

ISSN 1818-1295

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

---

# ВІСНИК МОРФОЛОГІЇ

---

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ  
№2 (Т.20) 2014

# ВІСНИК МОРФОЛОГІЇ REPORTS OF MORPHOLOGY

**Заснований:** 9 грудня 1993 року

**Засновники:** Товариство анатомів, гістологів та ембріологів України, Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, Міжнародна академія інтегративної антропології

**Перереєстрований:** 2 листопада 2004 року

**Видавець:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу 4 рази на рік  
№2 (Т.20) 2014

*Фахове наукове видання України у галузі медико-біологічних наук.*

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 №1-05/4 (Бюлетень Вищої Атестаційної Комісії України №11, 2009 р.)

## Головний редактор

Мороз В.М. (Вінниця)

## Заступник головного редактора

Чайковський Ю.Б. (Київ)

## Відповідальний секретар

Гунас І.В. (Вінниця)

## Секретар

Камінська Н.А. (Вінниця)

## Редакційна колегія

Гумінський Ю.Й. (Вінниця), Волков К.С. (Тернопіль), Ковальський М.П. (Київ), Ковешніков В.Г. (Луганськ), Костюк Г.Я. (Вінниця), Кюнель Вольфганг (Любек), Стеченко Л.О. (Київ), Черкасов В.Г. (Київ)

## Редакційна рада

Александрович Р. (Варшава), Банін В.В. (Москва), Барінов Е.Ф. (Донецьк), Бобін В.В. (Харків), Вовк Ю.М. (Луганськ), Волошин М.А. (Запоріжжя), Головацький А.С. (Ужгород), Казаков В.М. (Донецьк), Кір'якулов Г.С. (Донецьк), Костиленко Ю.П. (Полтава), Колесніков Л.Л. (Москва), Лобко П.Й. (Мінськ), Лупир В.М. (Харків), Луцик О.Д. (Львів), Макар Б.Г. (Чернівці), Масловський С.Ю. (Харків), Мніхович М.В. (Москва), Пікалюк В.С. (Сімферополь), Піскун Р.П. (Вінниця), Пушкар М.С. (Вінниця), Рудик С.К. (Київ), Салдан І.Р. (Вінниця), Сапін М.Р. (Москва), Сікора В.З. (Суми), Твердохліб І.В. (Дніпропетровськ), Топка Е.Г. (Дніпропетровськ), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Яценко В.П. (Київ)

## Адреса редакції та видавця:

вул. Пирогова, 56,  
м.Вінниця-18, Україна, 21018  
Тел.: +38 (0432) 439411  
Факс.: +38 (0432) 465530  
E-mail: nila@vnmnu.edu.ua

## Address editors and publisher:

Pyrogov Str. 56,  
Vinnitsia, Ukraine - 21018  
Tel.: +38 (0432) 439411  
Fax: +38 (0432) 465530  
E-mail: nila@vnmnu.edu.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотовська

Художній редактор Л.М. Слободянюк

Технічний редактор О.П. Віштак

Здано до набору 12.08.2014 р. Підписано до друку 29.08.2014 р.  
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №1 від 28.08.14 р.  
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 365. Тираж 600

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

© Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2011

**Вісник морфології**

Рецензуемий журнал

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №9310 від 02.11.2004

# ЗМІСТ

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<b>Сырма Е.И., Скобева В.М., Ульянов В.А.</b> Морфофункциональная характеристика дермы кожи при введении наночастиц серебра .....	245
<b>Булько М.П.</b> Клітинний склад лімфоїдних вузликів тонкої кишки при хірургічному лікуванні та ентеродетоксикації високої гострої обтураційної кишкової непрохідності .....	248
<b>Hancheva O.V.</b> Age features of morfo-histochemical state of neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in Wistar male rats .....	252
<b>Торяник І.І., Колесник В.В.</b> Морфологічний дизайн експериментального ішемічного інсульту .....	255
<b>Петрик І.О., Ходаківський О.А.</b> Оцінка захисної дії на міокард нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в умовах гострої кардіальної ішемії .....	259
<b>Шапринський В.О., Король А.П., Дзьоба А.І.</b> Гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії в експерименті на щурах .....	263
<b>Биркун А.А., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И.</b> Сурфактант-антибактериальная терапия острой экспериментальной пневмонии: морфологическая оценка и анализ состояния процессов протеолиза .....	268
<b>Рикало Н.А.</b> Морфологічні зміни печінки статевонезрілих щурів при хронічному токсичному гепатиті .....	273
<b>Кулыгина В.Н., Аль Мохаммад Мохаммад Али</b> Морфологические исследования твердых тканей зуба при развитии кариозного процесса в пришеечной области и характер локального повреждения тканей пародонта .....	278
<b>Чегодарь Д.В.</b> Состояние процессов протеолиза у крыс с экспериментальной пневмонией при эндотрахеальном введении раствора наносеребра .....	285
<b>Назарчук О.А., Палій В.Г., Кеніг Е., Береза Б.М., Кравчук П.О.</b> Антимікробні властивості сучасних перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих антисептиками .....	289
<b>Ульянова Н.А., Венгер Л.В., Думброва Н.Е., Молчанок Н.И.</b> Ультраструктурные изменения сетчатки при моделировании депривационной миопии .....	293
<b>Рикало Н.А., Яровенко Л.О.</b> Вікова динаміка функціонального стану печінки при експериментальному хронічному алкогольному ушкодженні печінки та його медикаментозній корекції .....	296
<b>Крижна С.І.</b> Порівняльна характеристика експериментального відтворення порушення порфіринового обміну на моделях алкогольної та свинцевої інтоксикації .....	62
<b>Гомон М.Л., Урбан О.Г.</b> Порівняльна гістологічна характеристика заживлення ентеро-ентеро анастомозу в експерименті при використанні подовженої перидуральної аналгезії .....	304
<b>Гумінська О.Ю.</b> Морфологічні зміни тимуса статевонезрілих щурів з хронічним медикаментозним гепатитом, їх зв'язок з рівнем трансформуючого фактору росту $\beta$ -1, корекція "Антралем" та "Квертином" .....	309
<b>Гур'янова В.Л., Кузьменко М.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.</b> Молекулярно-генетичні аспекти розвитку фіброзу при ремоделюванні серця внаслідок адренергічного пошкодження міокарда .....	314
<b>Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.</b> Механізми і стадійність порушень, які зумовлюють розвиток синдрому ендогенної інтоксикації .....	318
<b>Хара М.Р., Головач Н.А., Орел Ю.М.</b> Морфометричні критерії пошкодження міокарда щурів різної статі в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету на тлі різної активності системи оксиду азота .....	324
<b>Доцюк Л.Г.</b> Патологіологічні механізми участі дофаміну в порушенні функції нирок при експериментальному нефриті .....	328
<b>Ткачук О.В., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф.</b> До питання патогенезу гіперглікемії за умов гострого порушення церебрального кровообігу .....	330
<b>Шиш А.М., Максимчук О.В., Розова К.В., Французова С.Б., Чащин М.О., Мойбенко О.О.</b> Ультраструктурні зміни міокарда щурів при експериментальному цукровому діабеті та можливості їх корекції препаратами метаболітного типу дії .....	334
<b>Глодан О.Я.</b> Гістоструктурні зміни у яечку в умовах венозної гіпоксії та корекції крововідтоку .....	339
<b>Чайковський Ю.Б., Король А.П., Макарова О.І.</b> Електронно-мікроскопічна картина змін легень щурів через 14, 21 та 30 діб після опіку шкіри на тлі інфузійної терапії розчином лактопротеїну зі сорбітолом .....	342
<b>Топол І.О., Камишний О.М.</b> Експресія імунної субодиниці протеасоми LMP2 лімфоцитами кишково-асоційованої лімфоїдної тканини в умовах хронічного соціального стресу і модуляції складу кишкової мікрофлори .....	347
<b>Болгова Т.В., Дубова М.Г., Розова Е.В., Маньковська І.М.</b> Морфометричний аналіз стану мітохондріального апарату легень і міокарда при різних режимах інтервальної гіпоксії .....	352

<b>Гоженко А.І., Філіпєць Н.Д., Давиденко І.С.</b> Особливості структурно-функціональних змін нирок після модуляції іонних каналів за умов хронізації експериментальних екзотоксичних нефропатій .....	<b>357</b>
<b>Зяблицев С.В., Ролінська Л.М.</b> Механізми розвитку експериментального стрептозотоцинового діабету ....	<b>361</b>
<b>Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Іваненко Т.В., Жулінський В.О.</b> Особливості експресії білків BCL-2, P53 та проліферативної активності в панкреатичних острівцях під впливом переривчастої гіпоксії за умов експерименту .....	<b>366</b>
<b>Кресюн Н.В., Годлевський Л.С., Нєнова О.М., Полясний В.О.</b> Морфологічні зміни сітківки при експериментальному цукровому діабеті за умов впливу міліметрового електромагнітного випромінювання .....	<b>369</b>
<b>Хара М.Р., Шкумбатюк О.В., Кучирка Л.І.</b> Характеристика ступеня пошкодження міокарда адреналіном у щурів різної статі залежно від тривалості спостереження та рівня статевих гормонів .....	<b>372</b>
<b>Полінкевич С.Г.</b> Особливості ультраструктури печінки молодих статевонезрілих щурів при хронічному токсичному гепатиті .....	<b>375</b>
<b>Куц О.Г., Волошин М.А., Васильчук Н.Г.</b> Розподіл НРА+ -інтердигітуючих клітин в паракортикальній зоні медіастинального лімфатичного вузла в нормі та в експерименті .....	<b>379</b>
<b>Лапікова-Бригінська Т.Ю., Гончаров С.В., Портніченко Г.В., Тумановська Л.В., Портніченко А.Г., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.</b> Вікові зміни структури і функції серця у спонтанно гіпертензивних щурів .....	<b>383</b>
<b>Мальченко О.А., Анисимова Л.В., Кубышкин А.В.</b> Изменение активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в мышечной ткани крыс при экспериментальном реперфузионном синдроме .....	<b>388</b>
<b>Кулик Я.М., Рауцкієне В.Т., Гаврилюк А.О., Борейко М.Р.</b> Морфофункціональні зміни тучних клітин легень та серця при довготривалій дії гербицидів дипиридилфосфату та раундапу в малих дозах ...	<b>392</b>
<b>Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.О., Мостовой Ю.М., Братусь О.В., Дзюблик Я.О.</b> Дослідження антибіотикорезистентності штамів <i>S.pneumoniae</i> та <i>H.influenzae</i> , виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у 2010-2012 рр. в Україні .....	<b>395</b>
<b>Федонюк Л.Я., Семенюк Т.О., Туманова О.А.</b> Морфологічна характеристика та особливості кровопостачання клапанів серця у дітей грудного віку .....	<b>401</b>

## АНТРОПОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<b>Анчева І.А.</b> Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидеропенічного синдрому .....	<b>406</b>
<b>Дзись Н.П.</b> Встановлення ймовірних причин дисплазії шийки матки у жінок раннього та середнього репродуктивного віку .....	<b>409</b>
<b>Запорожченко М.Б.</b> Роль фактору росту і кальцію в патогенезі лейоміоми матки проліферативного типу у жінок репродуктивного віку .....	<b>413</b>
<b>Петров В.А., Гоженко А.І.</b> Роль ендогенних та екзогенних ритмів у прогнозуванні розвитку синдрому відміни внаслідок вживання алкоголю .....	<b>416</b>
<b>Пилипонова В.В.</b> Особливості статевого диморфізму кореляцій між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у юнаків і дівчат Поділля екто-мезоморфного соматотипу ....	<b>419</b>
<b>Смолко Д.Г.</b> Корекція тривожно-депресивних розладів та якість життя хворих із хронічною церебральною ішемією .....	<b>424</b>
<b>Цибульська В.П.</b> Якість життя та сенсорно-афективні складові загострення поперекового больового синдрому під час лікування в стаціонарі .....	<b>428</b>
<b>Зяблицев Д.С., Пищулина С.В., Кишеня М.С., Чернобривцев А.П.</b> Значение полиморфизмов гена рецептора витамина D в патогенезе остеопороза у женщин постменопаузального периода .....	<b>432</b>
<b>Коваленко М.В.</b> Дослідження вікових особливостей феномену перфекціонізму у студентів ВНМЗ .....	<b>435</b>
<b>Чорнопищук Р.М., Зайков С.В., Бурковський М.І., Бобело О.Л.</b> Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів як якісний показник активності фагоцитозу .....	<b>439</b>
<b>Котюжинская С.Г., Гоженко А.И.</b> Патогенетические механизмы нарушения функционирования липидтранспортной системы при гиперлипидемии .....	<b>441</b>
<b>Ерошкин А.А., Михайличенко В.Ю.</b> Профилактика осложненной торакоскопической симпатэктомии при лечении ладонного гипергидроза .....	<b>444</b>
<b>Кузьменко О.В., Михайличенко В.Ю.</b> Патологические особенности эндовенозной лазерной коагуляции и Foam-Form склеротерапии при лечении хронического заболевания вен класса С2 .....	<b>446</b>
<b>Бойнюк А.Л.</b> Наш опыт эндопротезирования больных диспластическим остеоартрозом тазобедренного сустава .....	<b>450</b>
<b>Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчиванжи И.А.</b> Популяция CD34 <sup>+</sup> /CD38 <sup>-</sup> у пациентов с В-лимфобластным острым лейкозом на различных этапах терапии .....	<b>453</b>

<b>Гненна В.О.</b> Особливості лінійних розмірів щитоподібної залози у практично здорових чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку .....	457
<b>Нікогосян Л.Р.</b> Визначення психосоматичного статусу вагітних жінок залежно від типу гестаційної домінанти .....	460
<b>Пшук Є.Я., Маркова М.В.</b> Здатність до сприйняття соціальної підтримки пацієнтів із шизофренією .....	462
<b>Распутіна Л.В.</b> Клініко-інструментальні предиктори фібриляції передсердь у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень .....	466
<b>Чечуга С.Б., Сілін Г.А.</b> Аналіз гормонального статусу у жінок репродуктивного віку з оваріокаріоцеле .....	470
<b>Якушева Ю.І., Сарафинюк Л.А.</b> Особливості тотальних та окремих парціальних антропометричних розмірів у волейболісток юнацького віку .....	473
<b>Федосов М.И., Кубышкин А.В., Анисимова Л.В., Асриянц С.Ю., Калиновский О.А.</b> Изменения неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов в крови больных с критическими состояниями .....	476
<b>Гальчин К.С.</b> Вікові особливості порушень психіки та поведінки у дітей з розладами аутистичного спектру .....	479
<b>Макарчук І.М.</b> Порівняння поперечних розмірів тіла між здоровими та хворими на вугрову хворобу юнаками та дівчатами Поділля з урахуванням і без урахування соматотипу .....	482

## МЕТОДИКИ

<b>Черепаха О.Л.</b> Особливості перекладу антропометричної термінології з української на англійську мову ...	489
<b>Вернигородський С.В.</b> Патоморфологічні критерії в діагностиці різних типів хронічного гастриту .....	493
<b>Павлович С.І., Литвиненко А.П., Макогон Н.В., Мартинова Т.В., Бризгіна Т.М., Янчій Р.І., Сухіна В.С., Грушка Н.Г., Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В., Гетьманець А.В.</b> Імуноморфологічна характеристика моделі системної патології імунотоксичного генезу у мишей .....	496
<b>Родін Ю.В., Михайличенко В.Ю., Белоцерковская М.А., Яснопольская Н.В.</b> Математическое моделирование бифуркации сонной артерии после оперативного вмешательства с формированием анастомоза .....	500
<b>Барило О.С., Склярчук Н.В., Фурман Р.Л.</b> Комплексне лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки .....	504
<b>Ізюмець О.І., Лайко Л.І., Шевчук О.В.</b> Діагностика ступеня важкості аспіраційного синдрому у новонароджених з перинатальним пошкодженням ЦНС .....	509

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

<b>Голубовський І.А., Дусик А.В., Бурков М.В.</b> Сучасні підходи до лікування непрохідності маткових труб ....	512
<b>Барасий А.А., Шатова О.П.</b> Роль микро-РНК при раке молочной железы .....	518
<b>Заїчко Н.В., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатко О.І.</b> Біохімічні аспекти нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії .....	520
<b>Ткач А.А.</b> Сучасні підходи до паліативного лікування хворих на рак легень з метою покращення якості життя .....	524

## ХРОНІКА

<b>Антощук К.Ф., Юкальчук М.І.</b> Внесок професора Болярського М.М. у розвиток медицини м. Вінниці і створення Пироговського меморіалу .....	529
---	-----

© Сырма Е.И., Скобеева В.М., Ульянов В.А.

УДК: 535.343: 612.017.4

Сырма Е.И.,<sup>1</sup> Скобеева В.М.,<sup>2</sup> Ульянов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет (пер. Валиховский, 2 г.Одесса, 65001, Украина); <sup>2</sup>НИИ физики Одесского национального университета им. И.И.Мечникова (ул. Дворянская, 2, г.Одесса, 65000, Украина)

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕРМЫ КОЖИ ПРИ ВВЕДЕНИИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

**Резюме.** Исследование влияния наночастиц серебра на кожу является актуальным и практически значимым. Целью работы являлось исследовать морфофункциональные изменения дермы кожи, которые возникают при внутрикожном введении наночастиц серебра. Использовались наночастицы серебра сферической формы размером 30 нм, синтезированные цитратным методом. Эксперимент проводился на 140 крысах линии Вистар. После подкожного введения 0,01 мл раствора наночастиц серебра эффект оценивался на 1, 3, 7, 14, 21, 30, 45 сутки. Использовались стандартные гистологические методики. Показано, что при введении наночастиц серебра в кожу наблюдается изменение соотношения клеточных элементов дермы и соотношения различных по степени зрелости клеток фибробластического дифферона. Наиболее лабильными являются популяции макрофагов и фибробластов. Максимальное нарастание междифферонной и внутридифферонной гетероморфии наблюдается на 14 сутки.

**Ключевые слова:** наночастицы серебра, дерма кожи, морфометрия.

### Введение

Активное развитие методов получения стойких наночастиц металлов раскрывает широкие перспективы их применения в промышленности, медицине. Исходя из литературных данных, можно сделать вывод, что наиболее актуальным и практически значимым является исследование влияния наночастиц серебра (НЧ Ag) на организм [Чекман та ін., 2010]. НЧ Ag является одним из наиболее последовательно изученных НЧ в вопросах токсичности. Это связано с тем, что НЧ серебра обладают доказанным антимикробным эффектом [Martinez-Gutierrez et al., 2012], который используются в настоящее время во многих продуктах, начиная от перевязочных материалов и заканчивая одеждой. Кожа является самым большим органом тела и выполняет функцию первой линии барьера между внешней средой и внутренними органами человеческого тела. Следовательно, наружно применяемые НЧ потенциально могут проникать в кожу и оказывать как местные, так и системные эффекты, попадая в общий кровоток. При этом следует отметить, что работ, описывающих морфофункциональные изменения, происходящие в тканях кожи недостаточно, а имеющиеся трудно сравнимы, т.к. эффекты НЧ сильно зависят от размера, поверхностного заряда, особенностей покрытия и рельефа поверхности. Имеющиеся литературные данные носят противоречивые сведения. С одной стороны, под влиянием AgНЧ усиливается клеточная пролиферация и ангиогенез, что приводит к повышению функциональной активности фибробластов и неоколлагеногенезу [Tian et al., 2007; Kwan et al., 2011; Gunasekaran et al., 2012], а с другой стороны есть данные про токсическое влияние на фибробласты *in vitro* [Samberg et al., 2010; Martinez-Gutierrez et al., 2012].

Цель нашей работы: изучить морфофункциональные изменения дермы кожи крыс при введении НЧ серебра 30нм.

### Материалы и методы

#### 1. Модель эксперимента

Экспериментальные исследования проведены на 140 интактных крысах линии Вистар обоих полов весом 0,18-0,24кг. Животные содержались в стандартных условиях вивария Одесского национального медицинского университета согласно научно-практическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных и работе с ними. Животные были разделены на 4 группы: интактная группа; животные, которым вводили Ag НЧ 30 нм; группа животных, которым вводили 2% коллоидный р-р серебра; и группа животных, которым вводили физраствор. Введение физраствора в количестве 0,01 мл осуществляли в область холки животного строго подкожно на глубину 120 мкм с помощью инсулинового шприца. После введения эффект оценивали на 1, 3, 7, 14, 21, 30 и 45 сутки. Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Эксперимент проводили строго с соблюдением норм Закона Украины "О защите животных от жестокого обращения", а также согласно общих этических принципов экспериментов на животных и Этическим кодексом ученого Украины.

#### 2. Получение и характеристика Ag НЧ

В данной работе для получения НЧ Ag, был применен цитратный метод. Синтез НЧ Ag проводили при следующих технологических параметрах:

- эквимольные концентрации  $\text{AgNO}_3$  и  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$  :  $5 \times 10^{-4}\text{M}$ ;
- отношение концентраций  $(\text{AgNO}_3)/(\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7) = 1:4$ ;
- температура синтеза -  $100^\circ\text{C}$ ;
- время синтеза, мин: 60.

При используемых нами параметрах синтеза с применением цитрата натрия были получены наночастицы серебра сферической формы.

Для определения среднего размера наночастиц серебра нами применялся метод лазерной корреляцион-

ной спектроскопии, известный в литературе, как метод динамического рассеяния света [Гоцульский и др., 1997].

В нашем случае расчет размера наночастиц методом ЛКС был произведен путем сравнения корреляционных функций рассеяния коллоидного раствора, содержащего наночастицы серебра и раствора с эталонным объектом, которым являлась сильно разбавленная водная взвесь латекса. Диаметр частиц латекса, согласно паспортным данным, был равен  $\varnothing = 0.06$  мкм (погрешность 5%). В этом случае размер оптических неоднородностей, вызванных наличием рассеивающих объектов, определяли по формуле:

$$d_i = d_{\text{латекс}} \frac{\tau_i}{\tau_{\text{латекс}}},$$

где  $d_{\text{латекс}}$ ,  $d_i$  - диаметры частицы латекса и исследуемой наночастицы, и  $\tau_{\text{латекс}}$ ,  $\tau_i$  - характерные времена рассеяния монохроматического света, полученные на образце сравнения (латекс) и на исследуемых наночастицах серебра, равные, соответственно, 180 мксек и 90 мксек.

Исходя из этих данных, размер наночастиц серебра равен 30 нм, что согласуется с данными, полученными другими методами (оптическое поглощение, электронно-микроскопический). НЧ серебра синтезированы на базе НИИ физики ОНУ им.И.И.Мечникова.

### 3. Методики

Для морфологических исследований забирали кожу спины. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали гистамиксом (Биовитрум Россия) согласно общепринятой гистологической методики, готовили постоянные гистологические препараты. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином, эозином, по ван Гизон, резорцином-фуксином, толудиновым синим, по Фельгену, по Браше [Саркисов, Перов, 1996].

Постоянные гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе "Zeiss", "AxioStar plus", оборудованном системой видеонализа изображений. Морфометрические исследования полученных изображений выполняли с использо-

ванием программы "ВидеоТест - Мастер Морфология" (ВидеоТест, Россия). Полученные изображения и цифровые данные хранили в архиве, созданном с помощью программного обеспечения "ВидеоТест Альбом".

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "STATISTIKA 6.0". Для математической обработки данных использовали дисперсионный анализ. В случае, если нулевая гипотеза отклонялась, для дальнейшего анализа использовали критерий Ньюмана-Кейлса. Исследования проводили на базе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ОНМедУ.

