гіпертензія+екстракт вероніки лікарської	28,32±5,44	2,68±0,03
Гіпертензія+екстракт кадила мелісолистого	26,18±5,01	2,65±0,03
Гіпертензія+екстракт лоху вузьколистого	27,14±5,04	2,66±0,04

Примітка: Статистично достовірно при  $P < 0,05$

## ВИСНОВКИ

1. Галенові препарати астрагалів, вероніки лікарської, кадила мелісолистого, лоху вузьколистого, тирличу ваточникоподібного та реп'яшка язичкоподібного відносяться до мало отруйних рослин.
2. Екстракти астрагалів солодколистого і хлопунця, вероніки лікарської, кадила мелісолистого та лоху вузьколистого нормалізують артеріальний тиск та поглинання кисню тканинами у щурів з нирковою гіпертензією.
3. У тварин з нирковою гіпертензією, що отримували фізичне навантаження та ек-

тракти астрагалів, вероніки, кадила мелісолистого та лоху вузьколистого, нормалізується артеріальний тиск та тканинне дихання великих півкуль головного мозку, стовбурової частини мозку та серця.

4. Досліджувані препарати нормалізують біохімічні показники в організмі тварин (вміст холестерину та бета-ліпопротеїдів), гальмують активність перекисного окислення ліпідів.

Перспективним є продовження вивчення фармакологічної дії галенових препаратів досліджуваних рослин з наступним впровадженням у клінічну практику.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. В кн...: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медгиз. - 1968. - С. 11 – 32.
2. Грига І.В., Грига В.І., Росток Л.М. // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія медицина. - Ужгород. - 2002. - Випуск 18. - С. 80-82.

3. Давыденко Н.В., Смирнова И.П., Горбась И.М., и др. // Журнал практического лыкаря. - 2002. - № 2. - С. 69-71.
4. Колб В.Л., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск. Беларусь. - 1982. - С.: 206-208, 241-242.
5. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. // Вопросы мед. химии. - 1984. - Вып. 4. - С.125-127.
6. Курята А.В., Гейченко В.П., Сархан К.П. // Укр. кардіол. журнал. - 2003. - № 5. - С. 56-59.
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., и др. // Кардиология. - 2003. - № 5. - С. 60-67.
8. Мойсеев В., Кабалова Ж., Котовская Ю., и др. // Врач. - 2001. - № 7. - С. 15-19.
9. Мухин Н., Козловская Л., Балкаров И., и др. // Врач. - 2005. - № 4. - С. 8-14.
10. Нейко С.М., Яцишин Р.І. // Діагностика та лікування. - 2003. - № 1. - С. 12-18.
11. Палієнко І.А. // Лікарська справа. - 2002. - № 1. - С. 47- 49.
12. Сейсембеков Т.З., Козлова И.Ю. Смаилова Г.Т. // Тер. арх. - 2002. - № 12. - С. 27-29.
13. Толпыгина С.Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я. // Кардиология. - 2001. - № 4. - С. 71-77.
14. Элиозишвили В.К. В кн.: О методах воспроизведения экспериментальных гипертоний. - Издат. АН Груз ССР, Тбилиси. - 1965. - 110 с.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ЗАКАРПАТЬЯ**

*И.В. Грига, В.И. Грига*

Ужгородский национальный университет, Украина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Исследуемые нами галеновые препараты лекарственных растений Закарпатья относятся к мало токсическим веществам. Выведение почки под кожу приводит к развитию гипертонии и повышению поглощению кислорода тканями организма. Эти процессы усугубляются при дополнительной физической нагрузке путем плавания в бассейне. Введение экспериментальным животным с почечной гипертонией и физической нагрузкой экстрактов астрагала сладколистного и хлопунца, вероники лекарственной, а также кадила Melissa officinalis и лоха узколистного, приводит к снижению артериального давления, содержания холестерина, бета липопротеидов, нормализации тканевого дыхания головного мозг, сердца, нормализации перекисного окисления липидов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экстракт, астрагал хлопунец, астрагал сладколистный, лох узколистный, кадила Melissa officinalis, вероника лекарственная, гипертония, тканевое дыхание, холестерин, перекисное окисление

## **PHARMACOLOGICAL FEATURES OF HALEN PREPARATIONS OF SOME TRANSCARPATHTIA'S HERDS**

*I.V. Griga, V.I. Griga*

Uzhgorod national university, Ukraine

---

### **SUMMARY**

The removing of the kidneys under the skin of white rats results in the development of hypertension and the increase of oxygen absorption by the tissues of the body. These processes are stimulated in case of additional physical exertion by swimming in the water-pool. Giving the extracts of Astragalus glycyphylus, Astragalus cicer, Veronica officinalis, and as well as Melittis melissophyllum and Eleagnus angustifolia to the experimental animals with kidney hypertension and physical exertion contributes to the decrease of arterial pressure, cholesterine and beta-lipoproteids, to the normalization of tissue breathing and peroxidation of lipids.

**KEY WORDS:** extract, astragalus glycyphylus, astragalus cicer, eleagnus angustifolia, melittis melissophyllum, veronica officinalis, hypertension, physical exertion, peroxidation of lipids

УДК: 615.015:547.581.2

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 5-СУЛЬФАМОИЛ-Н-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

*Л.В. Григорьева*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

**РЕЗЮМЕ**

Изучена острая токсичность метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты. Перемещение в фенильном ядре молекулы метильного радикала с 3-го положения во 2-е – (соед. 10), или в 5-положение (соед. 9), а также замена в сульфамойльном заместителе этильного радикала (соед. 6-12) на атом водорода (соед. 1-5) приводит к снижению острой токсичности. Отобрано соединение 8 (метиловый эфир 5-диэтилсульфамоил-4-метил-N-фенилантраниловой кислоты) противовоспалительная активность (42,1%) которого сопоставима с действием диклофенак натрия. Противовоспалительный эффект реализуется за счет ингибирования биосинтеза простагландинов ПГЕ<sub>1</sub>.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острая токсичность, противовоспалительная активность, простагландины, метиловые эфиры 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, диклофенак натрия

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее эффективными лекарственными средствами, обладающими противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностью [7]. Наряду с воспалительными и дегенеративными ревматическими заболеваниями, НПВП достаточно широко применяются практически во всех разделах медицины, включая онкологию и психиатрию. Известно, что ежегодно в мире выписывается более 60 млн. рецептов только на «неаспириновые» НПВП, при этом реальное число пациентов, принимающих НПВП, значительно больше, так как целый ряд препаратов из этой группы разрешены к применению в качестве безрецептурных лекарственных средств [8].

Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность современных НПВП, подчас даже кратковременный прием этих препаратов в низких дозах может приводить к развитию целого ряда побочных реакций. Наиболее частыми среди них являются язвы желудочно-кишечного тракта и кровотечения из них. По данным гастроскопии, частота этого осложнения достигает 20% [15]. К числу опасных нежелательных явлений относят Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности сердечную недостаточность [10, 17], риск которой выше у больных с артериальной гипертензией и заболеваниями сердца, а также некроз почек. Особенно высок риск осложнений лекарственной терапии НПВП у лиц пожилого возраста, чаще других нуждающихся в приеме данной группы препаратов [1].

Расшифровка механизмов, лежащих в основе противовоспалительной активности и побочных эффектов НПВП, а также разработка на этой основе новых препаратов этого класса считается одним из наиболее существенных достижений фармакологии конца XX века [18]. Наиболее важный механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением

активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин (PGI<sub>2</sub>) и тромбоксан (TxA<sub>2</sub>) [13]. Относительно недавно были открыты две основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В большинстве тканей ЦОГ-1 постоянно присутствует в различном количестве и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Эти данные позволили создать концепцию, заключающуюся в том, что ингибция ЦОГ-2 рассматривается, как один из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития побочных реакций [19]. Вот почему эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают в первую очередь с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [14]. Исходя из селективности к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в настоящее время НПВП условно разделяют на следующие группы: неселективные (стандартные) НПВП (индометацин, ибупрофен, диклофенак натрия и др.), преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, этодолак, набуметон) и селективные ингибиторы ЦОГ-2, или коксибы [5]. Основным преимуществом ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с неселективными НПВП является их более высокая гастроэнтерологическая безопасность. Вместе с тем результаты клинических наблюдений, выполненных в последние годы, свидетельствуют о потенциальном риске при длительном приеме специфических ингибиторов ЦОГ-2 серьезных кардиоваскулярных осложнений. Это может быть связано с выявленным фактом участия ЦОГ-2 не только в воспалительных реакциях, но и в качестве «структурного» фермента, обеспечивающего нормальную функцию ряда органов и в

частности – сердца [4].

Следовательно, до настоящего времени общепризнанным остается мнение, что нет абсолютно безопасных НПВП и в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются таковыми, а применяемый вот уже 30 лет диклофенак натрия все еще признается «зо-фармакологии остается дальнейший поиск новых веществ, проявляющих выраженную противовоспалительную активность и не имеющих нежелательных побочных реакций».

Нерешенной остается проблема создания новых НПВП на основании дальнейшего поиска новых веществ, обладающих высокой противовоспалительной активностью и менее выраженными побочными реакциями. Проведенный компьютерный прогноз видов фармакологической активности свидетельствует, что синтезированные замещенные 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты с высокой вероятностью могут проявлять противовоспалительную активность.

Целью исследования явилось изучение острой токсичности и противовоспалительной активности новых метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-12).

Работа выполнена в рамках научной программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили метиловые эфиры 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-12), синтезированные на кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета. Изучение общего действия и острой токсичности исследуемых веществ проведено на беспородных белых мышах обоего пола массой 18-23 г, по пять животных в каждой серии. Вещества в виде водных растворов вводили внутрибрюшинно в объеме не более 1 мл. Контрольной группе мышей вводили дистиллированную воду, в том же объеме, что и опытным группам. Животных содержали на стандартном кормовом рационе. Наблюдение за животными проводили в течение 14-ти дней после однократного введения изучаемых веществ. В процессе наблюдения обращали внимание на поведенческие реакции, нервно-мышечную возбудимость, состояние волосяного покрова, изменение массы тела, характер выделений и продолжительность жизни [2, 12].

Противовоспалительную активность ис-

лотым стандартом» эффективности, с которым сравниваются и новые противовоспалительные препараты [3].

В связи с тем, что противовоспалительный эффект является у НПВП преобладающим, актуальной проблемой современной

следуемых метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флоггена – формалина. Опыты проведены на белых беспородных крысах массой 165-180 г. Метиловые эфиры 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты вводили в дозе 0,1 ЛД<sub>50</sub> внутрижелудочно за 30 минут до введения флоггенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 2%-ного раствора формалина. Через 4 часа (максимум развития отека) измеряли объем здоровой и пораженной лапки с помощью онкометра. Величину отека вычисляли по разнице между объемами здоровой и воспаленной лапки. Противовоспалительную активность исследуемых соединений определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных животных в сравнении с контрольными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия (ЕД<sub>50</sub>=8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100$$

$V_k$  и  $V_o$  соответственно объем лапки в контроле и в опыте [2, 6].

Радиоиммунологический анализ простагландинов группы ПГЕ<sub>1</sub> проводили с помощью набора реагентов фирмы “Clinical Assayer” (США). В опытах использованы крысы массой 140-175 г. Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Кровь забирали в полиэтиленовые пробирки, содержащие 2% раствор этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в количестве 1 мл и ацетилсалициловой кислоты в объеме 0,01 мл 30,4% раствор на 1 мл цельной крови, в соответствии с рекомендациями В.Д. Помойнецкого и соавт. [9]. Плазму отделяли центрифугированием при 4°C и 2000 об/мин в течение 30 минут.

Экстракцию ПГ<sub>1</sub> из плазмы крови проводили по методу В.М. Jaffe и соавторы [16]. К 1 мл плазмы добавляли 3 мл петролейного эфира для удаления нейтральных липидов. После удаления липидной фракции добавляли 5 мл раствора, содержащего этилацетат, изопропанол и 0,2N хлористоводородную кислоту в соотношении 3:3:1. Встряхивали

15 секунд и добавляли 2 мл ацетилацетата и 3 мл дистиллированной воды. После центрифугирования отбирали органическую фазу в объеме 3 мл.

Колоночную хроматографию проводили методом последовательной элюации простагландинов на колонках кремниевой кислоты смесью растворителей из бензола, метанола и этилацетата в различных количественных соотношениях. Полученные элюаты выпаривали в ротационном испарителе. Разделение связанных с антителами не связанных ПГ<sub>1</sub> идет за счет осаждения комплекса антиген-антитело вторым антителом, специфичным к первому. После центрифугирования связанная радиоактивность осаждается. Осадок растворяли в сцинтиляторе Брея. Подсчет импульсов проводили сцинтиляционным счетчиком за 1 минуту.

Для определения содержания ПГ<sub>1</sub> в диапазоне от 8,2 до 2000 пг/мл строилась стандартная кривая из 6 точек, для чего в 6 пробирок вместо проб добавляли определенное количество стандартного ПГ<sub>1</sub>. На оси ординат откладывали процент связывания Н<sup>3</sup> – ПГ<sub>1</sub>, на оси абсцисс – логарифм концентраций ПГЕ<sub>1</sub>, соответствующих определенному количеству связывания.

Величину процента связывания для каждой пробы и стандарта рассчитывали по формуле:

$$B_n = \frac{CPM_n - NSB}{B_o - NSB} \cdot 100\%, \text{ где}$$

$B_n$  – величина % связывания для каждой пробы;

$CPM_n$  – количество импульсов в минуту;

$NSB$  – неспецифическое связывание;

$B_o$  – максимальное связывание.

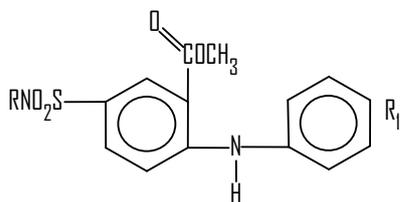
Количество ПГ<sub>1</sub> в пробах определяли по калибровочной кривой и проводили пересчет, учитывая размер пробы, подвергшейся экстрагированию. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационных рядов с использованием критериев Стьюдента [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первичная фармакологическая оценка общей действия и острой токсичности показала, что ЛД<sub>50</sub> синтезированных метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (табл. 1) находится в пределах от 42,5 мг/кг до 437,5 мг/кг.

Таблица 1

Острая токсичность метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты



Соединения №№	R	R <sub>1</sub>	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
1	Водород	Водород	120,0±17,5
2	Водород	2-метил	162,5±10,9
3	Водород	3-метил	437,5±10,8
4	Водород	4-метил	135,0±13,1
5	Водород	2,5-диметил	155,0±13,5
6	Этил	Водород	131,0±11,7
7	Этил	2-метил	125,0±131
8	Этил	4-метил	179,0±14,5
9	Этил	2,4-диметил	143,0±14,7
10	Этил	2,5-диметил	108,0±15,6
11	Этил	3,5-диметил	42,5±2,2
12	Этил	4-метокси	137,5±10,9

Наиболее токсичным оказалось соединение 11, ЛД<sub>50</sub> которого равно 42,5 мг/кг. Перемещение в фенильном ядре метильного радикала с 3-го положения во 2-е – (соед. 10), или в 5-положение (соед. 9) приводит к уменьшению острой токсичности. Замена в сульфоамойльном заместителе этильного радикала (соед. 6-12) на атом водорода (соед. 1-5) приводит к снижению острой токсичности. Наименее токсичным оказалось соед. 3, ЛД<sub>50</sub> которого составило 437,5 мг/кг.

Результаты изучения противовоспалительной активности (табл. 2) свидетельствуют, что среди изученных веществ наиболее активным оказалось соединение 8 (метиловый эфир 5-диэтилсульфамоил 4-метил-N-фенилантраниловой кислоты), которое в дозе

17,9 мг/кг вызывало уменьшение объема лапки у крыс в среднем на 42,1% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой. Перемещение метильного радикала с 4-го положения (соед. 8) во второе (соед. 7) приводит к снижению противовоспалительной активности, которая составила 38,3% (p<0,05).

Замена в 5-положении молекулы N-фенилантраниловой кислоты этильного радикала (соед. 8) на атом водорода (соед. 1-5) приводит к уменьшению противовоспалительного эффекта, который находился в интервале от 24,1% до 36,1% (p<0,05). Введение во 2-е и 5-е положение (соед. 10) и 3-е и 5-е (соед. 11) фенильного радикала двух метильных заместителей приводит к снижению противовоспалительной активности, а перемеще-

ние двух метильных радикалов во 2-е и 4-е (соед. 9) положение фенильного радикала молекулы антраниловой кислоты приводит к утрате антиэкссудативного эффекта.

Эталонный препарат сравнения диклофенак натрия снижал экспериментальный отек

лапок у крыс в среднем на 44,4%.

Таким образом, метиловый эфир 5-диэтилсульфамоил 4- метил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 8) обладает противовоспалительным эффектом и по активности сопоставим с действием диклофенак натрия.

Таблица 2

**Противовоспалительная активность метиловых эфиров  
5-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты**

Соединения №№	Доза, мг/кг	Объем лапки через 4 часа (M±m), мл	% , к контролю	Противовоспалительная активность, %
1	12,0	0,94±0,08*	70,7	29,3
2	16,3	0,87±0,07*	65,4	34,6
3	43,7	0,98±0,12*	73,7	26,3
4	13,5	0,96±0,11*	72,2	27,8
5	15,5	1,01±0,07*	75,9	24,1
6	13,1	0,85±0,08*	63,9	36,1
7	12,5	0,82±0,07*	61,7	38,3
8	17,9	0,77±0,10*	57,9	42,1
9	14,3	1,42±0,17	106,8	-
10	10,8	0,97±0,12*	72,9	27,1
11	14,3	1,25±0,14	94,0	6,0
12	13,8	1,37±0,16	103,0	-
Диклофенак-натрия	8,0	0,74±0,08*	55,6	44,4
Контроль	-	1,33±0,14	100	-

\* - достоверность разницы с интактными (p<0,05).

С целью изучения некоторых сторон фармакодинамики противовоспалительной активности были проведены исследования по изучению влияния соед. 8 (метиловый эфир 5-диэтилсульфамоил 4- метил-N-фени-

лантраниловой кислоты), на содержание простагландинов ПГЕ<sub>1</sub> в плазме крови исследуемых крыс с экспериментальным формалиновым отеком (табл. 3).

Таблица 3

**Влияние соединения 8 и диклофенак натрия на уровень простагландинов ПГЕ<sub>1</sub>  
в плазме крови у крыс**

Серия опытов	Содержание ПГЕ <sub>1</sub>				
	Интактные		Формалиновый отек		
	(M±m), нмоль/л	в % к контролю	(M ± m), нмоль/л	в % к	
				интактным	контролю
Контроль	6,42±0,11	100	7,57±0,15	117,9	100
Соединение 8	6,04±0,14*	93,8	5,68±0,11*	88,5	75,0
Диклофенак натрия	5,96±0,13*	92,8	5,56±0,14*	84,2	73,5

\* - достоверность разницы с интактными (p<0,05).

Установлено, что в контрольной группе количество простагландинов ПГЕ<sub>1</sub> у интактных крыс составило 6,42±0,11 нмоль/л, после введения флогогенного агента (формалина) содержание простагландинов ПГЕ<sub>1</sub> в контрольной группе увеличилось на 17,9% (p<0,05) по сравнению с интактной группой. Во второй экспериментальной группе после введения соединения 8 содержание ПГЕ<sub>1</sub> уменьшилось на 25,5% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

После введения диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг наблюдали уменьшение уровня ПГЕ<sub>1</sub> в плазме крови у крыс на 21,5% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

Известно, что у животных с экспериментальным формалиновым отеком наблюдает-

ся увеличение уровня циклооксигеназы (ЦОГ-2). Ингибция ЦОГ-2 рассматривается, как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности [5, 7]. Проведенные исследования показали, что соединение № 8 уменьшает количество простагландинов ПГЕ<sub>1</sub> у животных. Это свидетельствует о том, что противовоспалительное действие исследуемого соед. 8 проявляется за счет ингибирования биосинтеза простагландинов (ПГЕ<sub>1</sub>) [8]. Можно предположить, что механизм противовоспалительной активности соединения 8 связан с подавлением активности ЦОГ-2, фермента регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины. Полученные результаты позволяют считать, что

отобранное вещество является перспективным для дальнейших исследований с целью создания на его основе более безопасных НПВП.

## ВЫВОДЫ

1. ЛД<sub>50</sub> метиловых эфиров 5-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты находится
2. Метилвый эфир 5-диэтилсульфамойл 4-метил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 8), обладает выраженной противовоспалительной активностью, уменьшает объем отечной лапки у крыс в среднем на 42,1%.
3. Противовоспалительное действие соединения № 8 проявляется за счет ингибирования биосинтеза и уменьшения уровня простагландинов ПГЕ<sub>1</sub>.  
Перспективы последующих исследований

ся в пределах от 42,5 мг/кг до 437,5 мг/кг. Перемещение в фенильном ядре метильного радикала с 3-го положения во 2-е – (соед. 10), или в 5-положение (соед. 9) приводит к снижению острой токсичности.

в данном направлении: среди изученных соединений выявленная активная субстанция – метилвый эфир 5-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 8), обладающая значительной противовоспалительной активностью, может явиться основой для дальнейших углубленных исследований специфической активности и безопасности с перспективной возможностью создания нового нестероидного противовоспалительного препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. -М.:Литера. - 2005. - 288 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. Рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. -К.: Авіцена. - 2001. - 528 с.
3. Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. // Клінічна фармація. - 2002. - Т. 6 - № 2. - С. 48-50.
4. Коцюбинская О.Б. Дифференцированное лечение остеоартроза нестероидными противовоспалительными препаратами при артериальной гипертензии. Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – Москва. - 2003. - 26 с.
5. Лиля А.М. // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т.13. - № 24. - С. 1598-1601.
6. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Под ред. Гринуса Ф.П. Управление по внедр. нов. лек. средств и мед. техники, ФК МЗ СССР. - М. - 1983. - 11 с.
7. Насонов Е.Л. // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11. - № 7. - С. 375-378.
8. Насонов Е.Л. // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т.13. - № 7. - С. 383-391.
9. Помойнецкий В.Д., Некрасова А.А., Косых В.Н. // Вопр. мед. химии. - 1979. - № 5.- С. 636-641.
10. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 11. 2004 / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. –М.:ООО «РЛС-2004». - 1503 с.
11. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. -М. - 2000. - 352 с.
12. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ /Под ред. Арзамасцева Е.В. Управление по внедрению нов. лек. средств и мед. техники, ФК МЗ СССР. - М. - 1985. - 19 с.
13. Чичасова Н.В. // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10. - № 22. - С. 1026-1030.
14. Шекель А.М., Гриценко І.С., Листван В.В. // Вісник фармації. - 2003. - № 4. - С. 7-12.
15. Feuba D.A. // Cleveland Clinic J. Med. - 2002. - Vol. 69. - P. 31-39.
16. Jaffe B.V., Bernham H.R., Parker C.W. // J. Clin. Invest. - 1973. - Vol. 52. - P. 398-405.
17. Page J., Henry D. // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160. - P. 777-784.
18. Simon D.L., Botting R.M. // Pharmacol.Rev. - 2004. - Vol. 56. - P. 387-437.
19. Warner T.D., Mitchel J.A. // FASEB J. - 2004. - Vol. 18. - P. 790-804.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ 5-СУЛЬФАМОЇЛ-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Л.В. Григорьєва

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

Вивчена гостра токсичність метилових ефірів 5-сульфамойл-N-фенилантранилової кислоти. Переміщення у фенильному ядрі молекули метилового радикала з 3-ого положення в 2-ге (спол. 10), або в 5-положення (спол.9), а також заміна в сульфамойльному заміснику етильного радикалу (спол. 6-12) на атом водню (спол.1-5) приводе до зниження гострої токсичності. Відібрана сполука 8 (метилый ефір 5-діетилсульфамойл-4-метил-N-фенилантранилової кислоти), протизапальна активність (42,1%) якого

порівнюється з дією диклофенака натрію. Протизапальний ефект досягається за рахунок інгібування біосинтезу простагландинів ПГЕ<sub>1</sub>.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гостра токсичність, протизапальна активність, простагландини, метилові ефіри 5-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти, диклофенак натрію

## RESEARCH OF ACUTE TOXITY AND ANTIPHLOGISTIC ACTION OF METHYL ETHER 5-SULPHAMOYL-N-PHENYLANTHRANYL ACID

*L.V. Grygoryeva*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

Acute toxicity and antiphlogistic action of methyl ether 5-sulphamoyl-N-phenylanthranlyl acid was analysed. Transfer of the molecule of methyl radical from the third position to the second (connection 10) position, or to fifth position (connection 9), as well as the change in sulphamoyl substitute of ethyl radical (connection 6-12) to an atom of hydrogen (connection 1-5) leads to decrease of acute toxicity. Connection 8 (methyl ether of 5-diethylsulphamoyl-4-methyl-N-phenylanthranlyl acid) was selected, its antiphlogistic action (42,1%) can be compared with the activity of diclofenac sodium. Antiphlogistic effect is realized on account of inhibition of prostaglandin-synthetase PGE<sub>1</sub>.

**KEY WORDS:** acute toxicity, antiphlogistic action, prostaglandins, methyl ethers 5-sulphamoyl-N-phenylanthranlyl acid, diclofenac sodium

УДК: 616.33.34-036.12-02:616.379-008.64-085-092

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Е.М. Кривоносова*

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

### РЕЗЮМЕ

Проведено изучение функционального состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Охарактеризованы pH-метрические, эндоскопические и патоморфологические особенности гастродуоденальной системы на фоне диабетической гастропатии, хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Сделан вывод о целесообразности назначения антигеликобактерной терапии в сочетании с метаболической, прокинетиической и иммуотропной терапией пациентам с инсулинзависимым сахарным диабетом и заболеваниями органов гастродуоденальной системы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулинзависимый сахарный диабет, осложнения, желудок, двенадцатиперстная кишка, слизистая оболочка

В последнее время значительно возрос интерес многих исследователей к состоянию желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при сахарном диабете. Причиной такой заинтересованности является не только наличие клинически значимых изменений органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных сахарным диабетом, но и необходимость учитывать влияние функциональных и морфологических изменений желудка и ДПК на обменные процессы в организме в целом, и на углеводный и липидный обмен в частности [1, 2, 3, 5, 8]. В генезе инсулиноза-

висимого сахарного диабета (ИЗСД) значительная роль отводится макро- и микроангиопатии, нейропатии, которые находят свое негативное проявление практически во всех внутренних органах. Осложнения сахарного диабета, возникающие при его длительном течении, во многом определяют прогноз и качество жизни диабетика [1, 5].

Проявления автономной полинейропатии носят универсальный характер, что находит отражение в ее проекциях на ЖКТ в виде гастропареза [3, 8, 9, 10]. Замедление перистальтики и ухудшение пассажа пищевого

комка в ЖКТ ухудшает не только процессы пищеварения, но и способствует формированию экстремальных значений постпрандиальной гипергликемии. В норме у здоровых субъектов ускоренная эвакуация пищи из желудка и ДПК является защитным механизмом, препятствующим значительным и длительным изменениям уровня глюкозы крови. Поэтому диабетическая гастропатия (ДГ) является неблагоприятным фоном, ухудшающим процессы углеводного обмена [3, 8, 9].

Согласно мнению большинства исследователей, прогноз течения ИЗСД во многом определяется не только нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, но и изменениями слизистой оболочки этих органов [2, 7]. В патогенезе заболеваний желудка и ДПК у больных ИЗСД играют роль следующие факторы: угнетение иммунной защиты, геликобактерная инфицированность, оксидативный стресс на фоне расстройств микроциркуляции, многие дисметаболические процессы [1, 4, 6, 7]. Тканевая гипоксия неблагоприятно влияет на состояние нервных сплетений органов гастродуоденальной зоны не только благодаря прямому повреждающему влиянию ишемической атаки, но и в виду токсического воздействия продуктов распада нейроцитов. В свою очередь деструктивные изменения в слизистой оболочке гастродуоденальной системы усугубляют расстройства углеводного, белкового и липидного обмена [7, 9, 10]. Таким образом, слизистая оболочка является точкой приложения большинства патогенных влияний ИЗСД, а ее изменения в свою очередь утяжеляют течение этого заболевания. Повидимому, гастроинтестинальные симптомы ИЗСД: тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, вздутие живота – в большей мере зависят не только от вагоинсулярной "денервации" желудка и ДПК, быстрых изменений концентрации глюкозы крови, но и функционального состояния слизистой оболочки [2, 7]. С этих позиций ДГ, хронический гастрит (ХГ) и язвенную болезнь ДПК (ЯБДПК) можно рассматривать как результат сложной поликаузальной реакции слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ в рамках общего синдрома дезадаптации при ИЗСД. Возможно, исследование функционального состояния гастродуоденальной системы у диабетиков может способствовать усовершенствованию патогенетической терапии ИЗСД. До сих пор нет единых подходов в лечении заболеваний желудка и ДПК с учетом метаболических, иммунных и моторно-эвакуаторных нарушений.

Целью работы явилось определение особенностей морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка и ДПК у больных ИЗСД.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В ходе выполнения работы было обследовано 210 пациентов, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях областной клинической больницы г. Харькова. Все больные были разделены на несколько клинических групп. 1-я группа состояла из 25 больных ХГ. Ко 2-й группе были отнесены 38 больных ИЗСД с ДГ. Больные 3-й группы – 62 пациента с ХГ на фоне ИЗСД. 4-ю группу составили 30 больных ЯБДПК. К 5-й группе было отнесено 25 больных ИЗСД с ЯБДПК. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц призывного возраста, находившихся на обследовании.

Диагноз ИЗСД устанавливали согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999), а верификацию ХГ и ЯБДПК проводили в соответствии с приказом МОЗ Украины №271 и унифицированной клинико-статистической классификации заболеваний органов пищеварения (Киев, 2004 г.)

У обследованных нами больных применялся метод внутрижелудочной рН-метрии с применением специальных зондов ПЭ-рН-2 и непрерывным определением рН в желудке. В соответствии с выявленными показателями кислотообразующую функцию желудка характеризовали как гипоацидную, нормоацидную и гиперацидную. Результаты регистрировались на ацидогастрографе АГ 1Д-01.

Всем пациентам производили фиброгастродуоденоскопию с помощью гибкого фиброгастроскопа «ГД-Б-БО-4» фирмы "ЛОМО". Исследование проводилось натощак, в положении больного лежа на левом боку по общепринятой методике с последующей прицельной биопсией слизистой желудка и ДПК.

Для получения достоверных результатов биопсия производилась с 3-4 участков слизистой (дно, антрум, пилорический канал желудка и луковица ДПК). Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном фармалине после спиртовой проводки и заливали в парафин. Срезы толщиной в 5-6 мкм окрашивали гематоксилином-эозином и по Романовскому-Гимзе.

При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка больных для постановки микроскопического диагноза использовали "Сиднейскую систему", принятую в 1990 г. на IX международном конгрессе гастроэн-

терологов (Австралия). При этом оценивалась выраженность воспаления, критерии активности процесса, степень атрофии, наличие кишечной метаплазии и степень выраженности геликобактерной инфекции.

Результаты работы обработаны методами параметрической статистики (среднее – М, ошибка – m) с использованием пакета программ Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении кислотообразующей функции желудка было установлено, что у пациентов с ИЗСД с ДГ (рН=2,7± 0,1) и ИЗСД с ХГ (рН=3,4±0,1) чаще встречалось гипоацидное состояние (табл. 1).

Таблица 1

Показатели рН в базальном интермедиальном отделе желудка у обследованных больных

Группы больных	Уровень базального пристеночного рН							
	Гиперацидность		Нормоацидность		Гипоацидность		Итого	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1-я гр., n=25	5	20	1	4	19	76	25	100
2-я гр., n=38	5	13	13	34	20	53	38	100
3-я гр., n=62	4	6	7	11	51	82	62	100
4-я гр., n=30	28	93	-	-	2	7	30	100
5-я гр., n=25	13	52	11	44	1	4	25	100
Всего	55	31	33	18	93	52	180	100

Примечание: 1-я группа – больные ХГ; 2-я группа – больные ИЗСД с ДГ; 3-я группа – больные ИЗСД с ХГ; 4-я группа – больные ЯБДПК; 5-я группа – больные ИЗСД с ЯБДПК.

У больных ИЗСД с ЯБДПК преобладала гиперацидность (рН=1,2 ± 0,1). Таким образом, поражение слизистой оболочки желудка и нарушение функционального состояния было универсальным явлением у всех обследованных пациентов с ИЗСД. По-видимому, выраженные атрофические процессы слизистой оболочки, сопровождающие ИЗСД, угнетающе действуют на кислотообразующую и ферментативную функцию желудка, что проявилось более частым обнаружением у больных ИЗСД с ХГ гипоацидного состояния нежели в группе больных с ХГ. Можно предположить, что декомпенсация углеводного обмена и недостаточность секреции инсулина, наиболее выраженные в группе

больных ИЗСД с ЯБДПК, компенсаторно приводят к гипергастринемии, что в свою очередь ведет к повышению кислотообразующей функции желудка у данного контингента больных. У больных ИЗСД с заболеваниями гастродуоденальной системы формируется ХГ с тяжелой функциональной недостаточностью желудка и высокой активностью воспалительных изменений слизистой оболочки ДПК.

В ходе проведения эндоскопического исследования желудка у пациентов с ХГ, ИЗСД с ДГ и ИЗСД с ХГ были выявлены значительные отличия состояния слизистой оболочки (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гастроскопического исследования у обследованных больных

Изменения слизистой оболочки желудка	Группы обследованных					
	1 группа, n= 25		2 группа, n= 38		3 группа, n= 62	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Гастропатия: -эритематозная (гиперемия)	-	-	28	71	-	-
- гипертрофическая	-	-	7	18	-	-
- эрозивная	-	-	3	8	-	-
- геморрагическая	-	-	-	-	-	-
Поверхностный антральный гастрит	7	28	-	-	7	11
Поверхностный гастрит тела желудка	1	4	-	-	5	8
Хронический атрофический гастрит	9	36	-	-	43	69
Хронический гипертрофический гастрит	3	12	-	-	3	5
Смешанный гастрит	3	12	-	-	4	6
Дуодено-гастральный рефлюкс	2	8	-	-	10	16

Примечание: 1-я группа - больные ХГ; 2-я группа - больные ИЗСД с ДГ; 3-я группа - больные ИЗСД с ХГ

Наиболее часто изменения слизистой при ДГ носили характер гиперемии, то есть эритематозной гастропатии. То есть изменения слизистой оболочки имели минимальную степень выраженности по сравнению с контингентом других групп. При ХГ преобладали изменения слизистой по типу хронического атрофического гастрита и поверх-

ностного антрального гастрита. У больных ИЗСД с ХГ эндоскопически у более, чем половины пациентов было установлено наличие хронического атрофического гастрита. Указанные эндоскопические характеристики позволяют считать, что в патогенезе изменений слизистой желудка при СД играют роль деструктивные процессы, приводящие к

атрофии. По-видимому, в основе лежит аутоиммунная реакция к *H. pylori*, приводящая к трофическим нарушениям в эпителии желудка. При этом слизистая желудка утрачивала блеск из-за угнетения образования слизи. Изменялся рельеф слизистой оболочки – складки становились менее выраженными, истонченными, приобретали неправильное извилистое направление. В ряде случаев складки были напряжены и отечны, между складками отмечались скопления слизи. Цвет слизистой оболочки желудка приобретал сероватый, зеленоватый или коричневатый оттенок. Истончение слизистой

оболочки сопровождалось появлением ее «прозрачности», то есть при эндоскопическом осмотре была отчетливо видна сосудистая сеть собственной пластинки слизистой оболочки. Повышенная «прозрачность» была обусловлена гибелью главных клеток слизистой оболочки желудка. В общем, при ИЗСД отмечалась тенденция к возникновению тотального атрофического гастрита.

При эндоскопии ДПК больных ЯБДПК и пациентов с ИЗСД с ЯБДПК было установлено наличие изменений по типу поверхностного дуоденита и единичных язв в луковице ДПК (табл. 3).

Таблица 3

Показатели дуоденоскопического исследования у обследованных больных

Изменения слизистой оболочки ДПК	Группы обследованных			
	4 группа, n = 30		5 группа, n = 25	
	Абс	%	Абс	%
Дуоденопатия:				
- эритематозная (гиперемия)	10	33	10	40
- эрозивная	-	-	-	-
- геморрагическая	-	-	-	-
- застойная	-	-	3	12
Поверхностный дуоденит	10	33	10	40
Эрозии луковицы 12-перстной кишки	-	-	-	-
Единичные язвы в луковице 12-перстной кишки	30	100	25	100

Примечание: 4-я группа - больные ЯБДПК; 5-я группа - больные ИЗСД с ЯБДПК

Изменения слизистой ДПК у больных ИЗСД были более выражены, нежели в группе больных без диабета. Преобладающим вариантом язвенных дефектов при СД можно считать единичные язвы слизистой оболочки луковицы ДПК в фибриновой фазе размерами 0,5-2,0 см.

При патоморфологическом исследовании было установлено, что у пациентов с ИЗСД и заболеваниями гастродуоденальной системы происходит интенсивное размножение *H. pylori* в муцине, покрывающем слизистую оболочку, проникновение микробов в эпителий и субэпителиально. Этому способствует снижение местной иммунной защиты, проявляющееся в отсутствии нейтрофилов и преобладании плазмочитов в собственной пластинке слизистой. Присутствие *H. pylori* было обнаружено у 10% и 6% больных ИЗСД с ДГ и ИЗСД с ХГ соответственно, у 90% и 94% больных тех же групп в антруме, 100% обсемененность слизистой ДПК в группе больных ИЗСД с ЯБДПК. В слизистой оболочке обследованных больных ИЗСД отмечены трофические расстройства за счет утолщения базальных мембран эпителия и сосудов, которые приводили к склерозированию. Частое обнаружение выраженной *H. pylori*-положительной антигенности в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка и ДПК у больных ИЗСД является указанием на дополнительно происходящую по аутоиммунному механизму гибель эпите-

лиоцитов в связи с реакцией антиген-антитело при формировании иммунитета против *H. pylori*. Это обуславливает значительно более выраженный уровень десквамации эпителиоцитов при ИЗСД, что в короткие сроки приводит к атрофии слизистой оболочки. Условия для существования *H. pylori* в поверхностных слоях эпителия и муцина в связи с этим ухудшаются, что сопровождается инвазией микроорганизмов в глубже расположенные слои слизистой и возникновением дуоденальных язв. В общем, ИЗСД является неблагоприятным фоном и значительно усугубляет течение хронических заболеваний желудка и ДПК.

Проведенные исследования демонстрируют, что нельзя отождествлять поражение органов гастродуоденальной системы только с моторно-эвакуаторными расстройствами в виде гастропареза. По-видимому, с этим связаны неудачи обеспечения эффективного гликемического контроля комбинированным с инсулинотерапией назначением прокинетики (цисаприда) у больных ИЗСД [9]. Необходимо комплексное использование препаратов, действие которых направлено на борьбу с геликобактерной инфекцией, ликвидацию последствий оксидативного стресса и нормализацию липидного обмена, а также обладающих иммунопротекторными свойствами.

## ВИВОДИ

1. Поражение слизистой оболочки желудка и ДПК с нарушением их функционального состояния является универсальным для всех обследованных пациентов с ИЗСД и сопровождается снижением кислотообразующей функции желудка у больных ИЗСД с ДГ (53%), ИЗСД с ХГ (82%) и повышением кислотообразующей функции желудка у больных ИЗСД с ЯБДПК (52%).  
ветственно, у 90% и 94% больных тех же групп в антруме, 100% обсемененность слизистой ДПК в группе больных ИЗСД с ЯБДПК, что приводило к быстрой атрофии слизистой оболочки как результат аутоиммунной реакции организма на сходные с геликобактерными антигены.
3. Проведенные исследования обосновывают дополнительное назначение анти-

2. Эндоскопическое исследование слизистой оболочки желудка и ДПК у больных ИЗСД с последующей прицельной биопсией слизистой и морфологическим исследованием позволило определить наличие геликобактерной инфицированности в слизистой тела желудка у 10% и 6% больных ИЗСД с ДГ и ИЗСД с ХГ соот-

геликобактерной терапии в сочетании с прокинетики, метаболическими, иммуностимулирующими препаратами больным ИЗСД с заболеваниями гастродуоденальной зоны.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке оптимальных подходов к ведению больных ИЗСД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Кремникова В.М., Клебанова Е.М. // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51. - № 3. - С. 22-33.
2. Гребенева Л.С. // Диабет. Образ жизни. - 2000. - № 3. - С. 21-22.
3. Кирилук Д.Б., Шишкин А.Н. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия Медицина. - 2006. - Вып. 1. - С.5-15.
4. Луговая А.В. // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы 4 Всероссийского конгресса эндокринологов. - Санкт-Петербург. - 2001.- С.67-68.
5. Ляшук Р.П. // Буков. мед. вісн. - 2004. - Т. 8. - № 1. - С. 82-87.
6. Смирнов О.Ю. // Medicus Amicus. - 2003. - № 1. - С. 14.
7. De Block C.E., De Leeuw I.H., Bogers J.J., et al. // Diabetes Care. - 2003. - Vol.26. - № 1. - P. 82-88.
8. Horowitz M., O'Donovan D., Jones K.L., et al. // Diabet Med. - 2002. - Vol. 19. - № 3. - P. 177-194.
9. Perusicova J. // Vnitr Lek. - 2004. - Vol.50. - № 5. - P.338-343.
10. Talley N.J. // Am J Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - № 2. - P. 264-271.

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*О.М. Кривоносова*

Харківський державний медичний університет, Україна

### РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення функціонального стану слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на інсулінзалежний цукровий діабет. Охарактеризовані рН-метричні, ендоскопічні та патоморфологічні особливості гастродуоденальної системи на тлі діабетичної гастропатії, хронічного гастрита і виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Зроблено висновок про доцільність призначення антигеликобактерної терапії у сполученні з метаболічною, прокінетичною та імунотропною терапією пацієнтам з цукровим діабетом і захворюваннями органів гастродуоденальної системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інсулінзалежний цукровий діабет, ускладнення, шлунок, дванадцятипала кишка, слизова оболонка

## MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL MUCOUS LAYER CONDITION OF STOMACH AND DUODENUM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

*E.M. Krivosova*

Kharkov state medical university, Ukraine

## SUMMARY

It was performed the investigation of gastric and duodenal mucous layer functional condition in patients with insulindependent diabetes mellitus. It was characterized pH-metric, endoscopic and pathomorphologic peculiarities of gastroduodenal system on a background of diabetic gastropathy, chronic gastritis and duodenal ulcer. The conclusion about expediency of *H. pylori* eradication therapy, metabolic, prokinetic and immunotrophic medications assignment for the treatment of diabetic patients with gastroduodenal disorders.

**KEY WORDS:** insulindependent diabetes mellitus, complications, stomach, duodenum, mucous layer

УДК: 57.083.1–039

## ОДЕРЖАННЯ ЖИВИЛЬНОЇ ОСНОВИ ІЗ ВІДХОДІВ СЛУЖБИ КРОВІ ДЛЯ КУЛЬТИВУВАННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ

*В.М. Ніколаєнко<sup>1</sup>, Т.П. Осолодченко<sup>1</sup>, С.І. Чупрінова<sup>1</sup>, Л.Г. Штикер<sup>1</sup>, О.І. Кравченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України, Харків

<sup>2</sup>Національний технічний університет „ХПІ”, Харків

## РЕЗІЮМЕ

У роботі показана можливість використання еритроцитарної маси крові людини, для одержання живильної основи з метою конструювання мікробіологічних поживних середовищ шляхом кислотного гідролізу. Дана оцінка ростових властивостей сконструйованих живильних середовищ на основі вивчення процесу культивування тест-штамів у порівнянні із стандартними середовищами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** живильна основа, конструювання, еритроцитарна маса, кислотний гідроліз, культивування

Питання про заміну харчової сировини на нехарчову є актуальним у практиці виготовлення поживних середовищ для культивування мікроорганізмів. Розробкам технології виготовлення поживних середовищ із промислових білкововмісних відходів, які містять також цінні мінеральні сполуки, для культивування різних штамів мікроорганізмів, приділяють останнім часом велику увагу. Це обумовлено пошуком заміни харчового білка (м'яса) і відповідно, здешевленням вартості мікробіологічних середовищ при збереженні необхідних властивостей, що має велике практичне значення, так як проблема заміни м'ясних середовищ у медичній бактеріології на сьогодні остаточно не вирішена. Складність цієї задачі обумовлена ще й тим, що, з одного боку, патогенні мікроорганізми є гетеротрофами і особливо чутливі до складу середовища, а з іншого – достатньо економічні сировинні джерела не завжди складають весь необхідний комплекс поживних речовин.

Конструювання, технології виготовлення, пошук нових видів сировини є предметом численних дослідів в наукових лабораторіях та фірмах багатьох країн світу [1, 2, 3, 4, 5]. Але в розвинутих країнах виробництвом бактеріологічних живильних середовищ займаються спеціалізовані фірми, які не розкривають своїх технологій у доступній нам літературі, а вказують лише № середовища і мету його застосування. Використання від-

ходів виробництва служби крові здається достатньо обґрунтованим, оскільки нутритивна повноцінна сировина не викликає сумнівів [6, 7, 8, 9].

Актуальність цієї роботи в умовах дефіциту високоякісних харчових продуктів, які традиційно є сировиною для більшості поживних середовищ, очевидна, а подальші наукові дослідження – перспективними, так як поряд з вирішенням суто наукових проблем велике значення набуває питання здешевлення живильних основ.

Метою дослідження є пошук нового дешевого джерела сировини для отримання живильної основи та розробка й наукове обґрунтування етапів конструювання середовищ, доступних для споживання мікроорганізмів.

Робота виконана в рамках НДР Інституту мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України “Розробка технології отримання компонентів білкових основ живильних середовищ із відходів промисловості імунобіологічних препаратів для культивування музейних та клінічних штамів мікроорганізмів”, № держреєстрації 0104U002955

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для рішення поставлених задач в якості вихідної сировини використовувалась еритроцитарна маса крові з простроченим терміном дії, одержана з Харківської обласної станції переливання крові. Вона являє собою

суміш різноманітних за амінокислотним складом білків, збагачена мінеральними солями, що дає можливість розглядати кров як високоякісну сировину для живильних середовищ.

З метою одержання живильної основи було використано декілька способів обробки, але ми зупинились на кислотному та лужному гідролізі. При одержанні живильної основи були проведені досліди по з'ясуванню оптимальних умов експерименту.

Вміст загального, білкового та безбілко-ATCC - 9027, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC – 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC – 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC – 25923, *Candida albicans* ATCC – 885/653.

Для вирощування бактерій використовували стандартний м'ясо-пептонний агар (МПА) з додаванням глюкози. Середовище готували у відповідності із настановами підприємства-виробника. Мікроорганізми культивували при  $t=37^{\circ}\text{C}$  24 години, а гриби при кімнатній 72 години.

Оптичну щільність мікробної суспензії визначали за допомогою стандарту каламутності. Робота з мікроорганізмами проводилась відповідно до нормативних документів. Результати оброблялись статистично.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті експерименту встановлено, що найбільш ефективним екстрагентом живильної основи із еритроцитарної маси крові людини, враховуючи показники ступеня розщепленості вихідної сировини, накопичення амінного азоту та за фізичними властивостями, виявився солянокислий гідроліз.

азоту визначали за уніфікованими методами, амінного азоту – формол-титриметричним методом Серенсена, триптофана та заліза за методом І. Йоффе.

Остаточну оцінку живильної повноцінності експериментального середовища давали після проведення бактеріологічних випробувань. В якості тест-об'єктів використовували еталонні штами мікроорганізмів, отримані із музею живих культур:

*Bacillus subtilis* ATCC – 6633, *Escherichia coli* ATCC – 25922, *Pseudomonas aeruginosa*

Невеликі штамоочки еритроцитарної маси відділяли від основного згустку (50 г від фракції 200 г), а потім перемелювали дуже ретельно у фарфоровій ступці. Одержаний матеріал відмивали продовж 96-и годин 0,2% розчином оцетової кислоти, змінюючи розчин в перший день по три рази, а у подальшому по одному разу, зливали верхню рідину, відмивали дистильованою водою і доводили до  $\text{pH} = 6,0$ . Отримані гідролізати доводили дистильованою водою до 500,0 мл і проводили гідроліз за допомогою розчину 12 н соляної кислоти. Суміш стерилізували в автоклаві впродовж 3-х годин при тиску 1,5 атм. Одержану суспензію фільтрували і розводили водою 1:1, освітлювали активованим вугіллям з розрахунку 20 г на літр, знову стерилізували в автоклаві 10 хвилин при  $t^{\circ}=100^{\circ}\text{C}$  та фільтрували через склотканину. Для виготовлення поживного середовища живильну основу розводили до необхідного значення амінного азоту, додавали відповідну кількість агару, доводили до  $\text{pH} = 7,0$  та стерилізували в автоклаві 10 хвилин при  $t^{\circ}=100^{\circ}\text{C}$  (табл. 1).