### Результаты. Обсуждение

Клетки дермы представлены преимущественно фибробластами, макрофагами, тканевыми базофилами и представителями некоторых других клеточных дифферонов. Ведущим клеточным диффероном соединительной ткани является фибробластический и составляет 78-81% клеточного состава. Внутри фибробластического дифферона различают фибробласты и фиброциты, процентное соотношение фиброцитов в коже крысы до 6-7%. Тканевые базофилы располагаются преимущественно вокруг сосудов и составляют 4% клеток. Макрофаги составляют 8-9% клеток. Гранулоциты, плазматические клетки также являются частью многодифферонной соединительной ткани кожи крыс, однако они малочисленны и в норме составляют около 1% клеточного состава.

В результате внутрикожного введения наночастиц серебра размером 30 нм наблюдается клеточная инфильтрация в месте введения. В очаге размером 251,5±3,5 мкм нарастает междифферонная и внутридифферонная гетероморфия.

Первыми на введение реагируют тучные клетки, их количество увеличивается почти вдвое и они находятся в стадии дегрануляции. Под влиянием секреторных продуктов тканевых базофилов повышается проницаемость кровеносных сосудов, происходит гетерокинез клеток крови. На 3 сутки междифферонная гетероморфия нарастает за счет макрофагов. При этом

**Таблица 1.** Клеточный состав дермы кожи крыс при введении НЧ Ag 30нм ( $M \pm m$ ,  $n=6$ , %).

Сутки опыта	Фибробласты	Фиброциты	Тканевые базофилы	Макрофаги	Гранулоциты	Лимфоциты
Интактные	75,0±2,7	7,9±0,8	4,4±0,5	9,4± 0,6	1,7±0,7	1,6±0,3
1	60,4±3,8*	7,5±0,8	9,9±0,04#	13,9±0,3*	4,7±,4*	1,8 ±0,5
3	62,4±7,8**	5,9±0,8**	8,9±0,07**	35,3 ±4,6**	3,6±2,9**	2,2±0,5
7	66,9 ±5,4**	5,1±0,8**	5,6 ±0,16**	25,4 ±6,6**	3,2±4,1**	1,9±0,5
14	72,9±9,3**	4,7±0,8**	4,5 ±0,03*	19,1 ±6,3**	0,8±0,03**	2,3±0,07#
21	79,81±8,5**	4,5±0,8#	1,5±0,2**	15,6 ±5,9**	0,1±0,06#	3,0±0,5**
30	82,6±7,4**	4,9 0,8#	0,8 ±0,1**	12,1 ±0,6**	0,3±0,07#	1,5±0,7*
45	79,4±8,6**	5,8±0,8**	2,1± 0,2**	8,2± 0,6	0,5±0,04#	0,3 ±0,5**

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; # -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

**Таблиця 2.** Распределение клеток фибробластического дифферона по степени зрелости при введении НЧ Ag 30нм ( $M \pm m$ ,  $n=6,0\%$ ).

Срок эксперимента	Малодифференцированные	Дифференцированные	Зрелые фибробласты
Интактные	5,7±0,3	9,8±0,7	85,3±0,5
1	6,3±0,4	10,1±0,6	84,5±0,7
3	11,2±0,5**	21,1±0,7**	70,4±0,6**
7	17,9±0,6**	32,6±0,2**	56,2±0,9**
14	15,4±1,1**	40,6±0,9**	49,5±0,1**
21	14,3±0,1**	39,5±0,7**	55,5±0,3**
30	12,3±0,8**	19,6±0,5**	73,3±0,2**
45	8,2±0,6**	10,7±0,2**	80,4±0,5**

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; # -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

следует отметить, что количество гранулоцитов и лимфоцитов изменяется незначительно. На 7 сутки в месте введения начинает формироваться "грануляционная ткань", снижается количество клеток гематогенного происхождения и увеличивается количество фибробластов. Восстановление соотношения клеточных элементов дермы кожи происходит на 45 сутки (табл. 1).

Следует отметить, что изменение соотношения клеток дермы происходит лишь в очаге введения, в интактных зонах незначительные изменения были статистически недостоверными.

Кроме междифферонной гетероморфии под влиянием наночастиц серебра нарастает и внутридифферонная гетероморфия фибробластов. В зависимости от степени зрелости и функциональной активности различают 3 вида фибробластов: малодифференцированные, дифференцирующиеся и зрелые. Наиболее достоверным морфометрическим дифференциальным признаком является ЯЦИ [Алексеева и др., 2012], который снижается по мере дифференцировки, так малодифференцированные фибробласты характеризуются ЯЦИ равным  $1,81 \pm 0,16$ , дифференцированные -  $1,23 \pm 0,08$ , а для зрелых фибробластов характерен более низкий ЯЦИ -  $0,42 \pm 0,06$ , ЯЦИ фиброцитов -  $3,8 \pm 0,4$ . В нормальной коже наиболее численными являются зрелые фибробласты - 75-80%. При введении НЧ Ag 30 нм отмечается увеличение содержания малодифференцированных и дифференцированных фибробластов, максимальное количество которых отмечается на 14 сутки при формировании "грануляционной ткани" (табл. 2).

Анализируя результаты исследования можно сделать вывод, что под влиянием наночастиц серебра диаметром 30 нм происходит изменение процентного соотношения клеток дермы. Наиболее лабильными

### Список литературы

Алексеева Н.Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе за-

живления ран /Н.Т.Алексеева, А.А.Глухов, А.П.Остроушко //Вестник эк-

сперим. и клин. хирургии.- 2012.- №3.- С.601-607.

являются популяции макрофагов и фибробластов. Изменение количества тучных клеток происходит в первые сутки, когда они активно дегранулируют медиаторы воспаления, а затем происходит их истощение и уменьшение их количества. Такая реакция тучных клеток является закономерной и возникает в ответ на альтерацию. При этом следует отметить практически полное отсутствие реакции со стороны гранулоцитов и лимфоцитов, что подтверждает неиммунный характер воспаления. Что касается макрофагальной реакции, то по сравнению с течением типичного воспалительного процесса в коже крыс, под влиянием НЧ Ag 30 нм она длится дольше, но проявляется менее интенсивно. Нарастание междифферонной гетероморфии фибробластов также требует анализа. В нашем исследовании при анализе гетерогенности популяции фибробластов использовался ЯЦИ, как достоверный морфометрический дифференциальный признак. В результате, под влиянием НЧ Ag 30 нм изменялось соотношение различных по степени зрелости фибробластов в сторону увеличения незрелых форм.

Как известно, популяция фибробластов гетерогенна. Среди фибробластов выделяют две популяции: короткоживущие и долгоживущие. Короткоживущая популяция характеризуется высоким уровнем обновления клеток. Эти клетки активно участвуют в новообразовании соединительной ткани при заживлении ран. Долгоживущие клетки осуществляют преимущественно опорную (механическую) функцию. К тому же, фибробласты экспрессируют различные CD-маркеры: CD34 и CD49 [Алексеева и др., 2012], что подтверждает неоднородность популяции и, возможно, различные источники их развития. Учитывая выше сказанное, возможным механизмом воздействия НЧ Ag 30 нм является стимуляция пролиферации короткоживущих фибробластов.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. При внутрикожном введении наночастиц серебра размером 30 нм отмечается изменение соотношения клеточных элементов дермы и соотношения различных, по степени зрелости, клеток фибробластического дифферона.

2. Наиболее лабильными являются популяции макрофагов и фибробластов. Максимальное нарастание междифферонной и внутридифферонной гетероморфии наблюдается на 14 сутки.

Уточнение механизмов влияния наночастиц серебра размером 30нм на гетерогенность популяции фибробластов требует дальнейшего иммуногистохимического исследования.



- Гоцульский В.Я. Коррелометр для случайных импульсных сигналов / В.Я.Гоцульский, В.Е.Чечко, В.Г.Заремба // ПТЭ.- 1997.- №2.- С.161-162.
- Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С.Саркисов, Ю.Л.Перова.- М.: Медицина, 1996.- 362с.
- Наночастинки: впровадження у медичну практику / І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, О.О.Нагорна [та ін.] // Вісник фармакол. та фармації.- 2010.- №10.- С.2-11.
- Antibacterial activity, inflammatory response, coagulation and cytotoxicity effects of silver nanoparticles / F.Martinez-Gutierrez, E.P.Thi, J.M.Silverman [et al.] // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.- 2012.- №8.- P.328-336.
- Gunasekaran T. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing / T.Gunasekaran, T.Nigusse, M.Dasaratha Dhanaraju // J. of the American College of Clinical Wound Specialists.- 2012.- №3.- P.82-96.
- Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing / K.H.L.Kwan, X.Liu, M.K.To [et al.] // Nanomedicine: Nanotechnol., Biol., and Med.- 2011.- №7.- P.497-504.
- Samberg M.E. Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro / M.E.Samberg, N.A.Oldenburger, S.J.Monteiro-Riviere / Environ. Health Perspect.- 2010.- №118.- P.407-413.
- Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing / J.Tian, K.K.Wong, C.M.Ho [et al.] // Chem. Med. Chem.- 2007.- №2.- P.129-136.

**Сирма О.І., Скобеєва В.М., Ульянов В.О.**

#### **MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SKIN AFTER ADMINISTRATION OF SILVER NANOPARTICLES**

**Резюме.** Дослідження впливу наночастинок срібла на шкіру є актуальним і практично значимим. Метою роботи було дослідити морфологічні зміни дерми шкіри, які виникають при внутрішньошкірному введенні наночастинок срібла. Використовували наночастишки срібла сферичної форми розміром 30 нм, синтезовані цитратним методом. Експеримент проводили на 140 щурах лінії Вістар. Після підшкірного введення 0,01 мл розчину наночастинок срібла ефект оцінювали на 1, 3, 7, 14, 21, 30, 45 добу. Використовували стандартні гістологічні методики. Показано, що при введенні наночастинок срібла в шкірі спостерігається зміна співвідношення клітинних елементів дерми і співвідношення різних за ступенем зрілості клітин фібробластичного дифферона. Найбільш лабільними є популяції макрофагів і фіброblastів. Максимальна наростання міждифферонної і внутрішньодифферонної гетероморфії спостерігається на 14 добу.

**Ключові слова:** наночастишки срібла, дерма шкіри, морфометрія.

**Syrma O.I., Skobeyeva V.M., Ulyanov V.A.**

#### **MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF DERMIS AFTER ADMINISTRATION OF SILVER NANOPARTICLES**

**Summary.** Investigation of the influence of silver nanoparticles on the skin is relevant and practically significant. The goal of the work was to investigate the morphological changes of the dermis of the skin that occur when intradermal administration of silver nanoparticles. Spherical silver nanoparticles 30 nm were used. The experiment was carried out on 140 Wistar rats. After subcutaneous administration of 0.01 ml solution of silver nanoparticles effect were assessed on 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st, 30th, 45th days. The standard histological techniques were used. It is shown that the introduction of silver nanoparticles in the skin, leads to a change in the ratio of the cellular elements of the dermis and the ratio of the different degree of maturity of fibroblasts. The most labile populations are macrophages and fibroblasts. The maximum rise of heteromorfia is observed on the 14th day.

**Key words:** silver nanoparticles, the dermis of the skin, morphometry.

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Сирма Елена Ивановна - аспирант кафедри гістології, цитології і ембріології Одеського національного медичного університета; +38 048 731-70-59; lenasyrma@mail.ru

Скобеєва Валентина Михайлівна - к. физ.-мат. н., доцент, старший научный сотрудник НИИ физики ОНУ им. И.И.Мечникова; v\_skobeyeva@ukr.net

Ульянов Вадим Олександрович - д. мед. н., проф., кафедри гістології, цитології і ембріології Одеського національного медичного університета; +38 048 731-70-59; e-mail: ulvad@mail.ru

© Булько М.П.

УДК: 616.341:616.428:611.428:611.428-089

**Булько М.П.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## **КЛІТИННИЙ СКЛАД ЛІМФОЇДНИХ ВУЗЛИКІВ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ТА ЕНТЕРОДЕТОКСИКАЦІЇ ВИСОКОЇ ГОСТРОЇ ОБТУРАЦІЙНОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ**

**Резюме.** Визначені структурні зміни лімфатичних вузликів тонкої кишки при хірургічному лікуванні високої гострої тонкої кишкової непрохідності в умовах ентеродетоксикації сорбентом Силлард П. При застосуванні сорбенту в лімфатичних вузликах тонкої кишки збільшується процентний вміст лімфоblastів і великих лімфоцитів (у 1,5 рази), малих лімфоцитів (у 1,5 рази), плазмоцитів (у 4 рази) і клітин, що діляться (у 2,3 рази), а показник об'ємної частки зруйнованих клітин знижується, особливо у периферичній частині (в 3,8 рази). Оперативне втручання без ентеросорбції викликає пригнічення імунної системи, зумовлює подальшу прогресію ендотоксикозу та наростання поліорганних дисфункцій.

**Ключові слова:** кишкова непрохідність, ентеродетоксикація, імунна система, лімфоїдні вузлики тонкої кишки.

## Вступ

Бактерії та їх токсини, що проникають через кишковий бар'єр, взаємодіють з імунокомпетентними клітинами лімфоїдної тканини, асоційованими з кишкою [Vaishnavi, 2013]. Імунологічні дослідження крові лише частково відображають процеси, що відбуваються локально в уражених при різних захворюваннях відділах шлунково-кишкового тракту. Лімфатичні вузли, як вторинні лімфоїдні органи, є своєрідними біологічними „фільтрами”, в яких знешкоджуються антигени різної природи та формується конкретна імунна відповідь [Півторак, 2012]. У бар'єрної-захисної функції слизової оболонки шлунково-кишкового тракту провідною ланкою є лімфоїдна тканина [Lugering, Kucharzik, 2006].

Лімфоїдний апарат тонкої кишки відрізняється від системного імунного апарату за клітинним складом, ефекторними функціями й особливостями регуляції. Встановлено, що регуляція функції бласттрансформації лімфоїдного апарату травного апарату у людей, домашніх котів і собак здійснюється завдяки бласттрансформації лімфоїдних клітин, що має клінічне значення, а також епітелію слизового покриву гермінативних центрів лімфопоезу, завдяки спільної іннервації та достатнього кровопостачання інтрамуральних гангліїв [Дацун та ін., 2009].

Ентеросорбція в силу простоти та ефективності найбільш перспективна для корекції гомеостазу в організмі, видалення токсичних метаболітів ендо- та екзогенної природи природним шляхом. Цей метод патогенетично обґрунтований, оскільки надає імунокорегуючу дію, дає можливість ліквідувати гормональний дисбаланс, знизити активність перекисного окислення ліпідів [Вільцанюк, Хуторянський, 2009].

*Мета* дослідження: встановити морфологічні особливості лімфоїдних вузликів тонкої кишки при хірургічному лікуванні та ентеродетоксикації високої гострої обтураційної кишкової непрохідності.

## Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на 41 безпорідній собаці з початковою масою тіла від 8 до 12 кг віком 2-6 років. На проведення експерименту отриманий дозвіл комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (протокол №5 від 7 грудня 2005 р.), якою встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. При проведенні досліджень дотримувалися основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 21 лютого 2006 року.

Тварини знаходились на 2-тижневому карантині в умовах віварію на звичайному харчовому раціоні. Усім безпородним собакам створювали модель високої обтураційної гострої кишкової непрохідності (ВОГКН). Операції проводили під тіопенталовим наркозом.

Після проведення розтину передньої черевної стінки, проводили перев'язку тонкої кишки, відступаючи 30 см від її початку. Собак розподілили на 3 дослідні групи. Тваринам 1 дослідної групи (14 безпорідних собак) після створення моделі ВОГКН ніяких втручань не проводили. Другій дослідній групі тварин (12 собак) через 3 доби після створення моделі захворювання відновлювали прохідність тонкої кишки шляхом резекції місця перев'язки тонкої кишки та накладання анастомозу "бік у бік". Довжина резектованої ділянки кишки складала 15 см. Третій дослідній групі (15 собак) проводили моделювання ВОГКН шляхом перев'язки тонкої кишки, відступаючи 30 см від її початку, через 3 доби резектували ділянку кишки та відновлювали прохідність тонкої кишки шляхом накладання анастомозу "бік у бік", але під час створення анастомозу проксимальний і дистальний відрізки кишки промивали 3% водною суспензією сорбенту Силлард П до витікання з них чистої суспензії. Останню порцію в кількості 100-150 мл залишали у просвіті кишки.

Операцію проводили під тіопенталовим наркозом: внутрішньоплеврально в ділянці заднього кута правої лопатки вводили свіжевиготовлений 2% розчин тіопенталу натрію з розрахунку 1,5-2мл на 1кг маси тіла тварини (30-40 мг/кг). Для премедикації використовували внутрішньом'язове введення 2% розчину димедролу з розрахунку 0,2 мл на 1кг маси тіла тварини (3-5 мг/кг) та 2,5% розчину аміназину з розрахунку 0,2 мл на 1 кг (5-7,5 мг/кг).

Для забору матеріала тварин після попередньої премедикації повторно вводили в наркоз, фіксували на операційному столі і проводили обробку операційного поля як для оперативного втручання. Операційну рану обробляли антисептиками і закривали її стерильними салфетками. Після цього параректальним доступом розкривали черевну порожнину, повторно обкладались стерильними рушниками, і забирали матеріал для морфологічного дослідження. Тканину дистальних відділів тонкої кишки фіксували в рідині Карнуа і 10% нейтральному формаліні з подальшою заливкою в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозіном, азуром і еозіном, а також пікрофуксином за Ван Гізон. Клітинний склад (об'ємна частка в %) визначався в двох ділянках (центральної і периферичної) лімфатичних фолікулів тонкої кишки. Визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за методикою Я.Я.Каль-Каліфа, як показника процесів тканинної деградації та рівня ендогенної інтоксикації. Собак виводили з експерименту передозуванням наркозу в різні строки після створення моделі захворювання для морфологічного дослідження тонкої кишки.

## Результати. Обговорення

При хірургічному лікуванні високої гострої тонкокишкової непрохідності клітинний склад лімфатичних вуз-

**Таблиця 1.** Клітинний склад (об'ємна частка в %) центральної частини і периферичної частини лімфатичних вузликів тонкої кишки при хірургічному відновленні прохідності тонкої кишки з проведенням ентеродетоксикації та без неї ( $M \pm m$ ).

Види клітин	Центральна частина			Периферична частина		
	1 ВОГКН	2 ХЛ	ХЛ+ЕД	3 ВОГКН	4 ХЛ	4 ХЛ+ЕД
Бласти і великі лімфоцити, $\varnothing 9$ і $>9$ мкм	2,3 $\pm$ 0,2	6,6 $\pm$ 0,35	9,8 $\pm$ 0,43**	0,14 $\pm$ 0,09	0,15 $\pm$ 0,07	0,47 $\pm$ 0,02**
Середні лімфоцити $\varnothing 6-8$ мкм	53 $\pm$ 4,21	58 $\pm$ 2,5	51 $\pm$ 3,5**	26 $\pm$ 2,9	27 $\pm$ 1,9	23 $\pm$ 1,2
Малі лімфоцити $\varnothing 4-5$ мкм	17,6 $\pm$ 1,2	12,2 $\pm$ 0,5*	18,2 $\pm$ 0,1**	44 $\pm$ 5,7	46 $\pm$ 5,7	56 $\pm$ 5,7
Плазмоцити	0,8 $\pm$ 0,21	0,3 $\pm$ 0,21	1,2 $\pm$ 0,12**	0,5 $\pm$ 0,05	0,6 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,1**
Макрофаги	3,5 $\pm$ 0,37	3,1 $\pm$ 0,42	3,3 $\pm$ 0,21	2,2 $\pm$ 0,23	2,6 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 0,1**
Клітини, щр діляться	0,8 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,06	2,1 $\pm$ 0,14**	0	0	0,04 $\pm$ 0,06
Зруйновані	2,0 $\pm$ 0,13	1,9 $\pm$ 0,73	1,7 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,07	1,9 $\pm$ 0,09*	0,5 $\pm$ 0,07**

**Примітка:** ХЛ - хірургічне лікування; ЕД - ентеродетоксикація; \* -  $p < 0,05$  - вірогідність випадкової різниці відносно групи тварин, котрим не проводили хірургічне лікування; \*\* -  $p < 0,05$  - вірогідність випадкової різниці відносно групи тварин, котрим проведено хірургічне лікування.

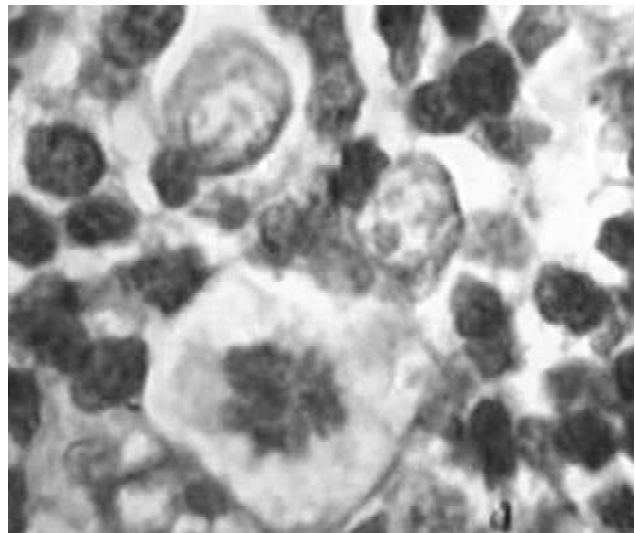
ліків тонкої кишки змінювався. У центральних ділянках лімфатичних вузликів тонкої кишки збільшувалась об'ємна частка великих і бластних лімфоцитів, була тенденція до підвищення середніх клітинних форм, проте вміст малих лімфоцитів і плазмоцитів був зниженим у порівнянні, як з нормою, так і порівняно з відповідним строком високої обтураційної гострої тонкокишкової непрохідності (табл. 1).

У периферичній зоні вузликів намітилася тенденція до збільшення кількості макрофагів й інших клітин, проте достовірних змін у клітинному розподілі не відбувалося у порівнянні з даними відповідного терміну після моделювання ВОГКН.

Таким чином, ендотоксикоз приводить до перебудови структурно-функціональної організації лімфатичних вузликів тонкої кишки, направленої на компенсацію розладів. Найбільш виражені зміни з боку клітинної трансформації і диференціювання відзначали у групи тварин після накладення анастомоза. При цьому процес диференціювання лімфоцитів до плазматичних клітин уповільнювався.

Структурні зміни лімфатичних вузликів тонкої кишки при хірургічному лікуванні високої гострої тонкокишкової непрохідності в умовах ентеродетоксикації сорбентом Силлард П відрізнялися від тих, у котрих не проводили ентеросорбції. У периферичній частині лімфатичних вузликів змінився розподіл майже всіх клітин у порівнянні з даними експерименту без застосування сорбенту. Так, збільшився процентний вміст бластів і великих лімфоцитів, малих лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів; з'явилися клітини, що ділилися мітозом (рис. 1), а показник об'ємної частки зруйнованих клітин знизився, можливо, внаслідок зниженого рівня деструктивних змін або ж підвищеної активності макрофагальних клітин.

У центральних ділянках лімфатичних вузликів знизувалась об'ємна частка середніх лімфоцитів і підвищувалась частка малих форм; збільшувались показники відносного об'єму бластів і великих лімфоцитів, клітин, що діляться і, особливо, плазмоцитів (табл. 1).



**Рис. 1.** Клітини, що ділилися мітозом, через 2 доби після хірургічного лікування ВОГКН із застосуванням ентеродетоксикації. Гематоксилін-еозин.  $\times 600$ .

При хірургічному лікуванні високої гострої тонкокишкової непрохідності в найближчому післяопераційному періоді ендотоксикація значно зростала. Наростання ендотоксикації підтверджує ЛІІ. Так, він лише за першу добу післяопераційного періоду зріс у 1,6 рази та становив  $5,21 \pm 0,41$  ум. од., що, порівняно з контролем, у 4,2 рази був вищим. На 2 добу післяопераційного періоду ЛІІ зріс, порівняно з контролем, у 5 разів та в 1,9 рази порівняно з третьою добою після створення моделі ВОГКН ( $p < 0,05$ ). Порівняно з 5 добою після створення моделі ВОГКН тваринам, котрих не лікували, показник ЛІІ теж був вищим у 1,4 рази.

Динаміка ендотоксикації при хірургічному лікуванні високої гострої тонкокишкової непрохідності в умовах ентеродетоксикації сорбентом Силлард П була зовсім іншою. ЛІІ на перші дні після операції дещо зростав (за першу добу в 1,2 рази; за другу - в 1,5 рази), але залишався достовірно нижче ЛІІ, що визначався у ці ж строки в тварин, котрим ентеродетоксикацію не

проводили (в першу добу - в 1,4 рази нижче; в другу - в 1,3 рази нижче). У подальшому на 30 добу ЛІІ був 1,5 рази нижчим порівняно з доопераційним періодом (третьої доби після моделювання ВОГКН), проте залишився вищим, ніж у контрольних тварин ( $p < 0,05$ ). Перевірка ЛІІ через 365 дів показала його відповідність значенням, що визначені нами для контрольних тварин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У центральних ділянках лімфатичних вузликів тонкої кишки при хірургічному лікуванні високої гострої тонкокишкової непрохідності збільшується об'ємна частка лімфобластів і великих лімфоцитів, спостерігається тенденція до підвищення середніх клітинних форм, проте вміст малих лімфоцитів і плазмочитів знижується у порівнянні як з нормою, так і порівняно з відповід-

ним строком високої обтураційної гострої тонкокишкової непрохідності ( $p < 0,05$ ).

2. При застосуванні сорбенту при хірургічному лікуванні в лімфатичних вузликах тонкої кишки збільшується процентний вміст лімфобластів і великих лімфоцитів (у 1,5 рази), малих лімфоцитів (у 1,5 рази), плазмочитів (у 4 рази) і клітин, що діляться (у 2,3 рази), а показник об'ємної частки зруйнованих клітин знижується, особливо у периферичній частині (в 3,8 рази).

3. Показник лейкоцитарного індексу інтоксикації має середньої сили прямі корелятивні зв'язки з об'ємними частками зруйнованих клітин у різних ділянках лімфатичних вузликів тонкої кишки ( $r = 0,66-0,71$ ;  $p < 0,05$ ).

Перспективним для подальших розробок є вивчення транслокації аеробних та анаеробних бактерій, септичних ускладнень при високій гострій тонкокишкової непрохідності.

### Список літератури

Вільцанюк О.А. Нові підходи до профілактики ендогенної інтоксикації та ентеральної недостатності при комплексному лікуванні гострих захворювань органів черевної порожнини /О.А.Вільцанюк, М.О.Хуторянський //Харківська хірургічна школа.- 2009.- №2.- С.101-104.

Нейроангіоархітектоніка лімфатичних фолікулів кишечника у людей, котів,

собак та щурів в умовах "короткої кишки" та корекції апудопатій / І.Г.Дацун, В.М.Федорак, А.І. Гуцуляк [та ін.] //Світ мед. та біол.- 2009.- №4.- С.26-29.

Особливості мононуклеарних макрофагів тонкої кишки та брижових лімфочитів при гострій кишковій непрохідності /В.І.Півторак, М.П.Булько, А.В.Дусик [та ін.] //Вісник ВНМУ.-

2012.- Т.16, №1.- С.11-15.

Lugering A. Induction of Intestinal Lymphoid Tissue /A.Lugering, T.Kucharzik // Annals of the New York Academy of Sciences.- 2006.- Vol.1072, №1.- P.210-217.

Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis /C.Vaishnavi //Indian J. Med. Microbiol.- 2013.- Vol.31, №4.- P.334-342.

**Булько Н.П.**

### КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЕЛКОВ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ И ЭНТЕРОДЕТОКСИКАЦИИ ВЫСОКОЙ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

**Резюме.** Определены структурные изменения лимфатических узелков тонкой кишки при хирургическом лечении высокой острой тонкокишечной непроходимости в условиях энтеродетоксикации сорбентом Силлард П. При применении сорбента в лимфатических узелках тонкой кишки увеличивается процентное содержание лимфобластов и больших лимфоцитов (в 1,5 раза), малых лимфоцитов (в 1,5 раза), плазмочитов (в 4 раза) и делящихся клеток (в 2,3 раза), а показатель объемной доли разрушенных клеток снижается, особенно в периферической части (в 3,8 раза). Оперативное вмешательство без энтеросорбции вызывает угнетение иммунной системы, обуславливает дальнейшее прогрессирование эндотоксикоза и нарастание полиорганных дисфункций.

**Ключевые слова:** кишечная непроходимость, энтеродетоксикация, иммунная система, лимфоидные фолликулы тонкой кишки.

**Bulko M.P.**

### CELLULAR COMPOSITION OF SMALL INTESTINE LYMPHOID NODULES IN SURGICAL TREATMENT AND ENTERODETOXIFICATION OF HIGH ACUTE OBTURATIVE SMALL INTESTINE OBSTRUCTION

**Summary.** The structural changes of the lymph nodules of the small intestine in the surgical treatment of high acute intestinal obstruction in the conditions of enterodetoxification with sorbent Sillard P. are defined. When applying the sorbent in the lymph nodules of the small intestine increase the percentage of lymphoblasts and large lymphocytes (1,5-fold), small lymphocytes (1,5 times), plasmacytoid (4 times), and dividing cells (2,3-fold), and component volume fractions of disrupted cells is reduced, especially in the peripheral portion (3,8 times). The surgical intervention without enterosorption causes inhibition of the immune system, causes a further increase in the progression of endotoxemia and multiple organ dysfunctions.

**Key words:** intestinal obstruction, enterodetoxification, the immune system, lymphoid follicles of the small intestine.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2014 р.

Булько Микола Петрович - к. мед. н., доцент кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; bulko80@mail.ru

© Hancheva O.V.

UCC: 616.831.4-008-092.9-055.62:616.379-008.64-02:618.2

**Hancheva O.V.**

Zaporizhzhia state medical university, Department of Pathological Physiology (69035, Ukraine, Zaporizhzhia, Majakovskogo av., 26)

**AGE FEATURES OF MORFO-HISTOCHEMICAL STATE OF NEURONS OF THE SUPRAOPTIC NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS IN WISTAR MALE RATS**

**Summary.** Under normal conditions the supraoptic nucleus (SON) is one of the central organs of the osmotic control, regulates the secretion of ACTH and cortisol by the adrenal glands. It acts synergistically with ACTH-releasing factor (CRF) increases the concentration of ACTH, while the effect of CRF on ACTH stimulation is mediated through the activation of adenylate cyclase mechanism and effect of vasopressin is mediated through the activation of protein kinase C. The objective was to examine age features of morfo-histochemical state of hypothalamic neurons of SON in Wistar rats. The study was hold on 40 Wistar male rats allocated into four age groups (2, 4, 6 and 18 months), 10 animals in each group. SON hypothalamus complex research included a study of the percentage of cell population; morfo-densitometric analysis of neurons; also the area of neurons, nuclei and nucleoli and RNA content were measured. During the study it was found that during animals' growth size of SON neurons and their functional activity undergo significant changes. It was observed an age-related decline of morphometric parameters of the neuron and its nucleus, with increased content of RNA to the period of puberty which corresponds to 6 months age of animals. The distribution of neurons by area in the supraoptic nucleus up to 6 months of age is characterized as relatively stable; there is predominance of large cells. At 6 month age the amount of medium-sized and small neurons equals to large neurons amount. In old 18-month animals structural rearrangement of SON develops: large neurons begin to dominate while small neurons practically disappear and medium-sized cells amount decreases to the level of 2 months old rats.

**Key words:** supraoptic nucleus, hypothalamus, Wistar rats, morphological and histochemical condition.

**Introduction**

Currently, the increasing interest of researchers is attracted to brain structures that ensure the central regulation of homeostasis. First of all, it refers to the hypothalamus and its neurosecretory paraventricular and supraoptic nuclei, (SON) [Акмаев, 1992; Акмаев, Гриневич, 2003; Geerling et al., 2010]. This is one of the major sites of synthesis of the "classical" neurohormones oxytocin and vasopressin [Абельсон, 1985; Громов, 1998; Marar, Amico, 1998].

SON is a group of closely packed magnocellular neurons in an amount of from 4000 to 7000, lying laterally to the optic chiasm [Swanson, Kupers, 1980; Silverman, Zimmerman, 1983]. SON neurons as well as magnocellular PVN neurons synthesize oxytocin and vasopressin as vasopressin-neurophysin glycopeptide- and oxytocin-neurophysin-glycopeptide [Japundzic-Zigon, 2013], besides oxytocin-synthesizing neurons are mainly concentrated in antero-posterior direction and vasopressin-synthesizing neurons are located posteroventrally in a ratio of 1:1 to 1:1.6 (respectively) [Navarro et al., 1994]. The cells in SON in adults are orientated in mediolateral direction in parallel to the optic tract [Leng et al., 1991].

SON is one of the central organs of the osmotic control under normal conditions, it regulate cardiovascular function, secretion of ACTG and cortisol by the adrenal glands [Bisschop et al., 2013]. Acting synergistically with ACTG-releasing factor (CRF), it increases the concentration of ACTH, the effect of CRF on ACTH stimulation is mediated through the activation of adenylate cyclase mechanism, and the effect of vasopressin is mediated through the activation of protein kinase C [Lopes-Azevedo et al., 2013].

The *objective* was to examine age features of morfo-histochemical state of hypothalamic neurons of SON in Wistar rats.

**Materials and methods**

The study was hold on 40 male Wistar rats that were

allocated into four age groups (2, 4, 6 and 18 months), 10 animals in each group. Animals were on a standard diet with free access to food and water. The rats of appropriate age were decapitated under anesthesia (sodium etamine 40 mg/kg, ip). Brain was immediately removed and placed into a Buehler's retainer. It was dehydrated in alcohols in increasing concentration and then embedded into paraffin blocks. Serial sections were prepared on the rotary microtome MICROM HR-360 (Microm, Germany) in thickness of 5 microns for morphometric studies of hypothalamic neurons and in thickness of 14 microns for immunofluorescence studies. Later sections were deparaffinized in xylene, rehydrated in descending concentrations of ethanol (100%, 96%, 70%), three times washed in distilled water or phosphate buffer pH 7.4 for 10 minutes.

5 micron brain sections were stained with chrome-gallocyanin alumesn by Einarsson to determine RNA in the structures of neurons. After staining, the slides were embedded in Canada balsam. Morphometric analysis was performed on a microscope Axioskop (Zeiss, Germany). Using the highly sensitive video camera COHU-4922 (COCHU Inc., USA) images of the neurons of SON of the hypothalamus were loaded into computer digital image analysis hardware and software system VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Germany). In each age group at least 400 neurons were studied. Only those neurons that have a nucleus and nucleolus in the slice were studied. As a result of the automatic analysis the area of the neuron, the nucleus and nucleolus ( $\mu\text{m}^2$ ) and the RNA content in the cytoplasm, nucleus and nucleolus neuron in reference units of optical density (Uod/ $\mu\text{m}^2$ ) were measured. Increase of the functional activity of neurons was estimated according to the area of cells, their cytoplasm, nuclei, and especially the nucleoli, as well as increase of RNA content and concentration in

**Table 1.** Age dynamics of morphometric characteristics of the state of neurons of SON of hypothalamus in male Wistar rats ( $M \pm m$ ).

Age	Area, $\mu\text{m}^2$		
	neuron	nucleus	nucleolus
2 month	359,1 $\pm$ 3,1	268,8 $\pm$ 2,2	3,4 $\pm$ 0,3
4 month	367,9 $\pm$ 5,9	264,9 $\pm$ 4,2	5,6 $\pm$ 0,5*
6 month	300,9 $\pm$ 2,5*	216,2 $\pm$ 1,8*	10,8 $\pm$ 0,44*
18 month	377,1 $\pm$ 3,3*	276,9 $\pm$ 2,2*	7,1 $\pm$ 0,3*

**Note:** (\*) - trusted differences parameters ( $p_{St} < 0,05$ ) in relation to the previous age group of rats.

**Table 2.** Age dynamics of densitometric characteristics of the state of neurons of SON of the hypothalamus in male Wistar rats ( $M \pm m$ ).

Age	RNA concentration, Uod / $\mu\text{m}^2$		
	cytoplasm	nucleus	nucleolus
2 month	0,1 $\pm$ 0,0009	0,11 $\pm$ 0,0006	0,25 $\pm$ 0,002
4 month	0,09 $\pm$ 0,002*	0,08 $\pm$ 0,001*	0,24 $\pm$ 0,004*
6 month	0,1 $\pm$ 0,001*	0,12 $\pm$ 0,001*	0,32 $\pm$ 0,003*
18 month	0,1 $\pm$ 0,001	0,1 $\pm$ 0,0009*	0,33 $\pm$ 0,002*

**Note:** (\*) - trusted differences parameters ( $p_{St} < 0,05$ ) in relation to the previous age group of rats.

**Table 3.** The age distribution of neurons of SON by area in Wistar male rats (%).

Age	% neurons with area before 220 $\mu\text{m}^2$	% neurons with area from 251 to 299 $\mu\text{m}^2$	% neurons with area beyond 300 $\mu\text{m}^2$
2 month	9	14	77
4 month	5	17	78
6 month	6	44	50
18 month	2	15	83

cell nuclei and nucleoli.

The experimental data were processed with the parametric Student's *t* statistics, considering significant differences in the two groups at  $p_{st} < 0,05$ . To assess the statistical relationship of the studied parameters it was used the correlation analysis of the EXCEL software package (Microsoft Corp., USA). The presence of the relationship between parameters considered, if the correlation coefficient was greater than 0,5.

### Results. Discussion

Considering the age dynamics of morphofunctional state of neurons of SON in Wistar rats it was found that 2- and 4-month period was characterized by relative stability of morphometric parameters of cells and their nuclei on the background of significant 1.5-fold ( $p_{st} < 0,05$ ) increase the area of nucleolus (Table 1) and reduce of heterogeneous RNA content in neuronal structures (in the cytoplasm by 11% ( $p_{st} < 0,05$ ), in the nucleus by 37,5% ( $p_{st} < 0,05$ ), in the nucleolus by 5% ( $p_{st} < 0,05$ ) (Table 2). While in adult 6 month old rats compared with the previous period it was observed the decrease in the area of cell and its core for 22%

( $p_{st} < 0,05$ ), with the area of the nucleolus increased by almost 2-fold ( $p_{st} < 0,05$ ), and the RNA content in all these structures of the neuron was increased by 10% ( $p_{st} < 0,05$ ), 34% ( $p_{st} < 0,05$ ) and 25% ( $p_{st} < 0,05$ ) in cytoplasm, nucleus and nucleolus, respectively. The 18-month old animals showed a significant increase in the area of cytoplasm and nucleus by 21% ( $p_{st} < 0,05$ ) and 22% ( $p_{st} < 0,05$ ), respectively, reduce of the area of the nucleolus by 34% and decrease in the RNA content in the nucleus by 20% ( $p_{st} < 0,05$ ) (Table 1; Table 2).

After examining the age features of distribution of magnocellular neurons of SON by their area we have found that with the growth and development of animals it was observed the change of their relationship in the studied brain structure. While prepubertal and pubertal periods, corresponding to 2 and 4 months of age, were characterized by the predominance of large neurons with an area of beyond than 300  $\mu\text{m}^2$ , whereas in adults the number of large and medium-sized cells was almost equalized. By the old age it was a decrease in numbers of small and medium-sized neurons with a predominance of large (Table 3).

The revealed age-related changes of linear parameters of neurons and structural changes in supraoptic nucleus indicate the susceptibility of this structure to age-related changes with probable increase of remaining neurons functional activity and development of their partial hypertrophy. While the established reciprocal relationship of morphometric and densitometric characteristics of neurons is probably caused by compensatory mechanisms and is aimed at mobilization of the cell population neurons activity.

### Conclusions and prospects for further research

1. During the growth of the animal both the size of neurons of SON and their functional activity undergo significant changes. There was observed an age-related (before puberty) decline of morphometric parameters of the neuron and the cell nucleus, with increased content of RNA.

2. Distribution of neurons in the SON by area up to 6 months of age is characterized by relative stability; there is predominance of large cells. There are further significant structural changes in the nucleus in aged, 18-month old animals: large neurons dominate more and almost all small neurons disappear.

3. In old animals the age-related changes of SON of the hypothalamus manifests with the increase of sizes of the cells and nuclei and structural rearrangements of the nucleus: predominance of large cells and disappearance of small ones which is accompanied with great increase of RNA content in nucleolus.

In further work on the study of the morphofunctional state of the supraoptic nucleus of the hypothalamus it is planned to hold a comparative analysis of morphological and densitometric characteristics of its neurons under various experimental pathologies such as hypertension, gestational diabetes, streptozotocin-induced diabetes.

## References

- Абельсон Ю.О. Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов /Ю.О.Абельсон //Успехи физиол. наук.- 1985.- Т.16, №2.- С.33-60.
- Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях гипоталамической нейроэндокринной и вегетативной нервной систем в регуляции эндокринной и гомеостатической функций /И.Г.Акмаев //Морфология.- 1992.- Т.102, №3.- С.5-39.
- Акмаев И.Г. Нейро-иммуноэндокринология гипоталамуса /И.Г.Акмаев, В.В.Гриневич.- Медицина, 2003.- 168с.
- Громов Л.А. Нейропептиды /Л.А.Громов.- Киев: "Здоров'я", 1992.- 245с.
- Expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the human hypothalamus / [Bisschop P.H., Dekker M.J., Osterthun W., et al.] //J. Neuroendocrinol.- 2013.- Vol.25, №5.- P.425-432.
- Japundzic-Zigon N. Vasopressin and Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem / J.C.Geerling, J.W.Shin, P.C.Chimenti [et al.] //J. Comp. Neurol.- 2010.- Vol.518, №9.- P.1460-1499.
- Navarro A. Hamster supraoptic nucleus - cytoarchitectural, morphometric, and 3-dimensional reconstruction / A.Navarro, J.Tolivia, M.Alvarezuria // J. Auton. Ner.- 1994.- Vol.240, №4.- P.572-578.
- Silverman A.J. Magnocellular neurosecretory system /A.J.Silverman, E.A.Zimmerman //Ann. Rev. Neurosci.- 1983.- Vol.6, №1.- P.357-380.
- Swanson L.W. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivision and the organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence doublelabeling methods /L.W.Swanson, H.G. Kupers / J. Comp. Neurol.- 1980.- Vol.194, №2.- P.555-570.
- Leng G. Identification of oxytocin cells in the rat supraoptic nucleus by their response to cholecystokinin injection /G.Leng, S.Wzy, R.E.J.Dybail //Neurosci. Lett.- 1991.- Vol.122, №2.- P.159-162.
- Lopes-Azevedo S. Mechanism of the cardiovascular responses caused by L-proline microinjected into the supraoptic nucleus of the hypothalamus in unanesthetized rats /S.Lopes-Azevedo, C.Busnardo, F.M.Corrêa //Amino Acids.- 2013.- Vol.45, №4.- P.797-810.
- Marar I.E. Vasopressin, oxytocin, corticotrophin-releasing factor, and sodium responses during fluoxetine administration in the rat /I.E.Marar, J.A.Amico //Endocrine.- 1998.- Vol.8, №1.- P.13-18.

**Ганчева О.В.**

#### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФО-ГІСТОХІМІЧНОГО СТАНУ НЕЙРОНІВ СУПРАОПТИЧНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА У ЩУРІВ-САМЦІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

**Резюме.** У нормальних умовах СОЯ є одним із центральних органів осмотичного контролю, регулює секрецію кортикотропіну та кортизолу наднирниковими залозами, діючи синергічно з кортикотропін - рилізінг - фактором (КРФ) збільшує концентрацію АКТГ, причому, ефект КРФ на стимуляцію АКТГ опосередкований активацією аденилатциклазного механізму, а вазопресину - через активацію протеїнкінази С. Метою роботи було вивчити вікові аспекти морфо-гістохімічного стану нейронів СОЯ гіпоталамуса у щурів-самців лінії Вістар. Дослідження було проведено на 40 щурах-самцях лінії Вістар, розподілених на чотири вікові групи (2, 4, 6 і 18 місяців) по 10 тварин у кожній. Комплекс досліджень СОЯ гіпоталамуса містив у собі вивчення процентного складу клітинної популяції структури, морфо-денситометричний аналіз нейронів, із визначенням площі нейронів, ядра і ядерця, вмісту у них РНК. У ході проведеного дослідження було встановлено, що в процесі росту тварини розміри нейронів СОЯ та їхня функціональна активність перетерплюють істотні зміни. Спостерігається вікове зменшення морфометричних параметрів нейрона і ядра клітини до показників періоду статевого дозрівання, відповідного 6-місячному віку, на фоні збільшення вмісту в них РНК. Розподіл нейронів у супраоптичному ядрі по площі до 6-місячного віку характеризується відносною стабільністю, спостерігається переважання клітин великих розмірів, тоді як у віці 6 місяців сумарна кількість дрібних і середніх нейронів практично стає рівною кількості великих нейронів. У старих, 18-місячних тварин, відбуваються деякі структурні перебудови у СОЯ: починають переважати великі нейрони з практично повним зникненням дрібних і зменшенням кількості середніх до показників 2-місячних щурів.

**Ключові слова:** супраоптичне ядро, гіпоталамус, щури-самці лінії Вістар, морфо-гістохімічний стан.

**Ганчева О.В.**

#### ВОЗРАСТНЫЕ СОБЕННОСТИ МОРФО-ГИСТОХИМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙРОНОВ СУПРАОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС-САМЦОВ ЛИНИИ ВИСТАР

**Резюме.** В нормальных условиях СОЯ является одним из центральных органов осмотического контроля, регулирует секрецию кортикотропина и кортизола надпочечниками действуя синергично с кортикотропін - рилизинг - фактором (КРФ) увеличивает концентрацию АКТГ, причем, эффект КРФ на стимуляцию АКТГ опосредуется через активацию аденилатциклазного механизма, а вазопрессина ? через активацию протеинкиназы С. Целью работы было изучить возрастные аспекты морфо-гистохимического состояния нейронов СОЯ гипоталамуса у крыс линии Вистар. Исследование было проведено на 40 крысах-самцах линии Вистар, распределенных на четыре возрастные группы (2, 4, 6 и 18 месяцев) по 10 животных в каждой. Комплекс исследований СОЯ гипоталамуса включал в себя изучение процентного состава клеточной популяции структуры, морфо-денситометрический анализ нейронов, определяли площади нейронов, ядра и ядершка, содержание в них РНК. В ходе проведенного исследования было установлено, что в процессе роста животного размеры нейронов СОЯ и их функциональная активность претерпевают существенные изменения. Наблюдается возрастное уменьшение морфометрических параметров нейрона и ядра клетки к периоду полового созревания, соответствующего 6-месячному возрасту, на фоне увеличения содержания в них РНК. Распределение нейронов в супраоптическом ядре по площади до 6-месячного возраста характеризуется относительной стабильностью, наблюдается преобладание клеток больших размеров, тогда как в 6-месяцев суммарное количество мелких и средних нейронов практически становится равным количеству крупных. У старых, 18-ти месячных животных, происходят некоторые структурные перестройки в СОЯ: начинают преобладать крупные нейроны с практически полным исчезновением мелких и уменьшением количества средних до показателей 2-месячных крыс.