Таблиця 1

### Деякі фізико-хімічні характеристики отриманої основи у порівнянні із стандартними середовищами

Характеристика	Показник	
	Дослідне середовище	Стандартне середовище
Колір	Жовто-коричневий	Жовто-коричневий
Прозорість	Висока	Висока
Здатність до фільтрації	Фільтрується	Фільтрується
Азот загальний, мг %	379,0	350,0
Азот аміний, мг %	353,0	280,0
Fe <sup>2+</sup> , мкг/мл	4,3	4,1
Триптофан, мкг/мл	539,0	500,0

Як видно із наведених даних, одержані гідролізати характеризуються високим вмістом амінного азоту, не відрізняються від стандартних середовищ показники заліза та триптофану.

Для з'ясування адекватності значення

амінного азоту як показника якості живильного середовища було поставлено дослід по визначенню урожаю клітин тестових мікроорганізмів на середовищах з різним вмістом амінного азоту (табл. 2).

Таблиця 2

### Урожай клітин тестових мікроорганізмів при різному вмісті амінного азоту на дослідному та стандартному середовищах (тривалість культивування – 18 годин, посівна доза – $(10 \times 10^8)$ )

Вміст амінного азоту, мг %	Мікроорганізми, млрд / мл			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>

264	0,840	1,100	0,022	2,280
132	0,620	0,780	1,380	3,010
61	0,250	0,700	1,750	3,550
Стандартне середовище 120	0,630	0,750	1,300	3,000

Як свідчать наведені дані, активність росту мікроорганізмів не завжди корелює з кількістю амінного азоту в середовищі. Із досліджених тестових мікроорганізмів

*P. aeruginosa* і *E.coli* дають більший врожай при більш високих значеннях амінного азоту. Активність росту *S. aureus* та *B.subtilis* гальмується високим вмістом амінного азоту, у той час як при значеннях, рівних (61 та 132 ) мг%, активність росту практично однакова.

На виготовленні середовища для перевірки ростових властивостей проводиться висів культур в кількості 500, 103, 104, 105, 106

мікробних клітин у 0,1 мл фізіологічного розчину. Наявність росту при висіві 500 та 103 мікробних клітин є індикаторами задовільної ростової якості середовища для взятого мікроорганізму. При висіві 104, 105, 106 мікробних клітин ростові властивості середовища оцінюють як високі і в подальшому можуть бути використані для розробки селективних або діагностично-диференційних середовищ для культивування відповідного виду мікроорганізму та для отримання біологічно активних речовин бактеріального походження (табл. 3).

Таблиця 3

**Ростові якості середовища із еритроцитарної маси у відношенні до тест-штамів мікроорганізмів**

Тест-штами	Ростові якості									
	Основа із HCl – гідролізату					Основа із NaOH – гідролізату				
	Посівна доза клітин									
	500	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	500	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>Cillus subtilis</i> ATCC 6633	-	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	5 колоній
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	-	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup>	-	-	-	10 колоній	20 колоній
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	-	-	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup>	-	-	-	3 колонії	5 колоній
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	-	-	-	5 колоній	11 колоній
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	-	-	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	-	-	-	4 колонії	18 колоній

Примітка: підрахунок через 24 години культивування

Дані, наведені в таблиці 3, свідчать про задовільні ростові властивості розробленого середовища із еритроцитарної маси крові шляхом кислотного гідролізу, які не поступаються якостям стандартного МПА, на відміну від лужного гідролізату.

**ВИСНОВКИ**

1. Найбільш ефективним екстрагеном живильної основи із еритроцитарної маси крові людини, враховуючи показники ступеня розщепленості вихідної сировини, накопичення амінного азоту та за фізичними властивостями є солянокислий

гідроліз.  
2. Підтверджена задовільна ростова якість розробленого середовища із відходів виробництва служби крові, яка не поступається якостям стандартного МПА, та перспективність подальшого вивчення як джерела мікробіологічних поживних основ.

3. Культуральні, морфологічні та біохімічні властивості штамів мікроорганізмів при культивуванні на розроблених середовищах не відрізнялись при вирощуванні на стандартних середовищах.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Пат. 4828500/13 1776690 A1 C12 N 1/00 Способ приготовления питательной основы микробиологической среды из цельной крови животных. Шиловская Т.Е., Литвинец Е.Н. Заявл. 05.04.2001. Оpubл. 12.04.2003.  
2. Пат. 2002043586 Украина МКИ C12Q1/04, C12N1/20 Живильне середовище для культивування *Bordetella pertussis*. Щетініна В.М., Вєрезуб Л.Г., Ніколаєнко В.М., Колоколова О.Б. Заявл. 29.04.2002. Оpubл. 15.04.2003. Бюл. № 4.  
3. Патент № 2235785 Россия. Питательная среда для выделения бактерий рода *Yersinia*. Меджидов

- М.М., Мавраева Р. Н. Опубл. 2004.09.10.
4. Голшмид В.К., Илджиев А.К., Ландсман Н.М., и др. // Лаб. дело. - 2000. - № 10. - С. 68-70.
  5. Ахапкина И.Г., Блинова Л.П. // ЖМЭИ. - 2001. - № 6. - С. 94-104.
  6. Орлова О.Е., Ястребова Н.Е., Елкина С.И. // ЖМЭИ. - 2001. - № 3. - С. 111-117.
  7. Пиотрович В. А. Разработка питательных сред для культивирования клеток. Автореф. Канд. дис. К., 2002. -18 с.
  8. Щегініна В.М., Ніколаєнко В.М., Руденко С.С., и др. // Аналі Мечніковського інституту. - Харків. - 2003. - № 4-5. - С. 73-75.
  9. Меджидов М. М. Справочник по микробиологическим питательным средам. -М.:Медицина. - 2003. - 240 с.

## **ПОЛУЧЕНИЕ ПИТАТЕЛЬНОЙ ОСНОВЫ ИЗ ОТХОДОВ СЛУЖБЫ КРОВИ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ**

*V.N. Nikolayenko<sup>1</sup>, T.P. Osolodchenko<sup>1</sup>, S.I. Chuprinova<sup>1</sup>, L.G. Chtiker<sup>1</sup>, O.I. Kravchenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков

<sup>2</sup>Национальный технический университет «ХПИ», Харьков

### **РЕЗЮМЕ**

В работе показана возможность использования отходов крови для получения питательной основы для микробиологических питательных сред путём кислотного гидролиза. Дана оценка ростовых свойств полученных питательных сред на основе изучения процесса выращивания тестовых штаммов в сравнении со стандартными питательными средами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** питательная основа, конструирование, эритроцитарная масса, кислотный гидролиз, культивирование

## **DEVELOPMENT OF NUTRITIOUS BASIS OF WASTE OF BLOOD FOR CULTIVATION OF MICROORGANISMS**

*V.N. Nikolayenko<sup>1</sup>, T.P. Osolodchenko<sup>1</sup>, S.I. Chuprinova<sup>1</sup>, L.G. Chtiker<sup>1</sup>, O.I. Kravchenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkiv

<sup>2</sup>National Technical University of Ukraine, Kharkiv

### **SUMMARY**

In work the opportunity of use of waste of blood for reception of a nutritious basis for microbiological nutrient mediums by acid hydrolysis is shown. The estimation properties of the received nutrient mediums on the basis of studying process of cultivation test-microorganisms in comparison with standard nutrient mediums is given.

**KEY WORDS:** nutritious basis, development, erythrocytes of blood, acid hydrolysis, cultivation microorganisms

УДК: 617-001(075.8)

## **ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ЗАГАЛЬНОМУ ТА ЛОКАЛЬНОМУ ХОЛОДОВОМУ УШКОДЖЕННІ**

*Г.А. Олійник*

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

### **РЕЗЮМЕ**

При вивченні танатологічних даних померлих від загального та локального холодового ушкодження виявлені значні зміни внутрішніх органів, які характеризуються гострим розладом кровообігу на мікроциркуляторному рівні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** патоморфологічні зміни, холодове ушкодження

Проблема загального враження низькими температурами та локальні холодові ушкодження привертає увагу комбустіологів, хірургів, травматологів, сімейних лікарів [7,

10, 11].

Соціальна значимість холодкових ушкоджень, як в мирний час, так і при екстремальних умовах (стихійні ситуації, воєнні дії, т.і)

зумовлена тим, що більшу кількість постраждалих становлять люди працездатного віку [3].

Интерес до проблеми холодкових ушкоджень обумовлений декількома факторами:

- зростанням кількості постраждалих в останні роки, що може бути пов'язано з глибокими змінами клімату на планеті;

- великою кількістю незадовільних результатів лікування;

- значним розбігом методологічних підходів в організації допомоги постраждалим в різних закладах країни та світу як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах.

Якщо причини виникнення холодкових ушкоджень можна вважати вивченими, то питання патогенезу формування патології внутрішніх органів у постраждалих, а також причини некрозоутворювання при глибоких відмороженнях потребують подальших досліджень [1, 2, 5, 12].

Мета дослідження. На основі аналізу та натовологічних даних дослідити патоморфологічні зміни внутрішніх органів померлих від загальної та локальної холодової травми.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено вивчення даних стану внутрішніх органів у померлих, які знаходились на лікуванні в міській лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги м. Харкова за період 2005-2006 рік. Дослідження проведені на базі філії відділу обласної су-

дово-медичної експертизи.

Всього досліджено результатів розтину 56 загиблих. Серед них – 46 чоловіків, та 10 жінок, віком від 18 до 77 років. Середній вік померлих становив 52,1 років (табл. 1).

Виразність змін внутрішніх органів та місцевих порушень, які виникають у відповідь на дію подразливих факторів (холоду) при загальному та локальному холодковому ушкодженні, залежить від його сили (температури), та терміну дії [4, 6, 9].

У більшості випадків з'ясувати температурний фактор, при якому постраждалий отримав холодкову травму, можливо, але час знаходження хворого при тій чи іншій температурі до моменту госпіталізації не уявляється можливим. Це пов'язано з тим, що більшість потерпілих при госпіталізації знаходяться в край важкому стані та продуктивному контакту не доступні (сопор, кома, агонія, відсутність свідомості). Цей контингент постраждалих був транспортований машинами швидкої допомоги з вулиці, під'їзду, з кучугур снігу і при госпіталізації не були здатні контактувати, смерть хворих наступала в період від декількох хвилин до однієї доби з моменту госпіталізації. Тільки у постраждалих, смерть яких наступала в період до 7 діб та пізніше, можливо було з'ясувати обставини одержання ушкодження та термін дії холодового фактору. У залежності від терміну настання смерті всі померлі були розділені на 5 груп (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл постраждалих за віком

Вік	До 19 років	20-29 років	30-39 років	40-49 років	50-59 років	60-69 років	Після 70 років
Кільк.	1(1,8%)	-	11(19,6%)	14(25%)	19(33,9%)	9(16,1%)	2(3,6%)

Таблиця 2

Розподіл померлих в залежності від терміну настання смерті

Термін смерті	До однієї доби	До 7 діб	До 14 діб	До 30 діб	Більше 30 діб
Кількість	24(42,8%)	17(30,3%)	8(14,3%)	3(5,4%)	4(7,1%)

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічні та гістологічні параметри, в більшості випадків, відображують функціональний стан клітин та органів. Посилення функціонального навантаження (дія холоду) супроводжується збільшенням об'єму тканин (органів), або складових її клітин [8].

При вивченні морфологічного стану внутрішніх органів постраждалих від загальної та локальної холодової травми (мозок, серце, легені, печінка, нирки, наднирники, щитоподібна залоза, шлунок) ми звертали увагу на розміри, колір, набряк, консистенцію досліджуваних об'єктів. А також на стан слизових оболонок. Данні морфологічного стану внутрішніх органів наведено в табл. 3, 4.

Гістологічне дослідження проведено у

47% постраждалих всіх 5 груп і характеризується венозним повнокрів'ям внутрішніх органів; стазом та сладжами еритроцитів в судинах мікроциркуляторного русла, гострим розладом кровообігу, дисциркуляторними порушеннями в головному мозку, венозним повнокрів'ям легень, печінки, нирок, міокарду, гіпертрофічними змінами міокардіоцитів. В слизових оболонках шлунку поверхові чашечкоподібні крововиливи з гемолізованих еритроцитів.

Причинами смерті в перших двох групах постраждалих явилось загальне переохолодження з відмороженням фрагментів кінцівок з гострим розладом серцево-легеневої діяльності. Для постраждалих 3,4,5 груп причинами смерті явилось загальне переохолодження з відмороженням фрагментів кінцівок

на тлі поліорганної недостатності.

Таким чином, підсумовуючи результати отриманих даних слід відзначити, що при загальному та локальному холодovому ушкодженні морфологічними ознаками смерті, які найбільш частіше зустрічаються при патологічному дослідженні є: 1) Переповнення кровю зі зворотками фібрину порожнини серця, а також аорти та артерій; 2) Дифузне або „вогнищеве” почервоніння в легенях при різкому їх перекирвленню; 3) Виявлення

на слизовій оболонці шлунку краплинних та грончатих крововиливів червоно-коричневого кольору; 4) Наявність на слизовій оболонці лоханок (мисочок) та сечоводів пильовидних та краплинних крововиливів темно-червоного кольору.

Доволі частими, можна сказати постійними супутниками холодової смерті є: соковитість та повнокривія м'яких тканин мозку; набряк м'якої мозкової оболонки; набряк та повнокривія печінки.

Таблиця 3

**Морфологічні зміни внутрішніх органів**

Терміни смерті	Основні морфологічні зміни внутрішніх органів			
	Мозок	Серце	Легені	Печінка
До 1 доби	В синусах рідка кров. М'яка мозкова оболонка тонка, мутна, повнокровна. Тканина мозку-повнокровна, набрякла.	На поверхні серця краплинні крововиливи. Тканина серця темно-червоного кольору. В порожнинах серця та судинах рідка кров зі згортками. Венерні судини зяють.	Огрядні. Тканина сіро-червоного кольору. Повнокровні. Виділення коричневого кольору.	Консистенція пружна. Жовто-коричневого кольору.
% знахідки	(24) 100%	(21) 87,5%	(18) 75%	(20) 83,3%
До 7 дб	В синусах рідка кров. М'яка оболонка набрякла. Судини тонкостінні. Тканина мозку набрякла.	В порожнинах серця та судинах рідка кров зі згортками. Венерні судини зяють. М'яза червоно-коричнева.	Тістуваті, з длянками ущільнення. Сіро-червоні на розтині. Повнокровні. Виділяється кровянисто-гнійна піна.	Огрядна. Жовто-коричневого кольору. Повнокровна.
% знахідки	(14) 82,5%	(14) 82,5%	(16) 94,1%	(13) 74,5%
До 14 дб	В синусах рідка кров. Мозкові оболонки набряклі. Тканина мозку-набрякла, повнокровна.	М'яза червоно-коричнева, плюскала. В порожнинах серця рідка кров зі змішаними згортками.	Легені огрядні. Тканина сіро-червоного кольору, повнокровна. Виділяється пінисто-гнійна рідина.	Консистенція пружна, тканина темно-коричневого кольору. Повнокровна.
% знахідки	(6) 75%	(7) 85,7%	(5) 62,5%	(5) 62,5%
До 30 дб	В синусах рідка кров. М'яка мозкова оболонка набрякла. Судини повнокровні. Тканина головного мозку набрякла, повнокровна.	М'яза серця червоно-коричневого кольору. В порожнинах рідка кров зі згортками. Венерні судини зяють.	Тістуваті. Тканина рожево-червоного кольору. Виділяється пінисто-гнійна рідина.	Огрядна. Тканина червоно-коричневого кольору, з малюнком „мускату”.
% знахідки	(2) 66,7%	(2) 66,7%	(3) 100%	(2) 66,7%
Більше 30 дб	М'яка мозкова оболонка набрякла. Судини онкостінні. Тканина головного мозку набрякла.	М'яза серця червоно-коричнева. В порожнинах рідка кров зі згортками. Венерні судини зяють.	Тканина тістувата, темно-червоного кольору.	Тканина огрядна, червоно-коричневого кольору.
% знахідки	(4) 100%	(2) 50%	(2) 50%	(3) 75%

Таблиця 4

**Морфологічні зміни внутрішніх органів**

Терміни смерті	Основні морфологічні зміни внутрішніх органів			
	Нирки	Наднирники	Шлунок	Щитоподібна залоза
До 1 доби	Тканина синяво-червона, повнокровна. На слизовій лоханок (мисочок) та сечоводів пильовидні краплинні крововиливи, темно-червоного кольору.	Ластовинні, шаруваті.	Слизова сірого кольору. На вершинах складок краплинні та грончаті крововиливи, бурого кольору.	Блідо-вишневого кольору. Зерниста.
% знахідки	(22) 91,7%	(24) 100%	(24) 100%	(24) 100%
До 7 дб	Синяво-червоного кольору, повнокровна. На слизових оболонках лоханок (мисочок) та сечоводів пильовидні крововиливи, темно-червоного кольору.	Ластовинні, шаруваті.	Слизова сіро-рожева. На вершинах складок мілко краплинні темно-коричневі крововиливи.	Блідо-вишневого кольору. Зерниста.
% знахідки	(8) 47,1%	(17) 100%	(14) 82,3%	(17) 100%
До 14 дб	Синяво-червоного кольору. На слизових оболонках лоханок (мисочок)	Ластовинні, шаруваті.	Слизова сірого кольору. На вершинах складок	Блідо-вишневого

	та сечоводів краплинні крововиливи.		темно-червоні крововиливи.	кольору, зерниста.
% знахідки	(3) 37,5%	(8) 100%	(3) 37,5%	(8) 100%
До 30 діб	Тканина синяво-червоного кольору. На слизових оболонках лоханок (мисочок) та сечоводів краплинні крововиливи.	Ластовинні, шаруваті.	Слизова оболонка сірого кольору. На вершинах складок краплинні крововиливи.	Біло-вишневого кольору, зерниста.
% знахідки	(1) 33,4%	(3) 100%	(1) 33,4%	(3) 100%
Більше 30 діб	Тканина синяво-червоного кольору. Повнокровна. На слизових лоханок (мисочок) та сечоводів пиловидні та краплинні крововиливи.	Ластовинні, шаруваті.	Слизова оболонка сірого кольору. Виражена убористість. На вершинах складок пиловидні та грончаті буроваті крововиливи.	Біло-вишневого кольору, зерниста.
% знахідки	(2) 50%	(4) 100%	(2) 50%	(4) 100%

Морфо-гістологічні дані при загальній та локальній холодовій травмі характеризуються гострим розладом кровообігу на мікроциркуляторному рівні на тлі перекровлення та набряку внутрішніх органів, краплинними крововиливами в слизові оболонки

шлунку, лоханок (мисочок) та сечоводів нирок. Перелічувані порушення мають місце як при смерті з терміном від декількох хвилин до однієї доби, так і при смерті, яка констатована в період від 30 діб та пізніше.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бердиев Н.Б., Парамонов Б.А. // Здоровоохранение Таджикистана. - 1987.- № 4. - С. 99-100.
2. Воинов А.И. // Клиническая хирургия. - 1989.-№12.- С. 41-43.
3. Григорьева Т.Г. // Международный медицинский журнал. -2001. - Т. 7. - № 2. - С. 42-47.
4. Десятков В.П. // Смерть от переохлаждения. - 1977.
5. Завадовская В.Д. // Хирургия. - 1981. - № 5. - С. 69-71.
6. Кулешова Л.Г. // Физиологический журнал. - 2005. - Т.51. - № 3. - С.73-77.
7. Липатов К.В. // Хирургия. - № 12. - С. 59-63.
8. Осьминкин В.А. // Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора мед. наук. - Москва. - 1996.
9. Падеров Ю.М., Алябьев Ф.В., Шамарин Ю.А. // Судебно-медицинская экспертиза. Медицина. - 2002. - Т. 45. - № 4. - С. 3-4.
10. Попов С.В., Кузнецов В.А. // Комбустиология. - 2005. - С. 1-6.
11. Сатыбалдыев В.М. // Вестник хирургии. - 2003. - № 1. - С. 46-48.
12. Сизоненко В.А. // Третья научная конференция по проблеме «Холодовая травма». - Санкт-Петербург. - 2002. - С. 138-139.

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ОБЩЕМ И ЛОКАЛЬНОМ ХОЛОДОВОМ ПОРАЖЕНИИ

*Г.А. Олейник*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

## РЕЗЮМЕ

При изучении танатологических данных умерших от общей и местной холодовой травмы обнаружены значительные изменения со стороны внутренних органов, которые характеризуются острым расстройством кровообращения на микроциркуляторном уровне.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** патоморфологические изменения, холодовое повреждение

## PATHOMORPHOLOGICAL CHANGE OF THE INTERNAL ORGANS AFTER THE GENERAL AND LOCAL COLD INJURIES

*G.A. Oleinik*

Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

## SUMMARY

There were detected a lot of morphological changes of internal organs in patients after the general and local cold injuries.

**KEY WORDS:** патоморфологические изменения, cold injuries

УДК: 616.314

## РОТАЦИЯ ВЕРХНИХ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ

*А.Т. Папазян*

Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, Армения

### РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования является изучение распространенности ротации верхних первых моляров, ее влияние на возникновение и развитие зубочелюстной аномалии. Были проведены исследования 170 пар гипсовых моделей верхней и нижней челюстей ортодонтических пациентов в возрасте от 8 до 22 лет с различными аномалиями положения отдельных зубов, зубных дуг, прикуса. С целью изучения позиции первых моляров были просканированы гипсовые модели и получены их графические цифровые изображения в двухмерной плоскости. Исследования выявили, что из 340 верхних первых моляров 31 имели правильную ориентацию.

Анализ проведенных исследований указывает, что мезиальная ротация верхних первых моляров имеет место среди ортодонтических пациентов с различными формами зубочелюстных аномалий в 91% случаев. Исходя из этого, на наш взгляд, необходимо ввести в конструкцию ортодонтического аппарата специальные элементы, роль которых заключается в деротации моляров.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** зубочелюстные аномалии, ротация, моляры

Аномалии зубочелюстной системы по данным многочисленных исследований встречаются в 25-80% случаев [9]. В настоящее время достигнуты значительные успехи в совершенствовании методов лечения и реабилитации пациентов с выраженными аномалиями окклюзии. Повышен культурный уровень населения. Обращаемость пациентов с зубочелюстными аномалиями к ортодонту не снижена, к тому же значительно чаще стали приходить на прием подростки и взрослые [8]. На наш взгляд, этому способствует внедрение новейшей несъемной и съемной ортодонтической аппаратуры для быстрого и эффективного устранения зубочелюстных аномалий.

В доступной нам отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные сведения о трехмерной ориентации моляров. Если проблема сдвига первых моляров в сагиттальной плоскости освещена более или менее достаточно, то вопрос ротации последних остается, на наш взгляд, малоизученным.

Целью данного исследования является изучение распространенности ротации верхних первых моляров, ее влияние на возникновение и развитие зубочелюстной аномалии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проведены исследования 170 пар гипсовых моделей верхней и нижней челюстей ортодонтических пациентов в возрасте от 8 до 22 лет с различными аномалиями положения отдельных зубов, зубных дуг, прикуса. Больных мужского пола было 69, женского – 101. Для ортодонтического лечения использовали несъемные ортодонтические аппараты (брекет-система) – технику прямой

дуги.

Методами исследования ортодонтических пациентов явились общепринятые клинические, а также специальные методы, принятые в ортодонтии, такие как биометрия (исследование диагностических моделей челюстей), рентгенологический метод исследования, цефалометрия, фотометрия. Биометрическое исследование включало изучение сагиттальных, трансверзальных, вертикальных и поперечных размеров зубных дуг по Тонну, Коргхаузу, Понну, Герлаху, Нансе, Болтону, Fuss [1, 2, 3, 6, 7, 11]. Для цефалометрического анализа телерентгенограмм применялась методика Шварца, Риккетса. В методы исследования входили функциональные пробы зубочелюстной системы, такие как пробы Эшлера-Биттнера, Ильиной-Маркосян.

С целью изучения позиции первых моляров были просканированы гипсовые модели и получены их графические цифровые изображения в двухмерной плоскости.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация сагиттальных аномалий окклюзии доктора Энгля основана, как известно, на представлении соотношения первых моляров верхней и нижней челюстей. Их правильное взаиморасположение в сагиттальной плоскости освещается в первом пункте "Шести ключей идеальной окклюзии" доктора Эндрюса (1972 г.). Одна из концепций лечения зубочелюстных аномалий техникой прямой дуги состоит в правильной ротации первых моляров: мезиальный щечный бугор верхнего первого моляра должен быть несколько вестибулярнее, чем дистальный щечный бугор. С этой целью на современных ортодонтических кольцах для верхних первых моляров щечные трубки

прикреплены под некоторым дистально открытым углом к вестибулярной стенке кольца (рис. 1).

Доктор R.M. Ricketts в своих исследованиях указывает, что в норме линия, проведенная через дистальный щечный и мезиальный небный бугры верхнего первого моляра, должна пересекаться с зубной дугой на противоположной стороне в области клыка или первого премоляра [10] (рис.2).

На полученных нами графических изоб-

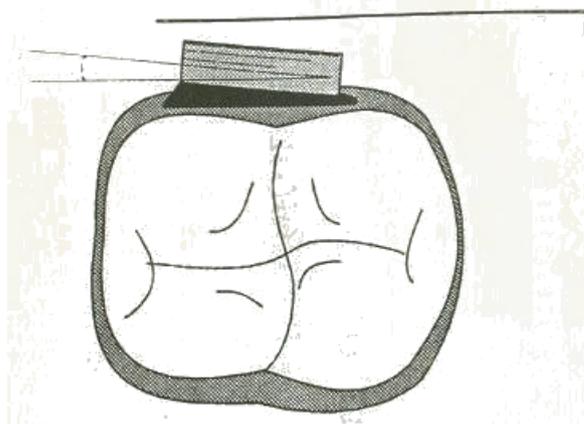


Рис. 1. Расположение щечной трубки под углом в букколигвальном направлении

ражениях гипсовых моделей челюстей были проведены следующие линии: средняя линия по срединному небному шву, реальная линия ротации моляров, соединяющая дистальный щечный и мезиальный небный бугры, и линия соединения вышеописанных бугров в норме. Данные оси позволяют визуальнo диагностировать, а при необходимости, вычислить степень аномальной ротации.

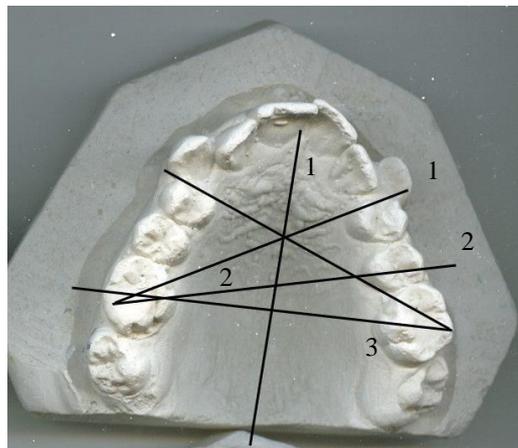


Рис. 2. Ротация верхних моляров. 1. Ротация в норме. 2. Аномальная ротация. 3. Срединный небный шов.

Проведенные нами исследования 170 пар гипсовых моделей челюстей ортодонтических пациентов выявили, что из 340 верхних первых моляров только 31 имели правильную ориентацию, то есть линия, соединяющая дистальный щечный и мезиальный небный бугры пересекалась с зубной дугой на противоположной стороне в области клыка или первого премоляра. В 91% случаев была выявлена ротация моляров различной степени, причем во всех случаях моляры ротированы мезиально: мезиальный щечный бугор находится ближе к нёбу от дистального щечного бугра. Проблема ротированных моляров усугубляется тем фактом, что повернутый первый моляр занимает больше места в зубном ряду, определяя мезиальное прорезывание и сдвиг постоянных премоляров и клыков [4]. Очевидно, что чем более ромбовидную форму имеют ротированные моляры, тем больше они влияют на положение

премоляров и клыков в верхнем зубном ряду.

Таким образом, анализ проведенных исследований указывает, что мезиальная ротация верхних первых моляров имеет место среди ортодонтических пациентов с различными формами зубочелюстных аномалий в 91% случаев. Исходя из этого, на наш взгляд, необходимо ввести в конструкцию ортодонтического аппарата специальные элементы, роль которых заключается в деротации моляров. Мы успешно достигали деротации моляров, применяя губной бампер, "High force labial wire" [3, 5], лицевую дугу, Quad helix. Исправление положения ротированных моляров приводит к созданию необходимого добавочного пространства в зубном ряду от 1 мм до 3 мм на каждой стороне. Анализу последних данных будут посвящены наши будущие научные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bolton W.A. // Am J Orthod. - 1962. - Vol. 48. - P. 504.
2. Hunter S. // Dent Clin North Am. - 1978. - P. 563-578.
3. Proffit W.R. Contemporary Orthodontics//St.Louis-Toronto-London:C.V.Mosby Comp. - 1986. - 579 p.
4. Russell K. Distalising upper first permanent molars // Evid Based Dent. - 2004. - Vol. 5(3). - P. 77.
5. Teng M, Sun F. // Shanghai Kou Qiang Yi Xue. - 2005 Aug. - Vol. 14(4). - P. 348-351.
6. Zhang X.Y, Zhang J, Jia Y.L. // Beijing Da Xue Xue Bao. - 2004 Aug 18. - Vol. 36(4). - P. 426-430.
7. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика, виды зубочелюстных аномалий. -М. - 999.
8. Персин Л.С. Ортодонтия. Лечение зубочелюстных аномалий. -М. - 1999.
9. Санжицыренова Т.И., Аникиенко А.А. // Ортодент-Инфо. - 1999. - № 3. - С. 25.
10. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. -М.:Медицина. - 2006.

11. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии. -М.:Медицина. - 1999.

## **РОТАЦІЯ ВЕРХНІХ ПЕРШИХ МОЛЯРІВ**

*А.Т. Папазян*

*Єреванський державний медичний університет імені М. Гераці, Вірменія*

---

### **РЕЗІЮМЕ**

Метою даного дослідження є вивчення поширеності ротації верхніх перших молярів, її вплив на виникнення і розвиток зубощелепної аномалії. Були проведені дослідження 170 пар гіпсових моделей верхньої і нижньої щелеп ортодонтичних пацієнтів віком від 8 до 22 років з різними аномаліями положення окремих зубів, зубних дуг, прикусу. З метою вивчення позиції перших молярів були проскановані гіпсові моделі і отримані їх графічні цифрові зображення в двомірній площині. Дослідження виявили, що з 340 верхніх перших молярів 31 мав правильну орієнтацію.

Аналіз проведених досліджень указує, що мезіальна ротація верхніх перших молярів має місце серед ортодонтичних пацієнтів з різними формами зубощелепних аномалій у 91% випадків. Виходячи з цього, на наш погляд, необхідно ввести в конструкцію ортодонтичного апарата спеціальні елементи, роль яких полягає в деротації молярів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** зубощелепні аномалії, ротація, моляри

## **ROTATION OF THE FIRST UPPER MOLARS**

*A.T. Papazyan*

*Yerevan State Medical University, Armenia*

---

### **SUMMARY**

The aim of the research is studying of morbidity of relation of the first upper molars, its influence on appearance and development of maxillo dental anomalies. There were held researches among 170 pairs of upper and lower dental arch's casts in orthodontic patients aged from 8 to 22 with different anomalies of teeth position, dental arches, occlusion. With the aim of studying of the first molars position there were scanned casts and their graphical digital pictures in two-level flat were got. The investigations showed that from the 340 upper first molars 31 had a correct orientation. So, the analysis of the held investigations point out the fact, that first upper molars mesial rotation is spread among orthodontic patients with different types of maxillo dental anomalies in 91% cases. Taking it into account, in our opinion, it is important to include the special elements in orthodontic appliance's construction which role consists in the derotation of molars.

**KEY WORDS:** maxillo dental anomalies, rotation, molars

УДК: 615.371:578.832.1

## **ПОТЕНЦІЙОВАНИЙ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ВПЛИВ ЧАСТКОВО АЦИЛЬОВАНОГО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

*О.А. Романова, А.В. Мартинов, Н.І. Ізумнова, Т.А. Сидоренко, В.І. Чернявський,*

*М.В. Смілянська, С.Д. Перемот*

*Інститут мікробіології та імунології імені І.І.Мечникова АМН України, Харків*

---

### **РЕЗІЮМЕ**

Проведені дослідження імуномодулюючої здатності нової форми ІЛ-2, отриманої шляхом часткового ацилювання, продемонстрували, що в експериментах *in vivo* та *in vitro* препарат суттєво потенціює спонтанну бласттрансформуючу активність лімфоцитів. Більш виражений ефект посилення мітотичної активності клітин було відмічено за введення ацІЛ-2 в культуру *in vitro*.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бласттрансформація, лімфоцит, імуностимуляція, інтерлейкін-2

Незважаючи на вагомий досягнення фармакології у галузі боротьби з патогенами, вакцинація залишається основним способом захисту організму від мікробної інфекції. Проте, на результат вакцинації справляє вплив не

тільки застосований препарат, але і стан макроорганізму. Широко розповсюджена дисфункція імунної системи, наслідком якої стають часті респіраторні інфекції, дисбактеріози, алергічні реакції, створює фон до

зниження реальної ефективності щеплення. В той же час існують препарати, здатні посилювати імунну відповідь, корегуючи кількісні та функціональні зміни імункомпетентних клітин. Одним з таких сучасних імуноректорів є ронколейкін – рекомбінантна форма ІЛ-2 людини [1]. Дія ІЛ-2 на В-лімфоцити проявляється у стимуляції їх проліферації та диференціювання у плазматичні клітини. Окрім цього, цитокін виступає як фактор проліферації Т-клітин і визначає Т-клітинну імунну відповідь [2].

В лабораторії імунореабілітології ІМІ ім. І. І. Мечникова АМН України шляхом часткового ацилювання було отримано нову форму ІЛ-2, що, як припускається, має потенційно вищі імуномодельючі властивості порівняно з ронколейкіном.

Метою даної роботи було дослідження ізольованого (без вакцини) впливу частково ацильованого ІЛ-2 (ацІЛ-2) на реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) – показника загальної імунореактивності організму.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи Інституту «Ацильовані похідні білків та полісахаридів антигену синьогнійної палички, розробка на їх основі вакцини» (№ держреєстрації 0106U003265).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Частково ацильований ІЛ-2 було синтезовано за методикою, наведеною у [3].

Вплив препарату на РБТЛ було досліджено на мишах BALBc *in vivo* та *in vitro*.

В першій серії експериментів ац-ІЛ-2 вводили тваринам в/м в дозі 285 МО на мишу. На 3-ю добу тварин морталізували декапітацією під ефірним наркозом, готували в стерильних умовах суспензію клітин селезінки для дослідження спонтанної РБТЛ. Для цього орган гомогенізували, фільтрували скрізь капроновий фільтр, отриману суміш клітин тричі відмивали центрифугуванням у поживному середовищі Ігла з глютаміном, антибіотиками, 5% ембріональної телячої сироватки і буферним розчином НЕРЕС (5 ммоль/л) при 1500 об/хв протягом 10 хв. Отриману суспензію розводили поживним середовищем Ігла з глютаміном таким чином, щоб  $5 \times 10^6$  клітин містилось в 1 мл середовища і розливали по 1 мл на флакон для культивування, далі додавали ембріональну телячу сироватку (Serva) (10%), НЕРЕС (Serva) (10 ммоль/л), пеніцилін (100 Од/мл) та стрептоміцин (100 мкг/мл). В дослідях з

бласттрансформації флакони з культурами клітин інкубували у вологій камері, в атмосфері, збагаченій  $\text{CO}_2$ , протягом 72 годин. Після закінчення інкубації вміст проб відмивали центрифугуванням при 1500 об/хв – 10 хв, з отриманого осаду готували препарати – мазки для морфологічного дослідження, фіксували етиловим спиртом та фарбували за Романовським-Гімза. У препаратах враховували відсоток лімфобластів по відношенню до загальної кількості лімфоїдних клітин, підраховуючи не менше 250 лімфоїдних клітин на препарат.

В другій серії експериментів ац ІЛ-2 вводили безпосередньо в культуру клітин під час постановки РБТЛ, у кількості 200 МО/мл.

Паралельними групами проб у першій серії експериментів були: культура клітин мишей, що отримали ронколейкін, та культура спленоцитів інтактних тварин; у другій серії – культура, до якої вводився ронколейкін та культура спленоцитів інтактних мишей.

Кожна група проб у першій чи другій серії експериментів складалась з 3-5 аналогічних зразків культуральних суспензій, кожна серія експериментів нараховувала 4 повтори. Для статистичного аналізу результатів використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення (М) і його стандартного відхилення ( $\pm m$ ). Оцінку достовірності різниці між порівнюваними показниками здійснювали за допомогою критерію Ст'юдента. Відмінність між порівнюваними величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Введення ацІЛ-2 *in vivo* викликало посилення проліферативної активності лімфоцитів в 1,7 рази у порівнянні з клітинами інтактних тварин (табл.). При цьому достовірне підвищення (на 27%) спонтанної бласттрансформуючої здатності у тварин, що отримали препарат, спостерігалось також і у порівнянні з групою мишей, яким було зроблено ін'єкцію ронколейкіну.

В серії експериментів з додаванням ацІЛ-2 безпосередньо до культури клітин селезінки було отримано більш показові результати (табл.). Так, при короткочасному культивуванні спленоцитів з ацІЛ-2 спонтанна проліферативна активність лімфоцитів виростала у 3,2 рази і значно (в 1,4 рази) превалювала над бласттрансформуючою здатністю клітин, культивованих в присутності ронколейкіну.

Таблиця

**Проліферативна активність лімфоцитів селезінки мишей за уведення ацІЛ-2 *in vivo* та *in vitro* (М $\pm$ m)**

Умови експерименту	Інтактні клітини (%)	Після введення ронколейкіну (%)	Після введення ацІЛ-2 (%)
In vivo	17,0±1,0	23,5±2,1	30,3±1,9***
In vitro	16,5±0,9	36,0±2,7	52,3±3,7***

\* - достовірність відмінностей показників проб з введенням ац ІЛ-2 від показників проб інтактних клітин;

\*\* - достовірність відмінностей показників проб з введенням ацІЛ-2 від показників проб з введенням ронколейкіну.

Зі вступом лімфоцитів у мітотичний цикл у більшості з них посилюється секреторна активність. При цьому Т-клітини продукують різноманітні лімфокіни, в тому числі ІЛ-2, а В-лімфоцити – імуноглобуліни.

1-2 години після контакту зі стимулятором мітогенезу, а через 24 години клітина вступає в мітоз. Саме цим, очевидно, пояснюються більш виражені результати дії ацІЛ-2 на рівень проліферації лімфоцитів за безпосереднього введення препарату в культуральне середовище. При умовах, коли ацІЛ-2 надходить до організму *in vivo* (1 серія експерименту), вірогідно, спрацьовує ефект відстрочення дії цитокіну, і стимуляція мітогенезу дещо згасає протягом 5,5 діб, що передують детекції результатів РБТЛ.

Проте, як перша, так і друга серії проведених експериментів свідчать про більш високу здатність до стимуляції проліферативної активності імунних клітин препарату ІЛ-2, отриманого шляхом часткового ацилю-

вання у порівнянні з ронколейкіном. В культурі *in vitro* на ранніх стадіях активації лімфоцитів посилення процесів ацетилювання ядерних гістонів, що у кінцевому підсумку приводить до синтезу РНК, білка та утворення бластів, починається вже через

вання у порівнянні з ронколейкіном.

## ВИСНОВКИ

1. Частково ацильований ІЛ-2 достовірно посилює проліферативну активність лімфоцитів порівняно з ронколейкіном.
2. Вплив ацІЛ-2 на здатність лімфоцитів до бласттрансформації є більш вираженим при застосуванні препарату в умовах *in vitro* порівняно з попереднім введенням його інтактним тваринам.

Перспективним для подальшого вивчення імуномодуляторних можливостей створеного препарату з метою застосування його за вакцинації, на нашу думку, є дослідження його впливу на антитілогенез.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Попов Н.Н., Савченко В.Н., Моджекву Ч.Ч., Куринная Е.Г. Виды и средства иммунотерапии. - Харьков: Гриф. - 2002. - С. 59.
2. Попов Н.Н., Лавров В.Ф., Солошенко Э.Н. Клиническая иммунология и алергология. -М.: Реинфор. - 2004. - С. 56-81.
3. Martynov A.V., Smelyanskaya M.V. // J. of Interf. & Cytokine res. - 2005.- Vol. 25. - № 7. - P. 414-417.

## ПОТЕНЦИРОВАННОЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЧАСТИЧНО АЦИЛИРОВАННОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Е.А. Романова, А.В. Мартынов, Н.И. Изумнова, Т.А. Сидоренко, В.И. Чернявский, М.В. Смелянская, С.Д. Перемот*

Институт микробиологии и иммунологии имени И.И.Мечникова АМН Украины, Харьков

## РЕЗЮМЕ

Проведенные исследования иммуномодулирующей способности новой формы ИЛ-2, полученной путем частичного ацилирования, показали, что в экспериментах *in vivo* и *in vitro* препарат существенно потенцирует спонтанную бласттрансформирующую активность лимфоцитов. Более выраженный эффект повышения митотической активности клеток отмечался при введении ацІЛ-2 в культуру *in vitro*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бласттрансформация, лимфоцит, иммуностимуляция, интерлейкин-2

## POTENTIAL IMMUNOMODULATION ACTION OF PARTIAL ACYLATED INTERLEUKIN-2 IN EXPERIMENTS

*E.A. Romanova, A.V. Martyno, N.I. Igumnova, T.A. Sidorenko, V.I. Chernyavsky, M.V. Smelyanskaya, S.D. Peremot*

Mechnicov Institute of microbiology and immunology of AMSU, Kharkov

## SUMMARY

In the article were presented results about studied of immunopotential activity of new IL-2 – acylated derivatives. It was show, that preparation much increased spontaneous blasttransformation of lymphocytes in mice as in vitro and in vivo. Added of acIL-2 to lymphocete's cells culture resulted to more increasing of mitotic activity of lymphocytes than in control with native Roncoleukin.

**KEY WORDS:** blasttransformation, lymphocytes, immunostimulation, interleukin-2

УДК: 613.615.616:547

## ВЛИЯНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Е.В. Сиренко*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

## РЕЗЮМЕ

Установлена способность органической смеси на основе ПЭГ нарушать минеральный и белковый обмена в организме белых крыс. Динамика фонда микроэлементов подтверждала уменьшение их содержания в тканях и ускоренное выведение из организма. Нарушения белкового обмена характеризовались преобладанием катаболических процессов над анаболическими.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** полиэтиленгликоли, микроэлементы, плазменные аминокислоты

Настоящий период времени характеризуется интенсивным использованием в быту и промышленности огромного количества синтетических органических веществ, в том числе, полученных на основе полиэтиленгликолей (ПЭГ), действие которых на организм зачастую оказывается недостаточно изученным или же неизвестным. В то же время, включение в метаболические процессы ксенобиотиков или продуктов их биологической деструкции может приводить к нарушению процессов синтеза и распада биоорганических веществ, что в свою очередь, нарушает гомеостатическое равновесие в организме - сложной саморегулирующейся системе. В этой связи, исследование нарушений аминокислотного и минерального обменов в присутствии органических смесей на основе ПЭГ является актуальным. Роль макро- и микроэлементов в процессах жизнедеятельности обусловлена их входением в биохимические структуры витаминов, ферментов, гормонов, клеточных мембран [1, 4], а изменение стабильного их содержания в организме способно привести к глубоким физиологическим нарушениям [2, 3]. В рамках НИР «Наукове обгрунтування біохімічної моделі структурно-метаболических зрушень в організмі внаслідок впливу екологічних чинників як прогностичної основи донозологіч-

них станів» (№ 0199U001767) исследовали влияние ПЭГ на гомеостаз теплокровных животных в условиях подострого эксперимента.

Целью работы было определение содержания плазменных аминокислот, макро- и микроэлементов в тканях и органах белых крыс, подвергавшихся воздействию сложной органической смеси на основе ПЭГ (гидравлическая жидкость с регламентированными физико-химическими свойствами).

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследования проведены на 75 крысах популяции Вистар весом 180±10 г, обоих полов. Контролем служила группа интактных животных. В условиях подострого эксперимента крысам при помощи металлического зонда вводили внутривентрикулярно 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> гидравлической жидкости для северного исполнения (ГДР) в чистом виде, что составило 1,17 и 0,117 г/кг соответственно. Основным компонентом ГДР являлся ПЭГ марки Л-502-2-100. По окончании опыта, на 40-е сутки, животных декапитировали под гексеналовым наркозом, извлекали сердце, печень, почки, надпочечники, головной мозг, селезенку, семенники, в которых определяли содержание Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>. Количество микроэлементов

в сыворотке крови исследовали, забирая кровь животных при декапитации. Органы и ткани подвергали озолению, экстрагированию, после чего производили испарение элемента. Содержание микроэлементов определяли атомно-абсорбционным методом, основанным на регистрации поглощения света атомами анализируемого элемента в газообразном состоянии, с использованием спектрофотометра «Сатурн-3». Результаты выражали в мг/100 г ткани и сравнивали с эталоном [3]. С целью определения изменений азотистого обмена при воздействии ксенобиотика политропного действия исследовали стандартную программу «Статистика-2000».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> ГдР изменяли фонд микроэлементов в тканях белых крыс. Более выраженные изменения отмечались при воздействии 1/10 ДЛ<sub>50</sub>, в то же время, 1/100 ДЛ<sub>50</sub> ГдР существенно снижала содержание калия, кальция, натрия и магния в печени животных и повышала уровни всех макро- и микроэлементов, исключая цинк, в сыворотке крови (табл. 1). В почках, сердце и селезенке также установле-

вали аминокислотный фонд. Содержание цистеина, таурина, треонина, фенилаланина, лейцина, изолейцина, гистидина, аргинина, глутамин, пролина, лизина определяли методом ионообменной хроматографии на ионитах с использованием автоматического анализатора аминокислот ААА-339 (Чехословакия) по прилагаемой инструкции к прибору.

Статистическая обработка выполнялась параметрическими методами на ПК. Определяли среднее значение (M) и ошибку среднего (m), достоверность оценивали по критерию Стьюдента-Фишера (p<0,05). Исполно снижение показателей опытной группы сравнительно с контролем, в то же время, изменений в содержании цинка, меди и железа в тканях практически не выявлено. В ткани печени, которая является основным органом детоксикации, снижение содержания микроэлементов было наиболее выраженным, в то же время, количество натрия возрастало в 1,5 раза сравнительно с контролем. Очевидно, структурно-метаболические нарушения микроэlementного обмена в присутствии ксенобиотика в печени наиболее выражены.