**Ключевые слова:** супраоптичне ядро, гіпоталамус, крыси линии Вистар, морфо-гистохимическое состояние.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Ганчева Ольга Викторовна (Hancheva Olga Viktorovna) - д. мед. н., профессор кафедри патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета; +38 0612 34-35-61; gancheva\_olga@mail.ru

© Торяник І.І., Колесник В.В.\*

УДК: 616.33-413-005.1-005.4-085

Торяник І.І., Колесник В.В.\*

ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАМН України" (вул. Пушкінська, 14-16, м.Харків, 61057, Україна); \*ДУ "Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова НАМН України" (вул. Мануїльського 32, м.Київ, 04050, Україна)

## МОРФОЛОГІЧНИЙ ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню морфологічних особливостей розвитку експериментального емболічного ішемічного інсульту у щурів лінії Вистар. Авторами мікроскопічно, ультрамікроскопічно, із залученням резервів люмінесцентної мікроскопії доведена наявність характерних структурних ознак ішемічного інсульту (гліо-сполучнотканинного рубця, гліальних кист), що виникли внаслідок введення штучних емболів на функціонуючому кровотоці. Приведена морфометрична оцінка отриманих в експерименті змін. Підсумки досліджень узагальнюються панорамним ілюстративним матеріалом.

**Ключові слова:** експериментальний емболічний ішемічний інсульт, морфологічні зміни, світлооптичне, трансмісійне електронно-мікроскопічне дослідження.

### Вступ

Ішемічний інсульт (інфаркт мозку) - гострий розлад мозкового кровообігу з ураженням речовини мозку, порушенням його функції внаслідок погіршення або припинення кровопостачання [Виленский, 2008]. На думку фахівців, інсульт залишається невідкладним станом з більш високою смертністю, ніж при онкологічних захворюваннях [Зозуля, Мошенська, 2009]. За експертними даними, у світі щорічно виявляється 15 млн випадків захворювань на інсульт, 5 млн із яких завершуються летально. Епідеміологічна ситуація з інсульту свідчить на користь того, що переважна більшість смертей, обумовлених згаданою патологією, відбувається у хворих, за віком молодших 70-75 років. Саме цей факт забезпечив інсульту, як причині летальності, другу за значенням позицію серед захворювань у світі [Kennedy, Lees, 2009]. Зазначена проблема, безсумнівно, потребує термінового розв'язання, успішною запорукою якого стає рання та якісна клініко-морфологічна діагностика інсульту. Застосування арсеналу високотехнологічних засобів діагностики надає конкретної відповіді стосовно етіотропної терапії інсульту, способів та строків її виконання [Цимбалюк та ін., 2010]. Врахування останніх факторів сприяє високій вірогідності здійснення ефективного впливу на ділянки ішемічних процесів у корі, відновлення охоплених деструкцією, некрозом зон мозку [Торяник, Колесник, 2010; Sahota, Savitz, 2011]. Саме ці питання, як свідчить проведений аналіз літератури, залишились поза увагою хірургів та нейротрансплантологів [Andriessen et al., 2010]. На сьогодні актуальною залишається проблема вибору найбільш дієвих способів введення клітинних суспензій в організм [Jablonska, Lukomska, 2011; Liman, Endres, 2013]. Фахівцями не досягнута однаковість у розв'язанні питань

доцільності та ефективності лікування ішемічного інсульту. Спеціалісти обговорюють переваги у виборі між його малоінвазивними та травматичними способами [Zhao, Rempe, 2010]. На теперішній час відсутній однозначний погляд, щодо стартових строків терапії. Недостатньо вивченими є найближчі та віддалені наслідки [Moran et al., 2012]. Відкритим залишається питання щодо механізмів лікувального впливу на інсульт. Зважаючи на все зазначене вище, дослідження морфологічних аспектів ішемічного емболічного інсульту в експерименті на самцях щурів лінії Вистар, є актуальним.

**Мета** дослідження: вивчити морфологічні особливості перебігу експериментального ішемічного емболічного інсульту у щурів лінії Вистар.

### Матеріали та методи

Матеріалом дослідження послуговували самці щурів лінії Вистар (n=254), 3-х місячного віку, вагою 160-175 г, інтактні та з модельованим ішемічним інсультом, які утримувались у стандартних умовах віварію. Задля створення моделі ішемічного інсульту у експериментальних тварин застосовували емболію колатеральних гілок загальної сонної артерії правої півкулі головного мозку [Торяник, Колесник, 2010]. Щурів наркотизували кетаміном інтраперитоніально: із розрахунку 125 мг на кг ваги тварини. Емболізацію колатеральних судин проводили за рахунок завісу сульфату барію (ІІ). Спостереження проводили впродовж перших 1, 3, 7, 14, 17, 21 та 28 днів. Тварин виводили з експерименту шляхом надання надмірної дози наркозу та наступної декапітації.

Гістологічні препарати виготовляли за традиційною схемою. Шматочки головного мозку тварин фіксували



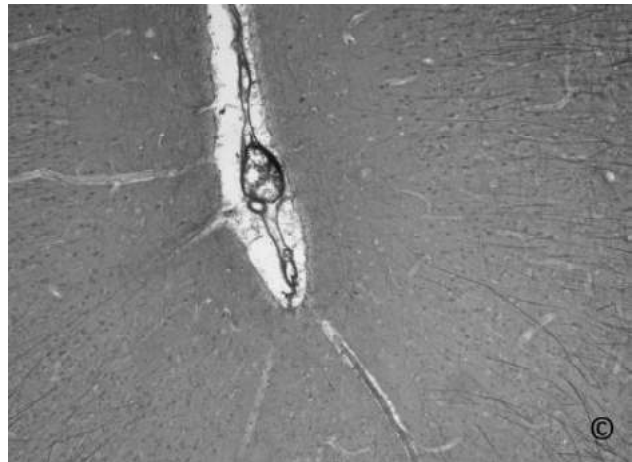
у 12% розчині формаліну на фосфатному буфері (рН=7,0-7,2), зневоднювали у батареї спиртів зростаючої концентрації. З парафінових блоків виготовляли зрізи, які забарвлювали у залежності від мети та завдань роботи (гематоксиліном-еозином, залізним гематоксиліном за Рего, імпрегнацією азотно-кислим сріблом за Кахалем). Морфологічні зміни аналізували із використанням світлооптичного мікроскопу ЛОМО (x100; x200; x300; x400).

Для електронної трансмісійної мікроскопії шматочки головного мозку, судин об'ємом 0,1 см. куб. видаляли, промивали. Матеріал фіксували у 2% глутаровому альдегіді на фосфатному буфері (рН=7,3-7,4). Потім фрагменти піддавали постфіксації у 1% оксиді осмію на фосфатному буфері (рН=7,3-7,4), зневоднювали у спиртах, ацетоні, заливали в епон-аралдит. Ультратонкі зрізи, товщиною 40-50 нм, виготовляли на ультратомі (Reicherdt-Jung (Австрія), контрастували ураніл-ацетатом, цитратом свинцю, аналізували (x6000; x8000; x10000; x15600; x16800; x20400) за допомогою електронного мікроскопа ("Olympus", Японія). Фотографували, використовуючи цифрову камеру "Canon EOS - 3000". Ідентичні показники піддавали узагальненню; статистичну обробку здійснювали, користуючись загально відомим пакетом програм "Statistica".

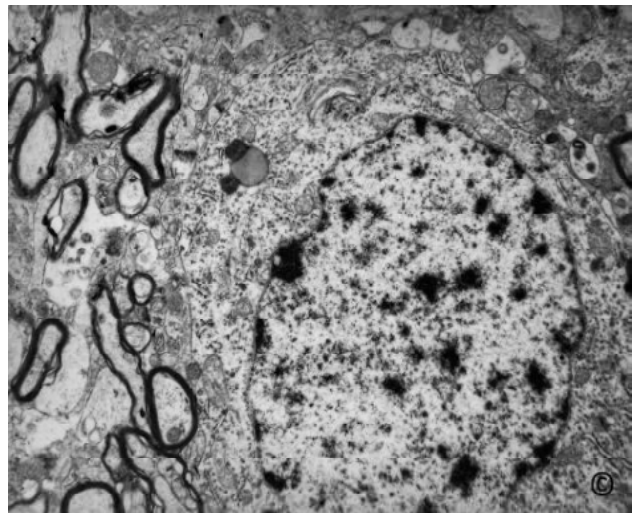
### Результати. Обговорення

Структура головного мозку щурів групи інтактного контролю. У результаті проведеного комплексного дослідження було встановлено, що структура кори та білої речовини півкуль головного мозку в групі щурів інтактного контролю відповідала структурно-функціональним показникам статеві-вікової норми (рис. 1, 2). Шари неокортексу чітко диференційовані, цілісні. Волокна білої речовини без ознак ушкоджень. Судини відповідним чином контрастовані, їхні стінки структуровані, без ознак десквамації, дефектів, емболів, тромбозу, стазів. Ультраматроскопічно реєстрували нейрцити з чітко контрастованими ядром, ядерцем, компонентами цитоплазми. Каріорексис, пікноз - відсутні.

Структура головного мозку групи щурів з модельованим ішемічним інсультом. Модельований ішемічний інсульт, який було отримано в експерименті у самців щурів лінії Вістар носив фазний характер [Колесник, 2011]. За патогенезом цілком відповідав природному прототипу, та був пов'язаний зі строками відтермінованості свого дебюту [Колесник, 2013]. На 1 добу спостереження відмічали наявність "штучних" емболів, утворених частками завису барію (II), порушення цілісності стінок капілярів, їхнє розшарування. Останнє сприяло розвитку ішемії. Пов'язаний з нею розлад трофічних процесів призводив до деструкції кори з її подальшою руйнацією [Xiong et al., 2010]. Третя доба експерименту позначалась посиленням інфільтрації, формуванням некротичних вогнищ (червоні та змішані інфаркти), тромбозу судин, стазу (в отворах судин - чисельні еритроцитарні тромби, подекуди мегакаріоцити в стані секвестрації. Виявляли нейрцити з ознаками деструкції цитоплазматичних компонентів, каріорексисом і появою еухроматину. Саме в цей період вперше відмічали появу астроцитів, перших лікворно-гліальних кист. На 7 добу спостереження тривало утворення колагенових волокон, лікворно-гліальних кист, кистоподібних порожнин, з'являлись фібробласти (рис. 3). Еритроцитарні тромби зберігались. В отворах судин реєстрували поодинокі мегакаріоцити. Мала місце дистрофія стінок капілярів з виразною вакуолізацією базальної мембрани, розшаруванням. На 14 добу реєстрували збільшення чисельності кистоподібних порожнин, генералізацію вогнищ некрозів, посилення інфільтрації, проліферативних процесів, хроматоліз нейрцитів; 17 та 28 доба експерименту знаменували завершення процесів фор-

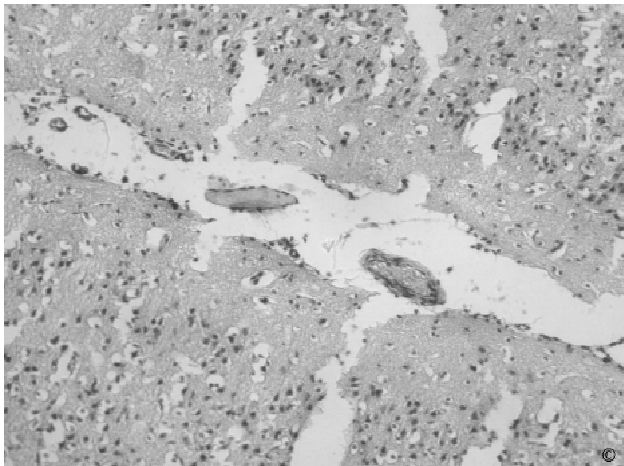


**Рис. 1.** Кора правої півкулі головного мозку самця щурів лінії Вістар 3-місячного віку (група порівняльного контролю, 1 доба спостереження). Імпрегнація азотно-кислим сріблом за Кахалем. x100.

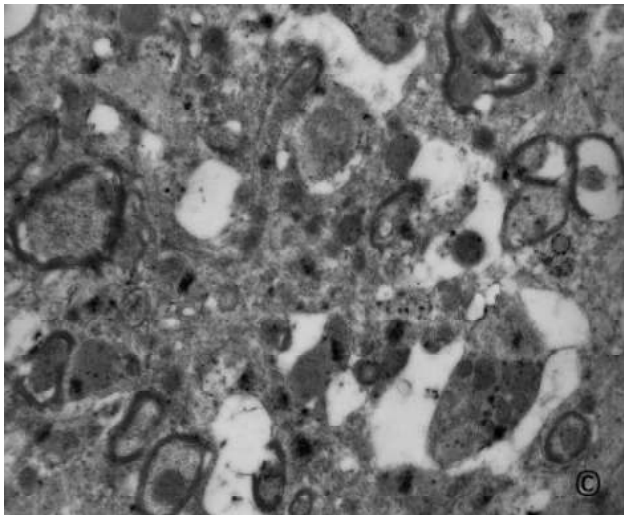


**Рис. 2.** Головний мозок самця щура лінії Вістар 3-місячного віку (група тварин інтактного контролю, перша доба спостереження). Коркова речовина. Нейроцит. Мієлінові волокна (ліворуч від клітини). Контрастування за Рейнольдсом. x6000.

роцитарні тромби, подекуди мегакаріоцити в стані секвестрації. Виявляли нейрцити з ознаками деструкції цитоплазматичних компонентів, каріорексисом і появою еухроматину. Саме в цей період вперше відмічали появу астроцитів, перших лікворно-гліальних кист. На 7 добу спостереження тривало утворення колагенових волокон, лікворно-гліальних кист, кистоподібних порожнин, з'являлись фібробласти (рис. 3). Еритроцитарні тромби зберігались. В отворах судин реєстрували поодинокі мегакаріоцити. Мала місце дистрофія стінок капілярів з виразною вакуолізацією базальної мембрани, розшаруванням. На 14 добу реєстрували збільшення чисельності кистоподібних порожнин, генералізацію вогнищ некрозів, посилення інфільтрації, проліферативних процесів, хроматоліз нейрцитів; 17 та 28 доба експерименту знаменували завершення процесів фор-



**Рис. 3.** Кора правої півкулі головного мозку самця щурів лінії Вістар 3-місячного віку (група тварин з модельованим ішемічним інсультом. 7 доба спостереження). Гематоксилін-еозин. x300.



**Рис. 4.** Ділянка головного мозку самця щура лінії Вістар 3-місячного віку (група тварин з модельованим ішемічним інсультом, 7 доба спостереження). Глибчастий розпад речовини головного мозку. Кистоподібні порожнини. Контрастування за Рейнольдсом. x8000.

мування гліо-сполучнотканинних рубців, лікворно-гліальних кист, організацію некротичних вогнищ, очищення тканини головного мозку від клітинного детриту (фагоцитоз) (рис. 6).

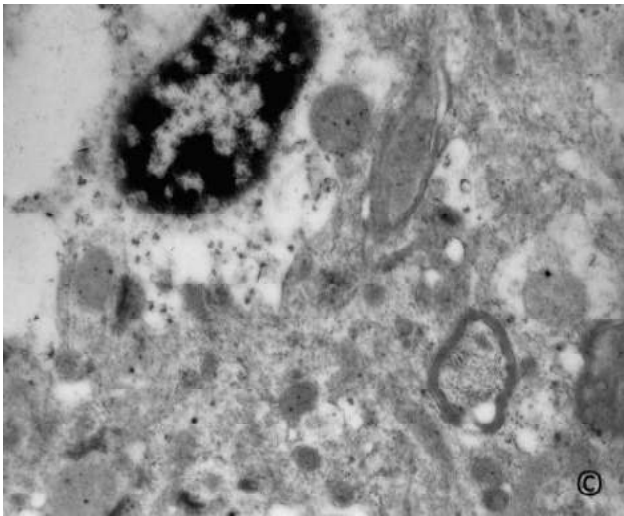
Ультрамікроскопічний аналіз ділянок кори головного мозку щурів лінії Вістар за умов модельованого ішемічного емболічного інсульту показала наявність змін, що залежали від строків відтермінації експериментального періоду. Вони стосувались, головним чином, ультрамікроскопічної будови нейронів, гліальних елементів та мікросудин. Найбільш виразні зміни були отримані у тварин експериментальної групи, котрих виводили з експерименту на 1 добу спостереження. Останні пов'язувались з дебютом некротичних процесів та позначались: вакуолізацією, пікнозом ядер, ектопією ядерця,

вакуолізацією цитоплазми, збільшенням лізосомальних включень, гіперхромністю. Зовнішні контури ушкоджених клітин повторювали ядра, ядерця, які характеризувались гіперхромністю та гомогенністю структури, завдяки чому в окремих випадках нібито зливались із цитоплазмою, втрачали межу. На електронно-мікроскопічних фішах судин виявляли первинні ознаки ушкодження стінок зі змінами розмірів отворів, набряком ендотеліоцитів, послабленням їхніх взаємних контактів. Циркуючу популяцію еритроцитів доповнювали мегакаріоцити, доки що поодинокі тромбоцитарні пластини.

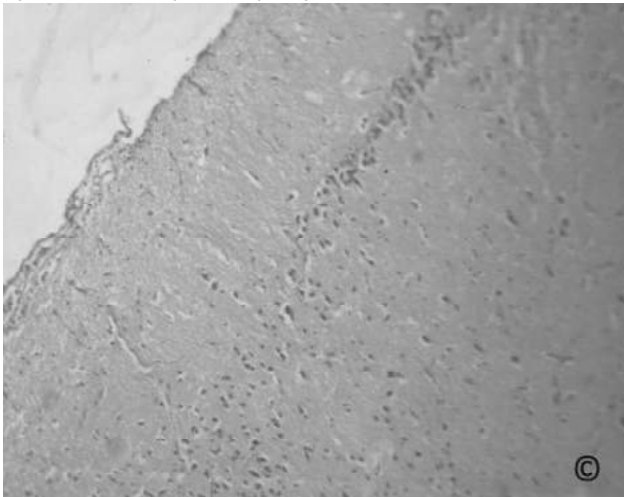
Третя доба спостереження позначалась посиленням деструктивних процесів у нейронах. Відзначали клітини з ознаками хроматолізу (зникнення цитоплазматичних включень, розчинення мембранних структур), деструкцією ендоплазматичного ретикулу, заміщенням цистерн групами дискретних бульб). Відмічались поява вакуоль та зникнення рибосом. Цей період дослідження характеризувався більшою виразністю ультрамікроскопічних змін, що відбувались у структурі капілярів. Дистрофія клітин, які утворювали їхні стінки, супроводжувалась процесами накопичення лізосомальних включень, ліпофусцинових гранул та розпадом мітохондрій. У внутрішньому шарі відмічали розростання та гіперплазію ендотелію. Характерними для цієї доби були набряк астроцитарних відростків, поява гліальних клітин. Відбувалось посилення деструктивно-дегенеративних процесів, що передували некрозу. На ділянках зосередження патологічно змінених капілярів спостерігали клітини-тіні (каріоцитолізис), що відповідало змінам елементів одного ланцюга: нейроцит - капіляр - глія (рис. 2).

Сьома доба спостереження у групі тварин з модельованим ішемічним інсультом свідчила на користь незначного зниження темпів руйнівних процесів. Некротичні зони видавались неоднорідними, "мозаїчними" ("феномен шахівниці"). На тлі руйнацій цитоархітектонічної організації кори (відсутність диференціації першого та другого шару), спостерігали великі зони розм'якнення некротичних вогнищ з глибчастим розпадом речовини мозку (рис. 4). Утилізацію детриту реєстрували лише у незначних фрагментах ушкоджених областей головного мозку. На межі кори та прилеглих до неї оболонок спостерігали скупчення фібробластоподібних клітин (результати розростання ушкоджених мозкових оболонок). Некротичні ділянки оточували скупчення лейкоцитів. Процеси руйнації ініціювали розвиток запальних реакцій (лейко-лімфоцитарна інфільтрація). У безпосередній близькості до них реєстрували ділянки астроцитів. В отворах капілярів реєстрували стабілізований цитологічний спектр (еритроцити, лейкоцитарні клітини). Чисельність тромбоцитів суттєво зменшена, мегакаріоцити-поодинокі.

Чотирнадцята доба знаменувала прискорене видалення елементів клітинного детриту та організацію деструктивних вогнищ. Зазначені процеси супроводжували формування лікворно-гліальних кист, утворен-



**Рис. 5.** Ділянка головного мозку самця щура лінії Вістар 3-х місячного віку (група тварин з модельованим ішемічним інсультом, 14 доба спостереження). Деструкція мієлінових та безмієлінових нервових волокон. Гіперконденсація хроматину клітинного ядра. Контрастування за Рейнольдсом. x8000.



**Рис. 6.** Кора правої півкулі головного мозку самця щурів лінії Вістар 3-місячного віку (група тварин з модельованим ішемічним інсультом, 21 доба спостереження). Гематоксилін-езин. x300.

ня гліальних рубців. У зонах колишніх вогнищ некрозів виявляли поліморфні порожнини з наявними оболонками, утвореними одним-декількома шарами гліальних клітин. Рубці набували ознак змішаного типу (гліо-сполучнотканинного). У крайових із ушкодженими зонах спостерігався інтенсивний ріст капілярів, що цілком узгоджувалось з даними літератури [Darland et al., 2011]. Залишались наявними ознаки деструкції мієлінових та безмієлінових нервових волокон (рис. 5). Отвори мікросудин були чітко визначеними. Цитологічний

спектр крові представлений еритроцитарними формами, лейкоцитами, подекуди тромбоцитами. Мегакаріоцити, що у попередні періоди спостереження чітко зосереджувались у полі зору зразків, на тепер взагалі не спостерігались.

На 17 добу експерименту зміни у тканині півкулі головного мозку видавались схожими до тих, що реєструвались у попередній дослідний період. Зростали процеси, пов'язані з утилізацією клітинного детриту та організацією деструктивних вогнищ. Тривало утворення лікворно-гліальних кист і гліальних рубців. Двадцять перша доба спостереження знаменувала завершення процесів формування гліального рубця (містив 3 - 5 шарів клітин) та лікворно-гліальних кист, зосереджених на ділянках колишніх некрозів. Нейроцити з ознаками гомогенізації цитоплазми, пікнозом, каріорексисом. Явища гліозу виразні, розповсюджені (кора субкортикальні центри); слугували своєрідним підтвердженням щодо механізмів спорідненості формування останніх у нервовій тканині.

Двадцять восьма доба експерименту свідчила про остаточне завершення процесів формування гліального рубця, лікворно-гліальних кист, утилізації клітинного детриту.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Спосіб емболізації колатеральних судин частками завсі сульфату барію (II) в умовах функціонуючого кровообігу призводить до гарантованого вимкнення магістрального і колатерального кровообігу у відповідній півкулі головного мозку щурів і розвитку типових ушкоджень, характерних для емболічного ішемічного інсульту.