Таблица 1

Показатели микро- и макроэлементов в органах и тканях белых крыс при воздействии гидравлической жидкости, (1/100 ДЛ<sub>50</sub>; мг/100 г ткани), (M±m)

Микро-элементы	Органы, ткани					
	сыворотка		печень		надпочечники	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
K <sup>+</sup>	8,4±0,6*	6,3±0,3	6,9±0,2*	8,6±0,4	2,3±0,3	2,5±0,2
Na <sup>+</sup>	151,0±8,5*	99,7±3,5	8,8±0,4*	5,7±0,3	270,2±7,3	265,5±7,4
Ca <sup>2+</sup>	4,1±0,5*	3,0±0,1	3,2±0,2*	4,5±0,2	29,3±2,1	29,8±2,0
Mg <sup>2+</sup>	2,0±0,3*	1,6±0,03	4,8±0,4*	6,8±0,3	34,7±2,4	34,9±2,2
Cu <sup>2+</sup>	64,5±4,2*	45,5±0,9	9,3±0,4	10,0±0,5	52,1±2,3	49,0±2,1
Zn <sup>2+</sup>	17,4±0,9	16,6±0,5	0,9±0,1	0,8±0,05	29,1±2,4*	38,5±2,1
Fe <sup>2+</sup>	55,3±2,2*	39,8±2,4	1,2±0,1	1,4±0,1	8,5±0,3	8,9±0,4
Микро-элементы	почки		сердце		селезенка	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
	K <sup>+</sup>	2,1±0,1*	2,8±0,3	4,0±0,2	4,4±0,5	2,3±0,2
Na <sup>+</sup>	213,4±8,8*	142,0±6,4	3,7±0,2	3,9±0,2	0,8±0,1	1,0±0,4
Ca <sup>2+</sup>	2,4±0,1	2,6±0,1	1,5±0,1	1,7±0,2	2,1±0,1*	3,0±0,04
Mg <sup>2+</sup>	5,1±0,1	5,0±0,1	5,2±0,1*	4,5±0,1	1,4±0,1	1,6±0,03
Cu <sup>2+</sup>	17,2±1,8	17,6±1,6	0,5±0,1*	0,9±0,03	0,5±0,03	0,5±0,03
Zn <sup>2+</sup>	0,7±0,1	0,5±0,03	2,9±0,1	3,2±0,05	1,9±0,04*	2,9±0,02
Fe <sup>2+</sup>	7,9±0,4	7,6±0,3	26,2±1,7	24,4±1,9	9,9±0,6	9,7±0,5

\* - различия показателей статистически достоверны (p<0,05)

Таблица 2

Влияние гидравлической жидкости на динамику обмена плазменных аминокислот в подостром опыте, (1/100 ДЛ<sub>50</sub>; нмоль/мл), (M±m)

Показатели	Контроль	Опыт
Цистеиновая кислота	0,88±0,13	1,77±0,18*
Таурин	25,31±2,15	16,18±0,51*
Мочевина	35,43±2,53	51,34±4,13*
Аспарагиновая кислота	3,65±0,04	5,54±0,59*
Треонин	38,18±3,19	55,23±1,16*
Серин	43,99±2,21	35,12±1,46*
Аспарагин + глутамат	18,21±0,49	17,97±1,09
Глутамин	378,94±12,05	209,45±10,09*

Пролин	52,48±2,16	50,45±2,54
Глицин	52,69±1,83	35,62±2,68*
Аланин	61,38±1,92	55,14±2,25*
λ-аминомасляная кислота	13,58±0,45	12,98±2,10
Валин	17,3±0,59	38,02±8,49*
Цистеин + метионин	9,21±0,34	14,99±0,57*
Цистатионин	12,32±0,35	16,68±1,22*
Изолейцин + лейцин	5,03±0,31	10,09±1,24*
Тирозин	9,87±0,46	11,87±2,75
Фенилаланин	11,35±1,63	15,47±0,64*
Аммиак	19,89±1,39	20,38±2,91
Орнитин	11,99±0,02	8,76±0,67*
Лизин	25,17±0,96	33,45±0,96*
Гистидин	11,08±0,35	10,18±0,65
Аргинин	20,97±0,09	19,84±1,75

\* - различия показателей статистически достоверны, (p<0,05)

Комплекс метаболических нарушений, возникающих в присутствии ксенобиотика, был сопряжен с дисбалансом аминокислот, играющих ключевую роль в процессах межточного обмена и детоксикации чужеродных соединений. Уровни свободных плазменных аминокислот свидетельствовали об усилении азотистого обмена, сопряженного с процессами катаболизма и анаболизма, отражающих защитно-приспособительную реакцию организма в условиях воздействия ксенобиотика (табл. 2).

Установлено, что действие ГдР обуславливало разнонаправленные изменения фонда свободных плазменных аминокислот: снижение уровней таурина, серина, глутаминна, глицина и аланина и повышение содержания цистеиновой и аспарагиновой кислот, мочевины, треонина, валина, цистеина, метионина, цистионина, изолейцина, лейцина и фенилаланина. Увеличение пула плазменных аминокислот и повышение содержания мочевины в 1,4 раза (сравнительно с контролем), позволяет предположить усиление катаболических процессов и повышенный распад белка в тканях экспериментальных животных, тогда как снижение их уровня, возможно, связано с активацией восстановительных синтезов, что может являться защитно-приспособительной реакцией организма на воздействие токсического агента [4].

Подострое воздействие 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> ГдР, синтезированной на основе ПЭГ, существенно влияло на минеральный и азотистый обмен, изменяя количественное содержание в сыворотке крови и тканях крыс макро- и микроэлементов и свободных плазменных аминокислот. Выявленное снижение фонда микроэлементов в тканях, на фоне увеличения их в сыворотке крови, может быть обусловлено ускорением процессов выведения последних из организма и соответственно, подтверждением возникновения деструктивных и дистрофических процессов в органах

и тканях экспериментальных животных [5]. Потеря важных структурных элементов ряда биохимических систем организма неизбежно сказывается на его гомеостатической функции, что согласуется с полученными данными динамики свободных плазменных аминокислот, играющими важную роль в метабо-

лических реакциях. Избыточное накопление аминокислот, так же, как и уменьшение их пула, подтверждают возникновение деструктивных процессов в организме, сопровождающихся нарушением белкового обмена, что может являться адаптационно-приспособительной реакцией, направленной на сохранение гомеостатического равновесия [6]. В то же время, компенсаторное напряжение отдельных структурно-метаболических единиц гомеостаза неизбежно приводит к их истощению и возникновению предпатологических и патологических состояний.

Таким образом, полученный фактический материал позволяет предположить способность ГдР, синтезированной на основе ПЭГ, нарушать минеральный и азотистый обмен, негативно влиять на динамическое постоянство внутренней среды организма, способствуя развитию деструктивных и дистрофических процессов в органах и тканях.

## ВЫВОДЫ

1. 1/100 ДЛ<sub>50</sub> гидравлической жидкости для северного исполнения вызывает снижение фонда макро- и микроэлементов в органах крыс на фоне его повышения в сыворотке крови, что позволяет предположить ускоренную потерю микроэлементов и развитие деструктивных процессов в тканях организма.
2. Преобладающее увеличение пула плазменных аминокислот и увеличение содержания мочевины, вызванное действием 1/100 ДЛ<sub>50</sub> гидравлической жидкости, свидетельствует о нарушениях азотистого обмена, а именно – ускоренном рас-

- щеплении белка, что указывает на активацию катаболических процессов.
3. Нарушения минерального и белкового обмена, выявленные в присутствии органической смеси на основе полиолов, дают основание предположить возникновение глубоких структурно-метаболических перестроек организма при действии ксенобиотика.

Исследование нарушений основных видов обмена в присутствии ПЭГ является перспективным в целях выяснения механизма формирования адаптационных реакций организма в условиях нагрузки ксенобиотиками.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева О.В. // Экспериментальная и клиническая медицина. - 2000. - №2. - С. 43-46.
2. Зовский В.Н. // Физиология и патология органов пищеварения. - Изд-во ХМИ. - 1984. - С.130-132.
3. Зовский В.Н., Шевченко В.Г. // Мат.Х межд.н.-т.конф. -АР Крым. Щелкино.- 2002. - Т.1.- С. 92-95.
4. Кирсанов А.И., Долгодворов А.Ф., Леонтьев В.Г. и др. // Клин. лаб. диагн. - 2001. - №3. - С.16-20.
5. Beckett G., Foster G., Hussey D. et al. // Clin. Chem. - 1989. - Vol. 35. - №64. - P. 2186-2189.
6. Miller R.J., Murhy S.N., Glaum S.R. // Ann. N. Y Acad. Sci. - 1998. - Vol. 523. - P.638-661.

### **ВПЛИВ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНГЛИКОЛІВ НА ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА АМІНОКИСЛОТ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**

*О.В. Сіренко*

*Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна*

---

#### РЕЗЮМЕ

Встановлено здатність органічної суміші на основі ПЕГ порушувати мінеральний та білковий обмін в організмі білих щурів. Динаміка фонду мікроелементів підтверджує зниження їх рівнів у тканинах та прискорене виведення з організму. Порушення білкового обміну характеризувалися переважанням катаболічних процесів над анаболічними.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** поліетиленгліколи, мікроелементи, плазмені амінокислоти

### **INFLUENCE OF MULTICOMPONENT MIXES ON THE BASIS OF POLYETILENGLIKOL ON THE MAINTENANCE OF MICROELEMENTS AND AMINOACIDS IN BODIES AND FABRICS OF EXPERIMENTAL ANIMALS**

*E.V. Sirenko*

*Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine*

---

#### SUMMARY

Ability of an organic mix on the basis of PEG is established to break mineral and albuminous exchanges in an organism of white rats. Dynamics of fund of microelements confirmed reduction of their maintenance in fabrics and the accelerated deducing from an organism. Infringements of an albuminous exchange were characterized by prevalence destroying processes above anabolic.

**KEY WORDS:** polyetilenglicols, microelements, plasma-aminoacids

УДК: 572.71/76

### **СРАВНЕНИЕ ЛИНЕЙНЫХ И УГЛОВЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ЧЕРЕПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ БАЗОВЫХ ТОЧЕК ОТСЧЁТА**

*В.А. Федорищева<sup>1</sup>, Н.И. Яблчанский<sup>1</sup>, В. Арнольд<sup>2</sup>, Э.А. Наумова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Университет Виттен/Хердекке, Стоматологический факультет, Виттен, Германия

---

## РЕЗЮМЕ

Исследовали линейные и угловые показатели лицевого и мозгового отделов черепа, получаемые с использованием международной (точка S) и отечественной (точка S') методик, на примере 38 относительно нормальных взрослых черепов из Верхнего Салтовского могильника. Измерения проводили на рентгенограммах, полученных на аппарате РУМ-20 в боковой проекции с интенсивностью рентгеновского потока 40-45 кВ и временем экспозиции от 0,1 до 0,2 с. Измерялись линейные и угловые размеры между следующими точками: Ba, B, L, N, O, Or, Pr, S, S', Fca. Точки S (центр турецкого седла) и S' (задний край бугорка седла) были опорными. Определяли среднее значение (M, см), стандартное квадратичное отклонение (sd). Достоверность статистических различий между парами показателей определяли с использованием непараметрического критерия Вилкинсона-Манна-Уитни. Результаты показали наличие достоверных различий между большинством пар линейных и угловых показателей, полученных обеими методиками. Сделан вывод, что при краниометрии предпочтение должно отдаваться опорной точке S в соответствии с международной методикой измерений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антропология, краниометрия, линейные измерения, угловые измерения

Существуют две методики измерений в краниометрии: отечественная и международная. Обе методики используют ряд стандартных точек: базисон (Ba), брегма (B), ламбда (L), назион (N), опистион (O), орбитальная точка (Or), простион (Pr), точка передней черепной ямки (Fca) [1, 3, 7, 8]. В измерениях также используют точку в области турецкого седла (Sella turcica), которая в международной и отечественной методиках имеет разное положение. Международные исследователи проводят измерения из центра Sella turcica (точка S) [4, 5, 6], отечественные – от Tuberculum sellae turcica (точка S') [2, 3]. В результате этого измеряемые показатели можно классифицировать на 2 группы: полностью совпадающие друг с другом и отличающиеся друг от друга. Отличающимися являются показатели, в измерении которых участвует точка в области турецкого седла (Sella turcica) – точка S (S'). Естественным результатом разного выбора опорной точки (S или S') будут разные значения измеренных показателей.

В связи с интернационализацией науки естественно ориентироваться на международную методику измерений. Так как в русскоязычных публикациях применяют измерения от Tuberculum sellae turcica, то необходимо сравнение названных методик измерений в отношении групп показателей, которые используют точку S (или S' соответственно).

Работ, в которых проводились сравнения данных методик, найти не удалось.

Цель данной работы – сравнить отличающиеся линейные и угловые показатели лицевого и мозгового отделов черепа, получаемые с использованием международной (точка S) и отечественной (точка S') методик, на примере черепов из Верхнего Салтовского могильника.

Настоящие исследования проводились в рамках научной работы «Морфологическое исследование черепов жителей Хазарского Каганата VIII-X вв.» (0106U002888), выполняющейся в Харьковском национальном

университете им. В.Н.Каразина. тных краниометрических точек, которые применяются для определения линейных и угловых показателей: базисон (Ba), брегма (B), ламбда (L), назион (N), опистион (O), орбитальная точка (Or), простион (Pr), точка передней черепной ямки (Fca) [1, 3, 7, 8].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 38 относительно нормальных человеческих черепов Верхнего Салтовского могильника. Черепы предоставлены Харьковским историческим музеем, относятся к VII-IX вв. н.э. Измерения угловых и линейных показателей черепов проводились на рентгенограммах. Рентгенограммы выполняли на аппарате РУМ-20, интенсивность рентгеновского потока 40-45 кВ, время экспозиции от 0,1 до 0,2 с, расстояние между пленкой и трубкой 1 м. Использовалась пленка RETINA. Рентгенограммы выполняли в боковой проекции, сканировали с разрешением 1600 dpi и переносили для измерений в программу AutoCAD 2007. Каждое измерение проводилось трижды с определением среднего значения.

На рентгенограммах измеряли линейные и угловые показатели с использованием следующих краниометрических точек: базисон (Ba), брегма (B), ламбда (L), назион (N), опистион (O), орбитальная точка (Or), простион (Pr), седла (S), селлярная точка (S'), точка передней черепной ямки (Fca).

Точки S и S' были опорными.

К этим точкам относятся следующие линейные (S-B, S-N, S-Or, S-Pr, S-L, S-Ba, S-Fca, S'-B, S'-N, S'-Or, S'-Pr, S'-L, S'-Ba, S'-Fca) и угловые показатели (N-S-L, N-S-Ba, N-S-B, N-S-Pr, N-Pr-S, S-Ba-O, N-S'-L, N-S'-Ba, N-S'-B, N-S'-Pr, N-Pr-S', S'-Ba-O).

Методика измерения линейных и угловых показателей представлена на рис. 1-4. На рис. 1, 2 показаны измеряемые линейные показатели, на рис. 3, 4 – измеряемые угловые показатели.

Статистические показатели – среднее значение (M, см), стандартное квадратичное отклонение (sd) – определяли на ПК с использованием программы Статистика 6.0. Досто-

верность различий между группами определяли с использованием непараметрического критерия Вилкинсона-Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные на примере черепов из Верхнего Салтовского могильника результаты изменений линейных и угловых показателей лицевого и мозгового отделов черепа с использованием точек *S* (международная методика) и *S'* (отечественная методика) представлены в табл.

Обе пары множеств показателей могут быть разделены на 2 группы:

- показатели лицевого черепа,
- показатели мозгового черепа.

К первым относятся показатели *S-Pr* (*S'*-

*Pr*), *S-N* (*S'-N*), *S-Or* (*S'-Or*), *N-S-Pr* (*N-S'-Pr*), *N-Pr-S* (*N-Pr-S'*). Ко вторым – *S-B* (*S'-B*), *S-Fca* (*S'-Fca*), *S-L* (*S'-L*), *S-Ba* (*S'-Ba*), *N-S-Ba* (*N-S'-Ba*), *S-Ba-O* (*S'-Ba-O*), *N-S-L* (*N-S'-L*), *N-S-B* (*N-S'-B*). Как видно из таблицы, из обоих множеств пар показателей лицевого черепа недостоверные различия были между показателями *S-Pr* (*S'-Pr*) и достоверные – между показателями *S-N* (*S'-N*), *S-Or* (*S'-Or*), *N-S-Pr* (*N-S'-Pr*), *N-Pr-S* (*N-Pr-S'*).

Что касается показателей мозгового черепа, недостоверные различия были между показателями *S-B* (*S'-B*), *N-S-Ba* (*N-S'-Ba*), *S-Ba-O* (*S'-Ba-O*) и достоверные – между показателями *S-Fca* (*S'-Fca*), *S-L* (*S'-L*), *S-Ba* (*S'-Ba*), *N-S-L* (*N-S'-L*), *N-S-B* (*N-S'-B*).

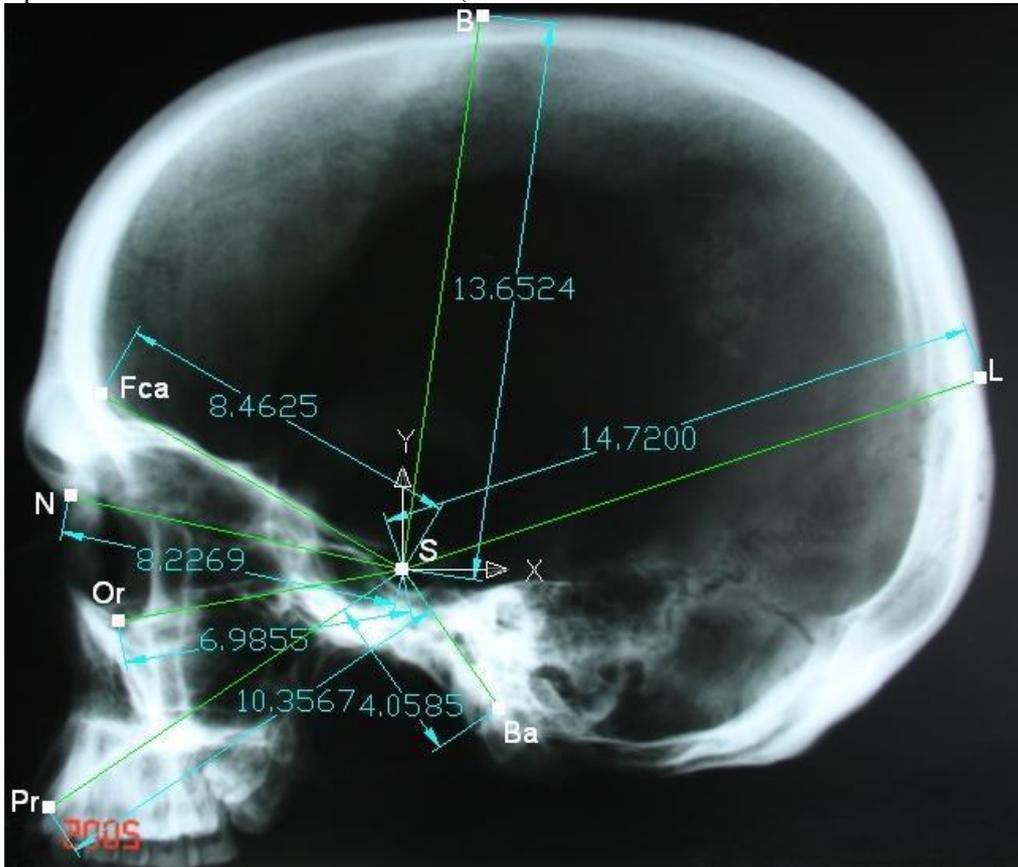


Рис. 1. Линейные показатели черепа условно здоровых лиц Верхнего Салтовского могильника с центром измерений в т. S

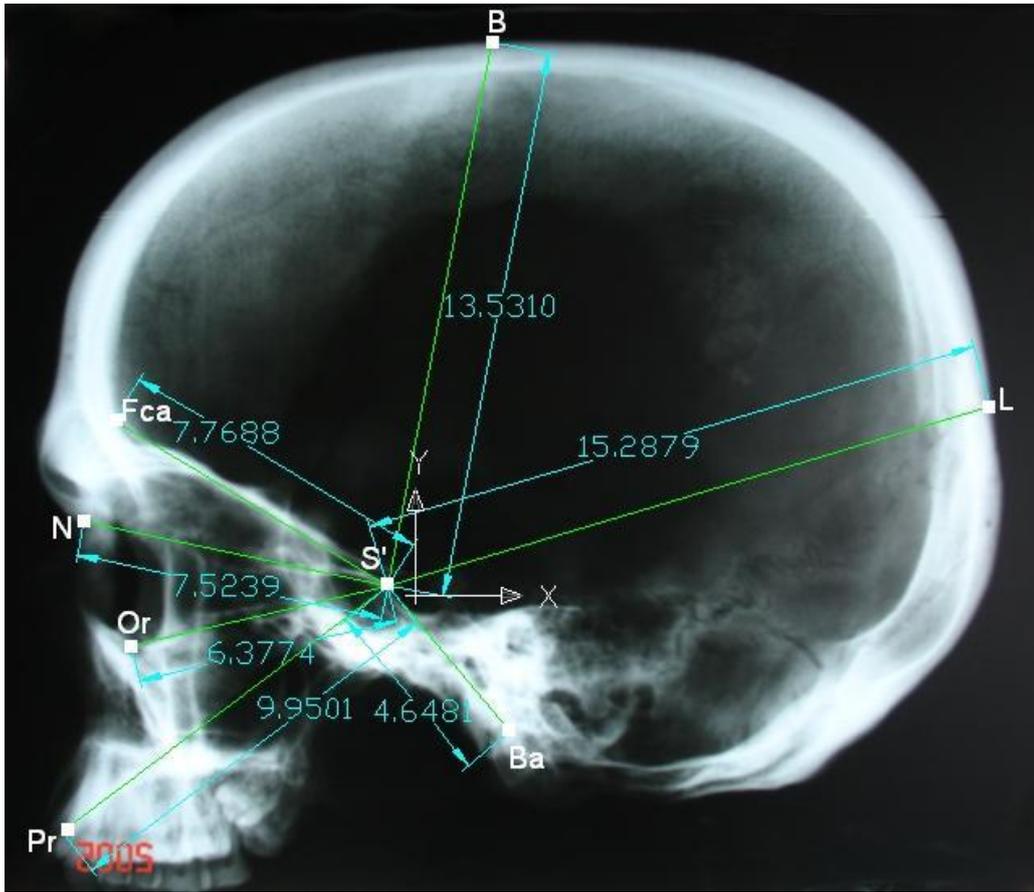


Рис. 2. Линейные размеры черепа условно здоровых лиц Верхнего Салтовского могильника с центром измерений в т. S'

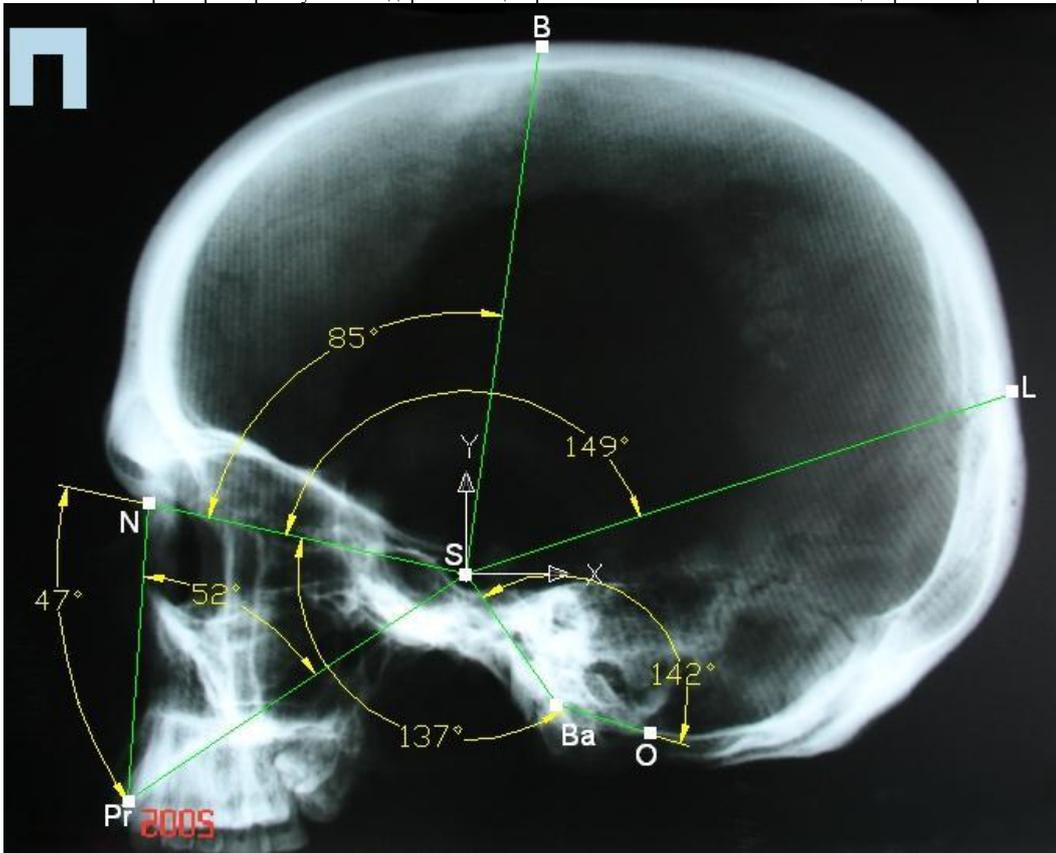


Рис. 3. Угловые размеры черепа из Верхнего Салтовского могильника с центром измерений в т. S

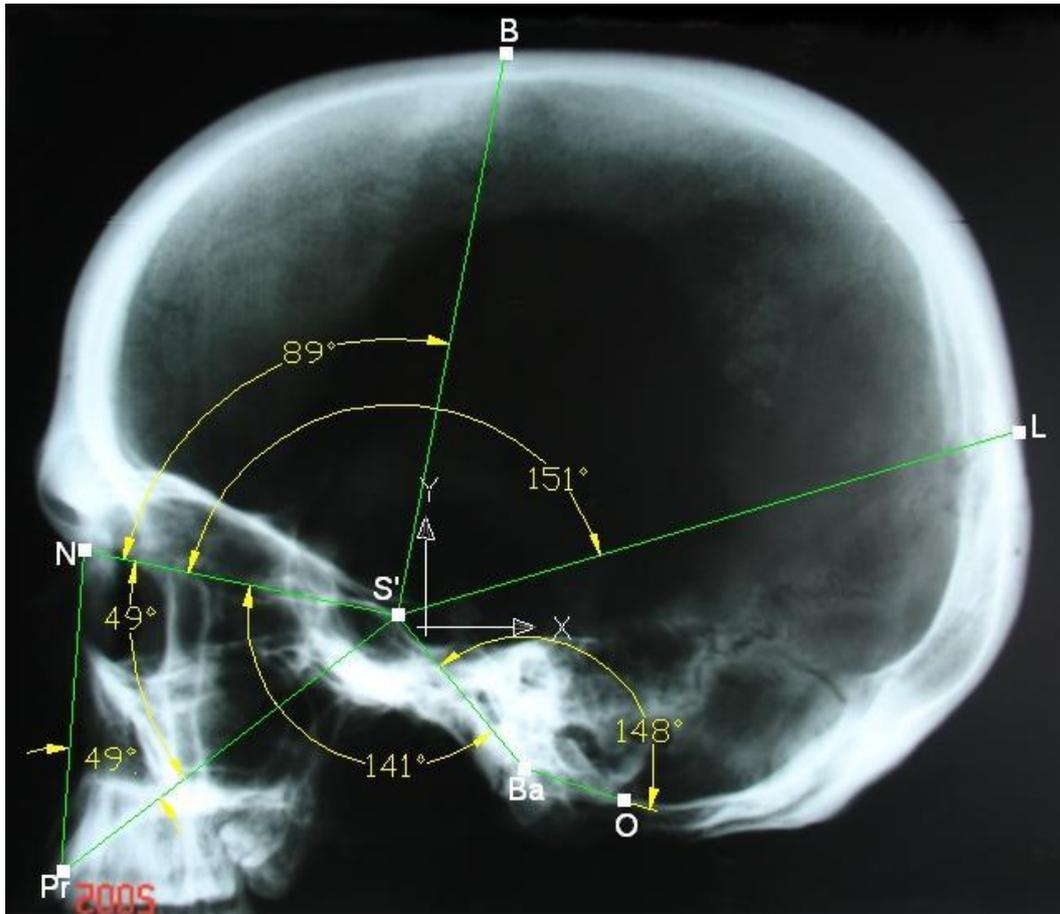


Рис. 4. Угловые размеры черепа из Верхнего Салтовского могильника с центром измерений в т. S'

Полученные результаты показали наличие достоверных различий между большинством пар линейных и угловых показателей, полученных обеими методиками, как в лицевом, так и в мозговом отделах черепа. Это не

позволяет сравнивать полученные по ним разными методиками результаты. В соответствии с этим следует полагать, что предпочтение должно отдаваться международной методике с опорной точкой S.

Таблица

Линейные и угловые показатели лицевого и мозгового отделов черепа с использованием международной (точка S) и отечественной (точка S') методик\*

	Международная методика			Отечественная методика		
		M	Sd	M	Sd	
Лицевой Череп	S-N*	6,5	0,51	5,8	0,36	S'-N
	S-Pr	8,3	0,53	8,1	0,54	S'-Pr
	S-Or*	5,3	0,45	5,0	0,45	S'-Or
	N-S-Pr*	49,1	3,45	50,8	3,41	N-S'-Pr
	N-Pr-S*	50,0	3,09	45,7	3,14	N-Pr-S'
Мозговой Череп	S-Fca*	6,3	0,37	5,6	0,35	S'-Fca
	S-B*	9,8	0,50	9,5	0,51	S'-B
	S-L*	11,4	0,68	11,8	0,67	S'-L
	S-Ba*	3,9	0,45	4,5	0,49	S'-Ba
	N-S-Ba	142,1	5,11	141,3	5,00	N-S'-Ba
	N-S-L*	150,2	5,23	155,5	5,23	N-S'-L
	N-S-B*	85,6	5,33	91,7	5,68	N-S'-B
	S-Ba-O*	144,8	6,05	146,7	6,17	S'-Ba-O

\* – различия между группами статистически достоверны в доверительном интервале  $P < 0.05$

## ВЫВОДЫ

Международная и отечественная методика дают по большинству показателей лицевого и мозгового черепа, имеющих отношение к опорным точкам S и S', разные результаты. В этой связи считаем целесообразным ориен-

тироваться на международную методику измерений.

Полученные результаты показывают целесообразность дальнейших антропологических исследований черепов условно здоровых лиц с других захоронений, а также черепов лиц разных захоронений с различными

нарушениями структуры черепа, уже с использованием международной методики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П., Дебеч Г.Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. -М.:Наука. - 1964. - 128 с.
2. Никитюк Б. А. // Вопросы антропологии. - 1960. - Вып. 3. – С. 12-15.
3. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. -М.:Медицина. - 1988. - 288 с.
4. Hamdan A.M., Rock W.P. // Journal of Orthodontics. - 2001. - Vol. 28. - P. 297-300.
5. Rakosi T. Atlas und Anleitung zur praktischen Fernröntgenanalyse. Carl Hanser Verlag München Wien. – 2002. – 567 p.
6. Turner P.J., Weerakone S. // Journal of Orthodontics. - 2001. - Vol. 28. - P. 221-229.
7. Naranjilla M.A., Rudzki-Janson I. // The Angle Orthodontist. - 2004. - Vol. 75. - № 1. - P. 63–68.
8. Bukhary M.T. // Journal of Oral Science. - 2005. - Vol. 47. - № 2. - P. 83-90.

## ПОРІВНЯННЯ ЛІНІЙНИХ І КУТОВИХ ВИМІРУВАНЬ ЧЕРЕПА ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ БАЗОВИХ ТОЧОК ВІДЛІКУ

*В.О. Федорищева<sup>1</sup>, М.І. Яблучанський<sup>1</sup>, В. Арнольд<sup>2</sup>, Е.О. Наумова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Університет Віттен/Хердекке, Стоматологічний факультет, Віттен, Німеччина

#### РЕЗЮМЕ

Досліджували лінійні і кутові показники лицьового і мозкового відділів черепа, отримані з використанням міжнародної (точка S) і вітчизняної (точка S') методик, на прикладі 38 відносно нормальних дорослих черепів з Верхнього Салтівського могильника. Вимірювання проводили на рентгенограмах, отриманих на апараті РУМ-20 в бічній проекції з інтенсивністю рентгенівського потоку 40-45 кВ і часом експозиції від 0,1 до 0,2 з. Вимірювалися лінійні і кутові розміри між наступними точками: Ba, B, L, N, O, Or, Pr, S, S', Fca. Точки S (центр турецького сідла) і S' (задній край горбика сідла) були опорні. Визначали середнє значення (M, см), стандартне квадратичне відхилення (sd). Достовірність статистичних відмінностей між парами показників визначали з використанням непараметричного критерію Вілкінсона-Манна-Уїтні. Результати показали наявність достовірних відмінностей між більшістю пар лінійних і кутових показників, отриманих обома методиками. Робиться висновок, що при краниометрії перевага повинна віддаватися опорній точці S відповідно до міжнародної методики вимірювань.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** антропология, краниометрия, лінійні вимірювання, кутові вимірювання

## COMPARISON OF LINEAR AND ANGULAR MEASUREMENTS OF THE SKULL WITH USING DIFFERENT BASE POINTS

*V.O. Fedorysheva<sup>1</sup>, M.I. Yabluchansky<sup>1</sup>, W. Arnold<sup>2</sup>, E.O. Naumova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.N.Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>University Witten/Herdecke, Dental Department, Witten, Germany

#### SUMMARY

It was the aim of this study to compare two different methods of linear and angular craniometric measurements of the neuro - and viscerocranium. Of 38 normal skulls of adult individuals from Verhnij Saltovskij moglinik lateral x-rays were taken with a PУM-20 x-ray machine at 40-45 kV electron beam and an exposure time between 0.1 to 0.2 sec. As base points for the measurements served either the center of the sella turcica (point S), or the back edge of the tuberculum sellae (point S'). Linear and angular marks were measured between the following points: Ba, B, L, N, O, Or, Pr, S, S', Fca. The mean value (M, cm), standard quadratic deviation (sd) were determined. Statistical analysis between groups was carried out using the Mann-Whitney test. The results showed distinct differences between linear and angular measurements using the different base points. It is concluded that in anthropological research for craniometric measurements the internationally recommended S point as standard base point should be used.

**KEY WORDS:** anthropology, craniometry, linear measurings, angular measurings

УДК: 616.33+616.342-089-085.837.3

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ ДЛЯ РАССЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.Д. Хворостов<sup>1</sup>, М.С. Томин<sup>1</sup>, И.В. Сорокина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Харьковский государственный медицинский университет, Украина

## РЕЗЮМЕ

В работе анализируются результаты исследования ультразвуковой диссекции желудка. Исследование проводилось на 70 кролях породы Шиншилла. Животные были распределены на две равные группы. В основной группе (n=35) использовался ультразвуковой скальпель, в контрольной (n=35) – монополярный электронож. В острых опытах изучалась гемостатическая и рассекающая способность ультразвукового скальпеля. В хронических опытах определялась степень деструктивных изменений и течение репаративных процессов. Установлено, что ультразвуковая диссекция желудка происходит быстро и бескровно, не оказывая серьёзного повреждающего воздействия на ткани. На основании проведенных исследований, ультразвуковой скальпель рекомендован для формирования гастроэнтероанастомозов в клинических условиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ультразвуковой скальпель, ультразвуковая коагуляция, ультразвуковая диссекция, электрокоагуляция

В современной абдоминальной хирургии несостоятельность швов гастроэнтероанастомоза и культи двенадцатиперстной кишки, после операций на желудке, достигает 9% [1, 2, 3]. К основной причине, вызывающей несостоятельность анастомозов относят нарушение течения репаративных процессов в области швов, обусловленных тем, что все существующие способы рассечения желудочной стенки сопровождаются значительным повреждением тканей [1, 2].

Совершенно иным принципом работы, в швов гастродуоденоанастомоза [7, 8].

Проведенное экспериментальное исследование является частью научной программы кафедры хирургических болезней, факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина “Вивчення дії фізичних методів і морфофункціонального стану судин, тканин шлунку, тонкої та товстої кишок при їх дисекції та коагуляції в хірургії шлунково-кишкового тракту”, тема 3-23-06, номер государственной регистрации 0106U001585.

В публикациях встречаются работы, посвященные экспериментальному и клиническому применению ультразвукового скальпеля при различной абдоминальной патологии [9, 10, 11, 12]. Полученные данные указывают на безопасность, хорошую рассекающую и коагулирующую способность ультразвукового скальпеля [5, 6]. При морфологическом исследовании тканей, которые подвергались ультразвуковой диссекции, наблюдаются минимальные деструктивные изменения, а процессы репарации завершаются в оптимальные сроки [7, 8].

Не найдено публикаций посвященных использованию ультразвукового скальпеля во время выполнения операций на желудке.

Целью исследования явилось морфологическое изучение изменений в желудочной стенке при ультразвуковом рассечении, для определения возможности его использования в клинических условиях.

отличие от используемых способов рассечения, обладает ультразвуковой скальпель. Рассечение тканей при использовании ультразвукового скальпеля происходит за счет эффекта кавитации, гемостаз обеспечивается посредством коаптивной коагуляции [5, 6]. Кавитация и коаптивная коагуляция не вызывают выраженного повреждения биологических тканей вблизи их возникновения, что делает перспективным использование ультразвукового скальпеля в хирургии желудка с целью снижения риска несостоятельности

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на кроликах породы Шиншилла (n=70). Работа была выполнена с учетом Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей.

Животные были распределены на две группы. В основной группе (n=35) гастротомию выполняли с помощью ультразвукового скальпеля (“Harmonic Scalpel”). В контрольной группе (n=35) рассечение желудка выполняли монополярным электроножом (“Karl Storz-endoscope”), поскольку данная методика наиболее часто используется в хирургии [1,2].

Эксперимент включал острые и хронические опыты. В острых опытах оценивали качество диссекции, наличие гемостаза по линии рассечения, коагулирующую способность аппаратов, протяженность зоны деструкции. В хронических опытах наряду с зонами повреждения изучали репаративные процессы. Контроль течения репаративных процессов оценивали в динамике с помощью микроскопии биоптатов на 3, 7, 14 и 30 сутки со дня операции.

Учитывая небольшой диаметр желудка, затрудняющий наложение швов, нами была выбрана стандартная экспериментальная модель операции – гастротомия с наложением однорядного шва на рану. Подготовка желу-

дочно-кишечного тракта заключалась в прекращении кормления за 24 часа до операции. Воду прекращали давать за 5 часов. Такая подготовка обеспечивала полную эвакуацию пищевых масс из желудка. В асептических условиях проводилась внутримышечная инъекция кетамина, в расчетной дозе 8 мг/кг. Операционное поле выстригалось, кожа обрабатывалась 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина. После выполнения срединной лапаротомии длиной 5 см в рану выводилась передняя стенка желудка, которая прошивалась нитями на расстоянии 3 см друг от друга. С помощью нитей проводилась тракция органа во время рассечения. В обеих группах гастротомия проводилась в поперечном направлении длиной 3 см.

На полученные раны накладывали однорядный непрерывный серозно-мышечно-подслизистый шов полипропиленовой нитью №2 (по европейской фармакопее). Осуществлялась ревизия брюшной полости на предмет гемостаза, после чего лапаротомная рана послойно ушивалась полиамидными нитями. Рана обрабатывалась хлоргексидином. Далее животные помещались в отдельные клетки вивария.

резали кусочки на всю толщину стенки органа, затем материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали целлоидин-парафиновой проводке. Готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселеном на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительно-тканых структур. Для оценки функциональной активности регенерирующих тканей использовали комплекс гистохимических методик.

С помощью PAS-реакции по Мак Манусу Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные мукополисахариды, а Хейл-реакцией с толуидиновым синим – гликозаминогликаны (контроль по В.В.Виноградову и Б.Б. Фиксу). Количественную морфометрическую оценку ширины зоны некроза, некробиоза и грануляционной ткани проводили с помощью окулярной линейки "Olympus" и выражали в мкм.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosnan. Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител к различным типам клеток

При выполнении острых опытов после гастротомии рану не ушивали. Переднюю стенку желудка, с гастротомной раной, наносили разными физическими методами, иссекали в пределах интактных тканей и фиксировали в формалине с последующим направлением на гистологическое исследование. Животные выводились из эксперимента путем эвтаназии. Для этой цели внутривенно вводили летальную дозу кетамина.

Изучение изменений, происходящих в зоне воздействия ультразвукового скальпеля и монополярного электроножа, проводилось методом макроскопической оценки, патоморфологического исследования при помощи световой микроскопии, иммуногистохимических и гистохимических исследований. Все препараты фотографировались и сохранялись на цифровой носитель. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе "Olympus BX-41" с последующим видеомикроскопическим фотографированием.

Материалом морфологического исследования послужили фрагменты стенки желудка из области диссекции в день операции, а также из желудочных швов в указанные выше сроки эксперимента. Из фрагментов выфирмы "Serotec". Использовали CD3, CD18, CD45RA, ED1. Коллагены типировали моноклональными антителами к коллагенам I, III, IV типов ("Novocastra Laboratories Ltd"). В качестве люминисцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминисцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительное содержание основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова (1999) в люминисцентном микроскопе. Интенсивность свечения коллагенов определяли на микрофлюориметре с ФЭУ-35 и выражали в условных единицах, равных току, протекающему через измерительный прибор, выраженных в микроамперах.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере "AMD Sempron 2200+" с использованием стандартных программ корреляционного анализа с вычислением средних арифметических величин:  $M$ ,  $\sigma$ ,  $m$  с помощью программы "Microsoft Excel – 2003".

Достоверность различий определялась по  $t$  – критерию Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Острые опыты показали, что в основной группе рассечение желудка ультразвуковым скальпелем происходило быстро, по линии разреза наблюдался полный гемостаз, что согласуется с работами авторов [13, 14]. При этом не отмечалось налипания тканей на лезвие и их обугливание. После гастротомии в области краёв ран, во всех случаях, отмечался эффект биологической сварки, который выражался в фиксации разных слоёв желудочной стенки на одном уровне, что значительно упрощало наложение однорядного непрерывного шва. В процессе наложения швов не происходило разрушения или смещения коагулянтной пленки, которая удерживала разные слои стенки желудка на одном уровне.

В контрольной группе (острые опыты) при рассечении стенки желудка с помощью монополярного электроножа полного гемостаза по линии разреза не было. Во всех случаях после рассечения желудка наблюдалось смещение слоёв желудочной стенки друг относительно друга, что затрудняло сопоставление краёв раны при наложении швов. Ни в одном из случаев не наблюдалось эффекта биологической сварки. Отмечалась капилляростазов с агглютинацией эритроцитов и микротромбозами, а также множественных геморрагий, местами с развитием геморрагической инфильтрации тканей. Им-

выраженная карбонизация и налипание обуглившихся тканей на электрод, особенно при коагуляции кровеносных сосудов, что значительно затрудняло работу инструмента.

Микроскопические исследования в острых опытах продемонстрировали следующее. В основной группе края резецированного участка желудка характеризовались наличием неширокой зоны бокового коагуляционного некроза, которая составила  $167,486 \pm 13,853$  мкм (рис.), подтверждая данные авторов, отмечающих наличие минимальной зоны деструктивных изменений при данном методе диссекции [7, 8, 14, 15]. Некробиотические изменения регистрировались непостоянно. В этой зоне иммуногистохимическое исследование выявило очаговое, слабое свечение как коллагена III типа, так и коллагена I типа. В контрольной группе обнаруживалась широкая зона бокового коагуляционного некроза ( $284,832 \pm 13,711$  мкм), которая достоверно превосходила аналогичную зону I группы (рис.). Постоянно наблюдались некробиотические изменения. В зоне диссекции обнаруживались выраженные нарушения микроциркуляции в виде расширения и полнокровия сосудов, муногистохимическое исследование выявило очаговое, слабое свечение коллагена IV типа в составе базальных мембран сосудов.

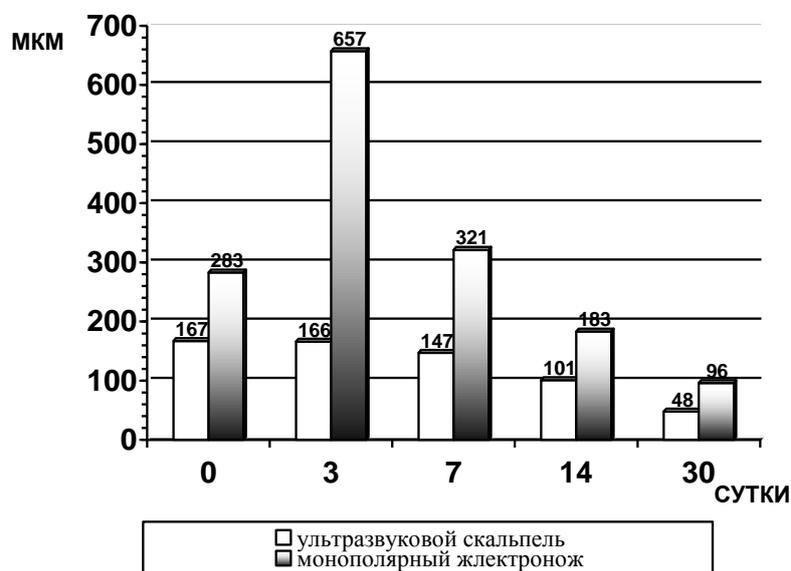


Рис. Ширина зоны коагуляционного некроза при рассечении желудка ультразвуковым скальпелем и электроножом; ( $p < 0,05$ )

В хронических опытах были получены следующие данные. В основной группе на 3 сутки наблюдалось уменьшение зоны некроза –  $165,744 \pm 9,037$  мкм (рис.). Обнаруживалось частичное восстановление покровного призматического эпителия. Выявлено начало

регенерации мышечной пластинки слизистой оболочки. В подслизистой оболочке определялась грануляционная ткань. Выявлялся коллаген III и IV типов (табл. 1). Обнаруживались клетки воспалительного инфильтрата – преимущественно нейтрофильные грану-

лоциты (НГ) (CD18) с примесью макрофагов (ED1) (табл. 2). В контрольной группе к этому сроку в области диссекции сохранялась выраженная зона некроза без признаков его фрагментации и резорбции, ширина которой нарастала и составила  $657,067 \pm 46,680$  мкм (рис.). Увеличение зоны некроза можно объ-

яснить переходом в неё зоны некробиоза, которая стабильно наблюдалась при использовании электроножа. Признаков восстановления призматического эпителия и регенерации мышечной пластинки слизистой оболочки в указанные сроки не наблюдалось. Коллаген IV типа не выявлялся (табл. 1).

Таблица 1

**Интенсивность свечения коллагена в зоне регенерации слизистой оболочки желудка при ультразвуковой и электродиссекции (n=56) (M±m)**

Вид воздействия	Сроки наблюдения	Интенсивность свечения коллагенов в поле зрения х 600 (мка) в желудке		
		коллаген I типа	коллаген III типа	коллаген IV типа
Ультразвуковая диссекция	3 сут	Нет	$9,81 \pm 1,7$	$6,45 \pm 2,3$
	7 сут	Нет	$23,0 \pm 5,0$	$15,60 \pm 3,2$
	14 сут	$1,25 \pm 0,5$	$29,60 \pm 5,7$	$27,30 \pm 4,5$
	30 сут	$4,13 \pm 0,8$	$30,0 \pm 6,0$	$32,25 \pm 1,7$
Электродиссекция	3 сут	Нет	$5,77 \pm 1,9$	Нет
	7 сут	Нет	$16,70 \pm 4,9$	Нет
	14 сут	Нет	$24,660 \pm 5,3$	$19,20 \pm 2,4$
	30 сут	$9,50 \pm 1,5$	$36,80 \pm 6,9$	$23,34 \pm 1,8$

В составе воспалительного инфильтрата преобладали как живые, так и разрушенные НГ (CD18). Зона диффузного гнойного воспаления распространялась на зону некроза и

некробиотических изменений. Имело место значительное преобладание CD18, а также наличие немногочисленных CD3, CD45RA и ED1 (табл.2).

Таблица 2

**Относительное количество основных клонов иммунных клеток в воспалительном инфильтрате зоны регенерации желудка при ультразвуковой и электродиссекции х 400, (в пересчете на 100 клеток), (n=56) (M±m)**

Вид воздействия	Сроки наблюдения	Наименование клеток (экземпляры)			
		Нейтрофильные гранулоциты (CD18)	T-лимфоциты (CD3)	B-лимфоциты (CD45RA)	Макрофаги (ED1)
Ультразвуковая диссекция	3 сутки	$80,0 \pm 12,0$	$10,0 \pm 3,0$	$5,0 \pm 1,0$	$5,0 \pm 0,9$
	7 сутки	$65,0 \pm 9,8$	$14,0 \pm 4,0$	$6,0 \pm 2,3$	$15,0 \pm 4,8$
	14 сутки	$12,0 \pm 2,9$	$46,0 \pm 8,0$	$24,0 \pm 6,0$	$18,0 \pm 5,0$
	30 сутки	$6,0 \pm 2,0$	$56,0 \pm 11,0$	$28,0 \pm 10,0$	$11,0 \pm 3,0$
Электродиссекция	3 сутки	$88,0 \pm 22,0$	$6,0 \pm 2,0$	$3,0 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,8$
	7 сутки	$79,0 \pm 15,0$	$9,0 \pm 3,7$	$7,0 \pm 2,9$	$5,0 \pm 1,4$
	14 сутки	$48,0 \pm 14,0$	$27,0 \pm 9,0$	$15,0 \pm 5,0$	$10,0 \pm 2,0$
	30 сутки	$46,0 \pm 11,0$	$25,0 \pm 9,0$	$17,0 \pm 7,0$	$12,0 \pm 4,0$

К 7 суткам в основной группе продолжалось уменьшение зоны некроза ( $147,269 \pm 13,109$  мкм) (рис.), исчезла зона некробиоза. На поверхности зрелой грануляционной ткани обнаруживался частично восстановленный призматический эпителий. В составе вышеуказанных волокнистых структур определялось яркое, местами умеренное свечение коллагена III типа (табл. 1). В контрольной группе на 7 сутки ширина зоны некроза составила  $321,499 \pm 39,871$  мкм, что превышало ( $p < 0,05$ ) показатели основной группы (рис.). Регенерирующий эпителий не определялся, равно как и коллаген IV типа (табл. 1). Грануляционная ткань характеризовалась отсутствием зрелых клеточных форм, ослабленным коллагеногенезом, сви-

детельством чего явилось слабое очаговое свечение коллагена III типа и полное отсутствие коллагена I типа (табл. 1). Среди клеток инфильтрата по-прежнему в большом количестве определялись НГ, а так же обнаруживались немногочисленные функционально активные макрофаги и T- и B-лимфоциты. Так же отмечались CD3 и CD45RA. При этом следует отметить, что относительное количество НГ значительно уменьшилось, макрофагов значительно увеличилось, а T- и B- лимфоцитов несколько возросло (табл. 2).

В основной группе на 14 сутки зона некроза определялась непостоянно, составляя  $101,063 \pm 5,556$  мкм, что было меньше ( $p < 0,05$ ) показателя предыдущего срока наблю-

дений (рис.). В сосудистых базальных мембранах выявлялся коллаген IV типа в виде свечения умеренной интенсивности (табл. 1). Завершалась регенерация мышечной оболочки желудка. Уменьшалось относительное количество CD18 и нарастали остальные популяции CD3, CD45RA, ED1 (табл. 2). В контрольной группе к 14 суткам ширина зоны некроза составила  $182,844 \pm 13,587$  мкм, что практически вдвое больше (рис.), чем показатель основной группы наблюдений ( $p < 0,05$ ). Сроки появления функционально активных макрофагов (ED1), которые участвовали в резорбции некротического детрита отставали от основной группы наблюдений (табл. 2). Сохранялись выраженные циркуляторные расстройства в виде полнокровия сосудов с развитием эритроцитарных стазов и периваскулярных кровоизлияний. Коллаген I типа отсутствовал (табл. 1). К данному сроку наблюдений полностью не завершилась регенерация мышечной оболочки желудка. Сохранялись дистрофические изменения миоцитов.

К 30 суткам в основной группе зона некроза не определялась в большей части наблюдений и составляла  $48,388 \pm 2,777$  мкм (рис.). В составе воспалительного инфильтрата преобладающей популяцией являлась этом новообразованный эпителий характеризовался снижением высоты эпителиоцитов. Коллаген I типа отмечался в виде очагового свечения слабой и умеренной интенсивности (табл. 1). Регенерация мышечной оболочки желудка происходила с образованием соединительнотканного рубца.

В подслизистой и мышечной оболочке, в зоне формирования соединительнотканного рубца, одновременно обнаруживались участки нестабильной рубцовой зоны, которые характеризовались разрыхлением и деструкцией коллагеновых волокон, дистрофией и десквамацией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, набуханием базальной мембраны, развитием продуктивного эндо- и периваскулита. В составе инфильтрата по-прежнему обнаруживались многочисленные НГ (CD18) и в небольшом количестве макрофаги (ED1) с лимфоцитами (CD3, CD45RA). Анализ относительного количества вышеуказанных иммунных клеток подтверждал сохраняющееся превосходство CD18 на фоне несколько нарастающей макрофагальной и В-лимфоцитарной реакции (табл. 2).

При анализе местных иммунных реакций была выявлена закономерность характерная как для ультразвуковой диссекции, так и для электродиссекции, а именно к 14-м суткам эксперимента достоверно уменьшалась доля

Т-лимфоцитарная (CD3), достаточно широко были представлены В-лимфоциты (CD45RA) и макрофаги (ED1), тогда как нейтрофильные гранулоциты (CD18) были немногочисленны. На месте диссекции в слизистой оболочке имело место полное восстановление структуры тканевых компонентов. Полностью регенерировал призматический эпителий с оформленной базальной мембраной, мышечная пластинка слизистой оболочки восстанавливалась без формирования рубца, т.е. имела место реституция. В составе эпителиальной базальной мембраны выявлялся коллаген IV типа (табл. 1). Заживление подслизистой основы носило характер субституции и происходило с формированием соединительнотканного рубчика. Регенерация мышечной оболочки желудка также происходила с образованием соединительнотканного рубца.

В контрольной группе на 30 сутки ширина зоны некроза достигала  $96,300 \pm 25,647$  мкм (рис.). В слизистой оболочке отмечалось очаговое восстановление призматического эпителия с тонкой субэпителиальной базальной мембраной, в составе которой выявлялось неравномерное линейное прерывистое свечение коллагена IV типа (табл. 1). При

нейтрофильной инфильтрации (CD18) и нарастала лимфо-макрофагальная (ED1, CD45RA, CD3) (табл.2). Однако, как видно из табл. 2, относительное количество CD18 при электродиссекции оставалось достоверно выше такового при ультразвуковой диссекции до конца эксперимента и соответственно уменьшалось присутствие Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD45RA), а также макрофагов.

## **ВЫВОДЫ**

1. При ультразвуковой диссекции желудка образуется стабильная неширокая зона некроза, меньшая в 4 раза, чем при использовании монополярного электроножа.
2. Использование ультразвукового скальпеля позволяет бескровно рассекать стенку желудка, в то время как при электрорассечении гемостаз не наблюдается.
3. Диссекция желудка при помощи ультразвукового скальпеля обеспечивает неосложненное течение репаративных процессов и заживление желудочной раны в оптимальные сроки благодаря более раннему синтезу коллагенов III и IV типов (3 сутки) в отличие от электродиссекции (3 и 14 сутки).

4. Рассечение желудочной стенки электроножом вызывает в ней мощный воспалительный процесс, характеризующийся пролонгированием нейтрофильной фазы воспаления, вплоть до 30 суток, которая обеспечивает длительное течение гнойно-некротического процесса, негативно влияющего на синтез коллагенов III и IV типов.
5. Рассечение стенки желудка ультразвуко-

вым скальпелем обеспечивает эффект биологической сварки тканей, облегчающей наложение однорядного шва.

Быстрое, бескровное рассечение желудочной стенки и эффект биологической сварки, наблюдаемые при использовании ультразвукового скальпеля открывают перспективы изучения данного метода для наложения прецизионного однорядного шва.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черноусов А.Ф., Богопольский Г.М., Курбанов Ф.С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: руководство для врачей. -М.: Медицина. - 1996. - 155 с.
2. Власов А.П., Сараев В.В., Трофимов В.А., и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2004. - № 10. - С.14-19.
3. Demartines N., Rothenbuhler J.M., Chevalley J.P., et. al. // World J Surg. - 1991. - № 15. - P. 522.
4. Чуприна А.П. // Эндоскопическая хирургия: Материалы конференции «Обеспечение безопасности эндоскопических операций». – Москва. - 2006. - №2. - С.57.
5. Jitea N., Cristian D., Angelescu N. // Chirurgia (Bucur). - 2000. - Vol. 95. - № 3. - P. 305-308
6. Morino M., Rimonda R., Allaix M.E., et. al. // Ann Surg. - 2005. - Vol. 242. - № 6. - P. 897-901.
7. Юшкин А.С. Физические способы диссекции и коагуляции тканей в абдоминальной хирургии и особенности морфологических изменений в области их воздействия // Дис...доктора. мед.наук. - 2002. - 270 с.
8. Ying C., Zhaoying Z., Ganghua Z. // Ultrasound Med Biol. - 2006. - Vol.32. - № 3. - P. 415-420.
9. Борисов А.Е., Митин С.Е., Егоренков М.В. и др. // Эндоскоп. хирургия. - 2005. - №1. - С.22-23.
10. Lee S.J., Park K.H. // Yonsei Med J. - 1999. - Vol. 40. - № 6. - P. 545-549.
11. Langer C., Markus P., Liersch T. et al. // Surg Endosc. - 2001. - Vol. 15. - № 5. - P. 513-517.
12. Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Жученко А.П., и др. // Анналы хирургии. - 2001. - № 2. - С. 59-61.
13. McCarus S.D. // J Am Ass Gynecol Laparosc. - 1996. - № 3. - P. 601-608.
14. Юшкин А.С., Майстренко Н.А., Андреев А.Л. // Хирургия. - 2003. - № 1. - С. 48-53.
15. Лейзерман М.Г., Лесков И.В., Наседкин А.Н. и др. // Российск. ринология. - 1999. - № 3. - С.16-18.

## ВИКОРИСТУВАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ ДЛЯ РОЗСІЧЕННЯ ШЛУНКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Є.Д. Хворостов<sup>1</sup>, М.С. Томін<sup>1</sup>, І.В. Сорокіна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Харківський державний медичний університет, Україна

### РЕЗЮМЕ

У роботі аналізуються результати дослідження ультразвуковою диссекцією шлунку. Дослідження проводилося на 70 кролях породи Шиншилла. Тварини були розподілені на дві рівні групи. В основній групі (n=35) використовувався ультразвуковий скальпель, у контрольній (n=35) – монополярний електроніж. У гострих досвідах вивчалася гемостатична та розсікаюча здатність ультразвукового скальпеля. У хронічних досвідах визначався ступінь деструктивних змін і плин репаративних процесів. Установлено, що ультразвукова диссекція шлунку відбувається швидко й безкровно, не роблячи серйозного впливу, що ушкоджує, на тканині. На підставі проведених досліджень, ультразвуковий скальпель рекомендований для формування гастроентероанастомозів у клінічних умовах.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ультразвуковий скальпель, ультразвукова коагуляція, ультразвукова диссекція, електрокоагуляція

## USE THE ULTRACISION SCALPEL FOR DISSECTION STOMACH IN THE EXPERIMENTS

E.D. Khvorostov<sup>1</sup>, M.S. Tomin<sup>1</sup>, I.V. Sorokina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv State Medical University, Ukraine

### SUMMARY

The experience of experimental application apparatus methods of tissue dissection and coagulation with electrocoagulators and Harmonic Scalpel is represented. On the basis of data obtained it is determinate the peculiarities of influence on biological tissues by difficult kinds of energy and their influence on the reparatory process. The results obtained allowed us to determine positive points of applications of ultrasonic

dissection and coagulation over electrosurgical instruments and recommend for gastroenteroanastomosis in the clinical practice.

**KEY WORDS:** ultrasonic scalpel, ultrasonic coagulation, ultrasonic dissection, electrocoagulation

УДК: 616.366:616.1/8

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЫБОРА МЕТОДА ФИЗИЧЕСКОЙ ДИССЕКЦИИ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА НА ХАРАКТЕР ПЕРЕКИСНЫХ ПРОЦЕССОВ**

*А.И. Цивенко*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### **РЕЗЮМЕ**

В работе представлены полученные результаты показателей ПОЛ и ХЛ в эксперименте на кролях породы Шиншила спустя час после гастротомии с помощью ЭН и УЗС на 3-и, 7-ые, 14-ые и 30-е сутки послеоперационного периода. Гастротомия выполненная как с помощью ЭН, так и УЗС приводит к значительной активации ПОЛ в ткани по пути свободно-радикального окисления липидов и снижению устойчивости ткани желудка к перекисному окислению, что проявляется увеличением концентрации ТБКАП и интенсивности ХЛ, индуцированной как  $Fe^{2+}$ , так и  $H_2O_2$ . Применение УЗС приводит к менее выраженным патологическим процессам в зоне воздействия чем применение ЭН, что обеспечивает более благоприятное течение послеоперационного периода и снижает риск развития осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ультразвуковой скальпель, электронож, перекисное окисление липидов, желудок

В настоящее время в хирургическом арсенале имеется целый ряд аппаратов и установок, предназначенных для рассечения и коагуляции тканей. Наиболее широкое распространение получили электрохирургиче-

ские аппараты. Однако, наряду с достоинствами и преимуществами данного метода, над традиционным рассечением тканей, стало

очевидным, что во многих случаях обеспечить гемостаз только путём электрокоагуляции бывает невозможно и зияющие сосуды среднего и более крупного калибра необходимо перевязывать во избежание вторичных кровотечений, причинами которых могут быть: рассасывание тромба, повышение артериального давления, отторжение коагулированной ткани. Это послужило толчком к разработке новых физических методов диссекции тканей. Среди них важное место занимает ультразвуковой скальпель (УЗС), принципы работы которого основаны на преобразовании электрической энергии в механическое перемещение кончика лезвия с ультразвуковой частотой. Диссекция тканей и гемостаз наступают при непосредственном контакте колеблющегося лезвия с тканью.

Воздействие различных повреждающих факторов, в том числе термических и механических, инициирует и существенно ускоряет процесс самоокисления органических соединений, причём механизм самоокисления, спонтанного и индуцированного, аналогичен: он развивается по схеме цепных свободно-радикальных реакций [1, 7]. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является универсальной неспе-

цифической реакцией на различные повреждения, исходя из этого по выраженности изменений процессов ПОЛ можно судить о тяжести оказываемого воздействия. Интенсивность самопроизвольно протекающего свободно радикального окисления липидов отражает спонтанная хемилюминесценция (ХЛ).

Нами в литературе не найдено работ, посвящённых изучению состояния ПОЛ после применения разных методов физического рассечения стенки желудка. Имеющиеся сведения об успешном использовании в хирургии УЗС требуют научного обоснования его применения при операциях на желудочно-кишечном тракте.

Цель – изучение в эксперименте состояния процессов ПОЛ в стенке желудка и в сыворотке крови после ультразвуковой и электрохирургической гастротомии.

Работа выполнена в рамках научного исследования кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина «Изучение действия физических методов и морфофункционального состояния сосудов, тканей желудка, тонкого и толстого кишечника при их диссекции и коагуляции в хирургии

желудочно-кишечного тракта», номер госрегистрации 0106U001585.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

С 2001 г. в клинике хирургических болезней ХНУ им. В.Н.Каразина при выполнении лапароскопической холецистэктомии применяется УЗС фирмы «Ethicon». Накопленный опыт позволил использовать данный аппарат и для лечения других заболеваний органов брюшной полости, как при лапароскопическом доступе, так и при открытых вмешательствах. Одновременно в клинике выполняются операции с использованием электрохирургических аппаратов.

В эксперименте на кролях породы Шиншила, массой 3,5-4 кг, изучено состояние ПОЛ после ультразвуковой и электрохирургической диссекции стенки желудка. Было выделено 2 группы животных по 15 в каждой. В I группе с помощью электроножа (ЭН) рассечена стенка желудка длиной 2 см. Во II группе стенка желудка рассечена на протяжении 2 см. ультразвуковым скальпелем. У всех животных гастротомная рана ушита однорядным непрерывным серозномышечно-подслизистым швом. Лапаротомная рана ушита наглухо. Из эксперимента животные выводились путём введения летальных доз кетамина.

ния, спонтанного и индуцированного, аналогичен: он развивается по схеме цепных вырожденно-разветвлённых свободно-радикальных реакций [1, 5, 7].

В живых системах любой степени сложности существует потенциальная опасность развития свободнорадикальных реакций перекисного окисления, сопровождающихся бесполезным расходом сложных органических соединений, диссипацией энергетического потенциала и образованием метаболитов, в большей или меньшей степени токсичных и вредных для организма, ткани или клетки. Эта опасность возникла ещё на ранних стадиях эволюции органического мира Земли, при появлении в атмосфере свободного кислорода, что и обусловило формирование механизмов защиты от его токсического действия.

Млекопитающие обладают целой иерархией антиоксидантных механизмов, обеспечивающих удержание на минимальном уровне процесса свободнорадикального Окисления. Антиоксиданты встроены в биологические мембраны всех типов, а в гуморальных средах организма присутствуют водорастворимые антиоксиданты. В клетках и жидкостях организма существуют специаль-

Содержание, уход и методы экспериментальной работы с животными соответствовали соблюдению Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1985 г.).

Состояние ПОЛ изучали спустя час после операции, на 3-и, 7-ые, 14-ые и 30-е сутки послеоперационного периода.

Уровень ПОЛ в тканях желудка и сыворотке крови определяли спектрофотометрически по концентрации конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой активными продуктами (ТБКАП), интенсивность ХЛ гомогената кишечника, индуцированной Fe<sup>2+</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [2].

Обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета статистического анализа программы Excel для Windows. Данные представлялись в виде среднее ± стандартное отклонение (M±m). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при p<0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Воздействие различных повреждающих факторов, в том числе термических и механических, инициирует и существенно ускоряет процесс самоокисления органических соединений, причём механизм самоокисле-

ные системы, дезактивирующие отдельные активные продукты свободнорадикального окисления. Эти системы рассчитаны на нормальные условия функционирования и имеют ограниченную резервную мощность [6, 8, 9]. При перенапряжении отдельных звеньев механизма поддержания окислительно-антиоксидантного равновесия возможно усиление окислительной деструкции мембран, например, при свободном доступе кислорода, физических, химических и др. воздействиях, что влияет на их состав, химические и физические свойства [3]. Изучение свободнорадикальных процессов обусловило формирование представлений о перекисном окислении липидов в биологических мембранах как важном молекулярном звене ряда патологических процессов. Повышение концентрации радикалов, физиологических или индуцированных экзогенными агентами воздействуют на ключевые макромолекулы и индуцирует развитие патологических реакций. Высокая растворимость кислорода в неполярных средах делает липидный бислой мембран особенно чувствительным для пероксидации и радикалообразования. Фосфолипиды мембран органелл содержат относительно больше ненасыщенных жирных кис-

лот и потому более чувствительны к пероксидации, чем плазматические мембраны.

Всякого рода отклонения от естественно-го функционирования биологических систем сопровождается некоторым, более или менее продолжительным и обратимым нарушением нормального соотношения и уравнивания про- и антиоксидантных процессов на уровне биологических мембран и, следовательно, более или менее выраженной активацией свободнорадикального окисления. В настоящее время нет основания утверждать, что существует какая-либо специфика процессов перекисного окисления при той или иной форме патологии, том или ином воздействии [4, 5, 7].

Изучая характер перекисных процессов в ткани органов после тех или иных воздействий мы получаем информацию о процессах, происходящих в мембране на молекулярном уровне.

При операциях на желудке с использованием как ЭН, так и УЗС уровень ТБКАП в

ткани через 1 час значительно превышает норму (табл. 1). При воздействии ЭН этот показатель составляет  $14,9 \pm 1,2$  нмоль/мг ткани, а при УЗС –  $11,8 \pm 0,9$  нмоль/мг ткани, (норма  $5,9 \pm 0,4$  нмоль/мг ткани). На 3-й сутки превышение нормы остается статистически достоверным независимо от воздействия, в то же время при электровоздействии концентрация ТБКАП составляет  $16,0 \pm 1,3$  нмоль/мг ткани, а при проведении операции УЗС –  $10,9 \pm 1,0$  нмоль/мг ткани. При этом различия между ними статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). На 7-ые сутки после операции с использованием ЭН уровень ТБКАП в ткани остается выше нормы, составляя  $8,5 \pm 0,6$  нмоль/мг ткани, в то время как при проведении ультразвукового воздействия, он к этому сроку нормализуется и составляет  $6,0 \pm 0,6$  нмоль/мг ткани.

На 14 сутки интенсивность ПОЛ обеих группах животных возвращается к норме, и составляет  $5,7 \pm 0,4$  нмоль/мг ткани и  $5,2 \pm 0,4$  нмоль/мг ткани.

Таблица 1

Уровень ТБКАП в ткани желудка в зависимости от вида воздействия (M±m)

Воздействие	Срок наблюдения				
	1 час	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут
Норма	$5,9 \pm 0,4$				
ЭН	$14,9 \pm 1,2^1$	$16,0 \pm 1,3^1$	$8,5 \pm 0,6^1$	$5,7 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,5$
УЗС	$11,8 \pm 0,9^1$	$10,9 \pm 1,0^{1,2}$	$6,0 \pm 0,6^2$	$5,2 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,4$

Примечания: <sup>1</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с нормой,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с ЭН,  $p < 0,05$ .

Интенсивность ХЛ, индуцированной  $Fe^{2+}$ , через 1 час после операции с использованием ЭН и УЗС составляет  $650 \pm 67$  усл. ед. и  $387 \pm 35$  усл. ед. соответственно, что свидетельствует о значительной интенсификации процессов свободнорадикального окисления (табл.2). На 3-и сутки интенсивность ХЛ индуцированной  $Fe^{2+}$  остаётся высокой, как в первой, так и во второй группах наблюдения и равна –  $520 \pm 56$  усл. ед. и  $211 \pm 20$  усл. ед. соответственно. На 7-е сутки эти показатели

составили  $235 \pm 21$  усл. ед. для ЭН и  $207 \pm 14$  усл. ед. для УЗС. Что свидетельствует о более высоком уровне активации свободнорадикальных процессов в ткани желудка, независимо от вида воздействия. В обоих случаях приближение к норме наблюдается только на 14-е сутки. На 30-е сутки интенсивность ХЛ остается в пределах  $128 \pm 13$  усл. ед. при применении ЭН, и  $102 \pm 11$  усл. ед., если использовался УЗС.

Таблица 2

Интенсивность ХЛ ткани желудка, индуцированной  $Fe^{2+}$ , в зависимости от вида воздействия (M±m)

Воздействие	Срок наблюдения				
	1 час	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут
Норма	$98 \pm 8$				
ЭН	$650 \pm 67^1$	$520 \pm 56^1$	$235 \pm 21^1$	$119 \pm 11$	$128 \pm 13$
УЗС	$387 \pm 35^{1,2}$	$211 \pm 20^{1,2}$	$207 \pm 14^1$	$91 \pm 8$	$102 \pm 11$

Примечания: <sup>1</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с нормой,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с ЭН,  $p < 0,05$ .

Интенсивность ХЛ ткани желудка, индуцированной  $H_2O_2$ , превышает норму через 1 час после операции в 3,3 раза, а на 3-й сутки в 3,4 раза при воздействии ЭН, а для УЗС этот показатель выше нормы в 2,4 и 1,7 раза соответственно (табл. 3). Однако при использовании УЗС устойчивость ткани же-

лудка к перекисному окислению уже на 7-е сутки приближается к норме, когда величина ХЛ составляет  $2685 \pm 160$  усл. ед., при норме  $1572 \pm 166$  усл. ед.. При использовании ЭН интенсивность ХЛ в этот срок составляет  $4015 \pm 397$  усл. ед., и только на 14-е сутки наблюдается её уменьшение до  $1595 \pm 143$

усл. ед. На 30-е сутки этот показатель практически остается в пределах нормы, независимо от вида воздействия.

Активация ПОЛ при хирургическом вмешательстве отмечается и на организменном уровне, проявляясь в увеличении уровня ТБКАП в сыворотке крови опытных животных. Однако если в оперированной ткани такие изменения наблюдаются уже через один час после хирургического вмешательства, то в сыворотке крови увеличение ТБКАП регистрируется только на 3-и сутки (табл. 4).

Так, при выполнении операции на желудке уровень ТБКАП в сыворотке крови животных через 1 час составляет  $3,5 \pm 0,3$  и  $3,2 \pm 0,2$  нмоль/мл при использовании ЭН и УЗС, а на 3-и сутки  $4,9 \pm 0,4$  нмоль/мл и  $5,2 \pm 0,3$  нмоль/мл соответственно. На 3-и сутки эти показатели превышают норму почти в полтора раза, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Но уже на 7-е сутки уровень ТБКАП возвращается к норме, составляя для ЭН  $3,2 \pm 0,3$  нмоль/мл, и  $3,5 \pm 0,3$  нмоль/мл для УЗС, при норме  $3,4 \pm 0,3$  нмоль/мл. В пределах нормы этот уровень продолжает оставаться как на 14-е, так и на 30-е сутки.

Таблица 3

**Интенсивность ХЛ ткани желудка, индуцированной  $H_2O_2$ , в зависимости от вида воздействия ( $M \pm m$ )**

Воздействие	Срок наблюдения				
	1 час	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут
Норма	1572±166				
ЭН	5181±484 <sup>1</sup>	5311±550 <sup>1</sup>	4015±397 <sup>1</sup>	1595±143	1497±122
УЗС	3826±376 <sup>1</sup>	2721±255 <sup>1,2</sup>	2685±160 <sup>2</sup>	1451±131	1529±159

Примечания: <sup>1</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с нормой,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с ЭН,  $p < 0,05$ .

Таблица 4

**Уровень ТБКАП в сыворотке крови в зависимости от вида воздействия на желудок ( $M \pm m$ )**

Воздействие	Срок наблюдения				
	1 час	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут
Норма	3,4±0,3				
ЭН	3,5±0,3	4,9±0,4 <sup>1</sup>	3,2±0,3	3,6±0,3	3,9±0,4
УЗС	3,2±0,2	5,2±0,3 <sup>1</sup>	3,5±0,3	3,5±0,3	3,2±0,2

Примечание. <sup>1</sup> - различия статистически достоверны по сравнению с нормой,  $p < 0,05$ .

## ВЫВОДЫ

1. Гастротомия выполненная как с помощью ЭН, так и УЗС приводит к значительной активации ПОЛ в ткани по пути свободно-радикального окисления липидов и снижению устойчивости ткани желудка к перекисному окислению, что проявляется увеличением концентрации ТБКАП и интенсивности ХЛ, индуцированной как  $Fe^{2+}$ , так и  $H_2O_2$
2. На организменном уровне существенных различий между двумя видами диссекции не выявлено. Это может быть связано как с наличием операционной раны для доступа к органам, так и с

наличием более мощных антиоксидантных систем на уровне организма, чем в конкретной ткани.

3. Выполнение гастротомии с помощью УЗС приводит к менее выраженным патологическим процессам в зоне воздействия чем применение ЭН, что несомненно ведёт к более благоприятному течению послеоперационного периода и снижает риск развития осложнений.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке наиболее щадящих методов диссекции тканей и коагуляции при выполнении операций на органах желудочно-кишечного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова М.Ю., Кукаева Е.А., Мильчаков В.И. и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - № 2. - С. 33-35.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Метод. Рек. СПб: ИКФ Фолиант. - 2000. - 104 с.
3. Владимиров Ю.А. // Биофизика. - 1987. - Т. 32(5). - С. 830-844.
4. Гальченко С.Е., Тининика Л.М., Сандомирский Б.П. // Мед. хімія. - 2005. - № 1. - С. 67-71.
5. Грищенко В.И., Никитченко Ю.В., Оченашко О.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2001. - Т. 132. - № 10. - С. 394-397.
6. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. -М.:Знание-М. - 2000. - С. 70-78.
7. Рагимов Ч. Р., Касачанова Н. Ю., Тер-Асатуров Г. П. и др. // Стоматология. - 1991. - № 1. - С. 45-47.
8. Сахарова Т.С., Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М. // Мед. хімія. - 2002. - Т. 4. - № 4. - С. 51-53.

9. Щербак В.А., Хышиктуев Б.С., Аксенова Т.А., и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 1. - С. 12-13.

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВИБОРУ МЕТОДУ ФІЗИЧНОЇ ДИСЕКЦІЇ СТІНКИ ШЛУНКА НА ХАРАКТЕР ПЕРЕКИСНИХ ПРОЦЕСІВ**

*О.І. Цівенко*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### **РЕЗЮМЕ**

У роботі представлені отримані результати показників ПОЛ та ХЛ під час експерименту на кролях породи Шиншила через 1 годину після гастротомії за допомогою ЕН та УЗС на 3-у, 7-у, 14-у і 30-у добу після операційного періоду. Гастрономія, виконана як за допомогою ЕН, так і УЗС, приводить до значної активації ПОЛ в тканинах по шляху вільно-радикального окислення ліпідів і зниженню стійкості тканин шлунка до перекисного окислення, що проявляється збільшенням концентрації ТБКАП і інтенсивності ХЛ індукованої як  $Fe^{2+}$ , так і  $H_2O_2$ . Використання УЗС приводить до менш тяжких патологічних процесів у зоні застосування, ніж використання ЕН, що, безперечно, веде до більш сприятливої течії післяопераційного періоду та зменшує ризик розвитку ускладнень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ультразвуковий скальпель, електроніж, перекісне окислення ліпідів, тонка і товста кишка

## **INFLUENCE OF METHOD OF PHYSICAL DISSECTION OF GASTRIC WALL ON THE PEROXIDATION**

*A.I. Thsivenko*

V.N.Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### **SUMMARY**

The results of the intraoperative diathermy knife and ultrasonic scalpel use are presented in the paper. The indices of lipid peroxidation and chemiluminiscentia are explored in the experiment on Shinshilla rabbits and one hour later after the surgical procedure and on the third, seventh, fourteenth, thirtieth day of postoperative period. The gastrotomy performed with the help of a diathermy knife and ultrasonic scalpel leads to considerable activation of lipid peroxidation in tissues by means of free radical lipid oxidation and to reduction of garter tissues resistance for lipid peroxidation that becomes apparent in increase of tiobarbituric acid of active products concentration and chemiluminescence's intensity evoked by  $Fe^{2+}$ , and  $H_2O_2$ . The ultrasonic scalpel application results in less apparent patologicprocess in the zone of action than the ultrasonic scalpel application that, doubtlessly, leads to more favorable postoperative period and reduces the risk of complications development.

**KEY WORDS:** diathermy knife, ultrasonic scalpel, lipid peroxidation, large and small intestine

УДК: 116.13-004.6+116.12-008.331.1

## **ТОЛЩИНА ИНТИМЫ-МЕДИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Ф.М. Абдуева, А.Н. Шентун<sup>1</sup>*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Кармазина, Украина

<sup>1</sup>Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Актуальность настоящего исследования определяется тем, что в современной кардиологической практике преобладает ИБС, сочетанная с АГ. С целью изучения показателя толщины интимы-медии сонных артерий (ТИМ СА) у пациентов ИБС, сочетанной с АГ обследовано 60 пациентов в возрасте  $54,2 \pm 8,7$  лет, из них 56 мужчин 4 женщин. Группу исследования составили 31 пациент с ИБС+АГ средний возраст  $57,4 \pm 10,0$  лет. Группу сравнения составили 5 пациентов подгруппы 1 с ИБС (средний возраст  $54,7 \pm 6,6$  лет) и 24 пациента подгруппы 2 с АГ ( $50,6 \pm 4,8$  лет).

В результате сравнительного анализа продемонстрирована ассоциация ИБС с увеличенной ТИМ СА независимо от наличия или отсутствия АГ. Установлено, что АГ не оказывает существенного влияния на количественные показатели ТИМ СА у пациентов с ИБС, сочетанной с АГ и что основным контрибутором в увеличение ТИМ СА является атеросклероз. Кроме того, выявлена обратно пропорциональная зависимость между показателями ТИМ и диаметром просвета ОСА и показано преимущественное вовлечение в атеросклероз задней стенки СА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** толщина интимы-медии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

ИБС относится к клинически гетерогенным и этиологически многофакторным заболеваниям [1]. Одним из основных независимых факторов риска ИБС является артериальная гипертензия (АГ). Высокая распространенность ИБС, сочетанной с АГ продемонстрирована в ряде крупных исследований, а также в предварительных результатах эпидемиологического этапа российской национальной программы ПРЕМЬЕРА, согласно которым у 73% мужчин и 61% женщин регистрировалась АГ с ИБС [2].

Маркером раннего атеросклеротического поражения органа мишени у пациентов с АГ является увеличенная толщина интимы-медии сонных артерий (ТИМ СА). Руководства 2003 года Европейского Общества Кардиологии и Артериальной Гипертензии рекомендуют (ЕОКАГ) измерять ТИМ СА, особенно у тех пациентов, у которых поражение органа-мишени не определяется рутинными методами, включая ЭКГ [3]. Поражением органа-мишени считается увеличе-

ние ТИМ более 0,9 мм или наличие явной атеросклеротической бляшки.

ТИМ СА является суррогатным маркером атеросклероза и предиктором таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и инсульт [4-9]. Она измеряется при помощи ультразвуковой сонографии, что придает методу преимущество неинвазивности и регистрации ранних бессимптомных атеросклеротических изменений.

Мы не нашли в литературе данных про анализ ТИМ СА у пациентов ИБС, сочетанной с АГ.

Цель – изучить показатель ТИМ СА у пациентов ИБС, сочетанной с АГ.

Работа выполнена в рамках НИР Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Исследование нелинейных динамических эффектов в автономной регуляции сердечной биомеханики» Министерства науки и образования Украины, № госрегистрации 0103U004222.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 60 пациентов в возрасте  $54,2 \pm 8,7$  лет, из них 56 мужчин и 4 женщины. Группу исследования составил 31 пациент с ИБС+АГ средний возраст  $57,4 \pm 10,0$  лет. Группу сравнения составили 5 пациентов подгруппы 1 с ИБС без АГ (средний возраст  $54,7 \pm 6,6$  лет) и 24 пациента подгруппы 2 с АГ без ИБС ( $50,6 \pm 4,8$  лет).

Все пациенты находились на обследовании и стационарном лечении в Центральной клинической больнице «Укрзалізниці». Критериями включения являлись возраст до 70 лет и отсутствие предшествовавшей гиполлипидемической терапии. Критериями исключения: анамнез эндартерэктомии сонных артерий, сахарный диабет I и II типов и сердечная недостаточность II Б - III стадии.

В группу контроля вошли 8 молодых здоровых добровольцев среднего возраста  $27,3 \pm 6,0$  лет.

Всем пациентам проводилась ультразвусонография СА и измерение артериального давления (АД).

Ультрасонография проводилась в В-режиме высокого разрешения на аппарате ульт-

развукового исследования ESAOTE Megas фирмы BIOMEDICA при помощи линейного датчика 10-МГц.

Пациенты обследовались в горизонтальном положении тела с головой запрокинутой назад и повернутой в сторону, противоположную исследуемой артерии.

Обследование производилось на одном и том же аппарате, одним и тем же специалистом, который перед этим не знал клиническую характеристику больного.

ТИМ СА исследовалась в безбляшечных и бляшечных участках; по передней и задней стенках общих и внутренних СА (ОСА та ВСА соответственно), с обеих сторон, на участках 1 сантиметр ниже и выше бифуркации. Кроме того, исследовался диаметр просвета этих сосудов. Оценивались также наличие атеросклеротических бляшек, их диаметр, локализация и структура. Атеросклеротической бляшкой считалось фокальное утолщение ТИМ больше 1.3 мм [15]. Гемодинамически значимой считалась бляшка, стенозирувавшая просвет сосуда на 70% и более.

Точность измерений составила 0,05 мм.

Артериальное давление измерялось с по-

мощью сфигмоманометра Microlife, Швеция по методике Короткова.

Данные обрабатывались статистически в Microsoft Excel 2003. Для сравнения исследуемых показателей рассчитывались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (sd). Достоверность различий между группами исследования, сравнения и контроля определялась при помощи непараметрического критерия Уайта (U) для несопряженных совокупностей. Достоверными считались значения для  $P < 0,01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе исследования ТИМ была больше в ОСА слева по задней стенке и одинаковой в ВСА справа и слева по задней стенке. Средние значения ТИМ составили 0,8-0,9 мм. Комплекс интимы-медии характеризовался гиперэхогенностью, гетерогенностью, сегментарными уплотнениями склеротического типа и извитостью хода ОСА и ВСА. Диаметр просвета был одинаковым в обеих ОСА (5,8 мм) и большим в правой ВСА (5,3 мм). Атеросклеротические бляшки выявлялись у всех больных, наиболее часто в области бифуркаций по задней стенке с приблизительно одинаковой частотой справа и слева. Наряду с плоскими, гомогенными, мелкими бляшками у всех больных у 50% регистрировались кальцинированные бляшки. Гемодинамически значимые стенозы отсутствовали, однако у 2 пациентов регистрировался 50% стеноз левой ВСА и у одного пациента 50% стеноз бифуркации слева.

В подгруппе 1 группы сравнения (ИБС) ТИМ была больше в ОСА справа по задней стенке и в ВСА слева по задней стенке. Средние значения ТИМ составили 0,8-0,9

мм. Комплекс интимы-медии характеризовался гиперэхогенностью, гетерогенностью, сегментарными уплотнениями склеротического типа и извитостью хода ОСА и ВСА. Диаметр просвета был больше в левой ОСА (0,88 мм) и правой ВСА (0,82 мм). Атеросклеротические бляшки выявлялись у всех больных, наиболее часто в области бифуркаций по задней стенке с приблизительно одинаковой частотой справа и слева и были плоскими, гомогенными, мелкими. Гемодинамически значимые стенозы отсутствовали.

В подгруппе 2 группы сравнения (АГ) ТИМ была одинаковой в ОСА справа и слева по всем стенкам и больше в левой ВСА по задней стенке. Средние значения ТИМ составили 0,6-0,7 мм. Комплекс интимы-медии характеризовался гиперэхогенностью, гетерогенностью, сегментарными уплотнениями склеротического типа и извитостью хода ОСА и ВСА. Диаметр просвета был больше в ОСА и ВСА. Атеросклеротические бляшки выявлялись у всех больных, наиболее часто в области бифуркаций по задней стенке с приблизительно одинаковой частотой справа и слева и были плоскими, гомогенными, мелкими. Гемодинамически значимые стенозы отсутствовали.

В группе контроля ТИМ была больше в ОСА слева по задней стенке и в ВСА справа по передней. Средние значения ТИМ составили 0,5-0,6 мм. Комплекс интимы-медии характеризовался повышением эхогенности, что расценивалось как предатеросклеротические изменения. Диаметр просвета был больше в ОСА (5,71 мм) и ВСА (4,63 мм) слева. Атеросклеротические бляшки отсутствовали у всех пациентов.

Данные представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Значения ТИМ (мм) в группах исследования, сравнения и контроля (M, sd)

Стенки	Артерии	Правая				Левая			
		1	2	3	4	1	2	3	4
Передняя	ОСА	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль
		0,88 0,16	0,86 0,18	0,75 0,10	0,52 0,13	0,89 0,19	0,88 0,17	0,75 0,12	0,56 0,14
	ВСА	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль
		0,92 0,20	0,82 0,17	0,65 0,06	0,58 0,19	0,88 0,18	0,80 0,21	0,65 0,07	0,51 0,17
Задняя	ОСА	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль
		0,91 0,16	0,96 0,23	0,75 0,09	0,57 0,14	0,94 0,18	0,88 0,10	0,75 0,09	0,60 0,11
	ВСА	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль	ИБС+АГ	ИБС	АГ	контроль
		0,96 0,25	0,84 0,23	0,64 0,09	0,57 0,17	0,96 0,21	0,94 0,26	0,66 0,07	0,57 0,22

$p > 0,05$  для 1 и 2 групп;  $p < 0,05$  для 3 и 4 групп

Таблица 2

Значение диаметра просвета (мм) ОСА и ВСА в группах исследования, сравнения и контроля (M, sd)

Артерии	Правая				Левая			
	1	2	3	4	1	2	3	4
ОСА	ИБС+АГ	ИБС	АГ	Контроль	ИБС+АГ	ИБС	АГ	Контроль

	5,83 0,75	6,20 0,39	7,84 1,00	5,68 0,82	5,83 0,73	5,64 1,07	7,53 0,63	5,71 0,73
ВСА	ИБС+АГ	ИБС	АГ	Контроль	ИБС+АГ	ИБС	АГ	Контроль
	5,30 0,92	5,34 0,58	5,65 0,73	4,53 0,48	5,17 0,94	5,42 0,49	5,50 0,49	4,63 0,58

p>0,05 для 1 и 2 групп; p<0,05 для 3 и 4 групп

В соответствии с полученными результатами, в сравниваемых группах максимальные значения ТИМ ОСА регистрировались в подгруппе ИБС без АГ; ТИМ ВСА в группе исследования и подгруппе ИБС без АГ. Однако в целом, учитывая недостоверную разницу между показателями в обеих группах, можно констатировать одинаково увеличенную ТИМ у пациентов с ИБС+АГ и пациентов с ИБС без АГ, превышавшую диагностически значимую ТИМ по критериям ЕОКАГ более 0,9 мм. Минимальные значения ТИМ ОСА и ВСА регистрировались в группе контроля. В подгруппе АГ без ИБС значения ТИМ СА были промежуточными между группой исследования, подгруппой ИБС без АГ и группой контроля. Учитывая средний возраст, значения ТИМ СА, наблюдаемые в группе АГ без ИБС, могут быть отнесены к возрастной норме, которая по данным [3] составляет 0,6-0,8 мм.

АГ является одним из основных факторов риска атеросклероза и, по мнению многих исследователей [12-14], оказывает наибольшее влияние на ТИМ. В нашем исследовании у больных ИБС, сочетанной с АГ значения ТИМ были более близки значениям в подгруппе ИБС, чем к подгруппе АГ. Из этого можно заключить, что не АГ, а атеросклероз является главным контрибутором в увеличение ТИМ СА и что АГ не модифицирует существенным образом количественные изменения ТИМ СА при ИБС. Однако последним не отрицается потенцирующая роль АГ для качественных изменений ТИМ, связанных со свойствами эластичности и проницаемости.

У всех пациентов в группах исследования и сравнения комплекс интимы-медии характеризовался гиперэхогенностью, гетерогенностью, сегментарными уплотнениями склеротического типа и извитостью хода ОСА и ВСА. Даже у пациентов группы контроля наблюдалось повышение эхогенности ТИМ, рассматриваемое, как предатеросклеротические изменения. Возможно, наблюдаемые в молодом возрасте качественные изменения комплекса интимы-медии, в виде гиперэхогенности, являются более ранними предикторами атеросклероза, чем количественные, в виде увеличения ТИМ. В пользу этого также свидетельствует тот факт, что у многих пациентов в подгруппе АГ при нормальных количественных значениях ТИМ СА

уже имелись атеросклеротические бляшки. Таким образом, в исследованиях, изучающих изменения ТИМ СА под влиянием терапии, либо других факторов, необходимо также оценивать качественное состояние комплекса интимы-медии

Максимальные значения диаметра просвета как ОСА, так и ВСА регистрировались в подгруппе АГ. Минимальные значения диаметра просвета правой ОСА и обеих ВСА регистрировались в группе контроля. В левой ОСА диаметр просвета в группе контроля был выше, чем в подгруппе ИБС, однако эта разница была недостоверной.

Если сопоставить значения ТИМ ОСА и диаметра ее просвета в исследуемой и сравниваемых группах, то наблюдается обратно-пропорциональная зависимость между этими величинами. Так, в группе исследования и подгруппе ИБС при большей ТИМ регистрируется меньший диаметр просвета, а в подгруппе АГ при меньшей ТИМ – больший диаметр. Такой же характер отношений между ТИМ и просветом диаметра был обнаружен в исследовании [10], где делается вывод о том, что с уменьшением диаметра просвета ОСА увеличивается ТИМ. К примеру, изменение на 0,3 мм толщины стенки в ОСА с диаметром 6,0 мм приведет к 10% (0,6 мм) уменьшению диаметра [10]. В исследовании [11] отмечается, что диаметр просвета ОСА уменьшается при ТИМ  $\geq 1,0$  мм.

Во всех группах, кроме контрольной, регистрировались атеросклеротические бляшки, преимущественно в области бифуркаций ОСА с приблизительно одинаковой частотой справа и слева. Чаще всего бляшки располагались по задней стенке. Гемодинамически значимые бляшки не регистрировались.

Также заслуживает внимания тот факт, что в подавляющем большинстве случаев бляшки локализовались по задней стенке бифуркации ОСА, где, как известно, находится каротидный глобус с хемо- и барорецепторами. Возможно размещение глобуса в таком неблагоприятном, с точки зрения гемодинамики, месте, как бифуркация, и

подверженность атеросклеротическому повреждению сосуда на этом участке влечет за собой нарушение регуляции сосудистого тонуса и, как следствие, является одним из ключевых звеньев патогенеза АГ.

Еще одним фактом, обращающим на себя внимание, является большая ТИМ и наибольшая частота бляшек, регистрируемых по задней стенке артерий у всех пациентов во всех группах. Мы не нашли упоминания подобного наблюдения в других работах, посвященных изучению ТИМ. Единственным объяснением большей ТИМ по задней стенке может служить существующее в литературе мнение, что задняя (дальняя) стенка более информативна и лучше визуализируется при ультрасонографии. В этой связи измерение ТИМ рекомендовано производить на дальней стенке. Однако вопрос о повышенной частоте бляшек по задней стенке остается открытым.

Таким образом, у всех больных ИБС, независимо от наличия или отсутствия АГ, регистрировались увеличенная ТИМ СА и атеросклеротические бляшки. Это подтверждает значение ультрасонографии СА в ка-

честве «диагностического окна» в такой генерализованный процесс, как атеросклероз.

## ВЫВОДЫ

1. ИБС ассоциируется с увеличенной ТИМ СА независимо от наличия или отсутствия АГ
2. АГ не оказывает существенного влияния на количественные показатели ТИМ СА у пациентов с ИБС, сочетанной с АГ
3. Атеросклероз является основным фактором в увеличении ТИМ СА.
4. Наблюдается обратная пропорциональная зависимость между показателями ТИМ и диаметром просвета ОСА
5. Атеросклероз в СА характеризуется преимущественным вовлечением в процесс задней стенки
6. Качественные изменения комплекса интимы-медии должны оцениваться наряду с измерением ТИМ

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Чудакова Д.А. и др. // Кардиология. - 2005. - № 12. - С. 17-24
2. Карпов Ю.А. // Кардиология. - 2005. - № 12. - С. 87-92
3. Ультразвуковая диагностика (пр.рук.).Допплерография./Под ред. Митькова.-М.:Видар.1999. CD.
4. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // J Hypertens. - 2003.- Vol. 21. - P. 1011-1053.
5. Grobbee D.E., Bots M.L. // J Int Med. - 1994. - № 236. - P. 567-573.
6. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. // Circulation. - 1997. - № 96. - P. 1432-1437.
7. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al. // Ann Intern Med. - 1998. - № 128. - P. 262-269.
8. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. // N Engl J Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 14-22.
9. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. // Circulation. - 2002. - Vol.106. - P. 2422-2427
10. Van Bortel, Luc M. // Journal of Hypertension. - 2005. - Vol. 23(1). - P. 37-39.
11. Joseph F. Polak, Richard A. Kronmal, Grethe S. Tell et al. // Stroke. - 1996. - Vol. 27. - P. 2012-2015.
12. Agabiti Rosei. // Hypertension. - 2002. - Vol. 3.
13. Alberto Zanchetti. // Current Hypertension Reports. - 2001. - Vol. 3. - P. 350-359
14. Päivänsalo M. // J Hypertens. - 1996. - Vol. 14. - P. 1433-1439.
15. A Kablak-Ziembicka, W Tracz, T Przewlocki, et al. // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P.1286-1290

## ТОВЩИНА ІНТИМИ-МЕДІЇ СОННИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, СПОЛУЧЕНОЮ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Ф.М. Абдуєва, А.М. Шептун<sup>1</sup>*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>1</sup>Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниця», м. Харків, Україна

## РЕЗЮМЕ

Актуальність цього дослідження визначається перевагою в сучасній кардіологічній практиці ІБС, сполученої з АГ. З метою вивчення показника ТИМ СА у пацієнтів з ІБС, сполученої з АГ, обстежено 60 пацієнтів у віці  $54,2 \pm 8,7$  років, з них 54 чоловіки і 4 жінки. Групу дослідження склав 31 пацієнт з ІБС+АГ ( $57,4 \pm 10,0$ ). Групу порівняння склали 5 пацієнтів підгрупи 1 з ІБС ( $54,7 \pm 6,6$ ) і 24 пацієнта підгрупи 2 з АГ ( $50,6 \pm 4,8$ ). У групу контролю ввійшли 8 молодих здорових добровольців ( $27,3 \pm 6,0$ ).