2. Модельований емболічний ішемічний інсульт носить фазний характер, за патогенезом відповідає природному прототипу та залежить від строків відтермінованості вихідних змін.

3. Морфологічна картина, що супроводжує модельований ішемічний інсульт, характеризується появою у кровотоці мегакаріоцитів, тромбоцитів, "штучних" тромбів, формуванням вогнищ "розм'якнення" (1 доба експерименту); астроцитів, лікворно-гліальних кист (3 доба); утворенням колагенових волокон, гліо-сполучнотканинних рубців (7-17 доба), розвитком фагоцитозу (3-21 доба).

Перспективи подальших розробок полягають у розширенні спектру морфологічних критеріїв діагностики та прогнозу розвитку експериментального ішемічного емболічного інсульту, визначенні наближених та віддалених наслідків гострої ішемії за умов модельованої емболії.

### Список літератури

- Виленский Б.С. Инсульт - современное состояние проблемы /Б.С.Виленский //Неврологический журнал. - 2008. - №2. - С.4-10.
- Зозуля І.С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему /І.С.Зозуля, О.П.Мошенська //Укр. мед. часопис. - 2009. - №4. - С.67-73.

- Колесник В.В. Експериментальний тромбоемболічний інсульт у щурів лінії вистар як варіант патофізіологічної моделі гострих порушень мікроциркуляції за ішемічним типом / В.В.Колесник //Патологія.- 2011.- Т.8.- С.56-59.
- Колесник В.В. Хронологія деструктивно-дегенеративних і воспалительних процесів при експериментальному інсульті головного мозку у крыс лінії вистар /В.В.Колесник //Проблеми екології та мед.- 2013.- Т.17, №5-6.- С.24-28.
- Пат. 5380 Україна, МПК G 09 B23/28 (2006.01) Спосіб моделювання гострого ішемічного церебрального інсульту у щурів /Цимбалюк В.І., Колесник В.В., Микулинський Ю.Ю., Забірник А.С., Панібратцева С.Г.; власник Харківська медична академія післядипломної освіти (ХМА-ПО).- № у 2010 02736; заявл. 11.03.10; опубл. 27.09.10, Бюл. № 18.
- Торяник І.І. Уніфіцирований похідний к созданию модели ишемического инсульта головного мозга в эксперименте на крысах линии Вистар / И.И.Торяник, В.В.Колесник //Акт. пробл. сучасної мед.- 2010.- №4.- С.155-159.
- Andriessen T.M. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury /T.M.Andriessen, B.Jacobs, P.E.Vos / /J. Cell. Mol. Med.- 2010.- Vol.14, №10.- P.2381-2392.
- Kennedy R. Stroke: success for acute treatment /R.Kennedy, K.R.Lees //The Lancet Neurology.- 2009.- Vol.8.- P.2-4.
- Liman T.G. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration /T.G.Liman, M.Endres / /Cerebrovascular Disease.- 2012.- Vol.33.- P.492-499.
- Moran C. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes / C.Moran, G.P.Thanh, V.K.Srikanth. / /International J. of Stroke.- 2012.- Vol.7.- P.36-46.
- Jablonska A. Stroke induced brain changes: implications for stem cell transplantation /A.Jablonska, B.Lukomska // Acta Neurobiol. Exp.- 2011.- Vol.71.- P.74-85.
- Sahota P. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery /P.Sahota, S.I.Savitz / /Neurotherapeutics.- 2011.- Vol.8.- P.434-451.
- Vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform regulation of early forebrain development /D.C.Darland, J.T.Cain, M.A.Berosik [et al.] //Developmental Biology.- 2011.- Vol.358.- P.9-22.
- Xiong Y. Angiogenesis, neurogenesis and brain recovery of function follow ing injury /Y.Xiong, A.Mahood, M.Choop //Curr. Opin. Investig. Drugs.- 2010.- Vol.11.- P.298-308.
- Zhao Y. Targeting astricytes for stroke therapy /Y.Zhao, D.A.Rempe // Neurotherapeutic.- 2010.- Vol.7.- P.439-451.

**Торяник І.І., Колесник В.В.**

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**Резюме.** Стаття посвящена изучению морфологических особенностей развития экспериментального эмболического ишемического инсульта у крыс линии Вистар. Авторами микроскопически, электронно-микроскопически с привлечением резервов люминесцентной микроскопии доказано наличие характерных структурных признаков ишемического инсульта (глио-соединительнотканного рубца, глиальных кист), которые возникли вследствие введения искусственных эмболов на функционирующем кровотоке. Приведена морфологическая оценка полученных в эксперименте изменений. Итоги исследований обобщены панорамным иллюстративным материалом.

**Ключевые слова:** экспериментальный эмболический ишемический инсульт, морфологические изменения, светлооптическое, трансмиссивное электронно-микроскопическое исследование.

**Torianik I.I., Kolesnik V.V.**

#### MORPHOLOGICAL DESIGN OF EXPERIMENTAL ISCHAEMIC STROKE

**Summary.** The article is devoted to the study of morphological peculiarities in the development of experimental embolic ischaemic stroke in Wistar rats. Microscopically, ultramicroscopically and with engagement of luminescence microscopy reserves the authors prove the presence of typical structural signs of ischaemic stroke (glial-connective tissue scarring, glial cysts), which result from injections of artificial emboli into the functioning blood flow. The changes, got during the experiment, are morphometrically estimated. The outcomes of researches are generalized with panoramic illustrations.

**Key words:** experimental embolic ischaemic stroke; morphological changes; light optical, transmission electron microscopy study.

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2014 р.

Торяник Інна Іванівна - к. мед. н., провідний наук. співробітник ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім.І.І.Мечникова НАМН України"; +38 057 738-11-68; kamysh\_in@ukr.net

Колесник Володимир Володимирович - аспірант ДУ "Інститут нейрохірургії ім. Ромоданова АМН України"; +38 057 343-12-16; Kolesnik.neuros@mail.ru

© Петрик І.О., Ходаківський О.А.

УДК: 611.12:616.12-008:547.756

**Петрик І.О.<sup>1</sup>, Ходаківський О.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Вінницький обласний наркологічний диспансер "Соціотерапія" (вул. Пархоменка 13, м.Вінниця, 21034, Україна); <sup>2</sup>Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ОЦІНКА ЗАХИСНОЇ ДІЇ НА МІОКАРД НОВИХ ПОХІДНИХ 3,2'-СПІРО-ПІРРОЛО-2-ОКСІНДОЛУ В УМОВАХ ГОСТРОЇ КАРДІАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

**Резюме.** У дослідгах на щурах встановлено, що похідним похідним 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполукам з лабораторними шифрами R-86 та R-108 притаманна кардіопротекторна дія, що проявилась на двох моделях гострої кардіальної ішемії

- адреналіновій кардіоміопатії та діатермокоагуляційного некрозу міокарда. Найбільший захисний вплив на ішемізований міокард в умовах цих патологій мала сполука R-86 в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково, яка за спроможністю знижувати летальність тварин як у критичний період експерименту, так і у продовж усього терміну спостереження співставлялась з референс-препаратами кордароном (10 мг/кг), мексидолом та тіотріазолоном (100 мг/кг) при їх внутрішньоочеревинному введенні. Отримані дані вказують на перспективність подальшого поглибленого вивчення кардіопротекторних властивостей у похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86, зокрема встановлення можливих клітинних механізмів її захисної дії на ішемізований міокард.

**Ключові слова:** похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, гостра кардіальна ішемія, кардіопротекторна дія.

## Вступ

Незважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), пошук обґрунтованих шляхів впливу на перебіг коронарної ішемії залишається актуальною задачею сучасної фармакології [Михин, Савельєва, 2009; Целуйко, 2009]. Визнано, що основними патогенетичними ланками впливу на розвиток ІХС є застосування препаратів, що покращують кровопостачання міокарду або зменшують його потребу в кисні [Мойбенко и др., 2008]. На сьогоднішній день відомий широкий арсенал сучасних лікарських засобів, які володіють цією дією (вазодилататори,  $\beta$ -адреноблокатори, антигіпоксанти). Однак, вони не завжди задовольняють потребам клініцистів через недостатню ефективність, наявність побічних ефектів. Крім того, переважна більшість з них закордонного виробництва, що обумовлює їх значну собівартість [Михин, Савельєва, 2009; Ходаківський, 2011]. Саме тому пошук нових речовин із кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового вітчизняного лікарського засобу є актуальною задачею фармакології [Ходаківський, 2010; 2013].

Для забезпечення кардіопротекції в умовах ІМ широко використовують лікарські засоби, в яких однією із складових механізму захисної дії на ішемізовані клітини є антигіпоксична активність. Відомо, що гіпоксичний процес обов'язково супроводжує будь-який прояв ішемічного ураження тканин. ІХС не є винятком. Гіпоксія є одним із провідних механізмів ушкодження серця у хворих з інфарктом міокарда (ІМ), що призводить до незворотних змін у кардіоміоцитах [Мойбенко и др., 2008]. Оскільки серцевий м'яз відрізняється високим рівнем споживання кисню і великою чутливістю до його дефіциту, навіть в умовах достатнього насичення крові киснем і за нормальних показників центральної та вінцевої гемодинаміки, в осередку ішемічного вогнища клітини страждають від гіпоксичного енергодефіциту.

У цьому аспекті нашу увагу привернули синтезовані канд. фармакол. наук, старшим науковим співробітником ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.-Данилевського НАН України" Р.Г.Редькіним похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, котрі за структурою молекули є біозостерними рослинним алкалоїдам 3,3'-спіро-піролідін-2-оксіндольного ряду та мають високий потенціал фармакологічної активності [Цубанова та ін., 2010]. Крім того, раніше серед похідних спіро-пірано-2-оксіндолу нами вже було описано сполуки з вираже-

ними антигіпоксичними та церебропротекторними властивостями [Багаурі, Редькін, Ходаківський, 2013].

**Мета дослідження:** оцінити ефективність нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в умовах змодельованої міокардіальної ішемії на предмет з'ясування наявності у них кардіопротекторного ефекту.

## Матеріали та методи

Дослідження кардіопротекторної дії 10 оригінальних похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу проводили на моделях адреналінової кардіопатії (АК) та діатермокоагуляційного некрозу міокарда (ДКНМ) [Ходаківський, 2010]. АК моделювали в/о введенням щурам 0,18% розчину адреналіна гідротартрату у дозі 0,05 мл/кг (ампули 0,18% 1 мл, виробник ТОВ, Дарниця, Україна). Відомо, що коли надмірна активація симпатико-адреналової системи (наприклад, при психоемоційному стресі) супроводжується одномоментним масивним викидом адреналіну, це може призвести до гострої дисфункції лівого шлуночка, котра за клінічними проявами нагадує ІМ. Тому дана модель є експериментальним аналогом гострого коронарного синдрому, який спровоковано значним потраплянням у судинне русло катехоламінів.

ДКНМ здійснювали шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки лівої коронарної артерії [Ходаківський, 2010]. Для цього наркотизованих депільованих тварин фіксували на спині, спеціальним електродом у четвертому міжреб'ї на відстані 2 мм від лівого краю грудни пунктували перикард. Електрод занурювали на необхідну глибину, розташовували латерально для поперекового положення відносно маргінальної гілки лівої коронарної артерії. Пасивний пластинчатий електрод розміщували на правій половині грудної клітини. За допомогою апарату для високочастотної хірургії EH-57M використовували діатермокоагуляцію поверхневого шару міокарда та маргінальної гілки лівої вінцевої артерії. До та після маніпуляції з метою контролю наявності ІМ реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у II стандартному відведення одноканальним електрокардіографом.

Попередній скринінг досліджуваних речовин проводили на моделі АК. Фармакопрофілактичне введення досліджуваних похідних проводили кожні 24 год три доби поспіль до моделювання патології (ДКНМ). Дію речовин, які виявились найбільш активними за результатами попереднього тестування, вивчали на моделі ДКНМ. Дію сполуки-лідера оцінювали в дозах 5; 10 та

15 мг/кг в/ш.

У якості препаратів порівняння було обрано тіотриазолін 100 мг/кг (ампули 2,5%, виробник ТОВ Галичфарм, Україна), мексидол 100 мг/кг (ампули 5% 2 мл, виробник ТОВ МЦ "Еллара", Росія) та кордарон 10 мг/кг (ампули 3% 5 мл, виробник KRKA, Словенія), котрі вводили внутрішньоочеревинно (в/о) за описаною вище схемою [Ходаківський, 2013]. Ефективність при скринінгових дослідженнях оцінювали за динамікою летальності щурів.

Усі травматичні маніпуляції на щурах (гоління, діатермокоагуляція, реєстрація ЕКГ) проводили в умовах пропофологического наркозу (60 мг/кг в/о).

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Для обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність летальності), використовували кутове перетворення Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$  та  $p < 0,001$ .

### Результати. Обговорення

Проведене дослідження показало, що після моделювання АК більше половини (60%) контрольних тварин загинуло через 50 хв. після введення розчину адреналіну гідрохлориду, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану (табл. 1).

Профілактичне курсове введення сполук R-86, R-108 так само, як і мексидолу, кордарону та тіотриазоліну сприяло зменшенню показника летальності щурів з АК у критичному періоді експерименту, що є маркером кардіопротекторних властивостей в умовах даної патології. На тлі їх превентивного введення показник летальності в критичному періоді дослідження зменшився у 3 рази ( $p < 0,05$ ). Отже, обидва похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (R-86 та R-108) у дозі 10 мг/кг в/ш за величиною кардіопротекторного ефекту при АК зіставляється з кордароном (10 мг/кг в/о) мексидолом (100 мг/кг в/о) та тіотриазоліном (100 мг/кг в/о). У подальшому застосування сполуки R-86 створювало захисний вплив на міокард, який за своєю величиною співставлявся з кардіопротекторним ефектом референт-препаратів. Деяко менший порівняно зі сполукою R-86 кардіопротекторний ефект проявився при превентивному введенні R-106 (10 мг/кг в/ш). Так, достовірне зменшення летальності тварин з АК (відносно контрольної групи), на відміну від застосування R-86 та препаратів порівняння, мало місце не впродовж усього терміну спостереження, а лише на 90 та 120 хв. спостереження.

Попереднє курсове введення щурам решти досліджуваних похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в дозі 10 мг/кг не виявило переваг порівняно зі сполуками R-86 та R-108, особливо, з урахуванням остаточної летальності на 120 хв.

Для того, щоб стверджувати про наявність у тієї чи іншої сполуки кардіопротекторної активності, необхідно довести її хоча б на двох різних за механізмом роз-

**Таблиця 1.** Вплив похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, кордарону, мексидолу та тіотриазоліну при профілактичному внутрішньоочеревинному введенні на летальність щурів із адреналіновою кардіопатією ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Умови досліджу	Доза	Динаміка летальності щурів у % через						
		10 хв.	20 хв.	30 хв.	50 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
0,9% розчин NaCl+ АГ (контрольна патологія)	2 мл/кг 0,05мл/кг	20	30	50	60	70	90	100
Кордарон + АГ	10 мг/кг 0,05мл/кг	0*	0*	0*	20*	30*	30*	40*
Мексидол+ АГ	100 мг/кг 0,05мл/кг	10	20	10*	20*	40	50*	60*
Тіотриазолін+ АГ	100 мг/кг 0,05мл/кг	10	10	20	20*	40	50*	50*
R-24+АГ	10 мг/кг в/ш	20	20	60	60	70	90	90
R-35+АГ	10 мг/кг в/ш	30	30	40	50	60	90	100
R-108+АГ	10 мг/кг в/ш	10	30	30	20*	40	50*	70*
R-87+АГ	10 мг/кг в/ш	20	20	40	60	70	80	90
R-86+АГ	10 мг/кг в/ш	0*	10	10*	20*	30*	50*	70*
КТ-4064+АГ	10 мг/кг в/ш	20	20	40	70	80	90	100
R-76+АГ	10 мг/кг в/ш	30	30	40	50	70	100	100
R-38+АГ	10 мг/кг в/ш	30	40	60	70	80	100	100
R-34+АГ	10 мг/кг в/ш	30	30	50	70	80	90	100
R-27+АГ	10 мг/кг в/ш	20	30	50	60	70	90	100

**Примітки:** АГ - адреналіну гідротартрат; в/ш - внутрішньо-ошлунково; \* -  $p < 0,05$  відносно показника контрольної патології; # -  $p < 0,01$  відносно показника контрольної патології.



**Рис. 1.** ЕКГ щурів до діатермокоагуляційного некрозу міокарда (А) та одразу після моделювання патології (Б).

витку моделях кардіальної ішемії. Ця теза знайшла своє підтвердження при встановленні кардіопротекторної дії у двох сполук (R-86 та R-108), які виявились достатню ефективними на попередній моделі.

Модель діатермокоагуляційного некрозу серцевого м'яза в усіх групах супроводжувалась значним підйомом сегменту ST, іноді у вигляді монофазної кривої, який у тварин контрольної патології зберігався протягом усіх 4 днів спостереження (рис. 1).

Показник летальності тварин після ДКНМ є однією з наочних ознак ефективності дії досліджуваних сполук в умовах даної патології. Так, у групі контрольної патології відмічалось прогресуюче збільшення показника летальності: більше половини тварин з некрозом сер-

**Таблиця 2.** Вплив похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (R-86 та R-108), кордарону, мексидолу та тіотриазоліну за профілактичного внутрішньоочеревинного введення на летальність щурів із діатермокоагуляційним некрозом міокарда ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Умови досліджу	Доза	Динаміка летальності щурів у% через						
		1 год.	4 год.	8 год.	12 год.	24 год.	48 год.	72 год.
0,9% NaCl+ ДКНМ (контрольна патологія)	2 мл/кг в/о	30	60	60	70	80	90	100
Кордарон+ ДКНМ	10 мг/кг в/о	10	20*	20*	30*	40*	40*	40*
Мексидол+ ДКНМ	100 мг/кг в/о	20	20*	30*	30*	50	50*	50*
Тіотриазолін + ДКНМ	100 мг/кг в/о	10	30	30*	30*	50	50*	50*
R-86 + ДКНМ	5 мг/кг в/ш	10	30	40	50	50	70	70*
R-86 + ДКНМ	10 мг/кг в/ш	10	10*	20*	30*	40*	50*	50*
R-86 + ДКНМ	15 мг/кг в/ш	20	30	40	50	50	60	60*
R-108+ ДКНМ	5 мг/кг в/ш	10	30	40	50	60	70	80*
R-108+ ДКНМ	10 мг/кг в/ш	10	20*	30*	40	50	60	90
R-108+ ДКНМ	15 мг/кг в/ш	20	40	40	50	50	60	90

**Примітки:** ДКНМ - термокоагуляційний некроз міокарду; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; \* -  $p < 0,05$  відносно показника контрольної патології.

цевого м'язу загинуло протягом перших 4 год, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Через 72 год після відтворення моделі загинули усі тварини групи контрольної патології (табл. 2).

Превентивне курсове введення шурам похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (R-86 та R-108) у діапазоні доз 5-15 мг/кг в/ш, як і кордарону (10 мг/кг), мексидолу (100 мг/кг) та тіотриазоліну (100 мг/кг), сприяло зменшенню летальності щурів як у критичному періоді експерименту, так і протягом усього терміну спостереження. Слід зауважити, що кардіопротекторна дія сполук R-86 та R-108 у різному дозовому режимі була неоднозначною. Так найбільш ефективною дозою для обох похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу виявилась доза 10 мг/кг в/ш. У критичний період експерименту на тлі превентивного введення сполук R-86 та R-108 показник летальності вірогідно зменшився відносно

групи контрольної патології у 6 та 2 рази відповідно. Поряд із цим, експериментальна терапія тварин кордароном (10 мг/кг в/о) та мексидолом (100 мг/кг в/о) зменшила смертність щурів з ДКНМ у 3, а тіотриазоліном (100 мг/кг в/о) у 3 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Тобто, за здатністю зменшувати показник летальності у критичному періоді ДКНМ сполуки R-86 та R-108 в умовно ефективній дозі (10 мг/кг в/ш) співставлялась із кордароном (10 мг/кг в/о), перевершуючи у 1,5 рази мексидол (100 мг/кг в/о) та тіотриазолін (100 мг/кг в/о). Слід зауважити, що на відміну від застосування сполуки R-86 превентивне введення R-108 забезпечувало вірогідне зниження летальності тварин з ДКНМ тільки у критичний період та на 8 год. За своєю ефективністю у кінці спостереження (72 год) сполука R-86, на відміну від R-108 співставлялась з усіма референс-препаратами.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що двом похідним 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполукам R-86 та R-108 притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась на двох моделях гострої кардіальної ішемії. Найбільший захисний вплив на ішемізований міокард мала сполука R-86 в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг в/ш, яка за спроможністю знижувати летальність тварин як у критичний період експерименту, так і у продовж усього терміну спостереження співставлялась з референс-препаратами.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Похідним 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполукам R-86 та R-108 притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась зниженням летальності тварин у критичний період АК та ДКНМ та подовженням тривалості їх життя в заданих умовах.

2. Сполукою-лідером є R-86, превентивне застосування якої в умовно-ефективній дозі (10 мг/кг в/ш), за своєю ефективністю співставляється з референт-препаратами кордароном, мексидолом та тіотриазоліном.

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполука R-86 є перспективною біологічно-активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення її кардіопротекторних властивостей, зокрема встановлення можливих клітинних механізмів її захисної дії на ішемізований міокард.

## Список літератури

Багаурі О.В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу / О.В.Багаурі, Р.Г.Редькін, О.А.Ходаківський // Вісник фармації.- 2013.- №2 (74).- С.63-65.

Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П.Михин, В.В.Савельева // Ліки України.- 2009.- №7.- С.87-93.

Мойбенко А.А. Проблемы патогенеза и

эндопротекции при острой ишемии и инфаркте миокарда / А.А.Мойбенко, В.Е.Косенко, А.Н.Пархоменко // Вісник фармації та фармації.- 2008.- №9.- С.56-61.

Пат. № 49789 Україна, МПК (25.11.09) А61К 31/33, 31/403, 31/4353, 31/38 Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-С]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] як церебропротекторного засобу / Н.А.-Цубанова, С.Ю.Штриголь, Р.Г.Редькін.- опубл. 11.05.10, Бюл.

№9.

Ходаківський О.А. Експериментальне дослідження впливу адемола (сполуки ЮК-1) на коронарну та системну гемодинаміку в умовах наркозу / О.А.Ходаківський // Biomedical and biosocial anthropology.- 2011.- №16.- С.7-9.

Ходаківський О.А. Оцінка захисної дії на міокард нових похідних адамантану в умовах експериментального кардіогенного шоку / О.А.Ходаківський // Вісник морфо-

логії.- 2010.- Т.16, №3.- С.564-568.  
Ходаківський О.А. Перспективи використання нового похідного адамантану як кардіопротектора при ішемії

серця : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №3-2013 /О.А.Ходаківський.- К., 2013.- 4с.

Целуйко В.И. Диагностика и лечение осложненного инфаркта миокарда /В.И.-Целуйко //Ліки України.- 2009.- №4.- С.33-39.