У результаті порівняльного аналізу продемонстрована асоціація ІБС зі збільшеною ТИМ СА незалежно від присутності, чи відсутності АГ. Встановлено, що АГ суттєво не впливає на кількісні показники ТИМ СА у пацієнтів з ІБС, сполученою з АГ, і що основним фактором у збільшенні ТИМ СА є атеросклероз. Крім того, виявлена зворотньопропорційна залежність між показниками ТИМ та діаметром просвіту загальної СА, та показано переважне ураження атеросклерозом задньої стінки СА.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** товщина інтими-медії, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія

## INTIMA-MEDIA THICKNESS OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

F.M. Abduyeva, A.N. Sheptun<sup>1</sup>

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital «Ukrzaliznitsi», Kharkov, Ukraine

### SUMMARY

Prevalence in the modern cardiological practice of CAD combined with AH makes this problem topical. To investigate IMT of carotid arteries (CA) in patients with CAD combined with AH 60 patients (54,2±8,7) were examined. They were sorted in the following: examination group – 31 patient with CAD+AH (57,4±10,0); 2 comparative subgroups – 5 patients with CAD (54,7±6,6) and 24 patients with (AH 54,7±6,6) and control group - 8 young volunteers (27,3±6,0).

The results demonstrate association of CAD with increased IMT CA independently of presence or absence of AH. Thus the main contributor to increase of IMT in patients with CAD+AH is believed to be atherosclerosis but not AH.

**KEY WORDS:** intima-media thickness, coronary artery disease, arterial hypertension

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-07

## ТИПЫ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

П.А. Гарькавый, А.Ю. Сараева, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Изучена зависимость изменения диастолического артериального давления (ДАД) во время перехода из клиностаза в ортостаз у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 154 пациента с АГ (58 мужчин и 96 женщин) в возрасте 63±7 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 10,4±7,8 лет. У 48 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 55 – умеренная, у 51 – тяжелая. В зависимости от реакции ДАД в ортостатической пробе пациенты были разделены на группы: повышение ДАД – группа 1 (гипертонический тип), отсутствие изменений ДАД – группа 2 (изотонический тип), снижение ДАД – группа 3 (гипотонический тип). Критериями повышения и понижения ДАД были его соответствующие изменения в объеме не менее 5 мм рт. ст. При переходе из клиностаза в ортостаз у 56,5% пациентов (у 62% мужчин и у 53,1% женщин) отмечается повышение ДАД, у 19,5% пациентов (у 13,9% мужчин и у 22,9% женщин) ДАД не изменяется, и у 24% пациентов (у 24,1% мужчин и у 24% женщин) отмечено понижение ДАД. Высокая частота ортостатических реакций по гипертензивному и гипотензивному типу у пациентов с АГ указывает на важность целенаправленного анализа подобных нарушений автономной регуляции при переходных процессах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальное давление, артериальная гипертензия, ортостатические реакции

Существует три основных типа реакций артериального давления (АД) в ортостатических пробах: повышение АД, отсутствие изменений АД и снижение АД. Каждый практикующий врач сталкивается с ними в своей повседневной практике. Особым типом, имеющим важное клиническое значение, считается ортостатическая гипотензия (ОГ). По данным мировой литературы ОГ наблюдается у 15-35% пациентов пожилого возраста [5, 6]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований ОГ является независимым предиктором сосудистой смертности [7], фактором риска развития инсульта [8], коронарного синдрома [9], фактором с выраженным отрицательным прогностическим

значением. С возрастом распространенность ОГ увеличивается.

Существует прямая зависимость между степенью тяжести артериальной гипертензии, частотой ОГ, и показателями сердечно-сосудистой смертности [6].

Фактически диагноз ОГ ставится методом исключения целого ряда различных патологий со стороны центральной нервной [1, 3], сердечно-сосудистой [4], вегетативной, эндокринной и прочих систем, при отсутствии онкологической патологии и тщательной оценке психического здоровья [2].

Что касается других, кроме ОГ, типов реакций, их клинической и прогностической значимости, данные в мировой и отече-

ственной литературе, отсутствуют.

В отличие от зарубежных источников, количество отечественных публикаций, посвященных оценке нарушений автономной регуляции у пациентов с артериальной гипертензией и особенностям ортостатических реакций крайне невелико.

Мы не обнаружили данных об исследовании показателей АД в ортостатических пробах с выделением нескольких типов реакций.

Цель работы – установить частное распределение типов ортостатических реакций для последующего изучения их роли в течении и исходах АГ и разработки адекватных схем терапии.

Работа выполнена в рамках НИР «Исследования нелинейных динамических эффектов в автономной регуляции сердечной биомеханики» № госрегистрации 0103U004222 МОН Украины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях обследовано 154 пациента с АГ (58 мужчин и 96 женщин) в возрасте  $63 \pm 7$  лет. Средняя продолжительность заболевания составила  $10,4 \pm 7,8$  лет. У 48 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 55 – умеренная, у 51 – тяжелая. В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие ХСН IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты с вторичной АГ [9].

Исследование проводилось в утреннее время, за 24 часа до исследования пациенты стаз у 56,5% пациентов отмечалось повышение ДАД, а средняя продолжительность АГ в этой группе составляла –  $11,4 \pm 6,5$  лет. У 19,5% пациентов ДАД не изменялось, а средняя продолжительность АГ в этой группе составляла –  $10,2 \pm 6,9$  лет. У 24% пациентов отмечалось снижение ДАД, а средняя продолжительность АГ составляла –  $10,8 \pm 7,1$  лет. В соответствии с этими данными, чем больше давность АГ, тем чаще встречается ортостатический тип реакции с повышением ДАД и понижением ДАД и относительно реже с неизменным ДАД. Гипертонический тип ортостатической реакции чаще отмечается у мужчин (62%), чем у женщин (53,1%). Изотонический тип реже отмечается у мужчин (13,9%) и чаще у женщин (22,9%). Гипотонический тип отмечается у 24,1% мужчин и у 24% женщин, что соответствует данным, полученным [6], не обнаружившими какой-либо четкой взаимосвязи между полом и частотой гипотонической реакции.

Значимых возрастных различий для трех выделенных типов не обнаружено.

Реакция ЧСС зависит от типа ортостати-

не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов, за 30 минут – ограничивалась физическая нагрузка.

АД измеряли по методу Короткова. Измерение осуществлялось в условиях клиностаза после 5 минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. По изменениям диастолического артериального давления (ДАД) в ортостатической пробе пациенты были разделены на 3 группы: повышение ДАД – группа 1 (гипертонический тип), отсутствие изменений ДАД – группа 2 (изотонический тип), снижение ДАД – группа 3 (гипотонический тип). Критериями повышения и понижения ДАД были его соответствующие изменения в объеме не менее 5 мм рт. ст.

В зависимости от пола пациенты были разделены на две группы.

Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – М и стандартное отклонение – sd).

Данные заносились в базу Microsoft Excel, достоверность различий между группами пациентов определяли с помощью критерия Пирсона, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения распределения пациентов на группы ортостатических реакций с учетом факторов возраста, пола, давности заболевания и степени АГ представлены в табл. 1. При переходе из клиностаза в ортостатической реакции ДАД. При гипертоническом типе ЧСС возрастает ( $7,6 \pm 3,7$  уд/мин), являясь составляющей физиологической реакции на переход из клиностаза в ортостаз. При гипотоническом типе отмечается более выраженное увеличение ЧСС ( $11,2 \pm 4,7$  уд/мин) предположительно компенсаторного генеза. При изотоническом типе отмечается наименее выраженное увеличение ЧСС ( $5,7 \pm 8,1$  уд/мин).

Гипертонический тип ортостатической реакции ДАД отмечается у 58,3% пациентов в группе мягкой АГ, у 38,2% пациентов в группе умеренной АГ и у 33,3% в группе с тяжелой АГ. В целом по мере увеличения степени тяжести АГ частота ортостатической реакции по гипертоническому типу снижается.

Изотонический тип отмечается у 22,9% пациентов в группе мягкой АГ, у 27,3% пациентов в группе умеренной АГ и у 19,6% в группе с тяжелой АГ. В данной группе пациентов четкой тенденции не обнаружено. Частота изотонического типа увеличивается при умеренной АГ и снижается при тяжелой

АГ.

Гипотонический тип отмечается у 18,8% пациентов в группе мягкой АГ, у 34,5% пациентов в группе умеренной АГ и у 47,1% в

группе с тяжелой АГ. Таким образом, очевидно, что по мере увеличения степени АГ частота ортостатической реакции по гипотоническому типу увеличивается.

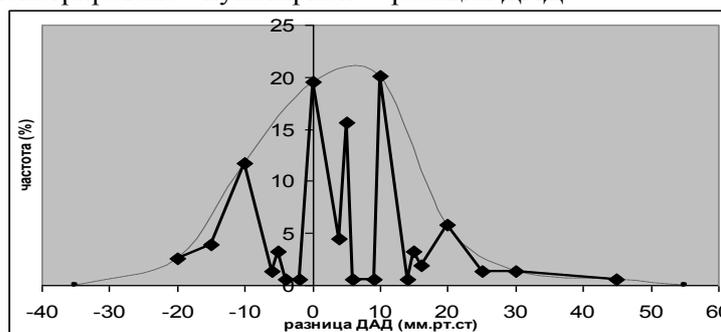
Таблица 1

**Распределение пациентов АГ на группы ортостатических реакций ДАД с учетом факторов возраста, пола, давности заболевания и степени АГ (n, %, M±sd)**

Показатели	Группы пациентов			
	1	2	3	
Общее количество пациентов	87 (56,5%)	30 (19,5%)	37 (24%)	
Возраст, годы (M, sd)	63,1±7,0	64,1±7,1	63,0±7,0	
Мужчины	36 (62%)	8 (13,9%)	14 (24,1%)	
Женщины	51(53,1%)	22 (22,9%)	23 (24%)	
Давность АГ, годы (M, sd)	11,4±6,5	10,2±6,9	10,8±7,1	
ЧСС лежа/стоя, (M, sd)	70,9±8,9/78,5±8,5	71,2±8,6/76,9±10,7	70,5±8,0/81,7±8,1	
ЧСС стоя-ЧСС лежа (M, sd)	7,6±3,7	5,7±8,1	11,2±4,7	
Степень АГ	Мягкая АГ	28 (58,3%)	11(22,9%)	9(18,8%)
	Умеренная АГ	21(38,2%)	15(27,3%)	19(34,5%)
	Тяжелая АГ	17(33,3%)	10(19,6%)	24(47,1%)

На рисунке представлены частоты распределения пациентов в зависимости от реакции ДАД при проведении ортостатической пробы. Распределение близко к нормальному, что продемонстрировано пунктирной

линией. Однако, очевидно наличие нескольких зон «провала» – низких частот определенных диапазонов ДАД как со стороны гипер-, так и гипотензивной ортостатической реакции ДАД.



**Рис.** Распределение пациентов в зависимости от реакции ДАД при проведении ортостатической пробы

Процентное распределение частот реакций ДАД приведено в табл. 2. У относительно небольшого количества пациентов (1,2%) отмечено снижение ДАД на 2-4 мм рт.ст. У 3,2% отмечено снижение на 5 мм.рт.ст., и всего у 1,3% ДАД снизился на 6 мм.рт.ст. У 11,7% пациентов отмечено снижение ДАД на 10 мм рт.ст. Снижение ДАД на 15-20 мм рт.ст. отмечено у 6,5% пациентов. Отсутствие изменения ДАД отмечено у 19,5% пациентов. Несколько иное распределение отмечается в группе с повышением ДАД: всего у 4,5 % пациентов отмечено повышение ДАД на 4 мм рт.ст. в то время как на 5 мм рт.ст. ДАД повысился у 15,6% пациентов. Всего у 1,2% пациентов ДАД повысился на 6-9 мм рт.ст. в то время как на 10 мм.рт.ст ДАД повысился у 20,1% пациентов. Всего у 0,6% пациентов отмечено повышение ДАД на 14 мм рт.ст. в то время как повышение ДАД на 15 мм рт.ст. отмечено у 3,2%. У 1,6% пациентов ДАД повысился на 16 мм рт.ст., а повышение на 20 мм рт.ст. отмечено у 5,8% пациентов. Повышение ДАД на 25-45

мм рт.ст. обнаружено у 3,2%. В соответствии с этими данными, как для гипо-, так и гипертонического типов ортостатических реакций ДАД наиболее часто встречающимися являются его снижение или повышение на 5, 10, 15 и 20 мм рт.ст.

Таблица 2

**Распределение частот реакций ДАД при проведении ортостатической пробы**

Снижение ДАД, мм рт.ст	Пациенты, %
-20	2,6
-15	3,9
-10	11,7
-6	1,3
-5	3,2
-4	0,6
-2	0,6
0	19,5
4	4,5
5	15,6
6	0,6
9	0,6
10	20,1
14	0,6
15	3,2
16	1,9
20	5,8
25	1,3
30	1,3
45	0,6

## ВИВОДИ

1. Существует три основных типа ортостатической реакции ДАД у пациентов с АГ: гипертонический, изотонический и гипотонический тип.
2. Чаще в нашем исследовании встречался гипертонический тип ортостатической реакции ДАД (56,6%), реже гипотонический (24%) и еще реже изотонический (19,5%).
3. Гипертонический тип ортостатической реакции ДАД чаще встречался у мужчин (62%), чем у женщин (53,1%), а изотонический - у женщин (22,9%), чем у мужчин (13,9%). Гипотонический тип отмечался у 24,1% мужчин и у 24% женщин, и не имел значительных половых различий.
4. По мере увеличения степени тяжести АГ частота ортостатической реакции ДАД по гипертоническому типу снижалась с 58,3% в группе мягкой АГ до 33,3% в группе тяжелой АГ и по гипотоническому - увеличивается с 18,8% до 47,1%.
5. При гипертоническом типе ортостатической реакции ДАД ЧСС возрастала на  $7,6 \pm 3,7$  уд/мин, и при гипотоническом - на  $11,2 \pm 4,7$  уд/мин, предположительно компенсировав снижение ДАД. При изотоническом типе ортостатических реакций ДАД отмечалось минимальное среди трех групп увеличение ЧСС - на  $5,7 \pm 8,1$  уд/мин.
6. Внутри гипертонического и гипотонических типов ортостатической реакции ДАД можно выделить наиболее часто встречающиеся степени повышения или понижения ДАД - это 5,10,15 и 20 мм.рт.ст.

Представляется целесообразным исследование фармакодинамики лекарственных препаратов различных групп и изменений показателей АД при переходных процессах у пациентов с АГ, в том числе при проведении медикаментозного и иного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein D.S. // Neurology. - 2003. - № 60. - P. 1327-1332.
2. Radke A., et. al. // The Lancet. - № 356. - P. 736-737.
3. Wright R.A. Neurology. - 1998. - № 51. - P. 120-124.
4. LaMaca, et al. // Clin Physiol. - 1999. - № 19. - P. 111-120.
5. Timothy C. Hain, et al. // Proceedings of National Institute of Health. - 2003. - Vol. 5.
6. Sahni M., Lowenthal D.T., Meuleman J. // International Urology and Nephrology. - 2005. - № 37. - P. 669-674.
7. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. et al. // Circulation. - 2006. - № 114(7). - P. 630-636.
8. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J. // Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. - 1987-1996. Stroke. - 2000. - № 1(10). - P. 2307-2313.
9. Rose K.M., Tyroler H.A, Nardo C.J. // Am J Hypertens. - 2000. - №13(6 Pt 1). - P. 571-578.

## ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ І ПОКАЗНИКИ ДІАСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*П.О. Гарькавий, А.Ю. Сараєва, М.І. Яблучанський*  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

Вивчена залежність зміни діастолічного артеріального тиску (ДАТ) під час переходу з кліностазу в ортостаза у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ). Обстежено 154 пацієнти з АГ (58 чоловіків і 96 жінок) у віці  $63 \pm 7$  років. Середня тривалість захворювання склала  $10,4 \pm 7,8$  років. У 48 пацієнтів діагностовано м'яка АГ, у 55 - помірна, у 51 - важка. Залежно від реакції ДАД в ортостатичній пробі пацієнти були поділені на групи: підвищення ДАД - група 1 (гіпертонічний тип), відсутність змін ДАД - група 2 (ізотонічний тип), зниження ДАД - група 3 (гіпотонічний тип). Критеріями підвищення і пониження ДАД були його відповідні зміни в об'ємі не менш ніж 5 мм рт. ст.

При переході з кліностазу в ортостаза у 56,5% пацієнтів (у 62% чоловіків і у 53,1% жінок) відмічено підвищення ДАД, у 19,5% пацієнтів (у 13,9% чоловіків і у 22,9% жінок) ДАД не змінюється, і у 24% пацієнтів (у 24,1% чоловіків і у 24% жінок) відмічено зниження ДАД. Висока частота ортостатичних реакцій за гіпертензивним і гіпотензивним типом у пацієнтів з АГ вказує на важливість цілеспрямованого аналізу подібних порушень автономної регуляції при перехідних процесах.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, ортостатичні реакції

## TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*P.A. Garkaviy, A.Yu. Saraeva, N.I. Yabluchansky*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

A dependence of diastolic arterial blood pressure (DABP) changes during the clinostasis – orthostasis transition in patients with essential arterial hypertension (AH) is studied. 154 patients with AH were surveyed (58 males and 96 females) in the age of  $63 \pm 7$  years. Average duration of disease was  $10,4 \pm 7,8$  years. 48 patients diagnosed soft AH, 55 – diagnosed mild AH, 51 – diagnosed severe AH. Depending on DABP reaction in the orthostatic test patients were divided into groups: increase of DABP – group 1 (hypertonic type), unchanged DABP – group 2 (isotonic type), decrease of DABP – group 3 (hypotonic type). Criterion of DABP increase and decrease were its corresponding changes in the magnitude not less than 5 mm.hg. During the transition from clinostasis to orthostasis DABP increased in 56,5% of patients (in 62% of males and in 53,1% of females), DABP did not change in 19,5% of patients (in 13,9% of males and in 22,9% of females), DABP decreased in 24% of patients (in 24,1% of males and in 24% of females). High frequency of hypertension and hypotension types of orthostatic reactions in patients with AH indicates on the meaningfulness of aimed analysis of these types of autonomic regulation disorders during transition processes.

**KEY WORDS:** arterial blood pressure, arterial hypertension, orthostatic reactions

УДК: 616.98-053.31-578.27

## ПОЄДНАНА АНТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ У ВАГІТНИХ З ВЕРИФІКОВАНИМ ДІАГНОЗОМ ГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*O.B. Грищенко, I.B. Лахно<sup>1</sup>, Н.В.Лісіцина, С.О.Пак*

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Наведені дані про застосування поєднаної терапії для лікування генітального герпесу у вагітних. Обстежено 52 вагітних жінки з діагностованим герпесом 2 типу. З них 26 отримували Гевіран в комплексі з Імуноглобуліном та Енгистолом (І група), а 26 – тільки Гевіран (ІІ група). Доведено, що найбільш ефективна під час вагітності поєднана терапія генітального герпесу (Гевіран, Імуноглобулін та Енгистол), яка запобігає рецидиву інфекції, внутрішньоутробне інфікування плода і знижує рівень абдомінального родовищення.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вагітність, генітальний герпес, Гевіран, Імуноглобулін, Енгистол

Завдяки впровадженню до медичної практики новітніх технологій діагностики внутрішньо-утробних інфекцій в останні роки проводиться вивчення ролі вірусів у розвитку запальних захворювань уrogenітального тракту, їх вплив на репродуктивну функцію жіночого організму та дія на потомство [3, 5, 6].

На цей час експертами ВООЗ встановлено, що в умовах первинного або вторинного імунодефіциту вагітних одним із найбільш поширених чинників внутрішньоутробного ураження плода є інфікування вірусом простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) [7]. За даними роботи провідних акушерських клінік України несприятливий вплив герпетичної інфекції на здоров'я нації є настільки вражаючим, що потребує негайної оптимізації існуючих методів лікування та профілактики [2]. Окрім цього, загострення генітального гер-

песа або первинний епізод цієї інфекції наприкінці вагітності є вирішальним моментом вибору неприродного методу родовищення абдомінальним шляхом.

В основі сучасної концепції патогенетичного лікування герпетичної інфекції лежить поєднання антивірусних хімічних препаратів та серотерапії, яка передбачає використання специфічних імуноглобулінів людини [4]. Перелік відомих на сьогодні хімотерапевтичних препаратів, що володіють доведеною з позицій доказової медицини ефективністю щодо ВПГ-2 інфекції, обмежений. Їм притаманна невисока ефективність, ймовірність утворення резистентних вірусних штамів, висока собівартість лікування. Під час вагітності їх слід застосовувати обережно з урахуванням можливого негативного впливу на плід. Однак наслідки гострої герпетичної атаки на нервову систему плода у вигляді

енцефаліту або дитячого церебрального паралічу примушують сподіватися на профілактичну дію противірусних ліків відносно інфікування ембріона. Слід відзначити, що сучасна стратегія санації уrogenітального тракту не має ціллю остаточного одужання матері, а лише спрямована на профілактику інфікування плода.

Концепція процесу нейтралізації інфекційності вірусів антитілами як основного механізму реалізації гуморального імунітету при вірусних інфекціях є науковим обґрунтуванням серотерапії препаратами імуноглобулінів. Віруснейтралізуючі антитіла можуть призводити до зниження кількості циркулюючого в периферичній крові вірусу і наступного зменшення концентрації анти-ВПГ-2 антитіл Ig M та Ig G, що досить часто спостерігається у хворих внаслідок зниження антигенного подразнення. Також суттєвим моментом лікувальної дії препаратів імуноглобулінів є імуномодулюючий вплив Ig G [1].

Серотерапія здатна пригнічувати проліферацію В-лімфоцитів та диференціацію трансформованих В-лімфоцитів, майже не впливаючи на зрілі клітини. Ig G здатний впливати на природні клітини-кілери (ПКК), посилювати фагоцитарну активність, активувати систему комплементу за класичним зразком. У випадку ВПГ-2 інфекції імуномодулюючий вплив Ig G зумовлений здатністю антитіл зв'язуватися з вірусними антигенами на поверхні інфікованих клітин, що призводить до їх блокування і неможливості розпізнавання Т-клітинами хазяїна. Наслідком цього є зниження Т-клітинної реактивності, що становить важливу ланку патофізіологічного механізму ВПГ-2 інфікування [1, 2, 3]. імуноферментного методу та полімеразної ланцюгової реакції) свідчила присутність антитіл класу Ig M та підвищений рівень ДНК ВПГ-2 в периферичній крові, високий рівень антитіл класу Ig G або його підвищення в 2 і більше разів з інтервалом у 1-2 тижні.

У залежності від методу лікування пацієнтки були розподілені на 2 клінічні групи по 26 жінок в кожній. До I групи (основної) увійшли вагітні, які отримували комбіновану противірусну терапію (Гевіран по 200 мг 4 рази на добу курсом 7 днів у поєднанні з Імуноглобуліном по 1,5 мл 1 раз на 3 дні курсом 6 ін'єкцій та таблетованим прийомом Енгістола тричі на день сублінгвально протягом 14 днів). II група (порівняння) була представлена жінками, що приймали лише Гевіран за наведеною схемою. III групу (контрольну) сформовано із 26 практично здо-

До цього часу невирішеним є питання про вибір методу профілактики рецидивів герпетичної інфекції [4]. Препарати рекомбінантного інтерферона та індуктори синтезу власного інтерферона не мають впливової дії на формування протекторного імунітету. На наш погляд, перспективним є застосування антигомтоксичних ліків, які поєднують природній потенціал сировини, високу ефективність та відсутність побічних ефектів.

Метою нашої роботи стало дослідження імунорегулюючої дії на організм поєднання хімічного препарату Гевіран (Polfarma), Імуноглобуліну людини проти вірусу герпесу звичайного 2 типу (ЗАТ Біофарма) та антигомтоксичного лікарського засобу Енгістол (Heel) у вагітних з верифікованим діагнозом генітальної герпетичної інфекції.

Робота була виконана в межах національної програми "Репродуктивне здоров'я населення України 2001-2005".

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Під нашим наглядом знаходилося 52 пацієнтки у віковій категорії 18-35 років, строк вагітності яких відповідав II-III триместрам. Діагноз ВПГ-2 інфекції визначався на основі клінічних даних та лабораторного дослідження. Клінічне обстеження спиралося на суб'єктивні відчуття пацієнтки (печія, свербіння та болючість в області зовнішніх статевих органів) та об'єктивний статус (наявність специфічного висипу, набряку та гіперемії шкіри і слизових оболонок геніталій, уретри, шийки матки). Лабораторне обстеження включало серологічні та вірусспецифічні дослідження маркерів ВПГ-2. Про наявність активної форми генітальної герпетичної інфекції в організмі вагітної (за даними рових вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу.

Дослідження імунного статусу проводилося до і після лікування шляхом визначення в периферичній крові наступних показників. Клітинну ланку імунітету досліджували за допомогою непрямого імунофлюоресцентного тесту з використанням моноклональних антитіл (МАТ) (Сорбент-ЛТД, Росія) до фенотипових маркерів популяцій і субпопуляцій Т-, В-клітин (СД3, СД4, СД8, СД20 і СД16). Для характеристики гуморальної ланки імунітету в сироватці крові визначали вміст Ig класів А, М, G. Рівень імуноглобулінів досліджували за допомогою тест-системи «А-8612. Ig А, Ig М, Ig G- ИФА-БЕСТ-стрип» (Росія) твердофазним методом імуноферментного аналізу з використанням МАТ. Титр С3-компоненти комплементу визначали при 100% гемолізі еритроцитів барана за методом Л.С. Резнікова. Статистичну обробку отриманих

результатів виконували за допомогою програм Stat Graf та Excel XP (середнє – М, похибка – m) на персональному комп'ютері AMD PS/AT 2500.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні, що становили групи обстеження, суттєво не відрізнялися за віком, паритетом, характером екстрагенітальних та гінекологі-

чних захворювань, акушерських ускладнень. За результатами проведеного імунологічного обстеження встановлено, що пацієнтки, інфіковані ВПГ-2, мали знижений вміст Т-лімфоцитів (СД3) і Т-хелперів (СД4) та підвищений вміст ПКК (СД16) у порівнянні з показниками практично здорових жінок контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Клітинна ланка імунітету у вагітних до лікування (M±m)

Імунологічні показники	Клінічні групи		
	I (основна група)	II (група порівняння)	III (контрольна група)
СД3	61,8±3,7%*	64,6±4,5%	68,6±4,3%
СД4	36,7±3,2%*	36,0±2,7%*	41,6±3,3%
СД8	28,3±3,7%	30,8±3,4%	30,2±2,4%
СД16	19,2±2,7%*	20,6±3,0%*	13,7±1,8%
СД20	12,9±2,5%	10,9±3,1%	12,8±2,7%

\* - достовірність різниці (p<0,05) по відношенню до показників контрольної групи

По закінченню лікування у вагітних основної групи (застосовувалася комбінована терапія) спостерігалася нормалізація кількості Т-лімфоцитів (СД3), Т-хелперів (СД4) та ПКК (СД16). У пацієток, які становили гру-

пу порівняння також спостерігалася тенденція до нормалізації кількості Т-лімфоцитів (СД3) і ПКК (СД16), але вміст Т-хелперів (СД4) залишався зниженим (табл. 2).

Таблиця 2

Клітинна ланка імунітету у вагітних після лікування (M±m)

Імунологічні показники	Клінічні групи		
	I (основна група)	II (група порівняння)	III (контрольна група)
СД3	68,6±3,3%	67,3±4,1%	68,6±4,3%
СД4	38,7±3,2%	36,2±2,4%	41,6±3,3%
СД8	29,4±3,4%	31,3±3,2%	30,2±2,4%
СД16	14,3±2,5%	15,5±2,0%	13,7±1,8%
СД20	12,5±2,9%	11,3±3,1%	12,8±2,7%

\* - достовірність різниці (p<0,05) по відношенню до показників контрольної групи

Аналізуючи результати вмісту Ig G та Ig M, отримані до і по закінченню лікування, ми помітили, що суттєвої достовірної різниці показників щодо Ig G не виявлено. Отримані дані свідчать про деяке зниження концентрації Ig M в сироватці крові пацієток I та II груп. Рівень Ig A також, попри незначне підвищення у вагітних I групи, залишався незмінним. Суттєвих кількісних та якісних змін С3 компонента комплементу в крові обстежених жінок у процесі дослідження нами не виявлено.

Після проведення курсу поєднаного лікування (I група) звертало на себе увагу достовірне зменшення середнього перебігу клінічного епізоду на 1,1 дня у порівнянні за результатами монотерапії Гевіраном (II група) (p<0,05). Час загоєння уражень шкіри та слизових оболонок, інтенсивність та перебіг болю та/або дискомфорту також були значно меншими у пацієток основної групи.

Лікування дало змогу коригувати ознаки плацентарної дисфункції та зменшити симптоматику загрози переривання вагітності. Випадків реінфекції ВПГ-2 у вагітних осно-

вної групи не було на відміну від 4 випадків (15,4%) появи клінічних ознак ураження ВПГ-2 у пацієток групи порівняння. У обстежених в роботі жінок I та II клінічних груп вагітність закінчилася терміновими пологами. Середня вага новонароджених була 3270±203 г, а оцінка за Апгар – 7,9±0,1. Шляхом кесарева розтину було розроджено у групі порівняння 9 пацієток (34,6%), а в основній групі – 5 вагітних (19,2%). На тлі лікування запропонованим методом комплексної терапії не було зареєстровано жодного випадку ознак внутрішньоутробної вродженої інфекції у новонароджених в основній групі, а у групі порівняння таких спостере-

жень було 5 (19,2 %).

### ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження свідчать про скорочення тривалості перебігу генітальної герпетичної інфекції, швидке зменшення суб'єктивних та об'єктивних симптомів ураження на тлі запропонованої поєданої противірусної терапії.
2. Комплексне використання Гевірану, іму-

ноглобуліну та енгістолу запобігає рецидивам генітального герпесу під час вагітності, попереджає внутрішньоутробне інфікування плода.

3. Відсутність загострення герпетичної інфекції 2 типу наприкінці вагітності під впливом запропонованого комплексного лікування сприяє зниженню частоти аб-

домінального родовирішення.

Перспективою подальших досліджень ефективності хіміотерапевтичних та імунотропних методів лікування вірусних інфекцій під час вагітності є створення чіткої і послідовної програми дій з профілактики епізодів загострення, лікування та реабілітації жінок, які мають хронічні вірусні захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Данченко О.В., Гуртовой Б.Л., Зайдиева З.С., и др. // Материалы IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., - 1997.- С. 217.
2. Писарева С.П., Толкач С.М., Нетреба Н.И., и др. // Здоровье женщины. - 2004. - №2(18). - С. 9-15.
3. Хахалин Л.Н. // Consilium medicum. - 1999. - Т. 1(1). - С. 5-17.
4. Braig S., Chanzy B. // Gynecol. Obstet. Fertil. - 2002. - №30(9). - P. 717-722.
5. Mladina N., Mehikis S., Pasic A. // Med. Arh. - 2000. - №54(5-6). - P. 273-276.
6. Wilkinson D., Barton S., Cowan F. // Rev. Med. Virol. - 2000. - №10(3). - P. 141-144.
7. World Health Organization. Prevention and control of herpesvirus diseases. Part I. Clinical and laboratory diagnosis and chemotherapy. A WHO meeting // Bull. WHO. - 2002. - Т.63(2). - P. 185-201.

## КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ ДИАГНОЗОМ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

*О.В. Грищенко, И.В. Лакно<sup>1</sup>, Н.В. Лисицина, С.А. Пак*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В. Н. Кармазина, Украина

#### РЕЗЮМЕ

Приведены данные об использовании комбинированной терапии для лечения генитального герпеса у беременных. Обследовано 52 беременные женщины с диагностированным герпесом 2 типа. Из них 26 получали Гевиран в комплексе с Иммуноглобулином и Энгистолом (I группа), а 26 – только Гевиран (II группа). Доказано, что наиболее эффективна во время беременности комбинированная терапия генитального герпеса (Гевиран, Иммуноглобулин и Энгистол), которая предотвращает рецидивы инфекции, внутриутробное инфицирование плода и снижает уровень абдоминального родоразрешения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, генитальный герпес, Гевиран, иммуноглобулин, Энгистол

## THE COMBINED ANTIVIRAL THERAPY AT PREGNANT WOMEN WITH VERIFIED DIAGNOSIS OF GENITAL HERPETIC INFECTIONS

*O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno<sup>1</sup>, N.V. Lisitsina, S.A. Pak*

Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

#### SUMMARY

The data of the combined antiviral therapy application for the treatment of genital herpes at pregnant women are presented. Totally 52 pregnant women with the diagnosed herpes of 2 types were investigated. 26 of them received Geviran in a complex with Immunoglobulin and Engistol (I group), and 26 – only Geviran (II group). It was shown that the combined therapy of genital herpes (Geviran with Immunoglobulin and Engistol) application was more effective than antiviral monotherapy. The proposed method of treatment had expelled recurrent episodes of infection, intrauterine fetal infections and decreased abdominal delivery rate.

**KEY WORDS:** pregnancy, genital herpes, Geviran, Immunoglobulin, Engistol

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПАЦИЕНТОВ С И БЕЗ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ЭТАПАХ ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА

*О.А. Гунаева-Кручина*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

## РЕЗЮМЕ

Амбулаторно наблюдали 40 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), 18 – с и 22 – без оперативного лечения – аортокоронарного шунтирования. Средняя продолжительность времени на момент первичного обследования пациентов без операции и после оперативного лечения составила ( $1 \pm 3,5$ ) лет.

Пациенты были распределены по группам дислипидемий (по D. Fredrickson 1970 г). У 10 пациентов без АКШ диагностирована дислипидемия – 2а класса, у 8 пациентов – 2в класс, у 15 пациентов после АКШ – 2а класс дислипидемии, 7 пациентов – 2в класс. Все пациенты принимали аторвастатин 10 мг на ночь. Динамика клинического состояния оценивалась на амбулаторных осмотрах на основании предъявляемых жалоб на приступы одышки, стенокардии а также переносимости физической нагрузки. 1 раз в 3 месяца оценивали показатели: общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА).

Улучшение клинического состояния пациентов, а также уменьшение количества приступов стенокардии и повышение толерантности к физической нагрузке наступало в обеих группах независимо от оперативного лечения, однако в группе без АКШ ФК стенокардии уменьшался быстрее, но не достигал уровня оперированной группы пациентов. У всех пациентов через 3 месяца терапии аторвастатином отмечена также оптимизация показателей липидного спектра крови, независимо от исходного типа и степени дислипидемии, имелись различия в темпах снижения и нормализации показателей в исследуемых группах пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая ишемическая болезнь сердца, аторвастатин, липидный спектр, клиническое состояние, дислипидемии

Аторвастатин является гиполипидемическим препаратом с противовоспалительным Действием, который положительно влияет на качество и продолжительность жизни у пациентов с атеросклерозом и хронической ишемической болезнью сердца ХИБС [1, 2, 10]. Он единственный среди статинов показал высокую эффективность в крайне широком диапазоне дозировок, от 5 до 80 мг/сут, и уже в низких дозировках обладает хорошим терапевтическим эффектом как в первичной, так и вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений [5, 7, 8, 10].

Выполненные многоцентровые рандомизированные исследования REVERSAL, PROVE-IT, TNT, IDEAL, ALLIANCE, MIRACL, AVERT, ASSCOT показали, что лечение аторвастатином способствует снижению риска повторных острых коронарных и некоронарных событий, в том числе после ангиопластики и у пациентов с сахарным диабетом [4, 5, 6, 7, 8, 11].

Нами не найдено работ, посвященных особенностям индивидуальных реакций эффективности аторвастатина у пациентов с и без аортокоронарного шунтирования с разными типами дислипидемий.

Целью работы явилась разработка предложений по повышению эффективности лечения ХИБС у пациентов с и без аортокоронарного шунтирования на основе оценки

клинического состояния пациентов на этапах терапии и изучения индивидуальных реакций на аторвастатин.

Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, № государственной регистрации 010U003327.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях наблюдались 40 пациентов (18 без аортокоронарного шунтирования (АКШ) и 22 с АКШ) в возрасте от 43 до 68 лет в среднем ( $53 \pm 9$  лет). До включения в протокол 10 пациентов без АКШ перенесли Q + инфаркт миокарда, перед операцией 22 пациента перенесли ИМ, 10 пациентов – Q+ и 10 – Q-, у 38 пациентов диагностирована умеренная АГ. У 38 пациентов выявлено сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 15 пациентов без АКШ диагностирована стабильная стенокардия напряжения 2 – 3 функционального класса (ФК), у 10 пациентов после АКШ – стенокардия 1 – 2 ФК. У всех пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность II – III функционального класса (ФК, по критериям NYHA). У 10 пациентов без АКШ диагностирована дислипидемия – 2а класса, у 8 пациентов – 2в класс, у 15 пациентов после АКШ – 2а класс дис-

липидемии, 7 пациентов – 2в класс (по D. Fredrickson 1970 г).

Средняя продолжительность времени на момент первичного обследования после выполненного оперативного лечения составила 1±3,5 лет. После включения в исследование все пациенты принимали аторвастатин в дозе 10 мг на ночь.

Динамика клинического состояния пациентов оценивалась на амбулаторных осмотрах на основании предъявляемых жалоб на приступы одышки, стенокардии а также переносимости физической нагрузки. Учитывались функциональные классы (ФК) стенокардии и сердечной недостаточности (СН) 1 раз в 3 месяца проводилась оценка показателей липидного спектра крови. За 48 часов до исследования пациенты не принимали алкоголь, жирной и сладкой пищи. Учитывались следующие показатели липидного спектра: общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП,

триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА).

Также проводилась оценка динамики клинического состояния пациентов на основании индивидуальных жалоб на приступы стенокардии, одышку и устойчивость к физическим нагрузкам. Полученные данные заносились в базу Microsoft Excel и подвергались анализу. После проведенных исследований сравнивались основные показатели липидного спектра крови, пациенты были распределены по группам дислипидотемий, согласно классификации дислипидотемий по D. Fredrickson (принятой ВОЗ, 1970 г).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, касающиеся клинической характеристики пациентов, а также изменений показателей липидного спектра крови на этапах лечения пациентов аторвастатином, представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Клинические показатели		Группы, подгруппы пациентов			
		БЕЗ АКШ		АКШ	
		2а	2в	2а	2в
Количество пациентов (n)		10	8	15	7
Возраст (лет) (M±sd)		53±9	53±9	56±9	53±8
Пол (м – мужской, ж – женский)		1 ж, 9 м	8 м	1 ж, 14 м	7 м
ИМ в анамнезе:		4	6	15	7
ФК стенокардии	На момент включения в протокол	2.5	2.75	1.15	1.10
	Через 3 месяца после начала лечения аторвастатином	1.5	1.75	1.1	1.05
ФК СН	На момент включения в протокол	2.6	2.75	2.05	1.95
	Через 2 месяца после начала лечения аторвастатином	1.96	1.85	1.85	1.65

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена пациентов

Лабораторные показатели	Группы пациентов							
	БЕЗ АКШ				АКШ			
	2а	2в	2а	2в	2а	2в	2а	2в
	До включения в протокол		Через 3 месяца приема аторвастатина		До включения в протокол		Через 3 месяца приема аторвастатина	
ОХ, ммоль/л	5.7	6.2	44.94	35.1	5.8	5.9	4.4	4.6
ЛПНП, ммоль/л	4.6	3.8	3.8	2.8	3.7	3.6	2.7	2.7
ЛПВП, ммоль/л	1.54	1.65	1.6	1.7	1.3	1.5	1.5	1.53
Триглицериды, ммоль/л	2.43	2.9	1.9	1.8	3.6	2.8	1.6	1.56
КА	3.8	3.4	2.5	2.4	3.9	4.1	2.9	2.32

Возраст включенных в исследование пациентов был примерно одинаковым и варьировал от 43 до 68 (лет). У пациентов без АКШ из 18 пациентов 17 – мужчины и 1 – женщина, у пациентов после АКШ из 22 пациентов – 21 – мужчина и 1 – женщина. ИМ перенесли все пациенты обеих групп.

До начала лечения статинами ФК стенокардии у пациентов сравниваемых групп был существенно разным, учитывая оперативное лечение одной из них: у пациентов группы без АКШ исходно стенокардия была преимущественно II-III ФК, после АКШ I-II ФК. Спустя 3 месяца от начала приема аторвас-

тата у большинства пациентов обеих групп уменьшились приступы стенокардии и увеличилась толерантность к физической нагрузке, в обеих группах ФК стенокардии снизился до I-II (группа без АКШ – I-II ФК, группа АКШ – I ФК). При том, что в группе без АКШ ФК стенокардии уменьшался быстрее, он, тем не менее, к 3 месяцам терапии аторвастатином не достигал уровня оперированной группы пациентов.

До включения в протокол у всех пациентов имела место СН II-III ФК. После лечения аторвастатином 3 месяца у всех пациентов обеих групп наблюдалась его положительная динамика и в сторону изменения ФК I-II.

Результаты исследования у пациентов с ХИБС без АКШ и перенесших аортокоронарное шунтирование выявили положительное влияние терапии аторвастатином на ФК стенокардии и СН у пациентов с ХИБС без и с АКШ на этапе терапии аторвастатином, что соответствует данным [1, 5, 9, 11].

Улучшение клинического состояния пациентов в виде уменьшения количества приступов стенокардии, одышки и повышение толерантности к физической нагрузке отмечается уже после 3 месяцев приема аторвастатина во всех группах пациентов, при том, что в группе пациентов без АКШ с исходно более высоким ФК стенокардии к 3 месяцам терапии ФК снижался, но не достигал уровня оперированной группы пациентов.

Разделение пациентов на группы по классам дислипидемий в классификации D. Fredrickson дало следующую картину: группа без АКШ – 2а класс – 10 пациентов, 2в – 8, группа после АКШ 2а класс – 15 пациентов, 2в класс – 7 пациентов.

Исходно уровень ОХС был повышен во всех группах пациентов, причем – в классе 2в дислипидемии более чем в классе 2а. После 3 – х месяцев приема аторвастатина более интенсивное снижение уровня ОХС происходило в группе пациентов после АКШ.

Исходно уровень ХС ЛПНП был более высоким у пациентов группы без АКШ. Снижение уровня ЛПНП происходило в обеих группах независимо от типа дислипидемий.

Исходно уровень ХС ЛПВП был относительно нормальным у пациентов группы без АКШ и пониженным у пациентов после АКШ. Положительный эффект терапии аторвастатином больше наблюдался в группе без АКШ.

Исходно уровень ТГ был повышенным у всех пациентов обеих групп, снижение уровня ТГ наблюдалось в обеих группах. Однако

наибольшее снижение отмечено в группе после АКШ.

Исходно КА был повышен во всех группах, через 3 месяца приема аторвастатина уровень КА снижался, независимо от групп пациентов изменялся практически одинаково в 2 – х группах.

Результаты исследования у пациентов с ХИБС без АКШ и перенесших аортокоронарное шунтирование выявили снижение всех показателей липидного спектра на этапе терапии аторвастатином, что соответствует данным [2, 6, 7]. Положительное влияние терапии аторвастатином на показатели липидного спектра отмечается у всех пациентов вне зависимости от типа дислипидемии. Темпы его в каждом случае оказывались практически одинаковыми, однако в группе с АКШ в процессе терапии отмечалось более быстрое снижение уровня общего холестерина, а в группе без АКШ более быстрая оптимизация показателей ЛПВП. Примечательно, что достижение оптимальных показателей липидного спектра происходило уже к 3 месяцу лечения в обеих группах пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Аторвастатин по влиянию на клиническое состояние и показатели липидного спектра крови у пациентов без АКШ и перенесших операцию аортокоронарного шунтирования оказывается эффективным уже в минимальной дозе 10 мг.
2. Оптимизация клинического состояния пациентов в виде уменьшения количества приступов стенокардии и повышение толерантности к физической нагрузке отмечается уже после 3 месяцев приема аторвастатина во всех группах пациентов.
3. При исходно более высоком ФК стенокардии в группе без АКШ наблюдалось более быстрое снижение уровня ФК стенокардии и нормализация клинического состояния, чем группа оперированных пациентов, однако результаты не достигли группы АКШ.
4. При том, что нормализация показателей липидного обмена через 3 месяца терапии аторвастатином наблюдается у всех пациентов групп с и без АКШ, причем независимо от исходного типа и степени дислипидемии, ее темпы были более быстрыми в группе АКШ.

Показанная оптимизация клинического состояния и показателей липидного спектра крови у пациентов без АКШ и перенесших операцию аортокоронарного шунтирования указывает на целесообразность дальнейших

исследований, как относительно разработки индивидуальных нормативов доз препарата, так и изучения связей в гиполлипидемическом и плейотропных эффектах препарата. Принимая во внимание, что спустя 3 месяца терапии, в группе без АКШ при более быст-

ром снижении уровня ФК стенокардии и нормализации показателей липидного спектра результаты не достигли группы АКШ, требуется продолжение наблюдения за пациентами с установлением отсроченных реакций на аторвастатин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. // Клиническая фармакология и терапия. - 2001 - № 10 (3). - С. 2-8.
2. Alaupovic P., Heinonen, T. Shurzinske L., et al. // Atherosclerosis. - 1997. - Vol.133. - P. 123-133.
3. Aikawa M., Libby P. // Cardiovascular Risk Factor. - 2000. - № 9. - P. 183-194.
4. Alaupovic P., Heinonen, T. Shurzinske L., et al. // Atherosclerosis. - 1997. - № 133. - P. 123-133.
5. Amoroso G., Van Boven A.J., Crijns H.S. // Am. Heart J. - 2001. - № 141. - P. 22-25.
6. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Dimokritos S. et al. // Curr. Med. Res. Opin. - 2001. - № 17 (4). - P. 267-272.
7. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Hatzikonstantinou H.A. et al. // Clin. Drug. Invest. - 1998. - № 16. - P. 219-227.
8. Aikawa M., Libby P. // Cardiovascular Risk Factor. - 2000. - № 9. - P. 183-194.
9. Грацианский Н.А. // Кардиология. - 1998. - № 38 (3). - С. 75-78.
10. Лутай М.И. // Нова медицина. - 2005. - № 3(20). - С. 5-10.
11. Яблчанский Н.И. // Медицинская газета «Medicus Amicus». - 2002. - № 1. - С. 1-3.
12. Fox KF, Cowie M-R, Wood D-A., et al. // Eur Heart J. - 1999. - № 20(4). - P. 256-262.
13. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. // Eur Heart J. - 1997. - № 18(2). - P. 208-225.
14. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. // Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. JAMA. - 2001.- № 285. - P. 1711-1718.

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ КЛІНІЧНОГО СТАНУ ТА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ ПАЦІЄНТІВ З ТА БЕЗ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ НА ЕТАПАХ ПРИЙОМУ АТОРВАСТАТИНА

*О.О. Гунаєва-Кручина*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно спостерігалися 40 пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця, 18 – з та 22 – без оперативного втручання – аортокоронарне шунтування. Середня тривалість часу на момент первинного огляду без та після оперативного лікування склала ( $1 \pm 3,5$ ) років. Пацієнти були розподілені по групах дісліпопротеїдемії (по D. Fredrickson 1970 г). У 10 пацієнтів без АКШ – дісліпопротеїдемія – 2а класу, у 8 пацієнтів – 2в клас, у 15 пацієнтів після АКШ – 2а клас дісліпідемії, 7 пацієнтів – 2в клас. Усі пацієнти приймали аторвастатин 10 мг на ніч. Динаміка клінічного стану оцінювалась на амбулаторних оглядах на основі скарг пацієнтів на задишку, стенокардію та переносимість фізичного навантаження. 1 раз у 3 місяці оцінювали загальний холестерин, ЛПДНГ, ЛПНГ, ЛПВГ, ТГ, коефіцієнт атерогенності КА. Поліпшення клінічного стану пацієнтів, а також зменшення кількості приступів стенокардії та підвищення толерантності до фізичного навантаження спостерігалось у двох групах, незалежно від оперативного втручання. Однак у групі без АКШ ФК стенокардії зменшувався скоріше, однак не досягав рівня оперованої групи пацієнтів. У всіх пацієнтів через 3 місяці спостерігається оптимізація показників ліпідного спектру крові, незалежно від початкового типу і ступеня дісліпопротеїдемії, були різними темпи зниження та нормалізації показників у групах спостереження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна ішемічна хвороба серця, аторвастатин, ліпідний спектр, клінічний стан, дісліпопротеїдемії

## COMPARE CHARACTERISTIC OF CLINICAL STATE AND INDEX OF LIPID SPECTRUM DYNAMICS IN PATIENTS WITHOUT AND AFTER AORTIC-CORONARY BYPASS DURING THE STAGES OF ATORVASTATIN THERAPY

*О.О. Гунаєва-Кручина*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

## SUMMARY

During the investigation 40 out – patients with chronic ischemic heart disease (CIHD) 18 – without 22 – after aortic–coronary bypass (acb) were observed. The average period of time after operation before initial investigation comprised (1±3, 5) years. Patients were divided into 2 groups according to the types of dislipoproteidemia. 10 patients without acb has 2a type of dislipoproteidemia, 8 – 2b type, 15 patients after aortic–coronary bypass – 2a type, 7 – 2b type. All patients received atorvastatin 10 mg. Dynamics of clinical state evaluates by patient complaints of dispnea, angina pectoralis and stability of physical loads. Total cholesterol, LDL, VLDL, HDL, triglycerides, index of atherogenity were evaluated ones at 3 months. During the therapy the optimization index of lipid spectrum and clinical state indices was noted in all patients, without regarding aortic coronary bypass and grade of dislipoproteidemia. Durig the investigation after 3 months it came the decrease of lipid level and angina pectoralis attack, increase stability of physical loads.