**Петрик І.А., Ходаковський А.А.**

### ОЦЕНКА ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ НА МИОКАРД НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,2'-СПИРО-ПИРРОЛО-2-ОКСИНДОЛА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

**Резюме.** В опытах на крысах установлено, что производным 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола соединениям с лабораторными шифрами R-86 и R-108 присуще кардиопротекторное действие, которое проявилось на 2 моделях острой кардиальной ишемии - адреналиновой кардиомиопатии и диатермокоагуляционного некроза миокарда. Наиболее сильные кардиопротекторные эффекты в условиях данных патологий продемонстрировало соединение R-86 в условно эффективной дозе 10 мг/кг внутривенно, которое по способности снижает летальность животных как в критический период эксперимента, так и в течение всего наблюдения сопоставлялось с референт-препаратами кордароном (10 мг/кг), мексидолом и тиотриазолином (100 мг/кг) при их внутривенном введении. Исследуемое производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола является перспективным биологически активным соединением для дальнейшего углубленного изучения его кардиопротекторных свойств.

**Ключевые слова:** производные 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола, острая кардиальная ишемия, кардиопротекторное действие.

**Petryk I.O, Khodakivskiy O.A.**

### EVALUATION OF PROTECTIVE EFFECT ON MYOCARDIUM OF NEW DERIVATIVES OF 3,2'-SPIRO-PYRRHOL-2-OXINDOLE IN THE COURSE OF ACUTE CARDIAL ISHEMIA

**Summary.** During experiments on rats it has been found that Derivatives of 3,2'- Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole compounds with a laboratory code R-86 and R-108 have cardioprotective action that manifested itself on two models of acute cardiac ischemia - adrenal cardiomyopathy and diathermocoagulation necrosis of myocardium. Compound R-86 has had the most protective effect on ischemic myocardium in conditions of these pathologies in the conditionally effective dose of 10 mg/kg of intragastric administration that has been compared as for the ability to reduce the mortality of animals during the critical moment of experiment as well as during the whole observation time with Reference-drugs Cordarone (10 mg/kg), Mexidolum and Thiotriazolin (100 mg/kg) during their intra-abdominal administration. Obtained data shows that there is a perspective for the further in-depth study of Derivative 3,2'- Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole Compound R-86 cardioprotective characteristics, particularly the identification of potential cellular mechanisms for its protective effect on ischemic myocardium.

**Key words:** Derivatives of 3,2'- Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole, acute cardiac ischemia, cardioprotective effect.

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Петрик Ирина Олексіївна - лікар-нарколог Вінницького обласного наркологічного диспансеру "Соціотерапія"; +38 098 791-05-33

Ходаківський Олексій Анатолійович - к. мед. н., доцент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 098 791-05-33

© Шапринський В.О., Король А.П., Дзьоба А.І.

УДК: 001.895:[617.542+617.55]:616-089.168.

**Шапринський В.О., Король А.П., Дзьоба А.І.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра хірургії №1 (вул. Пирогова, 46, м.Вінниця, 21000, Україна)

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕЗОФАГОКАРДІАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ПІД ВПЛИВОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ

**Резюме.** Езофагокардіальна ділянка є місцем виникнення повздожніх розривів та кровотечі слизової оболонки та глибше розташованих шарів стінки органу при розвитку синдрому Меллорі-Вайсса. Метою нашого дослідження було вивчення гістологічних змін езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії в експерименті на щурах. Встановлено, що у відповідь на підвищення портального венозного тиску в ділянці стравохідно-шлункового переходу відбувається виражене новоутворення судин. Новоутворені вени не мають повноцінної судинної стінки. Така вена значно потоншена, атрофована та схильна до розриву. В дистальній частині стравоходу відмічали поверхневі ерозії, на деяких ділянках - глибокі. В кардіальному відділі шлунку встановлена атрофія поверхневого епітелію, дистрофія епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірного і вираженого хронічного гастриту.

**Ключові слова:** синдром Меллорі-Вайсса, портальна гіпертензія, гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки.

### Вступ

Езофагокардіальна ділянка є місцем виникнення повздожніх розривів та кровотечі слизової оболонки та глибше розташованих шарів стінки органу при роз-

витку синдрому Меллорі - Вайсса (СМВ). Світовою спільнотою прийнята теорія виникнення розривів внаслідок підвищення внутрішньошлункового тиску. Але



підвищення внутрішньошлункового тиску в переважній більшості випадків не призводить до виникнення розривів у хворих з гострим панкреатитом, тонкокишковою непрохідністю, кишковою інфекцією, у вагітних з ранім токсикозом та ін. Саме ці факти приводять до думки про існування додаткового, морфологічного, субстрату для виникнення стравохідно-шлункового розривно-геморагічного синдрому, що на теперішній час не викликає сумнівів у світової наукової медичної спільноти. Багато дослідників вказують на дистрофічні та атрофічні зміни слизової оболонки стравоходу та шлунку у хворих СМВ. Деякі автори відзначають розвиток атрофічного гастриту, як передумови розвитку СМВ, інші вважають причиною дистрофічних змін гастроєзофагальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), грижу стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Останнім часом все більшу увагу приділяють наявності субклінічної портальної гіпертензії у цих хворих. Так, згідно даних різних досліджень у хворих СМВ наявна транзитрна, або стійка портальна гематомікроциркуляторного русла зони езофагокардіального переходу у вигляді підслизового варикозу. Це зумовлює венотний застій, порушення трофіки та розвиток портальної гастропатії, що і призводить до слабкості слизової оболонки [Ананко, 2000; Андреева, 2009; Матвійчук та ін., 2010]. Однак існують лише поодинокі дослідження зв'язку портальної гіпертензії та СМВ, що і спонукає до подальшого, більш глибокого вивчення.

Метою нашого дослідження є вивчення гістологічних змін езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії в експерименті на щурах.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проводили в умовах науково-експериментальної клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова згідно наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012р. "Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах". Дослідження виконано на 27 щурах масою 160-250г, котрих утримували на стандартному раціоні віварію. Моделювання хронічної портальної гіпертензії здійснювали шляхом поєднання внутрішньопечінкового та допечінкового блоку системи ворітної вени. Внутрішньопечінковий блок системи ворітної вени здійснювали шляхом інтоксикації тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>). Для цього щурам протягом 2 місяців двічі на тиждень підшкірно вводили CCl<sub>4</sub> із розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла; допечінковий блок системи ворітної вени здійснювали шляхом неповної перев'язки основного стовбура ворітної вени шляхом лапаротомії під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом. Перед входженням в печінку ворітна вена звужувалась на 50% капроною лігатурою.

З експерименту тварини виводили шляхом переодування наркозу через 4, 6 та 8 тижнів. У тварин, котрих виводили з експерименту, брали матеріал печінки,

стравоходу, стравохідно-шлункового переходу та шлунку для подальшого гістологічного дослідження. Препарати фіксували у 10% водному розчині нейтрального формаліну, об'єм якого у 10-20 разів перевищував об'єм вміщеного матеріалу. Вирізку останнього проводили після фіксації. У кожному випадку отримували 4-6 шматочків завтовшки 2-3 мм та площею до 1 см<sup>2</sup>. Проводили заливку шматочків у целоїдин. Фіксовані в рідині Карнуа і 80° спирті шматочки заливали в парафін.

Гістологічні дослідження препаратів проводили стандартним способом. Мікротомні зрізи завтовшки 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном. Потім їх вивчали під мікроскопом "OLYMPUS", описували та фотодокументували за допомогою цифрової фотокамери TUCSEN CAMERA, SCIENLAB T500.

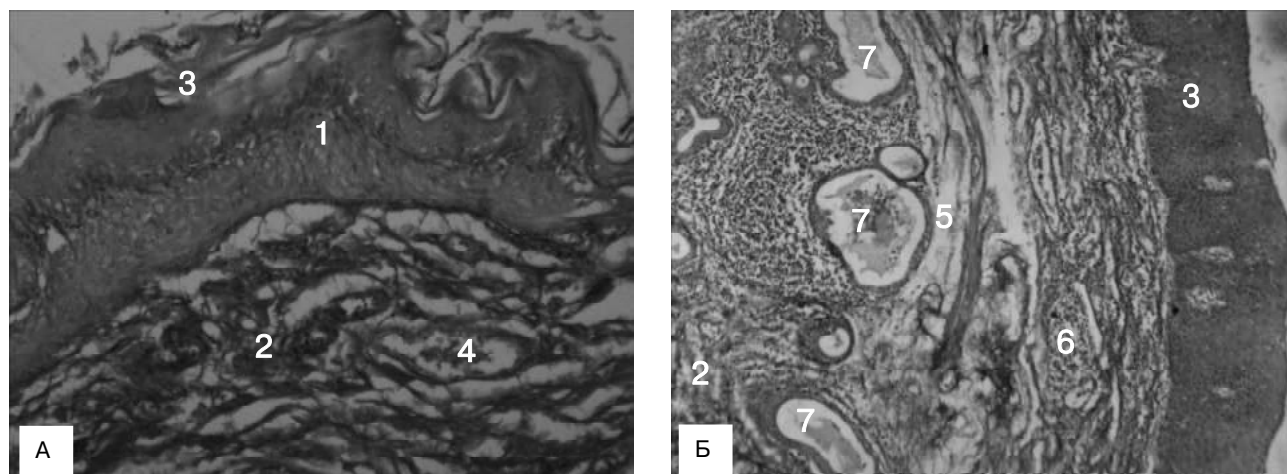
### Результати. Обговорення

Патологічні зміни печінки, стравоходу та шлунку були помітними вже на 4 тижні експерименту. На пізніших термінах дослідження зміни були яскравіше вираженими.

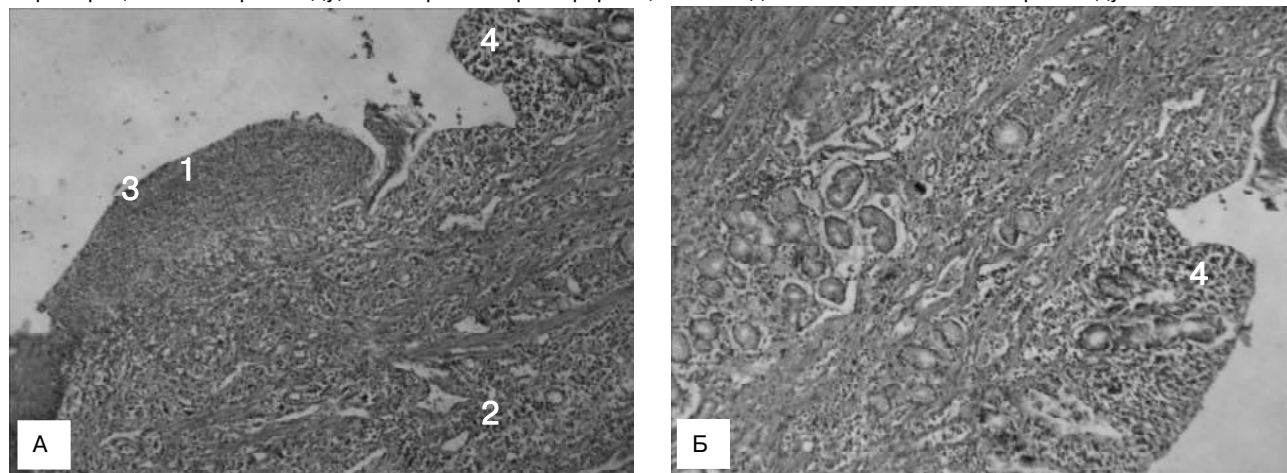
У печінці щурів зі змодельованою портальною гіпертензією через 8 тижнів мали місце деструктивні та дистрофічні зміни в гепатоцитах: гідропічна дистрофія гепатоцитів, осередки некрозу. В стінках кровонесних судин реєстрували деструкцію ендотеліоцитів, що призводило до порушення цілісності гематотканиних бар'єрів. Застосування змішаного блоку портального кровопостачання мікроциркуляторного русла призводить до порушення ендотеліоцитів у судинах МЦР печінки, до збільшення чисельності зірчастих макрофагоцитів в синусоїдальних і в перисинусоїдальних просторах, до склерозу стінок міжчасточкових артерій і вен, а також міжчасточкових жовчних протоків, до некрозу гепатоцитів і гістіолімфоцитарної інфільтрації, проліферації фіброblastів і фіброзу інтерстицію, який найбільше виражений навколо центральних вен та в перисинусоїдальних просторах, до утворення портоцентральних трабекул та псевдочасточок.

Портальні тракти були склерозовані, розширені, міжчасточкові вени повнокровними, стінки артерій потовщеними. В міжчасточкових перегорodkaх навколо триад розташовані гістіо-лімфоцитарні інфільтрати.

У стравоході щурів зі змодельованою портальною гіпертензією через 8 тижнів спостерігались виражені, характерні для портальної гіпертензії, патогістологічні зміни всіх оболонок стінок органів. Багатощаровий плоский епітелій потоншений та атрофований. Ці ділянки відповідають вогнищам варикозного розширення вен власної пластинки слизової оболонки стравоходу. Між ділянками атрофії багатощаровий плоский епітелій нерівномірно потовщений за рахунок проліферації клітин зернистого, остистого та, в меншій мірі, базального шарів, помірно вираженого папіломатозу. Кровоносні капіляри сосочкових зон повнокровні, відмічається



**Рис. 1.** Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. Об'єктив x10, Окуляр x 10. А. Б. Забарвлення за Ван Гізон. 1 - склероз інтерстицію слизової болонки; 2 - склероз інтерстицію підслизової основи; 3 - багатшаровий плоский зроговілий епітелій стравоходу; 4 - повнокровні венули в підслизовій основі стравоходу; 5 - періваскулярний набряк інтерстицію в підслизовій основі стравоходу; 6 - лейкоцитарна інфільтрація стінки стравоходу; 7 - кавернозна трансформація вен в підслизовій основі стінки стравоходу.

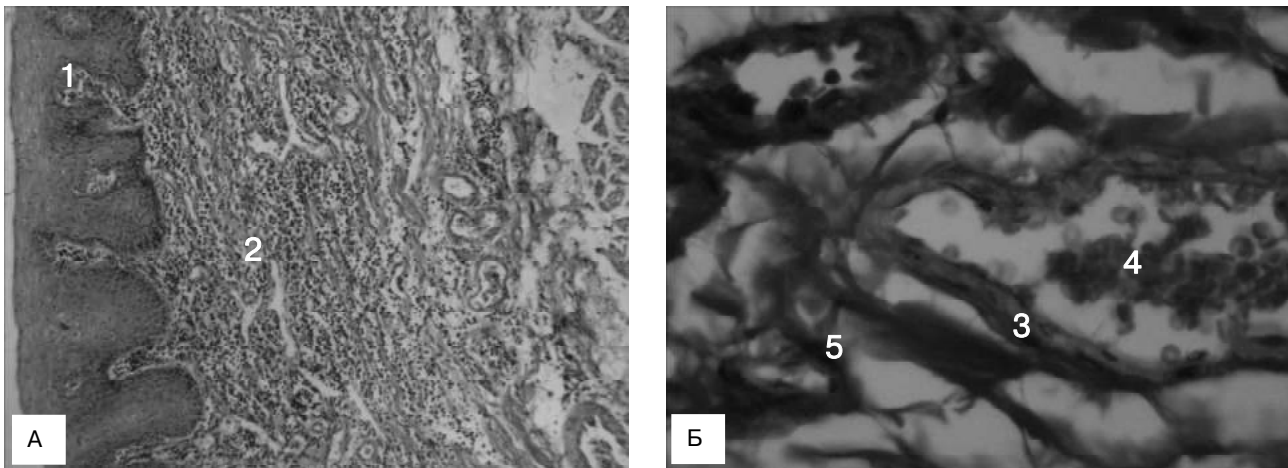


**Рис. 2.** Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу та кардіального відділу шлунку щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. Об'єктив x10, Окуляр x10. А. Б. Гематоксилін-еозин. 1 - лейкоцитарна інфільтрація слизової болонки стравоходу; 2 - лейкоцитарна інфільтрація підслизової основи; 3 - ерозія багатшарового плоского зроговілого епітелію стравоходу; 4 - вогнищевий некроз та лейкоцитарна інфільтрація слизової болонки шлунку.

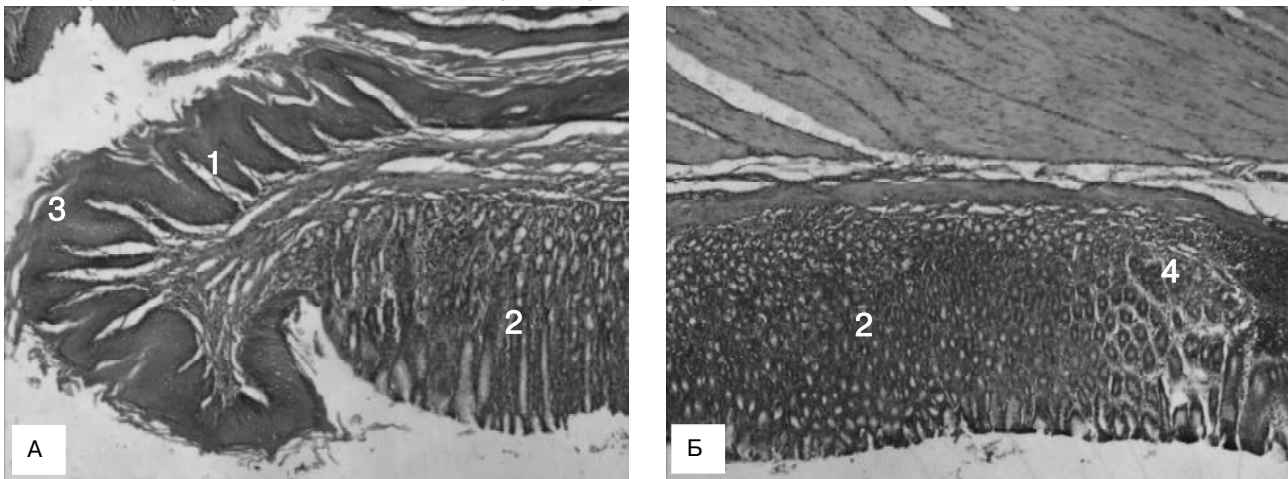
проліферація адвентиціальних клітин. Ознаки езофагіта доповнювали вогнищево-розповсюджений розпад клітин поверхневих шарів епітелію (поверхневі ерозії), а на деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епітелію з оголенням власної пластинки слизової оболонки стравоходу (глибокі ерозії). Одночасно з цим власна пластинка слизової оболонки представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. По всій площині зрізів визначали велику кількість розширених вен та венул. Поряд із цим спостерігали потоншення і навіть повне зникнення еластичних волокон в окремих ділянках венозної стінки. За ходом розширених вен відмічали розширені лімфатичні капіляри, спостерігали велику кількість лімфатичних вузликів та смугастоподібних нагромаджень лімфоцитів.

М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки був фрагментований та склерозований, місцями не виявлявся. При цьому в препаратах грудного відділу стравоходу і кардіального відділу шлунку великі вени віалізувались у підслизовій оболонці, в той час як власній пластинці слизової оболонки цих відділів розмір вен та їх кількість значно менша.

В абдомінальному відділі стравоходу картина інша - крупні вени у великій кількості знаходились у власній пластинці слизової оболонки за рахунок чисельних проникнень вен підслизової основи через м'язову пластинку слизової оболонки, при цьому спостерігали більш виражені зміни їх стінок. М'язова та серозна оболонка на всіх рівнях з явними ознаками набряку сполучнотканинних прошарків, ектазією та повнокров'ям судин кровоносного мікроциркуляторного русла.



**Рис. 3.** Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. А. Об'єктив x10, Окуляр x10. Гематоксилін-еозин. Б. Об'єктив x40, Окуляр x10. Забарвлення за Ван Гізон. 1 - лейкоцитарна інфільтрація слизової болонки стравоходу; 2 - лейкоцитарна інфільтрація підслизової основи; 3 - витончені та склерозовані стінки вен; 4 - повнокровні венули в підслизовій основі стравоходу; 5 - склероз та периваскулярний набряк інтерстицію в підслизовій основі стравоходу.

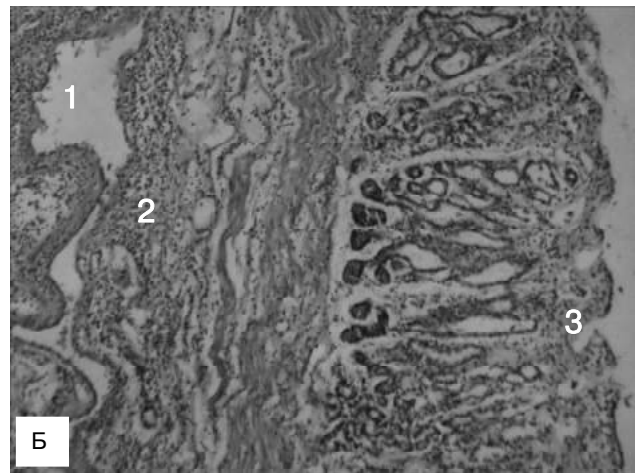
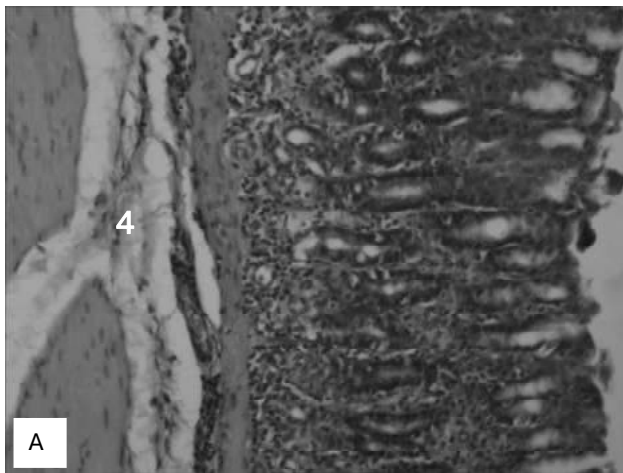


**Рис. 4.** Просторова організація морфологічних структур стінки кардіального відділу шлунка у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. Об'єктив x40, Окуляр x10. А. Б. Гематоксилін-еозин. 1 - слизова оболонка стравоходу; 2 - слизова оболонка шлунка; 3 - багатошаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - вогнища некрозу та лейкоцитарної інфільтрації в слизовій оболонці кардіального відділу шлунка.

Відмічали дистрофію міофібрил, контрактурні скорочення м'язових волокон, нагрубання та редукцію ядер міоцитів (рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Зміни в кардіальному відділі шлунка через 8 тижнів після застосування змішаного блоку були представлені наступним чином. При макроскопічному дослідженні встановлено змінену анатомічну будову органа. Рельєф слизової оболонки відрізнявся від такого у інтактних щурів: складки та ямки були згладжені, наявні ерозії та виразки епітелію. Гістологічно в кардіальному відділі шлунка відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірного і вираженого хронічного гастриту, які проявлялись лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи стінки шлунка, а також периваскулярним на-

бряком інтерстицію в слизовій та в підслизовій оболонці. Власна пластинка слизової оболонки кардіального відділу стінки шлунка представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. Виявлено, що товщина слизової оболонки кардіального відділу стінки шлунка менша, ніж у стравоході. В підслизовій основі кардіального відділу стінки шлунка виявлений набряк, потоншення, фрагментування та вогнищева елімінація волокнистих структур. Виявляється велика кількість нерівномірно розширених капілярів, венул та вен всіх калібрів з агрегацією еритроцитів в їх просвітах. По всій площині зрізів визначалась велика кількість розширених вен та венул. Поряд із цим спостерігали потоншення і навіть повне зникнення еластичних волокон в окремих ділянках венозної стінки. В деяких випадках, в препаратах кардіального відділу



**Рис. 5.** Просторова організація морфологічних структур стінки кардіального відділу шлунку у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. Об'єктив  $\times 10$ , Окуляр  $\times 10$ . А. Б. Гематоксилін-еозин. 1 - кавернозна трансформація вен в підслизовій основі шлунку; 2 - лейкоцитарна інфільтрація стінки шлунку; 3 - згладжені ямки в слизовій оболонці шлунку; 4 - набряк інтерстицію в підслизовій основі шлунку.