**KEY WORDS:** chronic ishemic heart disease, atorvastatin, lipid spectrum, clinical state, dislipoproteidemia

УДК: 616.342-002-036.12:616.155.194.8-092

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В

*И.И. Зелёная*

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

### РЕЗЮМЕ

У 80 больных хроническим гастритом типа В (ХГВ) исследован уровень аскорбиновой кислоты (АК) в желудочном соке и проанализирована взаимосвязь с показателями обмена железа. Маркером обеспеченности организма железом служил ферритин сыворотки крови. Установлено: колонизация слизистой оболочки желудка *Н. pylori* сопровождается снижением уровня АК в желудочном соке. При корреляционном анализе обнаружена прямая связь между уровнем АК в желудочном соке и ферритином сыворотки крови. Уменьшение концентрации АК в желудочном соке у лиц с ХГВ с сопутствующим железodefицитом, свидетельствует о том, что при хеликобактериозе снижается антиоксидантный потенциал желудочного сока, что может являться одним из факторов, способствующих развитию железodefицита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, аскорбиновая кислота, дефицит железа, диагностика

Проблема железodefицитного состояния является одной из нерешенных задач современной медицины. Распространенность железodefицитной анемии (ЖДА) в разных странах значительно колеблется. Это обусловлено разным уровнем социально-экономического развития, традициями питания, геохимическими особенностями местности проживания, состоянием здравоохранения. Решение проблемы ЖДА имеет важное медико-социальное значение, поскольку ЖДА часто болеют дети, подростки, женщины репродуктивного и мужчины трудоспособного возраста. По данным Министерства Здравоохранения Украины распространенность и заболеваемость ЖДА в нашей стране составила 1163,9 случаев на 100 тысяч населения. В Украине в структуре всех анемий ЖДА составляет приблизительно 88%. Данное патологическое состояние наиболее распространено в Тернопольской, Ивано-Франковской, Черкасской и Винницкой областях [1].

Актуальность проблемы железodefицитных состояний определена их широкой распространенностью, невозможностью нор-

мального функционирования многих систем организма в условиях железodefицита, следствием которого является развитие органной патологии, поскольку железо играет ключевую роль в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином. Оно является также важнейшим кофактором для ферментов, участвующих в цитратном цикле, синтезе ДНК, метаболизме коллагена, тирозина, катехоламинов [2].

На всасывание железа влияет, главным образом, функциональное состояние желудка и кишечника, а не только количество и качество алиментарного железа, содержание в пище редуцирующих железо веществ, состояние запасов железа в организме. В пище железо в основном находится в окисленном состоянии ( $Fe^{3+}$ ) и входит в состав белков или солей органических кислот. Освобождению железа из этих соединений способствует кислая среда желудочного сока. Таким образом, при снижении кислотообразующей функции желудка в условиях хронического атрофического гастрита нарушаются процес-

сы восстановления  $Fe^{3+}$  в биологически активную двухвалентную форму ( $Fe^{2+}$ ), что при длительном течении заболевания приводит к развитию ЖДА [3]. В условиях сидеропении и анемической гипоксии нарушается тканевое дыхание, а потому прогрессирует атрофия слизистой оболочки желудка, снижается желудочная секреция вплоть до ахилии [4]. До недавнего времени вышеизложенная теория являлась основным объяснением развития ЖДА в условиях хронического гастрита (ХГ). Однако в последние годы в связи с активным изучением инфекции *H.pylori* с позиции этиологического фактора различных экстрадигестивных заболеваний были опубликованы результаты нескольких исследований, посвящённых изучению роли *H.pylori* в развитии микронутриентной недостаточности, в частности ЖДА [5]. Механизмы, посредством которых *H.pylori* участвует в процессах обмена железа, до конца не исследованы. Активнее всего обсуждается роль аскорбиновой кислоты (АК) желудочного сока как опосредованного фактора влияния *H.pylori* на алиментарное железо [6]. АК является самым важным антиоксидантом желудочного сока, «усиливающим» абсорбцию негемового железа. Более того, данный факт был положен в основу гипотезы о том, что железо (как и витамин  $B_{12}$ ) имеет свой внутренний желудочный фактор, который помогает его абсорбции. Этим фактором, по мнению авторов, выступает АК [7]. В научной медицинской литературе имеется ряд сообщений о снижении уровня АК желудочного сока в присутствии *H.pylori* [6]. Вместе с тем исследование уровня АК желудочного сока и корреляции этого показателя с сывороточным уровнем основных маркеров метаболизма железа у лиц с *H.pylori*-ассоциированным ХГ требуют более пристального внимания и, по-нашему мнению, не нашли в научной литературе достаточного освещения, а потому нуждаются в дальнейшем изучении.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Харьков-ского государственного медицинского университета, утверждённым МЗ Украины, и является фрагментом совместной научно-исследовательской работы кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского государственного медицинского университета и отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины: "Разработать методы диагностики, лечения и профилактики прогрессирования хеликобактер пилори ассоциированного хронического гастрита" (номер гос-

ударственной регистрации Р 03/05).

Цель работы – исследовать уровень АК желудочного сока у больных с ХГ, ассоциированным с *H.pylori*, проанализировать взаимосвязь с показателями обмена железа.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В отделении гастроэнтерологии Института терапии им. Л.Т. Малой было обследовано 80 больных с ХГ типа В, ассоциированным с *H.pylori*, (38 человек из обследованных были со слабой, 32 – со средней и 10 – с выраженной степенью колонизации слизистой оболочки желудка (СОЖ). Из них – 40 мужчин и 40 женщин в возрасте от 21 до 60 лет, средний возраст –  $(37,1 \pm 7,5)$  лет. Все больные дали информационное письменное согласие на участие в исследовании, были способны к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, не инфицированных *H.pylori*. Из них – 11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст –  $(33,5 \pm 6,5)$  лет).

Критерии исключения из обследования составили две группы. В первую вошли состояния, которые могли бы повлиять на уровень АК желудочного сока, такие как: (1) приём кислотоснижающих препаратов (доказано, что при фармакологически индуцированной гипохлоргидрии уменьшается уровень АК в желудочном соке [8, 9]; (2) приём препаратов витамина С в течении последних 4-х недель; (3) курение (по данным нескольких исследований уровень АК желудочного сока достоверно ниже у курильщиков [10-13]).

Вторую группу составили состояния, которые могли повлиять на показатели обмена железа: (1) хронические или рецидивирующие кровотечения; (2) беременность, кормление грудью; (3) вегетарианство, неполноценная диета; (4) операции на желудочно-кишечном тракте, (5) приём препаратов, влияющих на метаболизм железа; (6) алкоголизм, наркомания; (7) частая сдача крови донорами; (8) онкопатология; (9) женщины в период менструации.

В исследование не включались лица с сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, психопатология), которые могли способствовать прекращению участия пациента в исследовании. Все женщины были осмотрены гинекологом. Для исключения беременности и гинекологических заболеваний с помощью УЗИ были осмотрены органы малого таза.

Диагноз был верифицирован при оценке

комплекса жалоб, данных анамнеза и инструментальных методов исследования: видеозендоскопии (видеосистема «Olympus V 70», Япония) с прицельной биопсией СОЖ в антральном и фундальном отделах с последующим морфологическим исследованием полученного материала. В соответствии с международной визуально-аналоговой шкалой морфологических изменений СОЖ проводили оценку: степени обсеменения *H. pylori*, инфильтрации полиморфно-ядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток, стадии атрофии антрального и фундального отделов, стадии кишечной метаплазии. Для выявления *H. pylori* использовали цитологический, гистологический и быстрый уреазный тесты. Больные считались инфицированными, если результаты не менее двух методов были положительными.

Степень контаминации СОЖ *H. pylori* определяли с помощью уреазного теста и цитологического метода исследования. Оценка результатов цитологического исследования проводилась по общепризнанной методике: при наличии до 20 микробных тел в поле зрения считали контаминацию слабой (+), от 20 до 40 – средней (++) , 40 и выше – высокой (+++) [14]. Уреазный тест считался положительным при изменении желтого цвета раствора на малиновый после помещения в него биоптата СОЖ с экспозицией 30 минут.

Уровень АК желудочного сока определяли прямым титрометрическим методом с использованием раствора 2,6'-дихлорфенолиндофенола (краситель Тильманса). Принцип метода основан на способности АК количественно восстанавливать окисленный краситель Тильманса в бесцветную лейкоформу. Оценка аналитической надёжности метода: CV=5-7% [15].

Для оценки ферростатуса всем обследованным определяли: сывороточное железоколориметрическим методом, ферритин сыворотки крови – иммуноферментным методом, общую железосвязывающую способность сыворотки крови и расчетный коэффициент насыщения трансферрина железом. Показатели красной крови, такие как: уро-

вень гемоглобина, количество эритроцитов и морфологические характеристики эритроцитов, определяли с помощью автоматического гематологического анализатора MS-4 (производство MELET SCHLOESING Laboratories, France)

Нормативные показатели были получены при обследовании контрольной группы. Результаты клинических и лабораторных исследований вносили в индивидуальную регистрационную форму с последующей обработкой по методу вариационной статистики с учётом t-критерия Стьюдента с вычислением значения достоверности *p* (достоверными считались различия при  $p < 0,05$ ) и коэффициента корреляции (*r*). Значения показателей представлены как выборочное среднее  $\pm$  выборочное стандартное отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения уровня АК в желудочном соке свидетельствуют о её статистически значимом снижении у лиц с ХГ по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Необходимо отметить, что у пациентов с высокой степенью колонизации СОЖ *H. pylori* уровень АК в желудочном соке был достоверно ( $p < 0,05$ ) более низким, чем у пациентов со слабой и средней степенью контаминации (табл. 2).

Существует несколько возможных механизмов, объясняющих снижение уровня АК в желудочном соке. С одной стороны, это может быть следствием уменьшения активного транспорта АК из сыворотки крови в желудочный сок в условиях гастрита, вызванного *H. pylori*. Это предположение согласуется с некоторыми данными, которые упоминаются в литературе по данной теме и указывают на существование отрицательной корреляции между уровнем АК в желудочном соке и степенью инфильтрации СОЖ полиморфноядерными лейкоцитами при гастрите, ассоциированном с *H. pylori* [16]. С другой стороны, снижение уровня АК может быть следствием повышения её окисления под непосредственным влиянием *H. pylori* [17].

Таблица 1

### Содержание аскорбиновой кислоты (M $\pm$ m)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХГ (n=80)
АК желудочного сока, мг/мл	19,1 $\pm$ 1,6	11,9 $\pm$ 0,9*

\* - достоверно в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

### Содержание аскорбиновой кислоты (M $\pm$ m)

Показатель	Степень колонизации СОЖ <i>H. pylori</i>		
	Слабая (n=38)	Средняя (n=32)	Высокая (n=10)
АК желудочного сока, мг/мл	13,4 $\pm$ 1,4	8,9 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 0,3*

\* - достоверно в сравнении с подгруппой со слабой и умеренной степенью колонизации СОЖ ( $p < 0,05$ )



Результаты исследования отражают также изменение показателей обмена железа. У 45% (36) больных с ХГ был диагностирован прелатентный дефицит железа (табл. 3), который характеризовался снижением уровня ферритина сыворотки крови до  $(80,1 \pm 7,9)$  мкг/л при нормальном уровне сывороточного железа и нормальных показателях красной крови. У 30% (24) больных был диагностирован латентный дефицит железа. У этих больных уровень сывороточного железа был снижен до  $(16,1 \pm 2,1)$  мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки крови была снижена до  $(43,1 \pm 3,1)$  мкмоль/л (в то время как показатели красной крови оставались в пределах нормы). У 5% (5) больных была диагностирована ЖДА, которая характеризовалась не только снижением фонда депо железа и транспортного фонда железа, но и снижением гемоглобинового фонда же-

леза. У этих больных уровень гемоглобина составил  $(100,2 \pm 9,1)$  г/л, средняя концентрация гемоглобина в эритроците  $(20,1 \pm 0,9)$  пг, а уровень эритроцитов  $(3,8 \pm 0,9) \times 10^{12}/л$ . У 20% (15) больных показатели обмена железа и красной крови были в пределах нормы. Среди больных ХГ с прелатентным и латентным дефицитом железа преобладали лица с небольшим анамнезом заболевания (3-5 лет) и со слабой и средней степенью колонизации СОЖ *H.pylori*. В то время, как у больных с сопутствующей ЖДА анамнез заболевания составил в среднем 15 лет, а степень колонизации *H.pylori* у всех была высокой. У лиц с латентным дефицитом железа и ЖДА уровень АК желудочного сока был статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем у лиц с прелатентным дефицитом железа и нормальными показателями обмена железа.

Таблица 3

**Характеристика больных хроническим гастритом в зависимости от стадии нарушения обмена железа ( $M \pm m$ )**

Показатель	Прелатентный дефицит железа n=36	Латентный дефицит железа n=24	ЖДА n=5	Нормальные показатели обмена железа n=15
Средний возраст	30,1±1,0	35,0±0,9	58,1±3,4	29,8±2,1
Длительность заболевания	3,1±1,5	5,4±1,5	10,4±5,3	4,1±1,0
Степень контаминации СОЖ <i>H.pylori</i>	средняя	средняя	высокая	слабая
Уровень АК в желудочном соке, мг/мл	12,4±1,4	8,2±1,1	5,9±0,5	14,1±1,5

При корреляционном анализе связи между уровнем АК желудочного сока и обеспеченностью организма железом в качестве маркера последнего был выбран ферритин сыворотки крови, поскольку этот показатель является наиболее чувствительным и специфическим лабораторным признаком дефицита железа [18]. Поиск возможных корреляционных взаимосвязей позволил обнаружить прямую сильную корреляционную связь между уровнем АК желудочного сока и ферритином сыворотки крови ( $r=0,74$ ,  $p < 0,05$ ). В 2. Уровень АК в желудочном соке достоверно ниже при высокой степени колонизации СОЖ *H.pylori*, чем при слабой и умеренной. 3. Уменьшение концентрации АК в желудочном соке в группе больных ХГ с сопутствующим железodefицитом свидетельствует о том, что при хеликобактериозе значительно снижается антиоксидантный потенциал желудочного сока, что может являться одним из факторов,

целом, полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли истощения антиоксидантного потенциала желудочного сока в развитии железodefицитного состояния в условиях ХГ, ассоциированного с *H.pylori*.

## ВЫВОДЫ

1. Колонизация СОЖ *H.pylori* сопровождается снижением уровня АК желудочного сока.

который способствует развитию железodefицитного состояния у лиц с ХГ, ассоциированным с *H.pylori*.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении состоят в разработке и апробации рациональных подходов к лечению больных с ХГВ в сочетании с железodefицитным состоянием на основании углубленного изучения клинико-патогенетических особенностей их течения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистическая информация (источник – Гос. комитет статистики Украины) [WWWdocument] URL <http://www.mgr.com>. (20 августа 2006).
2. Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В., Сивак Л.А. и др. Железodefицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению -К.Здоров'я. - 2003. - 32 с.

3. Николаев А.Я., Биологическая химия. - 3-е изд., перераб. и доп. -М.:Медицинское информационное агентство. - 2004. - 556 с.
4. Skikne B.S., Lynch S.R., Cook J.K. // Gastroenterology. - 1981. - Vol. 81. - P. 1068-1139.
5. Бардахачьян Э.С., Ломов Ю.С., Харланова Н.Г. и др. // Эксп. и клин. гастроэнтерология. - 2005. -№ 5. - С. 20-27.
6. Woodward M., Tunstall-Pedoe H., McColl K.L. // Eur J Gastroenterol. - 2001. - Vol.13. - P. 233-240.
7. Lombard M., Chua E., O'Toole P. // Gut. - 1997. - Vol. 40. - P. 435-444.
8. Mowat C., Carswell A., Wirz A., et al. // Gastroenterology. - 1999. - Vol. 116. - P. 813-835.
9. Mowat C., McColl K.E. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2001. - Vol. 15. - № 3. - P. 523-560.
10. Jarosz M., Dzieniszewski J., Dabrowska-Ufniaz E. et al. // Eur J Cancer Prev. - 2000. - Vol. 9. - № 6. - P. 423-430.
11. Lykkesfeldt J., Prieme H., Loft S. et al. // BMJ. - 1996. - Vol. 313. - P. 91-95.
12. Lee B.M., Lee S.K., Kim H.S. // Cancer. - 1998. - Vol. 132. - P. 219-227.
13. Reilly M., Delanty N., Lawson J.A. et al // Circulation. - 1996. - Vol. 94. - P. 19-25.
14. Фадеенко Г.Д. // Харьк. мед. журн. - 1996. - №3. - С. 40-42.
15. Методы определения аскорбиновой кислоты // Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / Под ред. И.М. Скурихина, В.А.Тулельяна. -М.:Медицина. - 1998. - С. 168-182.
16. Padayatty S., Katz A., Wang Y. et al. // Journal of the American College of Nutrition. - 2003. - Vol. 22. - № 1. - P.18-35.
17. Capurso G., Ricci R. Panzuto F. et al. // Helicobacter. - 2003. - Vol. 8. - № 4. - P.300-304.
18. Rushton D.H., Dover R.P., Sainbury A.W. et al. // BMJ. - 2001. - Vol. 322. - P. 1355-1362.

## **ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В**

*І.І. Зелена*

*Харківський державний медичний університет, Україна*

---

### **РЕЗЮМЕ**

У 80 хворих на хронічний гастрит типу В (ХГВ) досліджено рівень аскорбінової кислоти (АК) у шлунковому соку і проаналізовано взаємозв'язок з показниками обміну заліза. Маркером забезпеченості організму залізом служив феритин сироватки крові. Встановлено: колонізація слизової оболонки шлунка *H.pylori* супроводжується зниженням рівня АК у шлунковому соку. При кореляційному аналізі було виявлено прямий зв'язок між рівнем АК у шлунковому соку і феритином сироватки крові. Зменшення концентрації АК у шлунковому соку в осіб із ХГВ із супутнім залізодефіцитом свідчить, що при хелікобактеріозі знижується антиоксидантний потенціал шлункового соку, що може бути одним із факторів, що сприяють розвитку залізодефіциту.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, аскорбінова кислота, дефіцит заліза, діагностика

## **PATHOGENETICAL MECHANISMS OF IRON DEFICIENCY DEVELOPMENT IN PEOPLE WITH CHRONIC GASTRITIS TYPE B**

*I.I. Zelenaya*

*Kharkov State Medical University, Ukraine*

---

### **SUMMARY**

Level of ascorbic acid (AA) in gastric juice and its correlation with main indicators of iron metabolism was investigated in 80 people with chronic gastritis type B. Serum ferritin was selected as the principal marker of iron metabolism. Result: the level of AA in gastric juice was significantly lower in people infected with *H.pylori*. Correlation between level of AA in gastric juice and serum ferritin was straight and strong. Decrease of AA concentration in gastric juice in people with chronic gastritis type B and iron deficiency, may signify that helicobacteriosis reduce antioxidant potential of gastric juice and it may be one of the factors which lead to the development of iron deficiency anemia.

**KEY WORDS:** chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, iron deficiency, ascorbic acid, chronic gastritis, diagnostics

УДК: 616.1

## ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

*Н.В. Калинин*

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Украина

### РЕЗЮМЕ

Антрациклиновые антибиотики вызывают нарушения variability сердечного ритма (ВСР). Цель исследования: изучить влияние небиволола на ВСР у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. 73 пациента (в возрасте  $24,5 \pm 5,1$  лет), получавших антрациклиновые антибиотики, находившихся в ремиссии по онкогематологическому заболеванию и не имевших патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе были рандомизированы на 2 группы: 1-я – 37 пациентов, принимавших небиволол в дозе 5 мг 1 раз в сут, 2-я - 36 пациентов без терапии  $\beta$ -адреноблокатором. Контрольная группа – 30 практически здоровых лиц. До начала терапии небивололом и через 6 мес выполнялось суточное мониторирование ЭКГ с оценкой временных и спектральных параметров ВСР. При первом обследовании у больных, получавших антрациклины, наблюдалось снижение ВСР, активация симпатической и угнетение парасимпатической вегетативной нервной системы в сравнении с контролем. У пациентов, принимающих небиволол, через 6 мес зарегистрировано возрастание ВСР, уменьшение симпатического и увеличение парасимпатического тонуса при сопоставлении с данными 2-й группы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** небиволол, variability сердечного ритма, антрациклины

Антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, даунорубин, эпирубинин и др.) широко применяются для лечения злокачественных опухолей различных локализаций. Однако использование этих цитостатиков ограничивается из-за развивающихся в процессе терапии осложнений, наиболее частым из которых является повреждение сердца [8].

Опасность антрациклиновых повреждений сердца заключается не только в высокой частоте их развития, а и в трудностях диагностики, продолжительном латентном течении, возможности возникновения не только в период проведения, а и через много лет после завершения противоопухолевой терапии [9]. При этом сердечная недостаточность, развивающаяся вследствие возникновения антрациклиновой кардиомиопатии, в перегрузку ионами  $Ca^{2+}$  [15], адренергическую дисфункцию [13], апоптоз кардиомиоцитов [12], дисфункцию эндотелия [4], ишемию миокарда [2]. Результаты выполненного нами исследования [5] показали, что под влиянием антрациклиновых антибиотиков происходит возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение variability сердечного ритма (ВСР) и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. Подобный дисбаланс, как правило, прогностически неблагоприятен, поскольку сопряжен с высоким риском тяжелых кардиальных осложнений и внезапной смерти [1]. Установлено [7], что своевременная коррекция ВСР с помощью некоторых лекарственных средств, в частности  $\beta$ -адреноблокаторов, позволяет

большинстве случаев бывает резистентной к проводимой терапии [11]. Антрациклиновые кардиальные осложнения существенно снижают качество жизни и могут стать причиной смерти пациентов, излечившихся от онкологического заболевания. В связи с этим разработка методов их профилактики и ранней диагностики являются важнейшей научной и практической задачами.

Результаты научных исследований последних лет показывают, что кардиотоксичность антрациклинов растет по мере увеличения их кумулятивной дозы и проявляется клинически, как правило, при дозе более  $550 \text{ мг/м}^2$  [8]. В качестве возможных звеньев патогенеза их токсического действия на сердце рассматривают активацию перекисного окисления липидов [10], повреждение митохондрий [12] и ДНК [14], внутриклеточную перекисную окислительную реакцию. Эти процессы существенно ухудшают качество жизни и прогноз больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Вместе с тем, эффекты блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов в условиях повреждения сердца антрациклинами практически не изучены. Исходя из патогенетических механизмов кардиотоксического действия этих цитостатиков и ранее полученных нами данных [4], наиболее оптимальным в данном случае представляется использование селективного  $\beta$ -адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами небиволола.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния небиволола на ВСР у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдались 73 пациента (27 мужчин и 46 женщин, средний возраст  $24,5 \pm 5,1$  лет), получавшие антрациклиновые антибиотики (рубомидин, доксорубин, адриамицин) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний, из них 24 – больные острым лимфобластным лейкозом и 49 – острым миелобластным лейкозом. Были отобраны пациенты, не имевшие факторов риска ИБС или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, находящиеся в ремиссии по основному заболеванию не менее 2 мес (в

среднем  $14,5 \pm 8,7$  мес). Клинико-гематологическая ремиссия подтверждалась отсутствием клинических признаков болезни, нормализацией показателей периферической крови и пунктата костного мозга.

Пациенты были рандомизированы на две сравнимые группы (табл. 1): в 1-ю вошли 37 больных, получавшие небиволол (небилет, фирма «Берлин Хеми») в дозе 5 мг 1 раз в сутки (начальная доза – 1,25 мг с последующим удвоением каждые 2 недели до 5 мг); во 2-ю – 36 без терапии  $\beta$ -адреноблокатором.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование ( $M \pm \sigma$ )

Параметр	1-я группа, n=37	2-я группа, n=36
Возраст, лет	$23,7 \pm 3,2$	$24,9 \pm 4,1$
Пол (Мужской:Женский)	15:22	16:20
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	$1,82 \pm 0,09$	$1,78 \pm 0,11$
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м <sup>2</sup> при 1-м обследовании	$642,7 \pm 98,3$	$670,6 \pm 78,9$
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м <sup>2</sup> при 2-м обследовании	$898,8 \pm 96,9$	$854,0 \pm 121,7$

Помимо общепринятых клинических исследований пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса «Кардиотехника 4000» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). При этом анализировали ЧСС и параметры ВСП [1]: временные – стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), частоту последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс (pNN50); спектральные – общую мощность спектра – TP, мощность колебаний очень низкой (0,003-0,05 Гц) – VLF, низкой (0,05-0,15 Гц) – LF и высокой (0,15-0,4 Гц) частот – HF; их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF.

Пациенты были обследованы дважды: до начала терапии небивололом и спустя 6 мес. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $23,9 \pm 4,3$  лет).

Обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета статистического анализа программы Excel для Windows 98. Данные представлялись в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов, получающих антрациклины, зарегистрированы более высокая средняя и максимальная ЧСС по сравне-

нию с контрольной группой (табл. 2). Анализ параметров функции вегетативной нервной системы показал достоверное уменьшение SDNN, TP, VLF, LF и HF, что свидетельствует о снижении ВСП. При расчете мощностей в нормированных единицах LFn увеличилась, HFn снизилась, возросло отношение LF/HF, что подтверждает наличие активации симпатического и угнетение парасимпатического звена вегетативной нервной системы под влиянием антрациклинов [7].

Спустя 6 мес у пациентов 1-й группы наблюдалось снижение средней и максимальной ЧСС по сравнению с исходными данными (табл.2). Кроме того, было зарегистрировано увеличение SDNN, TP, VLF, HF, HFn и уменьшение LF/HF, хотя эти параметры и не достигли значений контрольной группы. Подобные изменения указывают на возрастание ВСП и активацию парасимпатического звена нервной системы. Во 2-й группе наблюдалось усугубление нарушений ВСП, что проявлялось дальнейшим снижением SDNN, TP, VLF, LF и увеличением LFn.

Нарушение ВСП под влиянием антрациклиновых антибиотиков может быть связано как с изменением выработки медиаторов нервными окончаниями, так и с состоянием рецепторов в миокарде. Установлено [13], что в крови животных с сердечной недостаточностью, индуцированной антрациклинами, наблюдается повышение уровня адреналина, а в миокарде – уменьшение плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов. Кроме того, отмечено [6], что под влиянием этих цитостатиков может развиваться и другой процесс – снижение адренергической чувстви-

тельности миокарда (десенситизация  $\beta$ -адренорецепторов). Вероятно, результатом этого является снижение ВСР и изменение вегетативного баланса.

Таблица 2

Средние значения ЧСС и показателей ВСР у пациентов, получающих антрациклины, и в контроле ( $M \pm \sigma$ )

Параметры	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		исходно	ч/з 6 мес	исходно	ч/з 6 мес
Средняя ЧСС	75,8±7,4	115,2±10,3	89,5±7,6 <sup>*#</sup>	110,1±14,3 <sup>*</sup>	90,1±10,0 <sup>*#</sup>
Максим. ЧСС	102,4±10,2	135,4±13,3	124,6±9,1 <sup>*#</sup>	147,9±23,9 <sup>*</sup>	120,9±18,5 <sup>*#</sup>
SDNN, мс	79,8±3,6	58,3±3,9 <sup>*</sup>	67,7±4,9 <sup>*#</sup>	57,2±6,7 <sup>*</sup>	43,2±9,1 <sup>*#+</sup>
г-MSSD, мс	37,6±13,1	44,2±12,4	38,7±5,6	42,0±15,1	37,0±16,5
pNN50, %	15,7±8,5	15,6±3,8	14,4±8,3	15,3±6,3	15,0±10,1
TP, мс <sup>2</sup>	4321,2±928,9	1994,4±891,8 <sup>*</sup>	3275,1±501,9 <sup>*#</sup>	1934,3±672,9 <sup>*</sup>	1322,6±1232,9 <sup>*+</sup>
VLf, мс <sup>2</sup>	2123,0±193,5	1468,1±247,2 <sup>*</sup>	2255,2±104,2 <sup>#</sup>	1408,4±489,7 <sup>*</sup>	1208,4±389,1 <sup>*+</sup>
LF, мс <sup>2</sup>	1078,5±101,0	642,6±93,1 <sup>*</sup>	981,6±111,5 <sup>*#</sup>	612,7±98,7 <sup>*</sup>	425,8±143,9 <sup>*#+</sup>
HF, мс <sup>2</sup>	826,5±111,5	362,1±91,3 <sup>*</sup>	736,6±208,4 <sup>#</sup>	331,4±121,2 <sup>*</sup>	287,3±121,1 <sup>*+</sup>
LFn, отн. ед.	57,2±2,0	62,2±1,4 <sup>*</sup>	61,4±4,9 <sup>*</sup>	64,8±2,2 <sup>*</sup>	72,5±1,8 <sup>*#+</sup>
HFn, отн. ед.	45,3±1,9	32,5±1,2 <sup>*</sup>	36,6±4,9 <sup>*#</sup>	33,9±1,1 <sup>*</sup>	28,7±2,6 <sup>*#+</sup>
LF/HF, отн. ед.	1,36±0,29	2,41±0,26 <sup>*</sup>	2,1±0,46 <sup>*#</sup>	2,42±0,74 <sup>*</sup>	2,81±1,02 <sup>*#+</sup>

SDNN – стандартное отклонение среднего значения интервалов RR, г-MSSD – среднее отклонение разницы последовательных интервалов RR, pNN50 – частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс; TP – общая мощность спектра, VLf – мощность колебаний очень низкой частоты, LF – мощность колебаний низкой частоты, HF – мощность колебаний высокой частоты, LFn, HFn – нормализованные характеристики мощностей. \* – достоверные различия по сравнению с контрольной группой, # – достоверные различия по сравнению с исходными данными, + – достоверные различия между клиническими группами ( $p < 0,05$ )

Наше исследование показало, что под влиянием  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у пациентов, получающих антрациклины, происходит уменьшение ЧСС, увеличение ВСР, снижение симпатического и активация парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. Подобные изменения могут быть следствием адренергической блокады, посредством которой устраняется избыточное влияние катехоламинов на миокард. Кроме того, можно предположить, что этот препарат способен улучшить состояние  $\beta$ -адренорецепторов миокарда и за счет его положительного влияния на функциональное состояние эндотелия и, связанного с ним, антиишемического и гемодинамического эффектов [3].

В то же время прием небиволола не позволил полностью нормализовать ВСР. Это может быть связано с тем, что за период наблюдения у обследованных увеличилась

кумулятивная доза антрациклинов и, соответственно, выросла тяжесть поражения миокарда. В связи с этим перспективным направлением дальнейших исследований следует считать изучение влияния на ВСР при антрациклиновых повреждениях сердца комбинации небиволола с препаратами других групп, в частности, с кардиопротекторами.

## ВЫВОДЫ

1. Антрациклиновые антибиотики вызывают снижение ВСР, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.
2. У пациентов, получающих антрациклины, небиволол вызывает увеличение ВСР, снижение симпатического и возрастание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. - 1999. - № 11. - С. 53-78.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Жданюк Ю.И., и др. // Український кардіологічний журнал. - 1999. - № 5. - С. 48-51.
3. Громнацкий Н.И., Дюсьмикеева Н.Б. // Кардиология. - 2002. - № 10. - С. 27-30
4. Калинкина Н.В. // Український кардіологічний журнал. - 2000. - № 5-6. - С. 69-71.
5. Калинкина Н.В., Риджок В.В., Кашанская О.К., и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. - № 2. - С. 313-315.
6. Капелько В.И., Швалев В.Н., Хаткевич А.Н. и др. // Кардиология. - 1997. - № 3. - С. 56-62.
7. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты). - Киев. - 2002. - 191 с.
8. Andrieu-Abadie N. // Therapie. - 2004. - Vol. 59. - P. 121-126.
9. Berry G.J., Jorden M. // Pediatr Blood Cancer. - 2005. - Vol. 44. - P. 630-637.
10. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al. // Toxicol Pathol. - 2004. - Vol.32. - P. 536-547.
11. Guclu Pinarli F., Oguz A., Sedef Tunaoglu F. et al. // Pediatr Blood Cancer. - 2004. - Vol.37. - P. 672-674.
12. Kluza J., Marchetti P., Gallego M.A. et al. // Oncogene. - 2004. - Vol. 23. - P. 7018-7030.

13. Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. et al. // Jpn. Circ. J. - 1997. - Vol. 61. - P. 249-255.  
14. Mizutani H., Oikawa S., Hiraku Y. et al. // Cancer Sci. - 2003. - Vol. 94. - P. 686-691.  
15. Swift L, McHowat J, Sarvazyan N. //Cancer Res. - 2003. - Vol. 63. - P. 5992-5998.

## **ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ОТРИМУЮТЬ АНТРАЦИКЛІНОВІ АНТИБІОТИКИ**

*Н.В. Калінкіна*

Донецький державний медичний університет імені М. Горького, Україна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Антрациклінові антибіотики спричиняють порушення варіабельності серцевого ритму (ВСР). Мета дослідження: вивчити вплив небівололу на ВСР у пацієнтів, що отримують антрациклінові антибіотики. 73 пацієнта (у віці  $24,5 \pm 5,1$  років), що отримували антрациклінові антибіотики, знаходились у ремісії з онкогематологічного захворювання та не мали патології серцево-судинної системи в анамнезі, рандомізовано на 2 групи: в 1-й – 37 пацієнтів, що отримували небіволол у дозі 5 мг 1 раз на добу, в 2-й - 36 пацієнтів без терапії  $\beta$ -адреноблокатором. Контрольна група – 30 практично здорових осіб. До початку терапії небівололом і через 6 міс. виконувалося добове моніторування ЕКГ з оцінкою часових і спектральних параметрів ВСР. При першому обстеженні у хворих, що отримують антрацикліни, спостерігалось зниження ВСР, активація симпатичної та гноблення парасимпатичної вегетативної нервової системи у порівнянні з контролем. У пацієнтів, що приймали небіволол, через 6 міс. зареєстровано збільшення ВСР, зменшення симпатичного та зростання парасимпатичного тонуусу при зіставленні з даними 2-ї групи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** небіволол, варіабельність серцевого ритму, антрацикліни

## **INFLUENCE OF NEBIVOLOL ON A HEART RATE VARIABILITY AT THE PATIENTS RECEIVING ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS**

*N.V. Kalinkina*

Donetsk State Medical University named after M.Gorky, Ukraine

---

### **SUMMARY**

The anthracycline antibiotics cause infringement of a heart rate variability (HRV). The purpose: to study influences of nebivolol on HRV at the patients receiving anthracycline antibiotics. 73 patients (in the age of  $24,5 \pm 5,1$  years) receiving anthracycline antibiotics which are taking place in a remission on oncohaematological disease and not having pathologies of cardiovascular system were randomized on 2 groups: in 1-st - 37 patients receiving nebivolol in a doze 5 mg 1 times per day, in 2-nd - 36 patients without therapy by  $\beta$ -adrenoblocker. Control group is 30 practically healthy persons. Prior to the beginning therapy by nebivolol and after 6 months the daily monitoring of ECG with an estimation of time and spectral parameters of HRV was carried out. At initial investigation of the patients receiving anthracyclines the decrease of HRV, activation of sympathetic and depression of parasympathic vegetative nervous system in comparison with the control was observed. At the patients accepting nebivolol through 6 months the increase of HRV, decrease of sympathetic and increase of a parasympathic tone by comparison to the 2-nd group was observed.

**KEY WORDS:** nebivolol, heart rate variability, anthracyclines

УДК: 616.12-073.97:615.277.3

## **РОЛЬ КВЕРЦЕТИНА В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ УВЕЛИЧЕНИЯ ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ОСТРОМ КАРДИОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ**

*Е.В. Кетинг, Т.С. Гончаренко, Н.Т. Ватутин*

Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького, Украина.

Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

---

### **РЕЗЮМЕ**

Антрацикліни известны как эффективные противоопухолевые антибиотики, однако их применение ограничивается развитием тяжелых повреждений сердца. Цель этой работы - оценить эффективность антиоксиданта кверцетина в предупреждении острой кардиотоксичности антрациклинов путем определения дисперсии реполяризации желудочков. 43 пациента были обследованы (включая запись ЭКГ) до и спустя 30 минут после введения антрациклина. 21 з них перед введением антрациклина была назначена инфузия кверцетина. У всех пациентов, получавших антрацикліни, определялось суще-

ственное возрастание  $\Delta QT$ ,  $\Delta QTc$  и  $\Delta JT$  в сравнении с контрольной группой. Тем не менее кверцетин предупреждал дальнейшее увеличение негетерогенности процессов реполяризации желудочков.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антрациклиновые антибиотики, острая кардиотоксичность, дисперсия интервала QT, кверцетин

Группа антрациклиновых антибиотиков (доксорубин, даунорубин, эпирубин и др.), обладающих значительной антибластомной активностью, широко используется в лечении больных злокачественными опухолями различных локализаций, в частности гемобластозов. Наиболее серьезным побочным действием такой терапии является развитие антрациклиновой кардиомиопатии, приводящей к развитию прогрессирующей дисфункции миокарда и тяжелой сердечной недостаточности, как правило, рефрактерной к медикаментозной терапии [1]. Выделяют острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую антрациклиновую кардиотоксичность [2]. Острые кардиотоксические эффекты развиваются во время или непосредственно после внутривенного введения цитостатика и проявляются вазодилатацией, гипотензией и разнообразными нарушениями сердечного ритма [1]. Подострая характеризуется развитием мио- и перикардитов, возникающих на начальных этапах антрациклиновой терапии [1,2]. Хронические повреждения сердца являются наиболее частыми, возникают на более поздних этапах лечения и выражаются нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка, дилатацией полостей сердца, различными электрокардиографическими изменениями [3].

Изучение биоэлектрической активности сердца у лиц, получающих антрациклиновые антибиотики, показало, что характерными электрокардиографическими изменениями у данного контингента больных являются различные нарушения ритма и проводимости, в том числе желудочковая экстрасистолия высоких градаций и пароксизмы желудочковой отобранны молодые пациенты (средний возраст  $22,8 \pm 4,9$  года, 19 мужчин и 24 женщины), не имевшие факторов риска ИБС или патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, находящиеся в фазе полной клинико-гематологической ремиссии по основному заболеванию. Все больные были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, нозологическим единицам и средней кумулятивной дозе антрациклинов группы (табл. 1). Пациенты 1-й группы получали стан-

тахикардии [4]. Кроме того, имеются сведения, что одной из причин летальности таких пациентов может быть внезапная смерть [5].

Многие исследователи в качестве одного из надежных предикторов фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти рассматривают увеличенную дисперсию реполяризации желудочков, определяемую как разницу между максимальным и минимальным значениями интервала Q-T в 12 стандартных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) [6]. Наши предыдущие исследования показали, что введение антрациклиновых антибиотиков приводит к увеличению дисперсии интервала QT [12]. При этом, на сегодняшний день доказана способность некоторых препаратов метаболического действия, в частности кверцетина, улучшать электрофизиологические свойства миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [9, 10].

В связи с этим, целью нашего исследования явилась оценка эффективности кверцетина в предупреждении увеличения дисперсию реполяризации желудочков при остром кардиотоксическом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 43 больных, получавших антрациклиновые антибиотики (доксорубин, рубомицин) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Из них 22 – больные острым лимфобластным лейкозом, 15 – острым миелобластным лейкозом, 6 – лимфогранулематозом. Для исследования были

дартный цикл терапии антрациклиновым антибиотиком. Больным 2-й группы за 1 час до введения антрациклинов внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора в течение 25-30 минут производилась инфузия 500 мг водорастворимой формы кверцетина (Корвитин, Борщаговский химико-фармацевтический завод, Украина). В группу контроля вошли 29 здоровых молодых людей (13 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $23,3 \pm 3,8$  лет).

Таблица 1

Клиническая характеристика группы контроля и больных, получающих антрациклиновые антибиотики ( $m \pm sd$ )

Параметры	Группа контроля (n=29)	Пациенты 1-й группы (n=22)	Пациенты 2-й группы (n=21)
-----------	------------------------	----------------------------	----------------------------

Возраст, годы	23,3±3,8	22,6±4,0	22,9±4,3
Пол (Мужчины:Женщины)	13:16	10:12	9:12
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,78±0,1	1,76±0,2	1,71±0,4
Вес, кг	67,9±5,3	68,6±4,4	69,0±5,1
Рост, см	170,6±4,8	171,0±8,9	172,0±7,4
Кумулятивная доза антрациклинов, мг/м <sup>2</sup>	-	456,5±115,7	448,9±126,5

Всем обследуемым исходно и через 30 минут после очередного введения антрациклинов (в средней дозе 40,6±10,5 мг/м<sup>2</sup> и 41,0±9,8 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й группах, соответственно) регистрировали ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях при скорости движения ленты 50 мм/сек, после чего рассчитывали дисперсию интервалов Q-T ( $\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$ ) и J-T ( $\Delta JT = JT_{max} - JT_{min}$ ), а также дисперсию скорректированного интервала Q-T ( $\Delta QT_c = QT_c_{max} - QT_c_{min}$ ) по общепринятой методике [6]. При этом для коррекции интервала Q-T в соответствии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) использовали формулу Базетта:  $QT_c = QT/VRR$ . Из анализа исключали отведения с нечеткой дифференциацией зубца Т, нарушением внутрижелудочковой проводимости, фибрилляцией или трепетанием предсердий.

Статистическую обработку осуществляли

методом вариационной статистики. Данные представлялись в виде: среднее ± стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что исходно величина дисперсии интервалов Q-T, J-T и дисперсии скорректированного интервала Q-T была сравнима в клинических группах, но достоверно выше аналогичных показателей группы контроля (табл.2). При этом отмечалось существенное увеличение значений  $\Delta QT$ ,  $\Delta JT$  и  $\Delta QT_c$  после введения очередной дозы антрациклинов в 1-й группе по сравнению с исходными данными. Во 2-й группе указанные показатели статистически значимо не изменились.

Таблица 2

Показатели дисперсии реполяризации в группе контроля и у больных, получающих антрациклиновые антибиотики ( $m \pm sd$ )

Показатели	Группа контроля	Пациенты 1-й группы		Пациенты 2-й группы	
		исходно	После введения антрациклинов	исходно	После введения антрациклинов
$\Delta QT$ , мс	38,1±7,6	82,5±8,6*	99,5±6,1*#	81,8±7,4*	84,0±5,9*
$\Delta QT_c$ , мс	40,2±9,5	81,5±7,3*	99,0±6,9*#	80,2±8,4*	80,3±7,5*
$\Delta JT$ , мс	41,4±8,3	83,2±8,4*	97,3±5,4*#	82,0±9,1*	81,6±6,7*

Различия достоверны по сравнению: \* - с контрольной группой, # - с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

Как известно, интервал Q-T отражает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов. В связи с этим, разная длительность потенциала действия в различных участках сердечной мышцы (величина дисперсии интервала Q-T) является показателем, характеризующим степень электрической неомогенности миокарда при многих органических поражениях сердца [6]. Некого действия антрациклиновых антибиотиков являются разнообразными нарушениями ритма и проводимости сердца [5], которые могут быть связаны с нарушением электрической однородности миокарда, что подтверждается результатами данной работы. Ведущими патогенетическими механизмами воздействия этих цитостатиков на сердце является повреждение митохондрий, ДНК, внутриклеточная перегрузка ионами кальция, аднергическая дисфункция, апоптоз кардиомиоцитов, а также активация перекисного окисления липидов [1, 6]. В результате происходящих аутокаталитических окислительных реакций изменяется архитектура липидного слоя мембран, нарушается функция ионных

торые авторы в качестве более чувствительного показателя дисперсии реполяризации желудочков предлагают рассчитывать дисперсию интервала J-T [7]. По данным литературы, дисперсия интервалов Q-T (J-T) выступает в качестве надежного предиктора жизнеопасных аритмий и внезапной смерти [8].

Одним из проявлений кардиотоксического канала кардиомиоцитов. Это приводит к изменению проводимости клетки, нарушению электрофизиологических свойств возбудимых тканей, электрической нестабильности и возникновению аритмий [7].

С другой стороны, имеются сведения [9], что одним из патогенетических механизмов кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков может быть провоцирование ими ишемии миокарда, связь которой с увеличением дисперсии интервала Q-T (J-T) была продемонстрирована в ряде исследований [6]. Ишемия вызывает неравномерное замедление распространения фронта волны деполяризации и восстановление возбудимости в миокарде. Так, есть данные [8]

о положительной корреляции выраженности дисперсии интервалов Q-T (J-T) и тяжести нарушений коронарного кровотока.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что антрациклины способны увеличивать дисперсию реполяризации желудочков даже при небольших кумулятивных дозах (до 550 мг/м<sup>2</sup>), причем острое воздействие очередной дозы цитостатиков влечет за собой усугубление электрической негомогенности миокарда. Кверцетин, обладающий антиоксидантным и антиишемическим эффектами [10,11], способен предотвращать возрастание показателей дисперсии реполяризации желудочков при остром воздействии антрациклинов, что может явиться ключевым моментом в профилактике воз-

никновения жизнеопасных нарушений ритма сердца у данного контингента больных.

## ВЫВОДЫ

1. Антрациклиновые антибиотики приводят к возрастанию дисперсии интервала Q-T (J-T).
2. Кверцетин способен предотвратить увеличение негомогенности реполяризации желудочков при остром кардиотоксическом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение кардиопротекторного эффекта кверцетина при хроническом воздействии антрациклиновых антибиотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинкина Н.В. // Журнал Академії медичних наук України. - 2005. - Т.11. - № 2. - С.238-251.
2. Hartman G.N. // Drugs. - 2006. - Vol. 84. - P. 1421-1427.
3. Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S.S. // Oncology. - 2006. - Vol.63. - P.461-470.
4. Marioka M., Kakinoki Y., Iwasaki H. // Hematology. - 2005. - Vol.32. - P.1009-1011.
5. Johnson S.A., Richardson D.S. // Blood Rev. - 2005. - Vol.32. - P.52-71.
6. Murdah M.A., McKenna W.J., Camm A.J. // Pacing Clin. Electroph. - 2005. - Vol.43. - P. 2641-2657.
7. Shah M., Wieand T., Rhodes L. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol. 18. - P.642-648.
8. Zareba W., Moss A., Cessie S. // Am. J. Cardiol. - 2004. - Vol.74. - P.550-553.
9. Калинкина Н.В. // Вестник неотложной и восстанов. медицины. - 2006. - Т.7. - № 2. - С.195-198.
10. Мойбенко А.А., Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. // Мистецтво лікування. - 2004. - № 4. - С.69-71.
11. Кравченко Л.В., Морозов С.В., Тутельян В.А. // Бюл. эксп. биологии и медицины. - 2003. - Т.183. - № 12. - С.648-652.
12. Дисперсия интервала QT / Гринь В.К., Ватугин Н.Т., Кетинг Е.В. - Донецк: Каштан. - 2003. - 196 с.

## РОЛЬ КВЕРЦЕТИНУ В ПОПЕРЕДЖЕННІ ЗБІЛЬШЕННЯ ДИСПЕРСІЇ ІНТЕРВАЛУ QT ПРИ ГОСТРІЙ КАРДІОТОКСИЧНІЙ ДІЇ АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ

*О.В. Кетинг, Т.С. Гончаренко, М.Т. Ватутін*

Донецький державний медичний університет імені М.Горького, Україна.

Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака АМН України, м. Донецьк

### РЕЗЮМЕ

Антрацикліни відомі як ефективні протипухлинні антибіотики, але їх застосування обмежене розвиненням тяжких ушкоджень серця. Метою цієї роботи було оцінити ефективність антиоксиданту кверцетину в попередженні гострої кардіотоксичності антрациклінів за допомогою визначення дисперсії реполяризації шлуночків. 43 пацієнти були оглянуті (включаючи запис ЕКГ) до та через 30 хвилин після введення антрацикліну. 21 з них перед введенням антрацикліну було призначено інфузію кверцетину. У всіх пацієнтів, які отримували антрацикліни, було визначено суттєве підвищення  $\Delta QT$ ,  $\Delta QT_c$  і  $\Delta JT$  у порівнянні з контрольною групою. Однак кверцетин попереджав подальше підвищення негомогенності процесів реполяризації шлуночків.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** антрациклінові антибіотики, гостра кардіотоксичність, дисперсія інтервалу QT, кверцетин

## QUERCETIN IN PROPHYLAXIS OF QT INTERVAL DISPERSION INCREASING IN ACUTE ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY

*E.V. Keting, T.S. Goncharenko, N.T. Vatutin*

Donetsk State Medical University named after M.Gorky, Ukraine.

Donetsk Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak of the Ukrainian Academy of Medical Science

## SUMMARY

The anthracyclines are known to be the effective antineoplastic antibiotics which administration is limited because of severe cardiac damage. The aim of this study was to assess the effectiveness of antioxidant quercetin in preventing the anthracycline acute cardiotoxicity by evaluating of ventricular repolarization dispersion. 43 patients were examined (including ECG) before and 30 minutes after anthracycline injection. 21 patients among them were administered quercetin infusion before anthracycline. All the patients who got anthracyclines had the significant increasing of  $\Delta QT$ ,  $\Delta QTc$  and  $\Delta JT$  in comparing with the control group. However quercetin prevented further increasing of the ventricular repolarization inhomogeneity.

**KEY WORDS:** anthracyclines, acute cardiotoxicity, QT interval dispersion, quercetin

УДК: 616.379-008.64:612.12-06:612.115.12

## СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Н.А. Кравчун*

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

## РЕЗЮМЕ

На основании изучения содержания ингибитора активатора плазминогена-1 в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа, старшей возрастной группы, длительно болеющих диабетом и роли данного показателя в развитии сердечно-сосудистых осложнений установлена статистически значимая зависимость ингибитора активатора плазминогена-1 от артериальной гипертонии, фибриногена, триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, индекса массы тела, инсулинемии и инсулинорезистентности.

Показано, что ингибитор активатора плазминогена-1 является значимым дополнительным фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, фибринолитическая активность, ингибитор активатора плазминогена-1

По современным данным установлено, что в патогенезе развития сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа помимо гипергликемии, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, ожирения участвуют и дополнительные факторы риска: снижение фибринолитической активности крови, окислительный стресс, продукты конечного гликирования белков и др. [1, 2, 3].

Особое значение придается изучению фибринолитической активности крови, играющей значительную роль в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе и у больных СД 2 типа.

Наиболее важным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является снижение активности фибринолитической системы, связанное с повышением концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ПАИ-1), который рассматривается как биохимический маркер сниженного фибринолиза [4, 5].

В нормальных условиях активность активаторов и ингибиторов активатора плазминогена находятся в равновесии. ПАИ-1 содержится в гепатоцитах, эндотелиальных клетках, адипоцитах, клетках мышечной ткани и гранулах тромбоцитов. На протяже-

нии многих лет тщательно изучалась роль ПАИ-1 в развитии ССЗ [6, 7]. Повышение в крови активности ПАИ-1 рассматривается как фактор риска развития первичного и повторного инфаркта, способствует образованию микротромбов и развитию протромботического состояния [8, 9].

Установлена прямая связь плазменного уровня ПАИ-1 с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР) [10, 11]. Повышенный плазменный уровень ПАИ-1 является одним из составляющих синдрома ИР – патогенетической основой метаболического синдрома (МС) [12]. Как известно, именно у больных СД 2 типа отмечается значительная частота МС, который в 3 раза увеличивает риск развития ИБС, инфаркта миокарда и инсульта, в патогенезе которых важная роль принадлежит атеросклеротическому тромбозу [13]. Поэтому исследованию уровня ПАИ-1 у больных СД 2 типа уделялось особое внимание.

Установлено, что у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, родители которых болели СД 2 типа, повышена активность ПАИ-1. У них был выше уровень инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, выше уровень триглицеридов (ТГ) в плазме, а уровень холестерина липопротеидов высокой

плотности (ХС ЛПВП) был ниже, по сравнению с лицами, не имевшими случаев диабета в семье. Это свидетельствует о том, что у больных СД 2 типа снижен фибринолиз [14].

Имеются данные о том, что у больных СД выявлено более высокое содержание ПАИ-1 по сравнению с лицами с нормальной и нарушенной толерантностью к углеводам. Повышение ПАИ-1 в сыворотке у больных СД 2 типа сопровождалось утолщением интима-медии лучевой артерии [15]. Наличие повышения концентрации ПАИ-1 в плазме выявлено у подростков с ожирением и СД 2 типа [16].

Проведено сравнительное исследование фибринолитической активности крови плазменного уровня ПАИ-1 и интенсивности флюоресценции в эндотелии и интима-медиа артериальной стенки у 11 больных СД 2 типа и 10 лиц без диабета, которым предстояла ангиопластика коронарных сосудов. Больные были одинакового возраста, массы тела и тяжестью ИБС, у 6 больных СД 2 типа и 5 пациентов без диабета в анамнезе имел место перенесенный инфаркт. У больных СД 2 типа выявлено статистически значимое более выраженное снижение фибринолитической активности крови, повышение плазменного уровня ПАИ-1, и в 2 раза большая интенсивность флюоресценции в эндотелии и интима-медиа артериальной стенки, полученной во время ангиопластики, по сравнению с больными без диабета [17, 7]. Повышение содержания ПАИ-1 в сосудистой стенке выявлено и другими исследователями [18]. Имеется сообщение о том, что ПАИ-1 снижает локальный фибринолиз [19], повышает образование тромбов в сосудах и способствует формированию атеросклеротических бляшек в сосудах с тонкой капсулой, склонных к разрыву [20]. Обнаружена статистически значимая связь повышения ПАИ-1 с гипергликемией, гиперинсулинемией, ИР, гипертриглицеридемией [21, 22]. Отмечена также связь гиперкоагуляции с повышенным уровнем в сыворотке крови ПАИ-1 у больных СД 2 типа с ожирением [23, 24].

Повышенный уровень ПАИ-1 ассоциируется с более тяжелым течением ИБС. Одна из возможных гипотез, объясняющих такое состояние, это генетическая предрасположенность к нему. Известно, что уровень транскрипции mPNC гена ПАИ-1 коррелирует с определенным аллельным вариантом этого гена. У носителей аллеля 4G отмечается более высокий уровень ПАИ-1 в плазме и больший риск развития острых коронарных синдромов [25].

Метанализ 9-ти исследований по принципу случай-контроль, проведенных в европей-

ской популяции, показал более высокую частоту аллеля 4 G в группе больных ИБС, причем максимальный риск наблюдался в группах лиц молодого возраста или при сочетании ИБС и СД 2 типа [26].

Как видно из приведенных данных, у больных СД 2 типа снижение фибринолитической активности и повышение ПАИ-1 ассоциируется с основными факторами риска развития ССЗ. Подтверждением этому является снижение уровня ПАИ-1 у больных СД 2 типа при нормализации артериального давления (АД), дислипидемии, массы тела, гликемии, гиперинсулинемии и ИР [27, 28]. Это достигается тщательным контролем гликемии, соблюдением гипокалорийной диеты, использованием физических упражнений, применением метформина и производных сульфонилмочевины, уменьшающих резистентность к инсулину (амарил, пиоз, тиазолидиндионы и статины) [7]. В литературе имеются данные о том, что экстракт листьев *Ginkgo biloba* наряду со снижением гликемии натощак и постпрандиальной, инсулина натощак, уменьшает и содержание в плазме крови ПАИ-1. Авторы заключают, что указанный препарат обладает определенным эффектом на развитие макроангиопатий у больных СД 2 типа [29].

Таким образом, интерес к изучению ПАИ-1 у больных СД и ИБС возрастает в последние годы.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось изучение содержания ПАИ-1 в сыворотке крови у больных СД 2 типа, старшей возрастной группы, длительно болеющих СД, а также роли данного показателя в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской работой Института проблем эндокринной патологии имени В.Я.Данилевского АМН Украины «Оптимізація засобів вторинної та третинної профілактики судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням його гетерогенності».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 33 больных СД 2 типа в возрасте от 42 до 76 лет (17 мужчин и 26 женщин). Средний возраст – (57,39±1,36) лет, средняя продолжительность диабета – (11,48±1,02) лет. Контрольную группу составили 10 женщин без СД, средний возраст которых (53,20±1,24) лет.

У 30% больных была тяжелая форма СД, у 70% – средней тяжести. У 21 больного имелось ожирение I-II степени, индекс массы тела (ИМТ) составил (32,9±1,06) кг/м<sup>2</sup>, у

остальных 12 больных ИМТ –  $(24,8 \pm 0,46)$  кг/м<sup>2</sup>, полный МС (СД 2 типа, АГ, дислипидемия, ожирение, гиперинсулинемия) имел место у 64% обследованных.

Ретинопатия обнаружена у 36%, нефропатия – у 9%, полинейропатия – у 79%, ИБС и гипертоническая болезнь I-II ст. (ГБ) соответственно у 82 и 79% и ангиопатия сосудов нижних конечностей – у 99% больных. У 3-х больных в анамнезе перенесенный инфаркт. Сочетание СД 2 типа и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с наличием диффузного зоба I и II ст. отмечено у 40% обследуемых, у 1 больной имел место гипотиреоз средней тяжести, у 2-х – субклинический.

Жировой гепатоз выявлен, по данным УЗИ, у 7 больных. Большинство больных (19) получали производные сульфонилмочевины, 6 больных – производные сульфонилмочевины в сочетании с бигуанидами и 8 человек – инсулин.

ПАИ-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом по принципу двойного антитела, подобном Elisa (N 20,0-27,8 нг/мл).

ГЦ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи наборов Axis Homocysteine EI производства Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology Park Dundee DD2, XA United Kingdom,

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Вычисляли среднее значение (M), его стандартное отклонение (sd) и ошибку средней (m). Достоверность различия между группами определялась при помощи t-критерия Ст'юдента ( $P < 0,05$ ) и критерия U Вилкоксона Манна Уитни ( $P < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний уровень ПАИ-1 у больных СД 2 типа был в пределах  $(30,24 \pm 0,59)$  нг/мл, что статистически значимо выше показателя ПАИ-1 контрольной группы  $(25,91 \pm 1,2)$  нг/мл,  $P < 0,001$ . Содержание ПАИ-1 в сыворотке крови больных СД 2 типа у мужчин и женщин существенно не отличалось:  $(29,56 \pm 1,9)$  нг/мл и  $(32,00 \pm 0,68)$  нг/мл соответственно. Не отмечено различий уровня ПАИ-1 в сыворотке крови больных в зависимости от возраста и продолжительности заболевания, а также степени компенсации углеводного обмена. Так, при уровне гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $< 7,6$ ;  $7,7-9,0$  и  $> 9,0\%$  содержание ПАИ-1 в сыворотке крови составляет  $(30,45 \pm 0,57)$ ,  $(29,12 \pm 2,02)$  и  $(30,31 \pm 1,95)$  нг/мл соответственно. Проведено исследование содержания в сыворотке крови ПАИ-1 в зависимости от основных факторов

риска развития сердечно-сосудистых осложнений (величины систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), ИМТ, содержания в сыворотке крови фибриногена, ТГ, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), содержания инсулина натощак, индекса ИР НОМА) (табл. 1-5).

У больных с инсулинорезистентностью был статистически значимый более высокий уровень инсулина натощак по сравнению с больными без инсулинорезистентности (соответственно  $15,30 \pm 1,20$  и  $7,62 \pm 0,67$ ) мЕд./мл,  $P < 0,001$ .

Нами не установлено зависимости уровня ПАИ-1 в сыворотке крови у больных СД 2 типа от наличия микрососудистых осложнений. Так, у больных СД 2 типа с наличием ретинопатии уровень ПАИ-1 был  $(29,70 \pm 1,41)$  нг/мл, а без ретинопатии  $(30,48 \pm 0,86)$  нг/мл. У 3-х больных при сочетании ретинопатии с нефропатией без проявления почечной недостаточности выявлен более низкий уровень ПАИ-1  $(24,55 \pm 3,40)$  нг/мл (табл. 6).

Также не было выявлено различия содержания ПАИ-1 в сыворотке крови в зависимости от вида терапии. Можно предположить, это обусловлено тем, что больные на сочетанную терапию и инсулинотерапию были переведены после многолетнего применения производных сульфаниламидов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой прямой зависимости уровня ПАИ-1 от АД, ИМТ, содержания в сыворотке крови фибриногена, ТГ, ХС ЛПОНП, инсулина натощак, а также индекса инсулинорезистентности НОМА.

У обследуемых нами больных СД 2 типа наряду с определением в сыворотке крови ПАИ-1 исследовался и уровень гомоцистеина (ГЦ). ГЦ является продуктом метаболического превращения незаменимой аминокислоты метионина. Ко-факторами ферментов, которые принимают участие в указанных метаболических превращениях, являются витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, а также фолиевая кислота. В плазме здорового человека ГЦ присутствует постоянно. Еще в 1969 году Mc Cully впервые опубликовал данные о наличии у больных с гомоцистеинурией атеросклеротических повреждений сосудов и высказал предположение о существовании связи между атеросклерозом и гипергомоцистеинемией [30]. В литературе имеются сообщения, что повышение ГЦ на 5,0 мкмоль/л натощак увеличивает риск развития ишемической болезни в 1,6-1,8 раз [31, 32].

Только у 35% из 33 обследуемых нами больных СД 2 типа уровень ГЦ был повышен по сравнению с данными здоровых лиц контрольной группы (9,40±0,51 и 6,61±0,45 мкмоль/л, P<0,001). В то время как уровень ПАИ-1 был повышен по сравнению с его значением у здоровых лиц – у 76% (25,90±1,20 и 30,24±0,59 нг/мл соответственно, P<0,001). Статистически значимой связи между этими дополнительными факторами риска развития атеросклероза не установлено (коэффициент корреляции 0,11). По видимому, каждый из этих факторов имеет самостоятельное значение в развитии атеро-

склероза, в большей степени выраженное у ПАИ-1, снижающего фибринолиз и способствующий образованию атероматозных бляшек и тромбов в сосудах.

К настоящему времени накоплено достаточно данных, показывающих, что гиперинсулинемия может увеличивать риск развития ИБС за счет индуцированных ею нарушений системы гемостаза [12, 21]. Имеется метаболическая связь между ПАИ-1 и инсулинорезистентностью независимо от других факторов риска. Установлено, что ПАИ-1 синтезируется эндотелиальными клетками сосудистой стенки и гепатоцитами. В эксперименте с культурами клеток печени удалось показать, что инсулин в концентрации, соответствующей таковой в крови, протекающей через воротную вену, стимулирует синтез ПАИ-1. Гиперинсулинемия, сопровождающая состояние ИР, способствует синтезу ПАИ-1 и, тем самым, нарушению фибринолиза, иницированию атеротромбоза, увеличивая таким образом риск ИБС. Нарушения в системе гемостаза при ИР являются одним из главных доказательств связи между синдромом инсулинорезистентности и ИБС [33, 7].

Полученные результаты согласуются с данными литературы о повышении уровня ПАИ-1 в сыворотке крови у больных СД 2 типа, связи его с гиперинсулинемией, ИР, гипертриглицеридемией, ХС ЛПОНП, ожирением.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена прямая зависимость уровня ПАИ-1 от артериального давления, индекса массы тела, фибриногена, триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, индекса инсулинорезистентности.
2. Не установлено значимой связи между содержанием в сыворотке крови ПАИ-1 и гомоцистеина.
3. ПАИ-1 является весомым дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Morgan Christopher L., Currie Craig J., Peters John R. // *Diabetes Care*. - 2000. - Vol. 23. - № 8. - P. 1103-1107.
2. Ridker P.M. // *Ann Intern Med*. - 1999. - Vol. 130. - P. 933-937.
3. J.J. Shin, J. Rokhman, A. Farag, et al. // *Minerva Med*. - 2003. - Vol. 94. - № 6. - P. 401-408.
4. T.K. Nordt, K. Peter, J. Ruef, et al. // *Thromb Haemost*. - 1999. - Vol. 82. - P. 14-18.
5. Rocha E., Paramo J.A. // *Fibrinolysis*. - 1994. - Vol. 8. - P. 294-303.
6. Kohler H.P., Grant P.J. // *N.Engl. J. Med*. - 2000. - Vol. 342. - P. 1792-1801.
7. Barton E. Sobel, Douglas J. // *Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology*. - 2003. - Vol. 23. - P. 1979-1801.
8. S.G. Thompson, J. Kienast, S.D.M. Pyke, et al. // *N.Engl. J. Med*. - 1995. - Vol. 332. - P. 635-641.
9. K. Mainberg, S. Yusuf, H.S. Gerstein, et al. // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1014-1019.
10. Juhan-Vague I., Alessi M.C. // *Thromb Haemost*. - 1997. - Vol. 78. - P. 656-660.

11. Julian-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J. // *Arterioscler Thromb.* - 1993. - Vol. 13. - P. 1865-1873.
12. Festa A., D'Agostino R.Jr., Mykkanen L., et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* - 1999. - Vol. 19. - P. 562-568.
13. Sobel B.E., Neimane D., Mack W.J., et al. // *Coron Artery Dis.* - 2002. - Vol. 13. - P. 275-281.
14. Nugent A.P. // *Nutr Ball.* - 2004. - Vol. 29. - № 1. - P. 36-43.
15. Gürlek Alper, Bayraktar Miyase, Kirazli Serafettin // *Diabetes Care.* - 2000. - Vol. 23. - №1. - P. 86-92.
16. Vatchapapan Umpaichitra, M. Mahmood Hussain, Salvador Castells // *Pediatric Research.* - 2005. - Vol. 58. - P. 483-487.
17. A. Pandolfi, D. Cetrullo, R. Polishuck, et al. // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* - 2001. - Vol. 21. - P. 1378-1382.
18. B.E. Sobel, J. Woodcock-Mitchell, D.J. Schneider, et al. // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 2213-2221.
19. Nordt T.K., Rlassen K.J., Scfmeider D.J., et al. // *Arterioscler. Thromb.* - 1993. - Vol. 13. - P. 1822-1828.
20. Sobel B.E. // *Proc. Assoc. Am Physicians.* - 1999. - Vol. 111. - P. 313-318.
21. J.B. Meigs, M.A. Mittleman, D.M. Nathan, et al. // *JAMA.* - 2000. - Vol. 283. - P. 221-228.
22. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor-1 in blood in normal human / J. Cales-Escandon, S. Mizza et al. // *Subjects. Diabetes.* - 1998. - Vol. 47. - P. 290-293.
23. Y. Aso, S. Matsumoto, Y. Fujiwara, et al. // *Metabolism* - 2002. - Vol. 51. - P. 471-476.
24. Alessi M.C., Peiretti F., Morange P. et al. // *Diabetes.* - 1997. - Vol. 46. - P. 860-867.
25. N.Iwai, H.Shimoike, Y.Nakamura et al. // *Atherosclerosis.* - 1998. - Vol. 136. - № 1. - P. 109-114.
26. L. Iacoviello, F. Burzotta, A. Di Castelnuovo, et al. // *Tromb Hemost.* - 1998. - Vol. 80. - P. 1029-1030.
27. W.T. Cefalu, D.J. Schneider, H.E. Carlson, et al. // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25. - P. 2123-2128.
28. A. Panahloo, V. Mohamed-Ali, C. Andres, et al. // *Metabolism.* - 1998. - Vol. 47. - P. 637-643.
29. Wu Bo. Han Ping, Liu Ying-min // *Chin. J. New Drugs and Clin. Rem.* - 2004. - Vol. 23. - № 12. - P. 836-838.
30. Mc Cully K.S. // *Amer. J. Phatology.* - 1969. - Vol. 56. - P. 111-128.
31. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г. // *Кардиология.* - 2001. - № 1. - С. 6-11.
32. Коваль Е.А., Каплан П.А. // *Международ. мед. журн.* - 2004. - № 1. - С. 15-17.
33. Мамедов М.Н., Метельская В. // *Кардиология.* - 2000. - № 2. - С. 83-89.

## ВМІСТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ІНГІБІТОРУ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

*Н.О. Кравчун*

Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я.Данилевського АМН України, Харків

---

### РЕЗЮМЕ

На підставі вивчення вмісту інгібітору активатора плазміногену-1 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу, старшої вікової групи, які тривалий час хворіють на цукровий діабет, і ролі даного показника в розвитку серцево-судинних ускладнень встановлена статистично значима залежність інгібітору активатора плазміногену-1 від артеріальної гіпертонії, фібриногену, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності, індексу маси тіла, інсулінемії і інсуліно-резистентності.

Показано, що інгібітор активатора плазміногену-1 є значимим додатковим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні ускладнення, фібринолітична активність, інгібітор активатора плазміногену-1

## THE MAINTENANCE OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*N.A. Kravchun*

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems at AMS of Ukraine, Kharkov

---

### SUMMARY

The maintenance of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in blood serum in patients with type 2 diabetes mellitus of the senior age group with long term of disease and the role of this index in the development of cardiovascular complications were studied. The statistically significant dependence of PAI-1 on arterial hypertension, fibrinogen, triglycerides, very low density lipoproteides, body weight index and insulin resistance was determined.

It was shown, that PAI-1 was a significant additional risk factor in the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor-1

УДК: 612.44:612.017.1:618.2+616.441-002

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НОСИТЕЛЬСТВОМ АНТИТЕЛ К ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

*И.П. Романова, Н.А. Кравчун*

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

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 123 беременные женщины с повышенным уровнем антитиреоидных антител в разные сроки беременности. Установлено, что функциональное состояние щитовидной железы практически не зависело от наличия антитиреоидных антител в крови обследованных. У всех беременных наблюдаются однотипные изменения функции щитовидной железы, которые сводятся к значимому увеличению уровня св. Т<sub>4</sub>; об.Т<sub>4</sub>; и ТТГ. У беременных женщин, больных аутоиммунным тиреоидитом, отмечается снижение уровня тиреоидных гормонов св.Т<sub>4</sub>; об.Т<sub>4</sub>; св.Т<sub>3</sub>; об.Т<sub>3</sub> и увеличение уровня ТТГ в сравнении с аналогичными показателями здоровых беременных и небеременных женщин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** щитовидная железа, беременные женщины, аутоантитела к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе, общий тироксин, общий трийодтиронин, свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз

Тиреоидная патология за последнее десятилетие стала одной из наиболее распространенных в структуре эндокринных заболеваний, как в нашей стране, так и за рубежом [1, 4, 3]. Увеличение числа больных с аутоиммунными и другими заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) обусловлено воздействием целого комплекса факторов, среди которых следует отметить хроническую вирусную и бактериальную инфекцию, радиацию, нерациональное использование йодсодержащих препаратов, стрессовые ситуации, генетическую предрасположенность, влияние различных химических и биологических соединений [1, 2].

В условиях современной напряженной экологической ситуации, которая существенно способствует значительному росту патологии ЩЖ, изучение тонких патофизиологических механизмов развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ) приобретает важное медицинское и социальное значение [5, 6, 7].

В последние годы уделяется большое внимание и вопросам функционирования ЩЖ во время беременности [1, 8, 2, 9]. Это обусловлено тем, что беременность может способствовать манифестному проявлению заболеваний ЩЖ, в том числе, и АИТ [10, 2, 11].

Как известно, при нормальном течении беременности объем ЩЖ увеличивается [10, 12, 13], возрастает содержание тиреоидных гормонов, что связано с увеличением в крови тироксинсвязывающего глобулина, хорионического гонадотропина, недостаточным обеспечением ЩЖ йодом в связи с избыточной его экскрецией с мочой [14]. Эти изменения рассматриваются обычно как фи-

зиологическое состояние [2, 13], которое обеспечивает нормальное течение беременности и развитие плода [10]. Согласно современным представлениям при определенных обстоятельствах вышеназванные изменения могут в значительной мере выходить за рамки физиологических и приводить к развитию тиреотоксикоза, гипотиреоза, АИТ и других эндокринопатий [10, 2].

Своевременное раннее выявление патологии ЩЖ во время беременности имеет важное значение для проведения адекватного лечения, что предупредит развитие тяжелых осложнений во время беременности и в послеродовом периоде [15, 16]. Целью данного исследования явилось изучение функционального состояния ЩЖ и показателей антитиреоидного иммунитета в ранние сроки беременности у беременных женщин с повышенным уровнем антител у беременных страдающих аутоиммунным тиреоидитом.

Исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской работой Института проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского АМН Украины «Особенности формирования эндокринопатий та стан адаптаційних можливостей у нащадків матерів з гестагенним діабетом; розробка заходів реабілітаційної терапії».

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 123 беременные женщины с повышенным уровнем антитиреоидных антител в разные сроки беременности. Из них в I-м триместре – 42 женщины; во II-м триместре – 40 женщин, и в III-м триместре – 41 женщина.

Контрольную группу составили 34 здоровые небеременные женщины. Также обследовано

дованы беременные женщины с гипотиреозом, развившимся на фоне АИТ 38 человек – I группа; II-ю группу (n=21) составили беременные женщины без заболеваний ЩЖ с эутиреозом; III-ю группу контроля (n=19) – здоровые небеременные женщины. Исследования уровня антител к тиреоглобулину (АГ-ТГ) проводилось иммуноферментным методом, уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови с помощью наборов для определения АТ – ТПО производства OR Gen Tec GmbH (Германия).

Уровни гормонов ЩЖ общего трийодтиронина (об.Т<sub>3</sub>); свободного трийодтиронина (св. Т<sub>3</sub>); общего тироксина (об.Т<sub>4</sub>); свободного тироксина (св. Т<sub>4</sub>); тиреоглобулина (ТТГ) определялись иммуноферментным методом.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) ЩЖ выполнены на аппарате «Aloka» – 1100 производства Японии.

Диагнозы аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза ставились на основании общепринятых клинических, иммунологических и инструментальных методов.

Полученные данные обработаны статистически с применением модифицированного Т-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в I – триместре в среднем составило (171,3±16,9) МЕ/ml (колебания от 46,3 МЕ/ml до 561 МЕ/ml). Уровень аутоан-

тител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в I-м триместре в среднем составил (243,4±22,8) МЕ/ml (колебания от 68,9 до 579 МЕ/ml).

В процессе наблюдения за пациентками было установлено, что по мере увеличения срока беременности уровень АТ-ТГ и АТ-ТПО статистически достоверно снижался. Считается, что снижение уровня аутоантител обусловлено в первую очередь нарастающей иммуносупрессией по мере увеличения срока беременности

Нами было изучено функциональное состояние ЩЖ у обследуемых женщин в зависимости от уровня в крови антитиреоидных аутоантител в I, II и III триместрах беременности. Установлено, что функциональное состояние ЩЖ практически не зависело от наличия антитиреоидных антител в крови обследованных лиц. У всех беременных женщин по сравнению с контрольной группой отмечалось статистически достоверное увеличение уровня об. Т<sub>4</sub> в крови, что связано, как известно, с более значительным образованием тироксинсвязывающего глобулина. Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение уровня св. Т<sub>4</sub>, что, по всей видимости, связано со специфическим тиреостимулирующим эффектом в первую очередь хорионического гонадотропина. Статистически значимых различий между уровнем ТТГ между группами больных выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

**Функциональное состояние щитовидной железы у обследованных беременных женщин в I триместре в зависимости от уровня антител**

Уровень антитиреоидных антител	Показатели				
	св. Т <sub>3</sub> , пмоль/л	об. Т <sub>3</sub> , нмоль/л	св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	об. Т <sub>4</sub> нмоль/л	ТТГ мЕД/л
I-я группа (антитела к тиреопероксидазе более 60 МЕ/ml) (n=27)	3,40±0,32 P>0,05	2,40±0,50 P>0,05	14,30±0,60 P>0,05	137,40±7,50 P<0,05	2,10±0,28 P>0,05
II-я группа (антитела к ТГ более 60 МЕ/ml) (n=15)	3,20±0,28 P>0,05	2,70±0,30 P>0,05	14,20±0,40 P<0,05	132,30±6,20 P<0,05	1,90±0,30 P<0,05
III-я группа (уровень аутоантител в пределах нормы) (n=12)	3,00±0,18 P>0,05	2,42±0,30 P>0,05	14,0±0,6 P<0,05	136,70±5,90 P<0,05	2,00±0,20 P>0,05
IV-я группа (контрольная) (n=34)	3,41±0,09	2,26±0,1	12,7±0,2	102,3±2,9	1,6±0,11

P – достоверность различия между показателями по сравнению с контрольной группой.

При анализе показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы во II-м и III-м триместре у беременных женщин было установлено, что наиболее значимыми изменениями функциональных показателей в группах обследованных беременных женщин были увеличения уровня св. Т<sub>4</sub>, об. Т<sub>4</sub> и уровня тиреотропного гормона по сравнению с показателями контрольной группы (P< 0,05) (табл. 2, 3).

АИТ может быть одной из наиболее час-

тых причин развития первичного гипотиреоза у беременных женщин. Целесообразно с целью выявления АИТ во время беременности, в возможно ранние сроки проводить исследования, направленные на выявления в сыворотке крови антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе. Наряду с этим, важным для диагностики гипотиреоза является обнаружение в сыворотке крови снижения уровня св.Т<sub>4</sub> и повышения уровня ТТГ в сыворотке крови.

Таблица 2

**Функциональное состояние щитовидной железы у обследованных беременных женщин во II-м триместре в зависимости от уровня антител**

Уровень антитиреоидных антител	Показатели				
	св. Т <sub>3</sub> пмоль/л	об. Т <sub>3</sub> нмоль/л	св. Т <sub>4</sub> пмоль/л	об. Т <sub>4</sub> нмоль/л	ТТГ МЕ/мл
I-я группа) (n=26)	3,3±0,32 P>0,05	2,9±0,4 P>0,05	13,9±1,6 P<0,05	149,7±7,5 P<0,05	3,1±0,2 P<0,05
II-я группа (n=14)	3,12±0,18 P>0,05	2,8±0,2 P>0,05	12,7±1,1 P<0,05	146,8±6,9 P<0,05	2,9±0,14 P<0,05
III-я группа (n=12)	3,18±0,2 P>0,05	2,7±0,1 P>0,05	13,0±1,1 P<0,05	148,9±9,2 P<0,05	2,7±0,1 P<0,05
IV-я группа (контрольная) (n=34)	3,41±0,09	2,26±0,1	12,7±0,2	102,3±2,9	1,6±0,11

P – достоверность различия между показателями по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

**Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в плазме крови в III-м триместре беременности в зависимости от содержания антител к ткани щитовидной железы**

Уровень антитиреоидных антител	Показатели				
	св. Т <sub>3</sub> пмоль/л	об. Т <sub>3</sub> нмоль/л	св. Т <sub>4</sub> пмоль/л	об. Т <sub>4</sub> нмоль/л	ТТГ МЕД/л
I-я группа) (n=26)	3,56±0,2 P>0,05	3,0±0,3 P>0,05	14,8±1,2 P<0,05	148,7±11,2 P<0,05	3,4±0,28 P<0,05
II-я группа (n=15)	3,23±0,38 P>0,05	2,78±0,21 P>0,05	14,4±0,9 P<0,05	147,8±10,1 P<0,05	3,2±0,24 P<0,05
III-я группа (n=12)	3,26±0,4 P>0,05	2,68±0,31 P>0,05	13,3±1,3 P<0,05	149,7±13,7 P<0,05	2,68±0,19 P<0,05
IV-я группа контрольная (n=34)	3,41±0,09	2,26±0,1	12,7±0,2	102,3±2,9	1,6±0,11

P – достоверность различия между показателями по сравнению с контрольной группой.

Нами изучены особенности функционального состояния ЩЖ у 38-и беременных женщин больных гипотиреозом, развившемся на фоне АИТ (I группа). Были выделены 3-и группы: I-я группа беременные женщины с гиподисфункцией ЩЖ, развившейся на фоне АИТ – 38 человек; II-ю группу (n=21) составили беременные без заболеваний ЩЖ; у всех был эутиреоз; III-ю контрольная группа (n=19) – здоровые небеременные женщины (табл. 4).

У обследованных лиц I-ой группы уровень тиреоидных гормонов (св. Т<sub>4</sub>, об. Т<sub>4</sub>, св. Т<sub>3</sub>, об. Т<sub>3</sub>) был существенно ниже, чем во II-ой и III-ей (контрольной) группе больных (P<0,05), и в том и в другом случае P < 0,05. Обращало на себя внимание также то, что содержание ТТГ в сыворотке крови I-ой

группы больных было равно (14,8±5,2) МЕ/мл, что значительно выше, чем у больных II-ой группы (1,9±0,2) МЕ/мл, P<0,05 и III-ей группы (1,4±0,09) МЕ/мл, P<0,05. Это признаки гиподисфункции ЩЖ у больных I-ой группы, обусловленные АИТ. При анализе уровня антител к ткани ЩЖ было установлено, что уровень аутоантител к ТПО у больных I-ой группы был равен (256,9±1,4) МЕ/мл, что существенно выше, чем у больных II-ой группы (38,1±3,9) МЕ/мл, P<0,05 и III-ей группы (24,3±2,1) МЕ/мл, P<sub>1</sub><0,05. Уровень аутоантител к тиреоглобулину у больных I-ой группы был (69,3±5,3) МЕ/мл, что также существенно выше, чем у больных II-ой группы (51,7±4,2) МЕ/мл, P<0,05 и III-ей группе – (39,1±2,3) МЕ/мл, P<sub>1</sub><0,05.

Таблица 4

**Функциональное состояние щитовидной железы у обследованных беременных женщин в I-м триместре, больных гипотиреозом, развившимся на фоне АИТ**

Показатели	Группы больных		
	I-я группа беременные с гипотиреозом (n=38)	II-я группа беременные без гипотиреоза (n=21)	III-я группа небеременные женщины (n=19)
св. Т <sub>3</sub> , пмоль/л	2,4±0,1 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	3,11±0,2 P>0,05	3,4±0,18
об. Т <sub>3</sub> , нмоль/л	1,1±0,09 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	2,6±0,4 P>0,05	2,4±0,1
св. Т <sub>4</sub> , пмоль/л	7,2±0,05 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	15,1±1,6 P>0,05	12,7±1,2
об. Т <sub>4</sub> , нмоль/л	54,7±4,3 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	132,1±12,7 P>0,05	100,1±12,2
ТТГ, МЕД/л	14,8±5,2 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	1,9±0,2 P>0,05	1,4±0,01
АТ-ТГ, МЕ/мл	69,3±5,3 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	51,7±4,2 P>0,05	39,1±2,3
АТ ТПО, МЕ/мл	256,9±25,1 P<0,05; P <sub>1</sub> <0,05	38,1±3,7 P>0,05	24,3±2,1

P – достоверность различий между показателями по сравнению с контрольной группой;

P<sub>1</sub> – достоверность различий между показателями I-й и II-й групп.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что при развитии гипопункции ЩЖ у беременных женщин, больных АИТ, отмечается снижение уровня тиреоидных гормонов св. Т<sub>4</sub>, об. Т<sub>4</sub>, св. Т<sub>3</sub>, об. Т<sub>3</sub>, увеличение уровня ТТГ в сравнении с аналогичными показателями здоровых беременных и небеременных женщин.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных женщин в первом, втором

и третьем триместре независимо от уровня антитиреоидных антител, наблюдаются однотипные изменения функции щитовидной железы, которые сводятся к увеличению уровня св. Т<sub>4</sub>, об. Т<sub>4</sub> и ТТГ.

2. Высокий уровень аутоантител к ткани ЩЖ (АТ-ТПО; АТ-ТГ) является важным свидетельством наличия аутоиммунных процессов, и ведут к развитию послеродового тиреоидита, а также дисфункции щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Г.Ф. Болезни щитовидной железы. Руководство по терапии / Под ред. Н.П.Палева. - М.: Медицина. - 1995. - С. 163-231.
2. Зелинская Н.Б. Захворювання щитовидної залози при вагітності. - Київ. - 2004. - 20 с.
3. World Health Organization. // Bull. World Health Organ. - 1996. - Vol. 74. - № 1. - P. 1-3.
4. Зеленська Н.Б. Лечение заболеваний щитовидной железы. - Винница: Континент-Прим. - 1999. - 46 с.
5. Дедов Н.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина. - 2000. - 356 с.
6. Зефирова П.С. Заболевания щитовидной железы. - М.: Арт-бизнес-центр. - 1999. - 215 с.
7. Vassart G. // Horm. Res. - 1997. - Vol. 48. - Suppl. 4. - P. 47-50.
8. Антонова М.С. // Медицинская экологическая наука. - М.: Здоровье. - 2004. - С. 32-39.
9. Mestman J. // Thy Endocrinologist. - 1999. - Vol. 9. - P. 294-307.
10. Бурумкулова Ф.Ф. Герасимов Г.А. // Проблемы эндокринологии. - 1998. - Т. 44. - № 2. - С. 27-32.
11. Glinoe D. // Endocr. Rev. - 1997. - V. 18. - P. 404-433.
12. Emerson C.H. Thyroid disease during and after pregnancy. In: Braverman I.E., Utiger R.D. eds. The Thyroid. A fundamental and clinical textbook. - Philadelphia. - 1996. - P. 10021-1031.
13. Glinoe D. // Thyroid. - 1999. - Vol. 9. - № 7. - P. 631-635.
14. Glinoe D. // Rev. Med. Brux. - 1996. - Vol. 17. - № 4. - P. 210-213.
15. Фадеев В.В., Абрамова Н.А. // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50. - № 1. - С. 51-55.
16. Radetti G. // Prenat. Diagn. - 1999. - Vol. 19. - № 5. - P. 468 - 471.

## СОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НОСІЙСТВОМ АНТИТІЛ ДО ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

*I.P. Романова, Н.О. Кравчун*

Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я.Данилевського АМН України, Харків

### РЕЗЮМЕ

Обстежено 123 вагітні жінки з підвищеним рівнем антитиреоїдних антитіл у різні терміни вагітності. Встановлено, що функціональний стан щитоподібної залози практично не залежав від наявності антитиреоїдних антитіл у крові обстежених. У всіх вагітних спостерігались однотипні зміни функції щитоподібної залози, які зводились до значного збільшення рівня вільного та загального тироксину і тиреотропного гормону. У вагітних жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит, відмічено зниження рівня тиреоїдних гормонів та збільшення рівня тиреотропного гормону в порівнянні з аналогічними показниками здорових вагітних та невагітних жінок.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** щитоподібна залоза, вагітні жінки, аутоантитіла до тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази, загальний тироксин, загальний трийодтиронин, вільний тироксин, вільний трийодтиронин, тиреотропний гормон, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз

## THE FEATURES OF FUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND AMONG PREGNANT WEMAN WITH CARRIAGE OF ANTIBODIES TO THE TISSUE OF THYROID GLAND AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

*I.P. Romanova, N.A. Kravchun*

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems at AMS of Ukraine, Kharkov

### SUMMARY

It was examined 123 pregnant woman with increased level of antithyroid antibodies in the different terms of pregnancy. It was determined that functional state of thyroid gland doesn't depend of the presence

antithyroid antibodies in the blood of patients. In all pregnant woman there is homotypic changes of the thyroid gland's functions with comes to important increasing of the T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TTG levels. In pregnant woman with autoimmune thyroiditis there is a lowering of the levels of thyroid hormones T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> and increasing TTG level in comparing with analogous indexes of healthy woman and not pregnant woman.

**KEY WORDS:** thyroid gland; pregnant woman; antibodies to thyroglobulin; antibodies to thyroid peroxidase; common thyroxin; free thyroxin; free triiodothyronine; common triiodothyronine; thyrotropic hormone, autoimmune thyroiditis; hypothyrosis

УДК: 616.12 – 008.331.4 – .036.18 – .092 : (611.2 – 018.73 : 577.15)

## **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГЕОДИНАМІКИ І АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІУ У ВІДПОВІДЬ НА ВЕЛОЕРГОМЕТРІЮ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

**В.О. Сірик**

Національний медичний університет імені акад. О.О. Богомольця, м. Київ

### **РЕЗЮМЕ**

Обстежено 104 хворих на артеріальну гіпертензію. Проводили оцінку стану хворого, клінічних критеріїв артеріальної гіпертензії, інтерлейкіну-8, ендотеліну-1, Е-селектину, велоергометрію, ЕКГ. Отримані результати оцінені статичними методами. Встановлено, що посилення ендотеліальної дисфункції у відповідь на велоергометрію пов'язане з розвитком патологічних змін в ендотелії, що настають при прогресуванні АГ. В якості критерію прогнозування подальшого розвитку АГ може бути обране зіставлення типів реакції гемодинаміки на фізичне навантаження з оцінкою активності ендотелію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, ендотелін-1, дисфункція ендотелію, інтерлейкіни

Проблема ранньої діагностики та адекватної терапевтичної корекції артеріальної гіпертензії (АГ) є однією з провідних проблем сучасної кардіології. Незважаючи на досягнення останніх років у вивченні патогенезу АГ та розробці нових схем лікування, ця патологія залишається однією з найбільш розповсюджених причин захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі [4].

Велика соціальна значимість і наявність важких ускладнень АГ потребує пошуку нових шляхів своєчасної діагностики та диференційованого застосування антигіпертензивних препаратів для обмеження поширеності і грізних ускладнень цього захворювання [2, 5]. Водночас багато аспектів механізмів виникнення і розвитку АГ до кінця не з'ясовані, особливо зміни імунного статусу, функціональної активності тромбоцитів і ендотелію, що потребує подальшого наукового пошуку [6, 10].

На сучасному етапі значна увага приділяється вивченню функцій ендотелію, тромбоцитів, системи гемостазу та імунного статусу при АГ [7, 12]. В останні часи ендотелію відводять головну роль в регуляції судинного тонуусу та гемостазу [15]. Перспективним у науковому аспекті є вивчення міжклітинних взаємовідносин ендотелія з клітинами крові. Ці співвідношення здійснюються за допомогою різних медіаторів [10, 11].

Порушення ендотелій-залежних реакцій

сприяє збільшенню вазоконстрикції [9], зменшує локальний кровообіг і веде до активації тромбоцитів. При есенціальній гіпертензії судини демонструють знижену ендотелій-залежну реакцію на ацетилхолін, а ендотелій-незалежні реакції при цьому не змінюються.

Спершу дисфункцію ендотелію (ЕД) розглядали як один з найважливіших факторів ризику виникнення гострих коронарних синдромів й атеросклерозу. На сьогодні стало відомо, що формування АГ поєднане не тільки з втратою адекватного контролю за станом судинного тонуусу, але й асоціюється з порушенням релаксаційних властивостей ендотелію.

В 90-х роках суттєво змінилося уявлення про природу й характер ЕД і її ролі у формуванні багатьох серцево-судинних захворювань [13]. У якості поверхні розподілу середовищ між кров'ю і судинною стінкою, ендотелій відіграє важливу роль у передачі сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури. Окрім цього, ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних кліткових і некліткових структур, а також впливає на судинну проникність [8]. ЕД безпосередньо пов'язана з порушенням рівноваги медіаторів, які забезпечують регуляцію судинного тонуусу [14]:

ендогенними факторами судинної релаксації (NO, натрієуретичний пептид типу C) і констрикції (ендотелін-1, простагландин F2a). У якості основних причин формування ЕД розглядають АГ, цукровий діабет, гіперліпідемію, генетичні дефекти й ішемічно-реперфузійні ураження ендотелію.

Виходячи з вищевикладеного, дослідження функцій ендотелію, системи гемостазу та системи тромбоцитів, особливо у хворих на помірну АГ, мають велике значення для розуміння патогенетичних аспектів захворювання, тому що вивчення питань порушення регуляції гемостазу, що включає взаємодії судинної стінки з тромбоцитами та плазменними ферментними системами, дозволить поглибити розуміння цих механізмів [11], а також дає можливість розробити ефективну систему засобів по ранній діагностиці та вторинній профілактиці тромбогенних порушень при АГ, що сприяє зниженню цих ускладнень [1, 3]. Вищенаведені факти обґрунтовано доводять актуальність вивчення механізмів регуляції гемостазу та функцій міжклітинних медіаторів у хворих на АГ.

Визначення функціональних властивостей тромбоцитів і ендотелію, також гемодинамічних показників в динаміці проведення навантажувальних тестів у осіб в період становлення АГ, при транзиторних підвищеннях АТ, дозволять клініцисту об'єктивувати прогноз перебігу захворювання, переходу від пограничних станів до формування саме АГ [12].

Метою дослідження стало вивчення динаміки показників гемодиміки і активності ендотелію у відповідь на ВЕМ у хворих на АГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 104 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Хворих було досліджено амбулаторно на базі поліклініки №1 м. Києва. Серед них 66 чоловіків (63,5%) і 38 жінок (36,5%) у віці від 35 до 68 років. Середній вік обстежених становив  $50,2 \pm 4,8$  років, середня тривалість захворювання становила  $4,3 \pm 2,1$  роки. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком від 35 до 54 років. За класифікацією ВООЗ за рівнем АТ хворі були розділені на дві групи. Перша група – пацієнти з помірною АГ (САТ 160-179 мм рт.ст., ДАТ 100-109 мм рт.ст.), в досліджуваній групі було 33 чоловіків та 19 жінок,  $n=52$ , середній вік складав  $48,8 \pm 0,8$ . Друга група – хворі на тяжку АГ (САТ >180 мм рт.ст., ДАТ >110 мм рт.ст.), в досліджуваній групі було 33 чоловіків та 19 жінок,  $n=52$ , середній вік складав  $51,2 \pm 1,1$ .

В дослідження включені хворі, які не отримували лікування гіпотензивними препаратами.

Проводились наступні дослідження. Загальноклінічні: оцінка стану хворого та наявності клінічних критеріїв АГ. Біохімічні: імуноферментні: ІЛ-8, ендотелін-1, Е-селектин. Інструментальні: велоергометрія, ЕКГ.

Застосовані засоби. Набір реактивів Diaclon; комп'ютерний велоерготестуючий комплекс «Діалог»; коагулометр; імуноферментний аналізатор Stat Fax 303; термостат; центрифуга 1500 обертів. Пакет статистики Microsoft Excel бази даних Microsoft Excel.

Дослідження проводились в базальних умовах та після дозованого фізичного навантаження на комп'ютерному велоерготестуючому комплексі «Діалог» за методикою Б.П. Преварського (ВЕМ). Хворим та особам контрольної групи проводилась трьохступенева навантажувальна проба. Потужність навантаження становила 35%, 50%, 75% належного максимального споживання кисню. Під час проведення проби визначали рівень частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ) та відсоток приросту цих величин до показників в стані спокою.

Отримані результати досліджень заносились в базу Microsoft Excel, обробка даних була виконана пакетом статистики Microsoft Excel. Розраховувалось середнє значення (М). Вірогідність результатів оцінювали за t критерієм Стьюдента. При вивченні взаємозв'язку показників застосовували кореляційний аналіз. Відмінності між показниками, що порівнювалися, визначались достовірними, якщо значення імовірності було більше або дорівнювало 95% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження встановлено, що при становленні АГ відзначається збільшення прогресування ендотеліальної дисфункції в мірі прогресування патологічних змін від помірної до тяжкої АГ, пусковим механізмом якого є активація процесів адгезії й агрегації тромбоцитів. Стимуляція ендотеліальних клітин інтерлейкіном-8 веде до синтезу сироваткових та тканинних прокоагуляційних і антикоагуляційних факторів, які підвищують функціональну активність тромбоцитів та адгезію клітин до субендотелію у місцях ушкодження. Реакція гемодинамічних показників характеризується поступовим і рівномірним збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ), зниженням діас-

толічного артеріального тиску (ДАТ) на висоті субмаксимального навантаження. ЧСС до навантаження склала  $83,0 \pm 2,06$  уд/хв., на другому ступені –  $151,0 \pm 5,26$  уд/хв., на третьому ступені –  $204,7 \pm 4,88$  уд/хв. Високі показники приросту ПАТ обумовлені неоднаковою пресорною відповіддю САТ і ДАТ на фізичне навантаження: при значному рості САТ рівень ДАТ практично не змінювався (на субмаксимальному рівні приріст САТ склав  $105,6 \pm 7,42\%$  і приріст ДАТ –  $19,5 \pm 2,8\%$ ). Необхідно підкреслити, що гемодинамічний вплив підвищеного АТ є одним із механізмів ушкодження ендотелію судинної стінки, при якому посилюються процеси агрегації й адгезії до колагенових

структур. Так, при дослідженні хворих на помірну АГ у відповідь на ВЕМ рівень ендотеліну-1 збільшився в 5 разів (до навантаження  $0,34 \pm 0,035$  ммоль/мл, після навантаження  $1,72 \pm 0,05$  ммоль/мл), у хворих на тяжку АГ – в 7 разів (до навантаження  $0,9 \pm 0,045$  ммоль/мл, після навантаження  $6,34 \pm 0,03$  ммоль/мл). Рівень Е-селектину також був збільшеним. У хворих на помірну АГ у відповідь на ВЕМ рівень Е-селектину збільшився в 3 рази (до навантаження  $63,5 \pm 5,26$  нг/мл, після навантаження  $187,4 \pm 4,38$  нг/мл), у хворих на тяжку АГ – в 4,5 рази (до навантаження  $94,5 \pm 3,27$  нг/мл, після навантаження  $425 \pm 5,15$  нг/мл) (табл.).