стінки шлунку, просвіти вен розширені стінки їх значно витончені розволокнені, з редукцією клітинного компоненту та склерозом. Вирости інтими, в таких венах формують перемички з утворенням кавернозно-подібних структур (рис. 2; рис. 4; рис. 5).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У результаті проведеного гістологічного дослідження встановлено, що у відповідь на підвищення портального венозного тиску в ділянці стравохідно-шлункового переходу відбувається виражене новоутворення судин - "палісадної структури". Велика кількість венозних судин, порівняно з грудним відділом стравоходу та кардіальним відділом шлунку, обумовлено саме з їх новоутворенням в умовах портальної гіпертензії. Такі новоутворені вени не мали повноцінної судинної стінки, котра була значно потоншена, атрофована та більш схильна до розриву.

2. У дистальній частині стравоходу ознаки езофагіта доповнювали вогнищево-розповсюджений розпад клітин поверхневих шарів епітелію (поверхневі ерозії), а на деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епі-

телію з оголенням власної пластинки слизової оболонки стравоходу (глибокі ерозії).

3. В кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірному і вираженого хронічного гастриту.

4. Виявлені дегенеративні зміни стінок вен та кавернозна трансформація їх просвітів обумовлюють ерозійно-виразкові ураження багатoshарового плоско-епітелію, під котрим вони безпосередньо розташовані, є головними патоморфологічними факторами виникнення розривів та кровотеч з даної ділянки.

Отже, виявлені гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії в експерименті на щурах вказують на слабкість структур стінки даної ділянки. При інтерпретації отриманих даних, можна стверджувати, що це слугує морфологічною передумовою виникнення синдрому Меллорі-Вайсса. Отримані дані, при підтвердженні додатковими клінічними дослідженнями, у перспективі дають можливість у подальшому розробити адекватну лікувальну тактику для хворих на СМВ.

### Список літератури

Ананко О.А. Особливості клініки, діагностики та лікування шлунково-кишкових кровотеч при синдромі Меллорі-Вейсса: автореф. дис. ... к. мед. н. /О.А.Ананко; НМУ ім.О.О. Богомольця.- Київ, 2000.- 18с.

Андреева И.В. К вопросу о механизмах развития пищеводно-желудочных кровотечений /И.В.Андреева //Харківська хірургічна школа.- 2009.- №2.2(34).- С.123-125.  
Матвійчук Б.О. Оцінка патоморфологі-

чних змін печінки та слизової оболонки стравохідно-шлункового переходу при синдромі Меллорі-Вейсса /Б.О.Матвійчук, Ю.Й.Голик, Ю.В.Бісярін //Львівський мед. часопис.- Л., 2010.- С.42-45.

*Шапринский В.О., Король А.П., Дзёба А.И.*

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЗОФАГОКАРДИАЛЬНОГО УЧАСТКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

**Резюме.** Эзофагокардиальный участок - это место возникновения продольных разрывов слизистой оболочки и глубже размещённых слоёв стенки органов при развитии синдрома Мэллори-Вайсса. Целью нашего исследования было изучение гистологических изменений эзофагокардиального участка под влиянием портальной гипертензии в эксперименте на крысах. Установлено, что в ответ на повышение портального венозного давления в области пищеводно-желудочного перехода происходит новообразование сосудов. Новообразованные вены не имеют полноценной сосудистой стенки. Такая вена значительно истончена, атрофирована и склонна к разрыву. В дистальной части пищевода отмечали поверхностные эро-

зии, на некоторых участках - глубокие. В кардиальном отделе желудка установлена атрофия поверхностного эпителия, дистрофия эпителия желез, эрозии и изъязвления эпителия, а также морфологические признаки распространенного умеренного и выраженного хронического гастрита.

**Ключевые слова:** синдром Мэллори-Вайсса, портальная гипертензия, гистологические изменения эзофагокардиального участка.

*Shaprinский V.O., Korol A.P., Dzoba A.I.*

#### HISTOLOGICAL CHANGES OF ESOPHAGO-CARDIAC AREA UNDER THE INFLUENCE OF PORTAL HYPERTENSION IN EXPERIMENTS ON RATS

**Summary.** *Esophago-cardiac area is the place where the longitudinal tearing and bleeding of the mucous membrane and deeper located layers occur with the Mallory-Weiss syndrome. The aim of our research is to study the histological changes of esophago-cardiac area under the influence of portal hypertension in experiments on rats. As a result of histological examination found that in response to the increase of portal venous pressure in the area of esophageal-gastric transition occurs the appearance of the new vessels. Those veins don't have complete vessel wall, which is much thinned, atrophied and more prone to rupture. In the distal part of esophagus the superficial erosion were noted, and in some areas there were deep erosion. In the cardio of the stomach marked atrophy of the surface epithelium, dystrophy of glands epithelium, erosion and ulceration of the epithelium, as well as morphological signs of widespread temperate and pronounced chronic gastritis.*

**Key words:** *Mallory-Weiss syndrome, portal hypertension, histological changes of esophago-cardiac area.*

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2014 р.

*Шапринський Володимир Олександрович* - д. мед. н., професор, завідувач кафедри хірургії №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова; shaprinский@rambler.ru

*Король Анатолій Петрович* - к. мед. н., доцент кафедри гістології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; anatoliy-korol@mail.ru

*Дзьоба Андрій Ігорович* - магістрант кафедри хірургії №1, ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 063 531-35-36; Doctor.dzoba@gmail.com

© Биркун А.А., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И.

УДК: 616.24-002:616-08:615:599.323.4:616-092.4

**Биркун А.А., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И.**

ГУ "Крымский государственный медицинский университет им.С.И.Георгиевского", кафедра патологической физиологии (бульв. Ленина, 5/7, г.Симферополь, 95006, АР Крым)

## СУРФАКТАНТ-АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОТЕОЛИЗА

**Резюме.** *Благодаря способности снижать поверхностное натяжение бронхоальвеолярной жидкости и расправлять ателектазированные участки, экзогенный сурфактант может быть использован как средство, улучшающее доставку антибиотиков в очаг легочной инфекции. Цель исследования состояла в том, чтобы изучить влияние сочетанного введения антибиотика и сурфактанта в дыхательные пути крыс с экспериментальной бактериальной пневмонией путем оценки морфологических изменений и состояния процессов протеолиза. Результаты оценки продемонстрировали существенные преимущества комбинированной терапии в сравнении с монотерапией сурфактантом и монотерапией антибиотиком, о чем свидетельствует уменьшение морфологических проявлений острой пневмонии, снижение локальной и системной протеолитической активности и возрастание активности ингибиторов протеиназ.*

**Ключевые слова:** *сурфактант, пневмония, Pseudomonas aeruginosa, лечение, протеолиз.*

### Введение

Острая воспалительная патология легких составляет одну из наиболее значимых проблем для современной медицины, что подтверждается высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [Mizgerd, 2008]. В связи с этим, непрерывно продолжается поиск новых патогенетически обоснованных методов терапии, способных в целом повысить эффективность лечения и уменьшить риск возможных осложнений.

Следует отметить, что основным этиопатогенетическим подходом к лечению бронхолегочного воспаления является использование антибиотиков. Однако, в связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов и ограниченным количеством доступных пре-

паратов, активных в отношении полирезистентных возбудителей [Bush, 2010], существует постоянная потребность в совершенствовании подходов к использованию антибиотиков. Одним из таких подходов является введение антибактериальных препаратов в дыхательные пути с целью формирования высокой концентрации антибиотика в очаге легочной инфекции при низком уровне системной токсичности [Luyt et al., 2011].

Учитывая способность экзогенного сурфактанта снижать поверхностное натяжение и обеспечивать эффективное периферическое распределение растворов в дыхательных путях при интратрахеальном применении, было предложено использовать его в качестве сред-

ства, улучшающего доставку антибиотиков в очаг легочного воспаления [Kharasch et al., 1991]. Несмотря на теоретическое обоснование данного подхода, количество исследований, направленных на изучение эффектов комбинированного использования сурфактанта и антибиотика, весьма ограничено [Haitsma et al., 2001; Биркун 3-й, 2011; Биркун 3-й и др., 2012; Биркун и др., 2013].

*Цель* исследования - изучить влияние сочетанного введения антибиотика и сурфактанта в дыхательные пути крыс с экспериментальной бактериальной пневмонией при сравнении с монотерапией антибиотиком и экзогенным сурфактантом путем оценки морфологических изменений в легких и состояния процессов протеолиза.

### Материалы и методы

Взрослые самцы крыс линии Wistar (n=119) массой 180-220 г были распределены в 10 групп в зависимости от характера субстанции, введенной в трахею на этапе индукции пневмонии (бактериальная взвесь или физраствор), и вида терапевтического воздействия через 6 часов после индукции пневмонии: неинфицированные крысы без терапии (интактные; 6 особей), с введением физиологического раствора (18), сурфактанта (12), амикацина (16) и комбинации сурфактант-амикацин (11); инфицированные крысы без терапии (11), с введением физраствора (12), сурфактанта (11), амикацина (11) и комбинации сурфактант-амикацин (11).

Пневмонию индуцировали пункцией трахеи с болюсным введением бактериальной взвеси, приготовленной из суточной культуры *Pseudomonas aeruginosa* (штамм ATCC 27853). Оптическая плотность взвеси соответствовала 10 единицам мутности по стандарту McFarland (3,0?109 КОЕ/мл). Дозы сурфактанта (Сузарин, Докфарм, Украина) и амикацина (Амицил, Киевмедпрепарат, Украина) рассчитывали исходя из максимальных суточных доз, рекомендованных для взрослых пациентов (10 мг/кг и 15 мг/кг соответственно). Приготовление раствора антибиотика, эмульсии сурфактанта и экспериментальной смеси антибиотик+сурфактант выполняли с использованием стерильного 0,9% NaCl непосредственно перед интратрахеальным введением.

После выведения из эксперимента у подопытных животных отбирали серию проб: в начале проведения эксперимента (интактные крысы), спустя 6 часов после начала эксперимента (инфицированные крысы без терапии) и 24 часа от начала опыта.

Пробы легочной ткани исследовали патогистологически с помощью светового микроскопа "Olympus CX41" (срезы окрашивали гематоксилином и эозином). Ключевые морфологические показатели оценивали полуколичественным методом в баллах в зависимости от выраженности изменений (0 - отсутствуют, 1 - слабые; 2 - умеренные; 3 - сильные).

Для оценки состояния протеиназ-ингибиторной системы определяли трипсиноподобную (ТПА), эластазоподобную (ЭПА), антитриптическую активность (АТА) и уровень кислотостабильных ингибиторов (КСИ) в бронхоальвеолярном смыве (БАС) и сыворотке крови [Кубышкін та ін., 2010]. Для этой цели использовали спектрофотометр "BioMate 5" (Великобритания).

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики (t-тест Стьюдента). Уровень вероятности различий  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимый.

### Результаты. Обсуждение

Развитие острой гнойной пневмонии у экспериментальных животных при введении *P. aeruginosa* подтвердилось биохимическими и морфологическими изменениями во всех группах инфицированных крыс.

Согласно результатам оценки состояния протеиназ-ингибиторной системы, спустя 6 часов после индукции пневмонии в сыворотке крови определялось существенное увеличение АТА и ТПА ( $p < 0,05$ ) при отсутствии значимых изменений КСИ и значительном уменьшении уровня ЭПА ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). При этом анализ БАС показал рост ТПА ( $p < 0,05$ ) наряду с тенденцией к увеличению ЭПА, АТА и КСИ.

Через 24 часа после заражения наблюдалось усиление системного протеиназ-ингибиторного ответа, что проявилось значительным возрастанием АТА ( $p < 0,05$ ) и уровня КСИ ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови в сравнении с показателями, зарегистрированными через 6 часов после индукции пневмонии, тогда как статистически существенные различия для ТПА и ЭПА сыворотки и показателей, полученных при анализе БАС, отсутствовали (см. табл. 1).

Наряду с изменениями активности протеиназ и их ингибиторов, динамику острого воспалительного ответа отражали морфологические данные (табл. 2). В сравнении с группой интактных животных у инфицированных крыс через 6 часов после заражения на фоне нарастания острых расстройств микроциркуляции установлены отчетливые морфологические признаки очагового гнойного бронхита и очаговой гнойной бронхопневмонии, а именно: наличие гнойного материала в бронхах, гнойно-некротической деструкции бронхиальных стенок, гнойного перибронхита, очаговых скоплений нейтрофилов в респираторной ткани, острых микроабсцессов.

Спустя 24 часа после интратрахеального введения бактерий выявлено дополнительное усиление признаков нарушения микроциркуляции (нарастание неравномерности кровенаполнения легочной ткани, венозного полнокровия с признаками стаза, перибронхиального и периваскулярного отека, отека альвеолярной ткани), а также проявлений очаговых гнойных бронхита и пневмонии по показателям эксфолиации бронхиального эпителия, наличия гнойного материала в брон-

Таблиця 1. Показатели активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и БАС интактных и инфицированных крыс.

Характер воздействия, срок выведения из эксперимента (n)	Сыворотка крови				БАС			
	АТА, ИЕ/мл	КСИ, ИЕ/мл	ТПА, мкМ/мл*мин	ЭПА, мкМ/мл*мин	АТА, мИЕ/мг	КСИ, мИЕ/мг	ТПА, мкМ/мг*мин	ЭПА, мкМ/мг*мин
интактные, 0 ч (6)	29,34 ± 1,99	2,89 ± 0,29	0,41 ± 0,03	2,38 ± 0,26	23,66 ± 7,33	1,82 ± 0,47	24,72 ± 2,18	4,79 ± 0,41
без терапии, 6 ч (11)	36,37 ± 2,60*	2,50 ± 0,11	0,60 ± 0,06*	1,27 ± 0,27*	27,78 ± 2,68	2,07 ± 0,43	35,88 ± 3,23*	5,55 ± 0,35
физраствор, 24 ч (12)	44,91 ± 2,95†	4,11 ± 0,06†	0,64 ± 0,09	1,55 ± 0,15	25,33 ± 3,88	2,88 ± 0,59	34,97 ± 2,26	6,59 ± 0,40

Примечание: данные представлены в формате "среднее ± стандартная ошибка среднего"; \*, † - статистически существенная разница в сравнении с группой интактных крыс и группой животных без терапии, соответственно.

Таблиця 2. Показатели полуколичественной морфологической оценки легочной ткани интактных и инфицированных крыс.

Морфологические признаки	Характер воздействия, срок выведения из эксперимента (n)					
	интактные, 0 ч (6)	Инфицированные				
		без терапии, 6 ч (11)	физ-раствор, 24 ч (12)	сур-фактант, 24 ч (11)	амикацин, 24 ч (11)	сурфактант+амикацин, 24 ч (11)
Неравномерность кровенаполнения легких	0,33 ± 0,21	0,73 ± 0,19	1,42 ± 0,19†	1,91 ± 0,16	2,09 ± 0,21§	1,27 ± 0,27
Венозное полнокровие	1,17 ± 0,17	0,91 ± 0,21	1,75 ± 0,25†	2,18 ± 0,23	2,09 ± 0,16	1,27 ± 0,24
Стаз	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,11	0,00 ± 0,00	0,45 ± 0,25	0,00 ± 0,00
Перибронхиальный отек	0,00 ± 0,00	1,45 ± 0,16*	2,08 ± 0,23†	1,73 ± 0,19	1,73 ± 0,19	1,00 ± 0,19§
Периваскулярный отек	0,83 ± 0,17	1,64 ± 0,15*	2,08 ± 0,19	2,27 ± 0,19	2,09 ± 0,16	1,27 ± 0,19§
Отек респираторной ткани	0,00 ± 0,00	1,64 ± 0,24*	2,25 ± 0,22	2,45 ± 0,21	2,45 ± 0,31	1,91 ± 0,31
Легочные кровоизлияния	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,50 ± 0,29	0,73 ± 0,27	0,55 ± 0,37	0,00 ± 0,00
Зоны ателектаза, дистелектаза, вздутия	1,83 ± 0,17	1,73 ± 0,14	1,83 ± 0,11	2,18 ± 0,12§	2,45 ± 0,16§	1,91 ± 0,09
Перибронхиальная лимфоидная гиперплазия	1,83 ± 0,31	1,27 ± 0,24	0,83 ± 0,17	0,64 ± 0,28	1,09 ± 0,25	1,00 ± 0,23
Лимфоидные скопления в паренхиме	0,67 ± 0,33	0,45 ± 0,16	0,42 ± 0,15	0,36 ± 0,20	0,82 ± 0,26	0,45 ± 0,16
Скопления макрофагов в респираторной ткани	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,75 ± 0,30†	1,18 ± 0,23	1,45 ± 0,21	2,18 ± 0,35§
Скопления эозинофилов в респираторной ткани	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Эксфолиация бронхиального эпителия	1,00 ± 0,00	2,45 ± 0,21*	2,83 ± 0,11	2,27 ± 0,24§	2,64 ± 0,15	1,91 ± 0,25§
Очаговый гнойный бронхит:	0,00 ± 0,00	2,09 ± 0,25*	2,67 ± 0,19	2,18 ± 0,23	2,18 ± 0,26	1,27 ± 0,27§
<i>гнойный материал в бронхах</i>	0,00 ± 0,00	1,82 ± 0,30*	2,25 ± 0,25	1,64 ± 0,20	1,45 ± 0,34	0,91 ± 0,16§
<i>деструкция бронхиальных стенок</i>	0,00 ± 0,00	1,91 ± 0,28*	2,67 ± 0,19†	2,18 ± 0,26	2,09 ± 0,28	1,18 ± 0,30§
Очаговый гнойный перибронхит	0,00 ± 0,00	1,45 ± 0,21*	2,25 ± 0,30†	2,18 ± 0,33	1,73 ± 0,38	0,73 ± 0,30§
Очаговая гнойная бронхопневмония:	0,00 ± 0,00	1,82 ± 0,23*	2,42 ± 0,23	2,18 ± 0,26	1,82 ± 0,33	1,55 ± 0,34§
<i>гнойный материал в бронхах</i>	0,00 ± 0,00	1,82 ± 0,30*	2,25 ± 0,25	1,64 ± 0,20	1,36 ± 0,36	0,82 ± 0,18§
<i>очаговые скопления нейтрофилов в респираторной ткани</i>	0,00 ± 0,00	1,91 ± 0,25*	2,42 ± 0,23	2,45 ± 0,25	2,18 ± 0,38	1,18 ± 0,23§
<i>примесь макрофагов в экссудате</i>	0,00 ± 0,00	0,18 ± 0,12	0,00 ± 0,00	1,18 ± 0,23§	1,27 ± 0,24§	2,36 ± 0,36§
<i>деструкция стенок бронхов</i>	0,00 ± 0,00	1,91 ± 0,28*	2,67 ± 0,19†	2,18 ± 0,26	1,82 ± 0,38	1,09 ± 0,31§
<i>острые микроабсцессы в паренхиме</i>	0,00 ± 0,00	0,73 ± 0,27*	1,92 ± 0,38†	1,73 ± 0,41	0,91 ± 0,37	0,73 ± 0,30§
<i>микроабсцессы с начальными признаками организации</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,64 ± 0,34
<i>серозный экссудат в альвеолах</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,91 ± 0,21§	1,27 ± 0,24§	0,45 ± 0,16
<i>скопления бактерий</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,09 ± 0,28§	0,45 ± 0,21§	0,00 ± 0,00
<i>гнойный васкулит</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,45 ± 0,34§	0,55 ± 0,2§	0,00 ± 0,00

Примечание: данные представлены бальной оценкой выраженности морфологического признака в формате "среднее ± стандартная ошибка среднего"; \*, †, § - статистически существенная разница в сравнении с группой интактных крыс, группой животных без терапии и группой крыс, получавших физраствор, соответственно.

хах, гнойно-некротических изменений бронхиальных стенок, гнойного перибронхита, очагового накопления нейтрофилов в респираторной ткани и образования острых микроабсцессов с примесью макрофагов.

**Таблиця 3.** Показатели активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и БАС инфицированных крыс и крыс без моделирования легочного воспаления в зависимости от характера терапевтического воздействия.

Характер воздействия, срок выведения из эксперимента (n)	Сыворотка крови				БАС			
	АТА, ИЕ/мл	КСИ, ИЕ/мл	ТПА, мкМ/мл*мин	ЭПА, мкМ/мл*мин	АТА, мИЕ/мг	КСИ, мИЕ/мг	ТПА, мкМ/мг*мин	ЭПА, мкМ/мг*мин
крысы, инфицированные <i>P. Aeruginosa</i>								
физраствор, 24 ч (12)	44,91±2,95	4,11±0,06	0,64±0,09	1,55±0,15	25,33±3,88	2,88±0,59	34,97±2,26	6,59±0,40
сурфактант, 24 ч (11)	43,02±6,50	6,93±0,12*	0,59±0,07	3,02±0,27*	44,71±4,65*	3,39±0,99	32,51±2,25	5,72±0,36
амикацин, 24 ч (11)	38,11±2,30	5,32±0,17*	0,51±0,09	2,92±0,20*	46,00±11,11	2,98±0,61	33,53±2,88	4,22±0,36*
сурфактант + амикацин, 24 ч (11)	30,31±2,56*	8,85±0,46*	0,47±0,05	2,91±0,15*	42,85±10,86	4,32±0,28*	32,86±0,36	3,62±0,59*
крысы без моделирования легочной инфекции								
физраствор, 24 ч (18)	32,18±1,95	3,26±0,07	0,52±0,05	2,38±0,11	22,39±8,79	3,13±0,51	26,91±2,39	4,67±0,42
сурфактант, 24 ч (12)	33,42±1,88	4,05±0,27*	0,51±0,07	2,02±0,12*	24,29±3,49	3,71±0,26	21,14±0,85*	5,05±0,36
амикацин, 24 ч (16)	31,70±1,53	6,06±0,18*	0,47±0,03	1,70±0,07*	26,95±3,16	4,00±0,62	24,15±2,99	4,18±0,62
сурфактант + амикацин, 24 ч (11)	26,55±0,89*	5,57±0,11*	0,52±0,05	1,77±0,09*	28,70±3,98	2,12±0,66	25,14±2,40	4,06±0,36

**Примечание:** данные представлены в формате "среднее±стандартная ошибка среднего"; \* - статистически существенная разница в сравнении с группой крыс, получавших физраствор.

Применение экзогенного сурфактанта по сравнению с эндотрахеальным введением физраствора характеризовалось существенным усилением неравномерности воздухонаполнения легких, уменьшением эксфолиации бронхиального эпителия, а также тенденцией к уменьшению признаков гнойного воспаления на уровне бронхо-сосудистого барьера при некотором усилении таковых на уровне альвеолярного отдела легких: уменьшение гнойного материала в бронхах, деструкции стенок бронхов, явления перибронхита и формирования микроабсцессов, существенное накопление альвеолярных макрофагов в паренхиме и серозного экссудата в просвете альвеол, наличие бактериальных кластеров и выявление признаков гнойного васкулита (см. табл. 2).