Таблиця

Динаміка показників гемодинаміки і активності ендотелію у відповідь на ВЕМ у хворих на АГ (M±m)

Показник	Здорові, n=30	Помірна АГ, n=52		Тяжка АГ, n=52	
		до	після	до	Після
ЧСС	64,3±3,5	83,0±2,06	151,0±5,26	78,6±3,2	204,7±4,88
САТ	119,8±4,8	168,3±4,5	273,9±11,92	190,3±2,95	295,9±10,37
ДАТ	72,4±3,6	102,5±3,6	122,1±6,4	115,2±4,3	134,7±7,1
ПАТ	47,4±1,2	65,8±0,9	151,8±5,52	74,91±1,35	161,2±3,27
Ендотелін-1 N 0,3±0,07	0,02±0,008	0,34±0,035	1,72±0,05	0,9±0,045	6,34±0,03
Селектин Е N 22-126	46,3±4,7	63,5±5,26	187,4±4,38	94,5±3,27	425±5,15

Примітка: для всіх груп порівняння  $p < 0,05$ .

## ВИСНОВКИ

1. Посилення ендотеліальної дисфункції у відповідь на ВЕМ більш виражене по мірі прогресування патологічних змін в ендотелії, що розвиваються в процесі прогресування АГ.
2. В якості критерію прогнозування подальшого розвитку АГ може бути обране зіставлення типів реакції гемодинаміки

на фізичне навантаження з оцінкою активності ендотелію, що дозволить індивідуалізувати лікування цих хворих.

Винайдений зв'язок клінічних проявів, патологічних змін в ендотелії, що розвиваються в процесі прогресування АГ, є основою для подальшого вивчення та оптимізації індивідуального підходу до призначення гіпотензивного лікування з метою попередження можливих ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Багрий А.Э., Маньковский Б.Н. // Здоров'я України. - 2005. - № 10(119). - С. 20-22.
2. Яковлева О.О., Савченко Н.П., Стопінчук О.В. // Медицина світу. - 2004. - № 5. - С. 2-4.
3. Визир В.А., Березин А.Е. // Медичний часопис. - 2000. - № 7/8. - С. 23-29.
4. Сиренко Ю. // Ліки України. - 2004. - № 12. - С. 7-13.
5. Крючкова О.М., Клярська І.Л., Кальченко А.В. // Український терапевтичний журнал. - 2004. - № 2. - С. 56-57.
6. Гомазков О.А. // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 50-56.
7. Клиническая иммунология и аллергология. / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2002. - 651 с.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. // Тер. арх. - 2002. - № 4. - С. 85-87.
9. Визир В.А., Березин А.Е. // Медичний часопис. - 2003. - № 5/6. - С. 5-12.
10. Волков В.И., Серик С.А. // Кардиология. - 2002. - № 9. - С. 12-16.
11. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В., и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2003. - Т. 5. - № 3. - С. 11-15.
12. Микушкина Л.О. // Кардіологія. - 2000. - Т. 40. - № 3. - С. 68-76
13. Курбанов Р.Д. // Кардиология. - 2003. - Т. 43. - № 7. - С. 61-64.
14. Швец Н.И. // Медичний часопис. - 2001. - № 4. - С. 15-16.
15. Кабалава Ж.Д., Мильто А.С. // Кардиология. - 2000. - № 7. - С. 78-81.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕОДИНАМИКИ И АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ В ОТВЕТ НА ВЕЛОЭРГОМЕТРИЮ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*В.О. Сирик*

Национальный медицинский университет имени акад. А.А. Богомольца, г. Киев

---

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 104 больных артериальной гипертензией. Проводили оценку состояния больного, клинических критериев артериальной гипертензии, интерлейкина-8, эндотелина-1, E-селектина, велоэргометрию, ЭКГ. Полученные результаты оценивали статистическими методами. Установлено, что усиление эндотелиальной дисфункции в ответ на велоэргометрию связано с развитием патологических изменений в эндотелии, которые наступают при прогрессировании артериальной гипертензии. В качестве критерия прогнозирования дальнейшего развития артериальной гипертензии может быть выбрано сопоставление типов реакции гемодинамики на физическую нагрузку с оценкой активности эндотелия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, эндотелин-1, дисфункция эндотелия, интерлейкины

## HEMODYNAMIC INDEXES DYNAMICS IN ACTIVITY OF ENDOTHELIUM IN REPLY TO VELOERGOMETRY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*V.O. Sirik*

National medical university named by acad. A.A. Bogomolets, Kiev

---

### SUMMARY

104 patients with arterial hypertension were inspected. Estimation of patients well-being, clinical criteria of arterial hypertension, interleukin-8, E-selectin, veloergometry, EKG was conducted. The obtained results were estimated by statistical methods. It is determined, that strengthening of endothelial dysfunction in reply to veloergometry is related to development of pathological changes in endothelium which come at progression of arterial hypertension. As a criterion of prognostication of further development of arterial hypertension comparison of types of reaction of hemodynamics on the exercise stress with estimation of endothelium activity can be chosen.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, endothelial dysfunction, interleukins

УДК: 616.381

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

*С.А. Бычков, Р.Н. Гринёв*

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина

---

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена истории, современному состоянию и перспективам развития одной из наиболее динамично развивающихся направлений современной медицины – видеолaparоскопической хирургии. Описаны исторические вехи, выдающиеся личности, сделавшие значительный вклад в развитие данной области хирургии. Также описаны современные технологии, внедрение которых в ближайшем будущем способно кардинально изменить лицо медицины.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** видеолaparоскопическая хирургия, лапароскопическая холецистэктомия, современные технологии

История лапароскопии начинается с 1901 года, когда известный русский акушер-гинеколог Дмитрий Оскарович Отт впервые применил эндоскопический осмотр брюшной полости при помощи лобного рефлектора, электрической лампы и зеркала, введенного через разрез заднего свода влагалища. Этот метод им был назван вентроскопией. Иссле-

дование проводилось в положении Тренделенбурга (45 градусов), брюшная стенка приподнималась пулевыми щипцами [1].

В этом же году немецкий профессор George Kelling на заседании немецкого общества естествоиспытателей и врачей сообщил об эндоскопическом осмотре органов брюшной полости у животных (названном

им целиоскопией), в своих исследованиях Келлинг применил наложение пневмоперитонеума и в качестве лапароскопа использовал цистоскоп, сконструированном Maximilian Nitze в 1887 году. Именно с его помощью после создания пневмоперитонеума посредством инсуффляции атмосферного воздуха через особый стерильный фильтр G.Kelling производил осмотр брюшной полости у живых собак. В 1902 году его доклад под названием «Эзофагоскопия, гастроскопия и целиоскопия» был опубликован в журнале «Munchren Medizinische Wochenschrift» [2].

С 1901 года по 1908 год Д.О. Оттом было выполнено около 800 таких осмотров. В 1907 году ученики Д.О. Отта – Г.П. Сережников и В.Л. Якобсон описали технику исследования. В своей монографии «Оперативная гинекология» (1904, 1914 гг.) Д.О. Отт рассматривает вопросы диагностической и оперативной вентроскопии. Им описаны такие эндоскопические манипуляции как лечение овариальных кист и опухолей, воспалительных заболеваний придатков матки и эктопированной беременности, удаление фиброматозных узлов матки.

Впервые термины «лапароскопия» и «торакокопия» введены стокгольмским доцентом Н.Ch. Jacobaeus в 1910 году в статье «О возможностях использования цистоскопа для осмотра серозных полостей», опубликованной в журнале «Munchren Medizinische Wochenschrift» [3]. Он использовал новый метод при исследовании больных с асцитом и экссудативным плевритом. В 1912 году он опубликовал монографию, основанную на 45 лапароскопических и 27 торакокопических исследованиях.

В 1911-1913 гг. появляются работы, посвященные лапароскопии, в Англии (В. Bernheim), Дании (S. Nordentoft), Австрии (F. Todesco), Бразилии (E.F. Meirelles) и Франции (R. Re-non). В своих работах авторы высоко оценивают диагностические возможности лапароскопии [4].

В 1921 году R. Korbsch сконструировал специальный оптический прибор и иглу для наложения пневмоперитонеума, определил место лапароскопии как завершающий этап диагностической программы верификации заболеваний органов брюшной полости, когда возможности других методов исследования исчерпаны. R. Korbsch впервые провел рентгенологическое исследование в условиях пневмоперитонеума и продемонстрировал цветные рисунки эндоскопической картины заболеваний органов брюшной полости [5].

G. Kelling в 1923 году в своей статье сообщил об использовании целиоскопии как

диагностического метода при заболеваниях органов брюшной полости и описал эндоскопическую семиотику цирроза печени и рака желудка. В этой же статье он впервые описывает троакар со встроенным в него каналом, предназначенным для поддержания пневмоперитонеума.

В 1924 году швейцарец R. Zollikofer предложил для наложения пневмоперитонеума использовать углекислый газ, который, в отличие от воздуха, исключает возможность внутрибрюшных взрывов и более быстро абсорбируется брюшиной [6].

В 1929 году основатель немецкой лапароскопической школы Н. Kalk приводит результаты 100 лапароскопических исследований и описание своей методики и аппаратуры [7]. Н. Kalk сконструировал лапароскоп со специальной осветительной системой и оптикой, угол зрения которой 135°, пневмоперитонеум накладывался с помощью специальной иглы. Н. Kalk разработал методику пункционной биопсии печени, используя двухтроакарный доступ в брюшную полость, показания и противопоказания к лапароскопии, наиболее безопасные точки введения троакаров в брюшную полость и определил меры по профилактике осложнений. Благодаря работам Н. Kalk лапароскопия получила широкую известность и развитие [8, 9].

Впервые инструментальное вмешательство при лапароскопии выполнил Fervers (1933), пережигая спайки брюшины и пользуясь методом иссечения тканей брюшной полости [10].

В 1938 году венгерский ученый J. Veress изобрел специальную иглу для эвакуации асцитической жидкости, а также для эвакуации жидкости и газа из плевральной полости. Она была оснащена пружинным механизмом, благодаря которому при прохождении париетального листка брюшины острый конец иглы трансформируется в тупой, что сводит до минимума возможность травмирования внутренних органов [4, 6, 11].

Мощный толчок в развитии оперативной лапароскопии дало внедрение электрокоагуляционной техники: монополярной (Powers и Barnes, 1941) и биполярной (Rioux и Clouter, 1974) коагуляции [11].

Важными событиями в истории лапароскопии явились применение (Н. Kalk, W.Y. Lee, Royer, F.J. Rosenbaum) лапароскопических холецистохолангиографии и холангиографии [4, 11].

Впервые пункцию желчного пузыря через его стенку в области дна предложил W.Y. Lee в 1942 г. В дальнейшем этот метод использовался многими авторами, но сопровождался значительным числом осложнений, обу-

словленных подтеканием желчи через пункционное отверстие. В 1955 г. F.J. Rosenbaum начал выполнять пункцию желчного пузыря под контролем лапароскопа через паренхиму печени, что позволило резко снизить число осложнений. Однако вышеуказанные авторы использовали пункцию желчного пузыря только с диагностической целью, заполняя его контрастными веществами [5].

В период с 1930 по 1970 гг. дальнейшее развитие диагностической и оперативной лапароскопии связано с такими учеными как А.М. Аминев, Г.А. Орлов, А.С. Логинов, Г.И. Лукомской, Ю.В. Березов, J.C. Ruddock, R. Palmer, Beash, J.K. Donaldson, Hope, J.R. Anderson, S. Schmidt, Benedict, Boller, I. Wittman и др.

Дальнейшее развитие лапароскопии неуклонно было связано с совершенствованием лапароскопической аппаратуры. В 1954 году английский физик-оптик Hopkins разработал устройство, способное передавать изображение по гибкому стекловолкну. Фирма Karl Storz в 1964 году создает первый экстракорпоральный источник света с передачей светового потока к лапароскопу при помощи фиброволоконной оптики.

Лапароскопия до 60-х годов использовалась как диагностический метод и лишь в 60-70-е годы лапароскопия стала широко применяться в хирургии. Школы, руководимые Ю.Е. Березовым, Ю.А. Нестеренко, Ю.М. Панцыревым, Б.В. Петровским, И.Д. Прудковым, В.С. Савельевым, В.Д. Федоровым, В.И. Юхтиным, Rorovici, Farbenber и др., внесли большой вклад в развитие лапароскопической хирургии [11, 12, 13, 14, 15]. Динамическая лапароскопия, лапароскопическое дренирование брюшной полости, различные виды органостомий (холецисто-, гастро-, колоностомия и др.) стали широко применяться в клинической практике для лечения острых хирургических и гинекологических заболеваний, но особенно важное значение они приобрели в лечении острого холецистита и механической желтухи. Наиболее частым показанием к лапароскопической холецистостомии является безуспешность консервативной терапии при остром обтурационном холецистите и механической желтухе у больных с высоким операционным риском. Противопоказанием к применению у этих больных лапароскопической холецистостомии служил перитонит. Использование лапароскопической санационной декомпрессии желчного пузыря в сочетании с консервативной терапией было эффективным у 80-95% больных, что позволило авторам снизить послеоперационную летальность у больных с повышенным опе-

рационным риском до 1,6-5%.

Развитие оперативной лапароскопии связано с именем выдающегося немецкого гинеколога из Киля К. Semm. В созданной им школе была разработана техника большинства лапароскопических вмешательств на органах малого таза (адгезиолизис, неосальпингостомия, овариоэктомия, овариокистэктомия и др.), изобретено огромное количество лапароскопических инструментов и приборов, которые в настоящее время используются в лапароскопической хирургии [16]. В 1975 году К. Semm издает «Атлас гинекологической лапароскопии и гистероскопии». К 1988 году К. Semm приводит результаты более 1400 лапароскопических операций, выполненных на органах малого таза. К их числу относится и аппендэктомия, которая была произведена как симультанная операция у больной с патологией правого яичника. Частота послеоперационных осложнений составила 0,28%, количество лапаротомий при плановых оперативных вмешательствах было сведено до 10%. Фактически работами К. Semm была начата новая эра эндохирургии.

Одними из ключевых моментов в становлении оперативной лапароскопии явилось разработка и внедрение в практику видеоборудования. Впервые телекамеру при выполнении лапароскопических операций использовал Yuzpe в 1977 году, но в то время видеоборудование было слишком громоздким, что ограничивало его использование. Только в середине 80-х годов с развитием микропроцессорной техники появились миниатюрные видеокамеры, которые открыли дорогу для видеолапароскопической хирургии.

История видеолапароскопической хирургии начинается с конца 80-х годов, когда в клиническую практику была внедрена новая операция – лапароскопическая холецистэктомия. Первая в мире ЛХЭ была выполнена E. Muhe в 1985 году, при выполнении которой не использовалась видеотехника [17]. За два последующих года им было выполнено 92 ЛХЭ. Этому событию предшествовали ЛХЭ, которые выполнили на животных Frimbergerom, Filipi, Mall и Roosma.

Качественно новый уровень оперативных вмешательств – «операций через замочную щель» – стал возможен с появлением видеоэндоскопической техники, которая позволила проводить интраабдоминальные манипуляции под контролем монитора. Первую видеоскопическую ЛХЭ в 1987 году выполнил французский гинеколог Ph. Mouret, который у больной с сопутствующей ЖКБ после гинекологической операции выполнил ЛХЭ

[18]. В течение последующих двух лет ЛХЭ усилиями Mouret, Dubois, McKernan, Perrissat, Saye, Reddick, Olsen и др. широко распространяется в клиниках Европы и США [19, 20, 21]. Вслед за применением ЛХЭ при хроническом калькулёзном холецистите по мере накопления опыта она стала методом выбора и при осложненных формах желчнокаменной болезни, что побудило хирургов разработать и внедрить лапароскопические варианты традиционных методов диагностики и хирургических пособий: интраоперационная холангиография и холедохоскопия, литотрипсия, холедохолиотомия и даже наложение билиодигестивных анастомозов.

С начала 90-х годов лапароскопическая хирургия начала отбирать у лапаротомной хирургии значительное количество классических вмешательств, в некоторых из них приобретя к настоящему времени статус «золотого стандарта». Стали разрабатывать и внедряться в широкую клиническую практику лапароскопические операции на внепеченочных желчных протоках, пищеводе, толстой кишке, поджелудочной железе, селезенке, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишке, грыжах передней брюшной стенке и пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагитах и других патологиях [22, 23, 24, 25, 26, 27].

Бурное развитие лапароскопической хирургии побудило в 1994 г. на базе Дорожной клинической больницы ст. Харьков открыть отделение эндоскопической хирургии, которое было оснащено видеоаппаратурой и инструментарием фирм «Karl Storz», «Ethikon» и «Эндомедиум». К настоящему времени в клинике хирургических болезней факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, которую возглавляет доктор медицинских наук, профессор Хворостов Евгений Дмитриевич, выполнено около 6000 лапароскопических операций при различной патологии органов брюшной полости. Освоение видеолапароскопических операций мы начинали с ЛХЭ. К настоящему времени выполнено более 5500 таких операций с частотой послеоперационных осложнений 0,7% [28].

По мере накопления опыта расширялись показания лапароскопических оперативных вмешательств. Вслед за лапароскопической холецистэктомией в клинике были освоены лапароскопическая ваготомия при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, лапароскопические вмешательства при кистах печени и поджелудочной железы, остром панкреатите, лапароскопическая

спленэктомия, видеоассистированные операции на толстой и прямой кишке.

Помимо расширения круга операций и совершенствования мастерства хирургов, в лапароскопической хирургии растет и число технических нововведений, которые когда-то были более уместны в фантастических романах, нежели в операционной, а теперь их можно считать уже ближайшим будущим видеолапароскопической хирургии.

Проведение хирургических операций с помощью роботов уже не является сюжетом из научно-фантастического произведения. Использование их в клинике стало не просто возможным, но и весьма перспективным.

В 1994 году был сконструирован робот, управляющий лапароскопической камерой. Он был разработан компанией Computer Motion, и получил название – Automated Endoscopic System for Optimal Positioning (AESOP). Первый робот-хирург представлял собой механическую руку, обладавшей семью степенями свободы движений и предназначенной для автоматического изменения положения эндоскопа. В 1996 году AESOP «приобрел» слух и мог реагировать на голосовые команды хирурга. В 1998 году появился полуактивный робот ZEUS, предназначенный для дистанционной эндоскопической хирургии.

В 1997 году была проведена первая ЛХЭ с использованием робота. В настоящее время стала реальностью трансконтинентальная телероботохирургия. В 2001 году выполнена ЛХЭ с помощью робота ZEUS, установленного в одном из госпиталей Франции и управляемого из Нью-Йорка [29]. Передача сигналов в обоих направлениях осуществлялась по трансатлантическому волоконно-оптическому кабелю. В настоящее время более 250 роботов используются в ведущих клиниках Европы, США и Японии. Управление роботами возможно с использованием всемирной компьютерной сети Интернет и с использованием спутниковой связи. Следует подчеркнуть, что задачей робота является не замещение хирурга, а расширение спектра его возможностей.

С помощью новых возможностей эндоскопической видеокамеры (система 3-D визуализации) и современных компьютерных технологий хирург получает возможность видеть трехмерное объемное изображение операционного поля. Скоро станет возможным широкое использование видеосистем, позволяющих получить трехмерное изображение.

Одними из перспективных направлений развития видеолапароскопической хирургии является развитие виртуальной эндохирур-

гии и интраоперационной навигации. В настоящее время с успехом используются для обучения лапароскопических хирургов виртуальные хирургические модели-симуляторы. Наиболее развитые виртуальные тренажеры способны имитировать не только реальный вид хирургических инструментов, но и эластические свойства органов. В наиболее совершенных системах симуляции изображения органов могут изменяться под воздействием реальных хирургических инструментов. Возможности виртуальной высокоточной графической симуляции строения органов и патологических образований позволяют хирургу иметь представление об органах и тканях расположенных за другими тканями и структурами, что в настоящее время используется в основном в навигационных целях при подготовке к оперативному вмешательству и во время его

проведения.

Таким образом, на сегодняшний день видеолапароскопическая хирургия является одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной медицины. Лапароскопически может быть выполнено подавляющее большинство хирургических оперативных вмешательств. Небольшой оперативный доступ, малая травматизация тканей, абактериальность операции, широкие возможности инструментальной ревизии, щадящая техника, снижение риска возникновения различных послеоперационных осложнений, кратковременность периодов реабилитации, возвращения к нормальному образу жизни и трудоспособности, а также выраженный косметический эффект являются теми факторами, которые стали определяющими для внедрения видеолапароскопических вмешательств в клиниках всего мира.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Отт Д.О. // Журн. акуш.и женск. болезни. - 1901. - № 15. - С. 7-8.
2. Kelling G. // Munch. med. Wschr. - 1902. - Vol. 49. - P. 21-24.
3. Jacobaeus H.C. // Munch. med. Wschr. - 1910. - Vol. 57. - P. 2090-2092.
4. Дуденко Г.И., Петренко Г.Д., Михайлец Ю.М., Дуденко В.Г. -К.:Здоров'я. - 1991. - 176 с.
5. Малоштан А.В., Бойко В.В., Тищенко А.М., Криворучко И.А. -Х.:СИМ. - 2005. - 367 с.
6. Васильев Р.Х. -Ташкент:Медицина УзССР. - 1986. - 280 с.
7. Kalk H. // Zschr. Klin. Med. - 1929. - Vol. 111. - P. 303-348.
8. Kalk H., Bruhl W., Sieke W. // Dtsch. Med. Wschr. - 1943. - Vol. 69. - P. 693.
9. Kalk H., Buchner F. // Klin. Wschr. - 1947. - Vol. 24/25. - P. 874-878.
10. Fervers C. // Med. Klin. - 1933. - Vol. 29. - P. 1042-1045
11. Litinski G.S. // World J. Surg. - 1999. - Vol.23. - № 8. - P. 745-753.
12. Савельев В.С., Абакумов М.М., Бакулев Л.П. и др. -М.:Медицина. - 1986. - 608 с.
13. Савельев В.С., Балалыкин А.С. // Хирургия. - 1987. - № 7. - С. 35-40.
14. Савельев В.С., Исаков Ю.Ф., Лопаткин Н.А. и др. - М.:Медицина. - 1985. - 544 с.
15. Панцырев Ю.М., Будзинский А.А., Ноздрачев В.И. и др. // Хирургия. - 1990. - № 10. - С. 3-8.
16. Semm K. // Gebirts-u-Frauenheilk. - 1977. - Bd.37. - № 11. - S. 409-420.
17. Muhe E. // Langenbecs Arch.Chir. 369 (Kongresber.). - 1986. - Bd.69. - S. 804.
18. Mouret Ph. // Dig.Surg. - 1991. - № 8. - P.124-125.
19. Dubois F., Icard P., Berthelot G., Levard H. // Ann. Surg. - 1990. - Vol. 211. - P. 60-62.
20. Perissatte J., Vitale G. // Am. J. Surg. - 1991. - Vol.161. - P. 408-412.
21. Reddick E.J., Olsen D.O., Spaw A., et al. // Am. J. Surg. - 1991. - Vol.161. - P. 377-380.
22. Aliperti G., Edmundowicz S.A., Soper N.J., et al. // Ann. Int. Med. - 1991. - Vol. 115. - P. 783-785.
23. Collet D., Cadiere G.B. // Am. J. Surg. - 1995. - Vol. 169. - P.622-626.
24. Honsen O. // Dig. Colon Rectum. - 1995. - Vol. 38. - P. 324-326.
25. Decker G., Millat B., Guillon M., et al. // World J. Surg. - 1998. - Vol. 22. - № 1. - P. 62-68.
26. Kockerling F., Schneider C., Reymond M.A., et al. // Surg. Endosc. - 1999. -Vol. 13. - № 6. - P.567-571.
27. Бойко В.В., Хворостов Е.Д. и др.//Вісник ХНУ ім. В.Н.Каразіна. - 2004.- Вип. 7.- № 614. - С. 22-25.
28. Хворостов С.Д., Бичков С.О., Захарченко Ю.Б. и др.// Шпитальна хірургія. - 2001. - № 2. - С. 94-96.
29. Vara-Thorbeck C., Munoz V.F., Toscano R., et al. // Surg. Endosc. - 2001. - Vol. 15. - № 8. - P. 924-927.

## ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ, ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ

*С.О. Бичков, Р.М. Гриньов*

Хаківський національний університет імені В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Стаття присвячена історії, сучасному стану і перспективам розвитку одного з напрямків сучасної медицини, що найбільш динамічно розвиваються, – видеолапароскопічній хірургії. Описані історичні віхи, видатні особистості, що зробили значний внесок у розвиток цієї галузі хірургії. Також висвітлені сучасні технології, впровадження яких в недалекому майбутньому здатне кардинально змінити обличчя медицини.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** видеолапароскопічна хірургія, лапароскопічна холецистектомія, сучасні технології

## **HISTORICAL ASPECTS, EVENTS AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT IN THE VIDEOLAPAROSCOPIC SURGERY**

*S.A. Bychkov, R.N. Grynyov*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### **SUMMARY**

The article is devoted to history, modern state and prospects of development of one of the most dynamically developing directions of modern medicine - videolaparoscopic surgery. Historical landmarks, famous scientists doing considerable contribution to development of this field of surgery, are described. Modern technologies introduction of which in the near future is able cardinally to change the face of medicine are also described.

**KEY WORDS:** videolaparoscopic surgery, laparoscopic cholecystectomy, modern technologies

УДК: 612.017(091)

## **РОЛЬ ОБЩЕСТВА ОДЕССКИХ ВРАЧЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ И СТАНОВЛЕНИИ ФАГОЦИТАРНОЙ ТЕОРИИ И.И. МЕЧНИКОВА**

*Ю.К. Васильев*

Сумской государственный университет, Украина

### **РЕЗЮМЕ**

Показана роль Общества одесских врачей, ее действительных членов, в формировании и становлении теории фагоцитоза И.И. Мечникова.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фагоцитарная теория, И.И. Мечников, Общество одесских врачей, история

Жизни и деятельности Ильи Ильича Мечникова посвящена значительная по своему объему литература и видное место при этом занимает анализ возникновения и формирования идеи фагоцитарной теории, ставшей основой грандиозного здания учения о невосприимчивости к инфекционным болезням человека. Однако до сих пор не прослежен очень важный переход Мечникова биолога в область изучения борьбы организма человека с атакующими его микроорганизмами – возбудителями заразных болезней, а этот шаг был сделан И.И. Мечниковым в самом начале создания теории фагоцитоза в 1883-1887 гг. Большое значение при этом имело сотрудничество И.И. Мечникова с одесскими прозекторами Н.А. Строгановым и Ч.И. Хенцинским, а так же обсуждение его сообщений на заседаниях Общества одесских врачей.

Еще в 1874 г. по предложению Г.Н. Минха Илья Ильич Мечников был избран в действительные члены Общества одесских врачей. Однако его активное участие в работе Общества началось позднее и относится к 80-м годам XIX столетия, когда И.И. Мечников четко сформулировал свою гениальную фагоцитарную теорию и целиком посвящает себя ее доказательству.

Как могло произойти рождение этой теории рассказывает известный иммунолог Л.А. Зильбер: «Лето 1882 г. И.И. Мечников с се-

мьей отдыхает в Италии на берегу Мессинского залива. Илья Ильич один. Семья в цирке смотрит представление обезьян. Усталые больные глаза не отрываются от микроскопа. Он наблюдает жизнь подвижных клеток в личинке морских звезд. Личинка прозрачна и эти клетки отлично видно. И вдруг возникает мысль, что подобные клетки должны служить в организме для „противодействия вредным деятелям”. Эта мысль волнует. Микроскоп оставлен. Мечников шагает по комнате, выходит на берег моря. Какое то чувство говорит ему, что здесь кроется что-то особенно интересное. А что если ввести в это прозрачное тело занозу. Не окружают ли ее эти клетки, если они действительно может противодействовать вредностям. В садике перед домом цветут розы. Но Мечников не чувствует их аромата. Ему нужен шип розы. Этот шип будет занозой, и он вставляет несколько таких шипов под кожу прозрачных как вода личинок морских звезд.

Теперь самое мучительное в научном эксперименте – нужно ждать. Ночь была тревожной. Мечников волновался, не спал. Рано утром он бросился к микроскопу. Полная удача. Шипы со всех сторон облеплены подвижными клетками. Так родилась мысль о фагоцитарной теории» [1].

Сейчас трудно сказать насколько точен рассказ Л.А. Зильбера, но хорошо известно, что теория фагоцитоза возникла именно в

1882 г. и ее возникновению предшествовали многочисленные зоологические и эмбриологические исследования И.И. Мечникова о роль внутриклеточного пищеварения и защитной функции клеток образовавшихся из мезодермы. Еще в 1879 г. И.И. Мечников наблюдал, что в подвижных клетках многих низших животных можно обнаружить посторонние частицы и что эти клетки скопляются вокруг введенных в организм зерен кармина.

Летом 1883 г. в Одессе собирается VII Съезд русских естествоиспытателей и врачей и 28 августа на общем собрании съезда И.И. Мечников выступает с докладом «О целебных силах организма». Так начинается победное шествие фагоцитарной теории. И нужно сказать, что почва для этого была подготовлена. 70-80-е годы XIX столетия это время бурного развития микробиологических знаний. Одно за другим следует открытия возбудителей заразных болезней человека.

В Российской Империи в эти годы формируется несколько крупных научных центров развития микробиологических исследований. Это Петербург, Москва, Дерпт (Тарту), Харьков, Одесса. В Одессе, где жил и работал в это время И.И. Мечников, микробиологические исследования были начаты на кафедре ботаники Новороссийского университета Л.С. Ценковским, а после его отъезда в 1871 г. из Одессы, продолжены одесскими врачами Г.Н. Минхом, О.О. Мочутковским, Н.А. Строгановым, которые были действительными членами Одесского общества врачей и докладывали на его заседаниях о результатах своих исследований.

Таким образом, врачи Одессы в лице своего Общества были подготовлены для восприятия идей И.И. Мечникова. С другой стороны и Илья Ильич нуждался во врачебной аудитории для обсуждения выдвинутой им гипотезы. Вся предыдущая научная деятельность И.И. Мечникова была связана с зоологией и эмбриологией и мир бактерий был ему мало знаком. И то, что он пришел в Общество одесских врачей, которое было известно серьезными микробиологическими и эпидемиологическими исследованиями своих действительных членов, было вполне логично и характеризует И.И. Мечникова как подлинного ученого ищущего для обсуждения своих гипотез высококвалифицированную аудиторию.

26 ноября 1883 г. И.И. Мечников сделал на заседании Общества сообщение «Сравнительно-патологическое исследование о воспалении в связи с вопросом о внутриклеточном пищеварении» [2]. Здесь он впервые по-

сле своего доклада на VII Съезде русских естествоиспытателей и врачей изложил теорию фагоцитоза.

В мартовском номере журнала «Русская медицина» за 1884 г. было помещено «Открытое письмо профессору И.И. Мечникову» одесского врача С.М. Шора. Он писал, что врачи с глубоким интересом выслушали сообщение Ильи Ильича, вместе с тем, еще надо доказать, что принципы теории фагоцитоза применимы и для инфекционных заболеваний человека [3]. И.И. Мечников не оставляет без внимания поставленные перед ним вопросы.

12 мая 1884 г. Общество заслушало доклад И.И. Мечникова «Об отношении бацилл сибирской язвы к фагоцитам» [4]. Это было его первое исследование по вопросам медицинской микробиологии, одновременно носившее иммунологический характер. В работе приводились новые доказательства правильности фагоцитарной теории: было показано, что у позвоночных, так же как и у беспозвоночных, закономерно наблюдается явление фагоцитоза.

В 1886 г. И.И. Мечников делает еще два сообщения в Обществе. Первое из них, доложенное 17 мая, «Об отношении стрептококков к фагоцитам» [5] и второе, сделанное 18 октября, «О судьбе микроорганизмов в крови» [6]. Эти работы явились дальнейшим обоснованием фагоцитарной теории. Вызванные этими докладами прения в Обществе определенным образом повлияли на последующий ход работ И.И. Мечникова. Так, 18 октября Н.А. Строганов и К.К. Искерский высказали неудовлетворение гипотетическому объяснению роли фагоцитов при заболеваниях, протекающих с кризисами. В ответ И.И. Мечников проводит серию новых исследований и 7 февраля 1887 г. представляет доклад «К учению о малярии» [7], а 16 мая того же года сообщение «О борьбе фагоцитов при возвратном тифе» [8].

Всего же за период 1883-1887 гг. И.И. Мечников присутствовал на 34 заседаниях Общества одесских врачей и сделал 6 докладов. Заседания, на которых он рассказывал о своих исследованиях, были в числе наиболее посещаемых, а 26 ноября 1883 г., когда Общество заслушало сообщение И.И. Мечникова «Сравнительно-патологическое исследование о воспалении в связи с вопросом о внутриклеточном пищеварении», собралось максимальное для тех лет число посетителей – 69 действительных членов и 16 гостей (в 1883-1887 гг. в среднем на заседаниях Общества присутствовало 37-38 действительных членов; при том, что всего в 1883 г. в Обществе состояло 11 почетных членов, 92

действительных члена и 9 членов-корреспондентов) [9].

Нужно также отметить, что исследования с использованием методов медицинской микробиологии проводились И.И. Мечниковым в прозектуре городской больницы при консультации и помощи действительного члена Общества доктора медицины Николая Алексеевича Строганова (1842-1894), заведовавшего больничной прозектурой с 1877 г.

В 1887 г. в сотрудничество с И.И. Мечниковым вступает помощник Н.А. Строганова, тогда еще военный врач, работавший в прозектуре по совместительству, Чеслав Иванович Хенцинский (1851-1916) в течение многих лет изучавший возбудителей малярии. Им был предложен метод двойной окраски препаратов крови, позволявший обнаружить малярийных паразитов. Сообщения о своих исследованиях по малярии Ч.И. Хенцинский делает на заседаниях Общества одесских врачей в ноябре и декабре 1887 г., а в 1889 г.

представляет и успешно защищает докторскую диссертацию на тему: «К учению о микроорганизмах малярии». В 1892 г. Ч.И. Хенцинский оставляет военно-медицинскую службу и занимает место помощника прозектора, а после смерти Н.А. Строганова, прозектором городской больницы.

Резюмируя все сказанное можно утверждать, что заседания Общества одесских врачей были первой аудиторией, где сообщения о теории фагоцитоза, предложенной И.И. Мечниковым, не только были заслушаны как на VII Съезде естествоиспытателей и врачей, но и всесторонне обсуждены, подвергнуты критике, что способствовало формированию и становлению этой получившей в последствии международное признание теории. Причем действительные члены Общества не только обсуждали и критиковали доклады И.И. Мечникова, но и помогали ему в лабораторных исследованиях (Н.А. Строганов, Ч.И. Хенцинский).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер Л.А. Мечников и его учение. - М., - 1945. - С.10.
2. Мечников И.И. Академич. собрание сочинений. - М., - 1954. - Т. 5. - С. 22-30.
3. Шор С.М. // Русская медицина. - 1884. - № 12. - С.284-286.
4. Мечников И.И. Академич. собрание сочинений. - М., - 1950. - Т. 6. - С. 41-59.
5. Мечников И.И. Академич. собрание сочинений. - М., - 1950. - Т. 6. - С. 63-90.
6. Мечников И.И. Академич. собрание сочинений. - М., - 1954. - Т. 5. - С. 54-57.
7. Мечников И.И. Академич. собрание сочинений. - М., - 1954. - Т. 5. - С. 58-64.
8. Мечников И.И. Академич. собрание сочинений. - М., - 1950. - Т. 6. - С. 91-101.
9. Протоколы заседаний Общества одесских врачей за 1882-1883 гг. - Одесса. - 1882-1883. - 211 с.

## РОЛЬ ТОВАРИСТВА ОДЕСЬКИХ ЛІКАРІВ У ФОРМУВАННІ І СТАНОВЛЕННІ ФАГОЦИТАРНОЇ ТЕОРІЇ І.І. МЕЧНИКОВА

*Ю.К. Васильєв*

Сумський державний університет, Україна

#### РЕЗЮМЕ

Показана роль Товариства одеських лікарів, її дійсних членів, у формуванні і становленні теорії фагоцитозу І.І. Мечникова.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фагоцитарная теория, И.И. Мечников, Товариство одеських лікарів, історія

## THE ROLE OF THE SOCIETY OF THE ODESSA PHYSICIANS IN FORMATION AND BECOMING OF THE PHAGOCITIC THEORY OF I.I. MECHNIKOV

*Yu.K. Vasylyev*

Sumy State University, Ukraine

#### SUMMARY

The role of the Society of the Odessa physicians, its full members in formation and its becoming of the phagocitic theory of I.I. Mechnikov is shown.

**KEY WORDS:** phagocitic theory, I.I. Mechnikov, Society of the Odessa physicians, history

УДК: 615.214.22

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т.В. Севастьянова

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре отображена фармакологическая характеристика, как современных представителей группы успокаивающих средств, так и давно применяющихся в медицинской практике препаратов из этой группы. Проведен фармакологический маркетинг и сравнительная характеристика седативных средств, что поможет врачу в выборе того или иного препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** успокаивающие средства, фармакологическая характеристика

Трудно переоценить значение успокаивающих средств в наше время богатое как на негативные стрессы: сложные психологические ситуации, семейные и производственные конфликты, так и позитивные стрессы: поступление в институт, повышение по службе, рождение ребенка [1, 2, 8].

Препараты группы седативных средств (от лат. *sedatio* – успокоение) оказывают регулирующее влияние на функции центральной нервной системы, усиливая процессы торможения или понижая процессы возбуждения, устраняя последствия стресса [4, 6, 9].

Несмотря на наличие современных транквилизирующих средств, которые также обладают седативным эффектом, седативные препараты широко применяются в медицинской практике при различных невротических состояниях, легких расстройствах сна, нейрогенных заболеваниях (язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца), нейроциркулярной дистонии, климактерическом синдроме [4, 6, 16]. Важно, что, в отличие от «классических» транквилизаторов, они не представляют опасности, связанной с развитием явлений привыкания, психической и физической зависимости [6].

К седативным средствам относятся вещества разной природы, но, прежде всего, препараты растительного происхождения (По данным ВОЗ, до 80% населения планеты предпочитают лечиться средствами природного растительного происхождения) [1]. Ярким представителем этой группы препаратов является, всем известная, валериана.

Врачи Древней Греции Диоскорид и Плиний Старший в I в. н. э. называли валериану «фу» и считали средством, способным управлять мыслями [7].

В средние века корень валерианы включали в состав универсальных противоядий – териакков. По первой германской фармакопее 1535 года в териак входили валериана, корица, кардамон – всего 12 веществ. Правда, позднее люди убедились, что от яда териакки

не спасают. А вот в лечебных свойствах не разуверились. Настойкой из ее корней лечили множество недугов, например, эпилепсию. Но со временем заметили: лучше всего она действует как средство, «вносящее спокойствие и благодушие» [7].

На Руси, в разных регионах, валериану называли на свой лад: ароматник, кошачья трава, земляной ладан, лихорадочный корень, тысячелистvenник розовый, мяун. Корень ароматного, умиротворяющего «земляного ладана» женщины носили на шее, на веревочке. Он и от нечистой силы уберегал, и помогал мужчине найти покой от ратных дел на груди его любимой... А название «мяун» связано с тем, что запах корня валерианы очень привлекает котов. Видимо, они чувуют в нем что-то, недоступное нашему обонянию [7].

При Петре I валериану стали заготавливать «промышленным способом» и выращивать в аптекарских садах. Лекарши заметили, что лишь после сушки ее корни обретають характерный запах и горький, немного жгучий вкус, а наиболее целебны корни двухлетних растений [5, 7, 9].

В XVIII веке валериана была включена во все европейские фармакопеи, в XIX-XX веках ее всесторонне изучали. Было установлено, что корень валерианы содержит множество веществ, в том числе до 2% ароматных эфирных масел. Долгое время считалось, что успокаивающее воздействие оказывают только эти масла. Однако позднее выяснилось: действует комплекс всех веществ, содержащихся в корне валерианы [7, 9, 15].

В настоящее время применяют корневища с корнями валерианы, настойки, экстракты, настои валерианы. Также валериана входит в состав многих успокоительных сборов. Препараты валерианы уменьшают возбудимость ЦНС, усиливают действие снотворных, обладают, также спазмолитическими свойствами. Их применяют как успокаивающие средство при нервном возбуждении,

бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы, спазмах желудочно-кишечного тракта (часто в сочетании с другими успокаивающими и сердечными средствами) [3, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14].

К особенностям, как препаратов валерианы, так и всех седативных средств, относится хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов, что позволяет широко применять их в амбулаторной практике, особенно при лечении больных пожилого возраста [4, 5, 12].

Естественно, перечень препаратов груп-

пы седативных средств не ограничивается одной валерианой. На сегодняшний день в мире насчитывается 16 международных названий и 721 торговое название седативных препаратов. Пополнение международных названий за последние 5-7 лет произошло на 2 препарата (Проксибарбал (Ипронал), экстракт кава-кава (Антарес, Лайтан)), что составило 12,5% от общего количества международных названий [4].

Названия, наиболее часто применяющихся в медицинской практике седативных средств, представлены в таблице.

Таблица

**Наиболее часто, применяющихся в медицинской практике седативные средства**

INN, (Торговое название)	Форма выпуска
Белоид*	др.
Валокормид*	капли
Экстракт валерианы*	р-р, табл. покр. об. 0,02
Экстракт кава-кава (Лайтан, Антарес)*	капс. 0,05
Кардиофит*	р-р 100 мл, фл.
Корвалол	Капли
Настойка пиона*	наст.
Натрия бромид	микстура 3%
Ново-Пасит*	р-р 100 мл
Персен*	капс., табл. покр. об.

Препараты растительного происхождения (\*)

Препараты синтетического происхождения

Остановимся на сравнительной характеристике препаратов входящих в группу седативных средств.

Белоид вмещает эрготоксин, алколоиды белладонны и барбитуровую кислоту. Нормализует сон, оказывает спазмолитическое действие, уменьшает выраженность вегетативных нарушений [4, 5, 6].

Валокормид комбинированный препарат, содержащий настойки валерианы, ландыша, красавки, натрия бромид и ментол. По составу и действию сходен с каплями Зеленина. Оказывает успокаивающее и спазмолитическое действие. Применяется при сердечно-сосудистых неврозах, сопровождающихся брадикардией [4, 5].

Экстракт кава-кава обладает умеренным снотворным, анксиолитическим, обезболивающим, противомикробным (в отношении возбудителей кишечной инфекции), спазмолитическим действием [4].

Кардиофит является спиртовой композицией из 14 лекарственных трав (трава горичвета весеннего, цветы глота, листья и цветы конвалии, корневища с корнями валерианы, трава собачьей крапивы и др.). Оказывает кардиотоническую, противоаритмическую, седативную и гипотензивную активность. Применяется в моно- и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5, 6].

Корвалол комбинированный препарат, содержащий этиловый эфир  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, натрий ед-

кий, масло мяты перечной. Действует подобно экстракту валерианы, в больших дозах оказывает легкое снотворное действие. Применяют корвалол при неврозах с повышенной раздражительностью, Нерезко выраженных спазмах коронарных сосудов, тахикардии, бессоннице, в ранних стадиях гипертонической болезни, при спазмах кишечника [4, 5].

Настойка пиона обладает мягким седативным действием, способствует нормализации природного сна. Может использоваться в комплексной терапии заболеваний ЦНС совместно с средствами специфической терапии [5].

Ново-пасит, кроме седативного, обладает анксиолитическим и спазмолитическим эффектами [4].

Персен состоит из экстрактов корня валерианы, мяты перечной и Melissa. Способствует засыпанию и улучшению сна [1, 4, 5].

Бромиды по данным И.П. Павлова и его учеников могут восстанавливать равновесие между процессами возбуждения и торможения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС. В прошлом препараты брома широко применялись, а в настоящее время ими пользуются реже, но своего значения они не потеряли. Применяют препараты брома при неврастении, бессоннице, начальных формах гипертонии, а также при эпилепсии и хорее [6].

Все седативные препараты противопока-

заны при індивідуальній непереносимості компонентів препарату, гіпотонії, миастенії, вираженому атеросклерозу, серцево-судинній недостаточності, захворюваннях почек, анемії. Екстракт кава-кава не назначають при ендогенних депресіях, в період лактації і вагітності [4].

Седативні препарати несумісні з інгібіторами МАО,  $\alpha$ - і  $\beta$ -адреноміметиками, гормонами кори надпочечників, анти-

аритмічними препаратами (хінідиновими), препаратами, які угнетають ЦНС (екстракт кава-кава) [4].

Таким образом, на сегодняшний день, учитывая все выше сказанное, препараты группы седативных средств с успехом широко используются в медицинской практике. Ведутся поиски новых комбинаций, а также новых препаратов, обладающих седативными и анксиолитическими эффектами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г. // Новости медицины и фармации. - 2006. - №14(196). - С.6.
2. Вознесенская Т.Г., Федотова А.В., Фокина Н.М. // Лечение нервных болезней. - 2001. - 210 с.
3. Видадь. Лекарственные препараты в России. - 2006. - 1416 с.
4. Дроговоз С.М. // Седативні засоби. - 2006. - С. 61-65.
5. Лекарственные препараты Украины. - 1999. - Том 1. - С. 214-221.
6. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. - 2006. - С. 86-90
7. Аптекарский сад. Легендарная валериана // Мистер Блистер. - 2004. - №3. - С.36-37.
8. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. // Психокardiология. - М.:МИА. - 2005. - 776 с.
9. Харкевич Д.А. // Фармакология. - 2000. - с. 230.
10. Фурса Н.С., Григорьева Е.А., и др. // Валерианотерапия нервно-псих. Бол. - Запорожье. - 2000. - 287 с.
11. Al-Majed A.A., Al-Yahya A.A., et al. // Food Chem Toxicol. - 2006 Nov; - № 44(11). - P.1830-7.
12. Anderson G.D., Elmer G.W., Kantor E.D. et al. // Phytother Res. - 2005. - Sep. № 19(9). - P. 801-3.
13. Ugalde M., Reza V., Gonzalez-Trujano M.E. et al. // J Pharm Pharmacol. - 2005. - № 57(5). - P. 631-9.
14. Krystal A.D., Ressler I. // CNS Spectr. - 2001. - № 6(10). - P. 841-7.
15. Malva J.O., Santos S., Macedo T. // Neurotox Res. - 2004. - № 6(2). - P. 131-40.
16. Trevena L. // ACP J Club. - 2004. - № 141(1). - P. A14-6.

## ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕДАТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Т.В. Севастьянова*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

В огляді відображена фармакологічна характеристика як сучасних представників групи заспокійливих засобів, так і тих препаратів, що давно використовуються в медичній практиці з цієї групи. Проведений фармакологічний маркетинг і порівняльна характеристика седативних засобів, що допоможе лікарю у виборі того чи іншого препарату.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** заспокійливі засоби, фармакологічна характеристика

## THE PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTIC OF SEDATIVE PREPARATIONS

*T.V. Sevastyanova*

V.N.Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

In the present review is displayed the pharmacological characteristic of modern representatives of group of sedative medicines, and those belong to the group, applied for a long time in a medical practice. Pharmacological marketing and the comparative characteristic of sedatives will help the doctor make the best choice.

**KEY WORDS:** calmatives, the pharmacological characteristic

Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 738/2006

**МЕДИЦИНА**

Випуск 13

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 18.12.2006 р. Формат 60x84/8  
Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Ум. друк. арк. 11,7. Обл.-вид. арк. 14,6.  
Наклад 100 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна  
Видавничий центр

---

Надруковано у міні типографії «Талант-рейдінг»  
61057, м. Харків, вул. Гіршмана 17