У инфицированных крыс, которым вводили раствор амикацина, выявлены аналогичные изменения, свидетельствующие о некотором уменьшении признаков гнойного воспаления. При использовании амикацина, тем не менее, не наблюдалось существенного усиления эксфолиации эпителия бронхов или значимых проявлений гнойного васкулита. Кроме того, в отличие от крыс, получавших физраствор, у таких животных определялась достоверно большая неравномерность кровенаполнения легких.

Комбинированная терапия сурфактантом и антибиотиком характеризовалась значительным уменьшением признаков нарушения микроциркуляции по показателям перибронхиального и периваскулярного отека при отсутствии стаза и геморрагического компонента и с тенденцией к уменьшению отека альвеолярной ткани и венозного полнокровия. Существенно меньшая выраженность слущивания бронхиального эпителия сопровождала статистически значимое (в отличие от групп изолированной терапии сурфактантом и антибиотиком)

уменьшение всех проявлений острого гнойного воспаления, а именно: гнойного материала в бронхах, деструкции бронхиальной стенки, перибронхита, накопления нейтрофилов в респираторной ткани и микроабсцессов в паренхиме. Важной особенностью оказалось отсутствие бактериальных кластеров и признаков гнойного васкулита. Кроме того, определялось существенное усиление макрофагальной реакции по показателям накопления макрофагов в респираторной ткани и в альвеолярном экссудате, а также очаговые склеротические изменения в паренхиме в виде образования стенок микроабсцессов.

У крыс с пневмонией, получавших сурфактант, амикацин и экспериментальную смесь сурфактант-амикацин, установлено выраженное увеличение активности кислотостабильных ингибиторов и ЭПА в сыворотке крови по сравнению с животными, которым вводили физраствор ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). При этом среди всех групп инфицированных животных в группе комбинированной терапии были зарегистрированы наименьшие показатели ЭПА и АТА, а также наибольшие показатели КСИ в сыворотке крови. Непосредственное сравнение эффектов монотерапии амикацином и комбинированной терапии подтвердило существенные преимущества последней по показателям АТА ( $p < 0,05$ ) и КСИ ( $p < 0,001$ ).

Анализ БАС инфицированных животных, которым в трахею вводили сурфактант, амикацин и смесь сурфактанта с амикацином, в целом показал тенденцию к увеличению АТА и КСИ, а также снижению ТПА и ЭПА в сравнении с показателями, полученными для группы физраствора (см. табл. 3). Статистически существенное снижение ЭПА определялось в группе комбинированной терапии и в группе крыс, получавших амика-



цин без сурфактанта ( $p < 0,001$ ). Крім того, в отличие от групп изолированной терапии сурфактантом и амикацином, группа комбинированной терапии характеризовалась значительным ростом КСИ ( $p < 0,05$ ). Показатели, отражающие состояние протеиназ-ингибиторной системы при различных типах терапевтического воздействия у крыс без моделирования воспаления в легких представлены в таблице 3.

Результаты исследования свидетельствуют, что среди всех испытанных форм терапевтического воздействия комбинированная сурфактант-антибактериальная терапия при острой гнойной пневмонии характеризовалась наиболее благоприятными морфологическими изменениями и профилем протеиназ-ингибиторной системы.

Важная роль неспецифических протеиназ и их ингибиторов в развитии бронхолегочной патологии позволяет использовать реакцию протеиназ-ингибиторной системы в качестве чувствительного индикатора, отражающего эффекты воздействия на легкие при моделировании воспалительного процесса [Кубышкин, Фомочкина, 2008].

Ранее было показано, что *in vitro* препараты легочного сурфактанта свиньи и амикацина не обладают непосредственным взаимным влиянием на противомикробные и поверхностно-активные свойства [Биркун 3-й, 2011; Биркун 3-й и др., 2012]. Следовательно, выявленные в настоящем исследовании преимущества комбинированной терапии могут быть обусловлены опосредованной сурфактантом улучшенной доставкой антибиотика в респираторный отдел легких, что обеспечивает более эффективное в сравнении с монотера-

пией антибиотиком снижение бактериального обсеменения легких и миграции гранулоцитов в очаг воспаления, а следовательно более выраженное уменьшение локальной и системной активности протеолитических ферментов и результирующих деструктивных изменений в респираторной ткани.

Эти наблюдения согласуются с результатами проведенной микробиологической оценки [Биркун и др., 2013] и служат дополнительным свидетельством перспективности использования экзогенного сурфактанта в качестве носителя антибиотиков при введении в дыхательные пути.

### Выводы и перспективы для дальнейших разработок

1. Комбинированное интратрахеальное применение экзогенного сурфактанта и амикацина характеризовалось снижением локальной и системной протеолитической активности, возрастанием активности ингибиторов протеиназ и уменьшением морфологических проявлений острой пневмонии.

2. Морфологическая оценка и анализ состояния неспецифических протеиназ и их ингибиторов продемонстрировали существенные преимущества комбинированной терапии в сравнении с монотерапией сурфактантом и монотерапией антибиотиком.

Полученные результаты могут послужить основой для дальнейшего внедрения комбинированной сурфактант-антибактериальной терапии в клиническую практику с целью лечения острой пневмонии, а также для изучения сурфактанта в качестве носителя других лекарственных препаратов.

### Список литературы

- Биркун А.А. 3-й. Влияние антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, на поверхностную активность экзогенного сурфактанта // Биркун А.А. 3-й // Патология.- 2011.- Т.8., №1.- С.13-16.
- Кубышкин А.В. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких // А.В.Кубышкин, И.И.Фомочкина // Укр. біомічний журнал.- 2008.- Т.80, №1.- С.89-95.
- Методи визначення активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах: Метод. реком. // А.В.Кубышкин, В.З.Харченко, П.Ф.Семенець [та ін.] - Установа-розробник: ДУ "Кримський державний медичний університет ім.С.І.Георгієвського" МОЗ України.- К., 2010.- 28с.
- Микробиологическая и физико-химическая оценка эффективности комбинированной терапии препаратом экзогенного сурфактанта и амикацином при экспериментальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* // А.А.Биркун, Ю.Л.Криворученко, О.Н.Постникова [и др.] // Эксперим. і клін. мед.- 2013.- №1 (58).- С.71-77.
- Оценка влияния экзогенного сурфактанта на антибактериальные свойства препаратов, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии // А.А.Биркун 3-й, Ю.Л.Криворученко, О.Н.Постникова [и др.] // Укр. біофармацевт. журнал.- 2012.- №1-2.- С.96-102.
- Bush K. Alarming beta-lactamase-mediated resistance in multi-drug-resistant Enterobacteriaceae // K.Bush / Curr. Opin. Microbiol.- 2010.- Vol.13.- P.558-564.
- Haitsma J.J. Exogenous surfactant as a drug delivery agent // J.J.Haitsma, U.Lachmann, B.Lachmann // Adv. Drug Deliv. Rev.- 2001.- Vol.47 (2-3).- P.197-207.
- Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs // V.S.Kharasch, T.D.Sweeney, J.Fredberg [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis.- 1991.- Vol.144.- P.909-913.
- Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia: Aerosolised treatment for VAP // C.E.Luyt, A.Combes, A.Nieszewska [et al.] // Eur Respir Mon.- 2011.- Vol.53.- P.54-65.
- Mizgerd J.P. Acute lower respiratory tract infection // J.P.Mizgerd // N. Engl. J. Med.- 2008.- Vol.358 (7).- P.716-727.

*Біркун О.О., Кубышкин А.В., Фомочкина І.І.*

### СУРФАКТАНТ-АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ: МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ТА АНАЛІЗ СТАНУ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ

**Резюме.** Завдяки здібності знижувати поверхневий натяг бронхоальвеолярної рідини та розправляти ателектазовані ділянки, екзогенний сурфактант може бути використаний як засіб, що покращує доставання антибіотиків до вогнища легеневої

інфекції. Мета дослідження полягала в тому, щоб вивчити вплив сполученого введення антибіотика і сурфактанта в дихальні шляхи пацюків з експериментальною бактеріальною пневмонією шляхом оцінки морфологічних змін та стану процесів протеолізу. Результати оцінювання продемонстрували суттєві переваги комбінованої терапії порівняно з монотерапією сурфактантом і монотерапією антибіотиком, про що свідчить зменшення морфологічних ознак гострої пневмонії, зниження локальної та системної протеолітичної активності та зростання активності інгібіторів протеїнази.

**Ключові слова:** сурфактант, пневмонія, *Pseudomonas aeruginosa*, лікування, протеоліз.

**Birkun A.A., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I.**

### **SURFACTANT-ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE EXPERIMENTAL PNEUMONIA: MORPHOLOGIC ASSESSMENT AND ANALYSIS OF PROTEOLYSIS PROCESSES**

**Summary.** *The ability of exogenous surfactant to decrease surface tension of bronchoalveolar fluid and to re-expand atelectatic areas offers an opportunity to use it as a vehicle to enhance delivery of antibiotics into foci of pulmonary infection. The study was aimed to investigate effects of combined intratracheal administration of antibiotic and surfactant in rats with experimental bacterial pneumonia by means of morphologic assessment and analysis of proteolysis processes. The results of assessment demonstrated significant advantages of the combined therapy over the monotherapy with surfactant or antibiotic as evidenced by reduction of histopathologic manifestations of acute pneumonia, decrease of local and systemic proteolytic activity and increase in activity of proteinase inhibitors.*

**Key words:** surfactant, pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, treatment, proteolysis.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2014 р.

Биркун Алексей Алексеевич - ассистент кафедры медицины неотложных состояний и анестезиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; birkunalexei@gmail.com

Кубышкин Анатолий Владимирович - д. мед. н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского"; birkunalexei@gmail.com

Фомочкина Ирина Ивановна - к. мед. н., ассистент кафедры патологической физиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского"; birkunalexei@gmail.com

---

© Рикало Н.А.

УДК: 616.092:615.9:616.36-002

**Рикало Н.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## **МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ**

---

**Резюме.** *Морфологічними особливостями хронічного токсичного гепатиту у статевонезрілих щурів, який моделювався протягом шести тижнів введенням ССІ4 та етанолу, є значний набряк, цитоліз, васкуліт, дистрофічно-некротичні зміни та виразна запальна інфільтрація. Дані предиктори фіброзу слугують морфологічним субстратом для розвитку численних щільних сполучнотканинних порто-портальних, порто-центральної септ з облітерацією центральних вен та формуванням різних розмірів псевдокапсул. Через 14 тижнів від початку експерименту характерними ознаками цирозу печінки, що сформувався на тлі хронічного токсичного гепатиту, була наявність сполучнотканинних септ з облітерацією центральних вен та формуванням псевдокапсул. Спонтанна регенерація у даному випадку відбувалася значною мірою за рахунок поліплоїдизації та гіпертрофії гепатоцитів.*

**Ключові слова:** хронічний токсичний гепатит, цироз, статевонезрілі щури.

### **Вступ**

Гостра та хронічна патологія печінки різної етіології у дітей залишається важливою медико-соціальною проблемою сьогодення через велику частоту та небезпечні для життя ускладнення. Класичною моделлю для відтворення типових патологічних процесів у печінці вважається токсичний гепатит, спричинений ССІ<sub>4</sub> [Мансуров, 1976; Ширяева, 2007; Issa, 2003; Luo, 2004; Aram, 2009; Moles, 2009; Ding, 2010]. Введенням ССІ<sub>4</sub> й етанолу можна порівняно легко і швидко викликати білкову та жирову дистрофію печінки, розлади кровообігу, порушення екскреції жовчі, тоді як фіброзування органу, особливо за типом цирозу, відбуваються лише при певних умовах дослідів та тривалого експерименту [Мансуров, 1976; Issa et al., 2003; Shiryaeva et al., 2008; Aram, 2009;

Torbenson et al., 2009]. У більшості випадків експериментальний цироз печінки моделюють на білих статевозрілих щурах шляхом ізольованого введення ССІ<sub>4</sub> протягом тривалого часу - від 2 до 13 місяців [Гудима, 1999; Luo, 2004; Aram, 2009; Torbenson et al., 2009], або у поєднанні з етанолом [Мансуров, 1976; Зимин, 2001; Бакширов, 2007]. Із морфологічних знахідок слід відмітити формування портального ЦП при комбінованому введенні етанолу та ССІ<sub>4</sub>, за рахунок збільшення вмісту ацетальдегіду і лактату, які можуть стимулювати синтез колагену фібробластами, що, у свою чергу, веде до накопичення сполучної тканини у печінці і розвитку цирозу [Зимин, 2001; Ширяева, 2007], тоді ж як ізольоване введення ССІ<sub>4</sub> призводить частіше до постнекро-

тичного ЦП [Мансуров, 1976; Issa et al., 2003]. Морфологічні зміни при хронічних ураженнях печінки у статевонезрілих тварин вивчені недостатньо.

*Мета* дослідження дослідити морфологічні зміни печінки щурів при хронічному токсичному гепатиті (ХТГ) та ЦП у статевонезрілих щурів.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені у 2-х серіях експерименту на 60 білих лабораторних статевонезрілих щурах самцях, віком 1,5 місяці, з початковою масою тіла 60-70 г. Тварин утримували у віварії ВНМУ ім.М.І.Пирогова відповідно загальноприйнятим правилам та стандартам.

У 1 серії дослідів тваринам (n=20) впродовж 6 тижнів двічі на тиждень інтрагастрально вводили 20% олійний розчин  $CCl_4$  в дозі 0,1 мл/100 г маси в комбінації з 5% розчином етанолу в якості пиття (експериментальна модель ХТГ) [Рикало, 2009]. До контрольної групи увійшло 10 інтактних щурів.

У 2 серії експерименту використано 30 щурів, із них 10 інтактних тварин склали контрольну групу, та 20 тварин, яким протягом восьми тижнів з метою моделювання ХТГ та ЦП двічі на тиждень вводили  $CCl_4$  та етанол з наступним "відпочинком" протягом шести тижнів після припинення введення гепатотоксинів.

Після виведення тварин з експерименту під наркозом здійснювали забір тканини печінки для гістологічних досліджень. Шматочки тканини вказаного органу фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і проводили через батарею спиртів з наступним заключенням в парафін за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи тканини печінки фарбували гематоксиліном та еозином, а також за Ван Гізон для виявлення колагенових волокон.

### Результати. Обговорення

У всіх експериментальних тварин 1 серії експериментів гістологічно виявлені виразні морфологічні до-

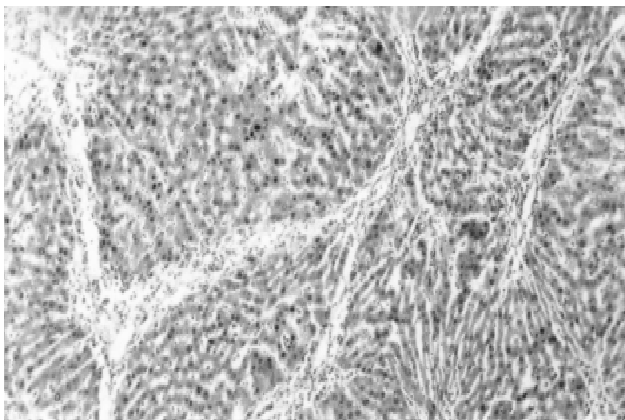
казові ознаки ХТГ. Такими були надзвичайно глибокі зміни альтеративного, ексудативного та проліферативного характеру, але у кожній окремо взятої експериментальної тварини співвідношення вказаних ознак не були абсолютно ідентичними.

Так при оглядовому гістологічному дослідженні (при збільшенні на 100) звертали увагу поширені вогнища некрозу, локалізовані як перипортально, так і всередині часточок. Портальні шляхи розширені внаслідок значного набряку та "східчастого" некрозу, які порушували пограничну пластинку, межа якої була нечітка. Паренхіма часточок фрагментована "порожніми" септами (синусоидами з досить широким просвітом та розширеними просвітами Діссе, заповненими прозорою рідиною).

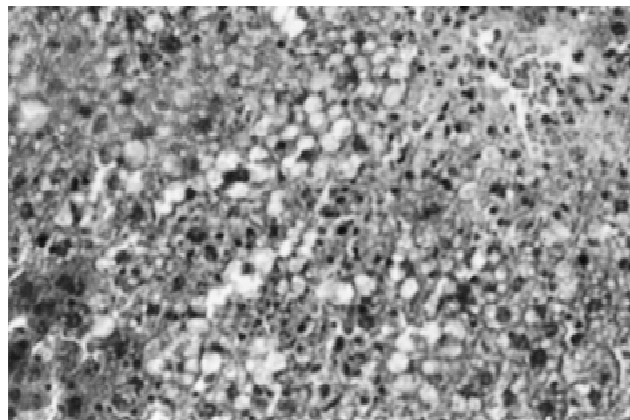
Вогнища некрозу з особливо виразним набряком мали мультилобулярний характер і супроводжувалися формуванням псевдочасточок, характерних для постнекротичного ЦП (рис. 1).

Оскільки експериментальні тварини разом з  $CCl_4$  отримували ще й етанол, то у них часто розвивалась жирова дистрофія печінки, у поєднанні з гідропічною. Жирова дистрофія завжди мала осередковий характер, була переважно дрібновакуольною, і рідко - крупновакуольною, і зустрічалась не в усіх тварин. На відміну від гідропічної жирова дистрофія не впливала на архітектоніку часточок та балкову орієнтацію гепатоцитів, якщо не враховувати деяке розширення просвіту синусоїдів набряковою рідиною та пожвавлення проліферації клітин Купфера, якими вона супроводжувалась. Можна констатувати, що жирова дистрофія відіграє меншу роль у прогресуванні ХТГ у порівнянні з гідропічною. Жирова та гідропічна дистрофії гепатоцитів призводили до великих вогнищ некрозу та запальної інфільтрації переважно мононуклеарами (рис. 2).

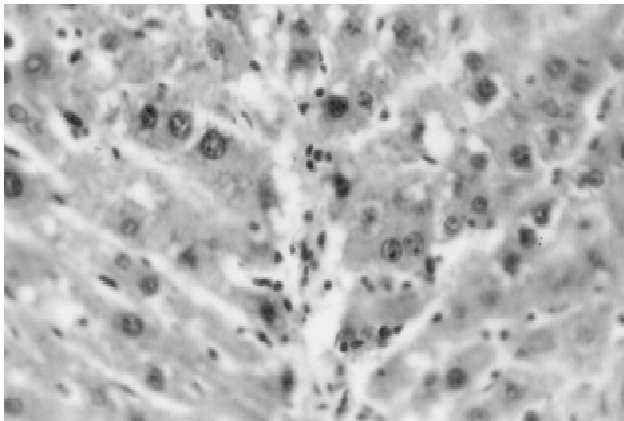
Поширені набряки з дезінтеграцією та некрозом гепатоцитів перипортальних зон і запальною інфільтрацією ефекторними клітинами портальних шляхів поєднувались із скупченням лімфоцитів та макрофагів



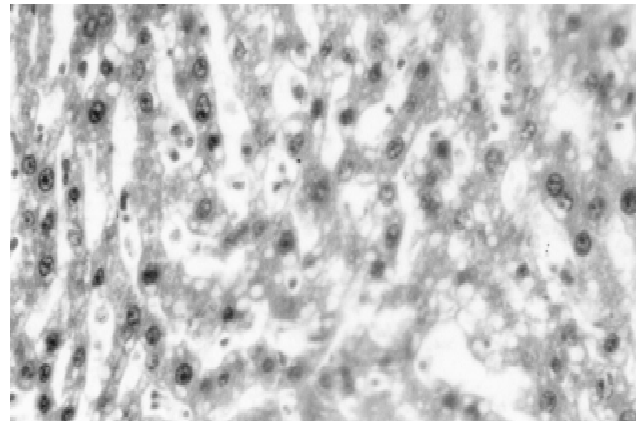
**Рис. 1.** Значний набряк портальних шляхів з розвитком лімфангіектазій та цирозу печінки. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x100.



**Рис. 2.** Жирова та гідропічна дистрофія з розвитком некрозу гепатоцитів. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x400.



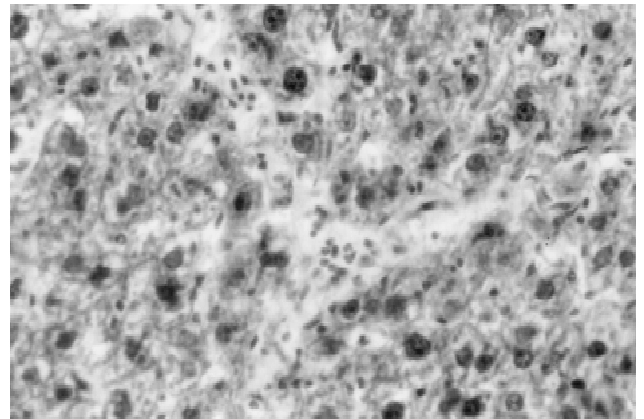
**Рис. 3.** набряк з ушкодженням цілісності пограничної пластинки. Анізоцитоз та анізонуклеоз гепатоцитів перипортальних зон часточок. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 4.** Значний набряк строми. Жирова дистрофія та атрофія гепатоцитів. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 5.** Анізоцитоз та анізонуклеоз гепатоцитів на тлі холестазу та набрякання клітин Купфера. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 6.** Скупчення нейтрофілів у просвіті центральної вени натлі дистрофії та некрозу гепатоцитів. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x400.

всередині часточок, які адгезують до дистрофічно і некротично змінених гепатоцитів, що може засвідчити ознаки кілінгу (імунного цитолізу), і, безумовно, є серйозними предикторами розвитку фіброзу і ЦП. Це підтверджується паралельним збільшенням кількості колагенових волокон у портальних шляхах та перипортальних ділянках часточок, що краще помітно при зафарбовуванні зрізів за ван Гізон.

Незважаючи на велику ширину та глибину дистрофічних та некротичних змін паралельно трапляються ознаки не індукованої гепатопротекторами регенерації, які полягають у появі серед дистрофічно і некротично змінених гепатоцитів двоядерних та великих гепатоцитів з поліплоїдними великих розмірів ядрами, що свідчить про їх поліплоїдизацію та регенераційну гіпертрофію (рис. 3).

В окремих тварин, не зважаючи на те, що пройшло 6 тижнів від початку моделювання ХТГ, гістологічно виявлялись ознаки особливо виразного набряку. Портальні шляхи, перисинусоїдальні простори Діссе та просвіти синусоїдів були значно розширені рідиною з у-

воренням лакун. В рідині визначались поодинокі лімфоцити, набряклі десквамовані клітини строми (клітини Купфера, Іто, ендотеліоцити), а місцями, особливо в портальних шляхах, дифузні скупчення численних поліморфноядерних лейкоцитів. Звертала увагу прозорість та чітка структуризація елементів позаклітинного матриксу. Фарбування за Ван Гізон в таких місцях не виявляла колагенових волокон всередині часточок.

Про розвиток внутрішньочасточкового лімфостазу свідчило збільшення кількості лімфатичних щілин, судин, як в портальних шляхах, так і всередині часточок, де вони мали вигляд "порожніх" септ - широких, але з невеликою кількістю колагенових волокон та продукуючих їх клітин, навіть з порушенням архітекtonіки часточок. Місцями балки гепатоцитів набували ознак атрофії від стискання. Гепатоцити зменшувались в об'ємі, замість кубічної набували видовженої форми, ядра ставали овальними.

Подекуди у розширених просвітах синусоїдів визначались набухлі клітини Купфера, ендотеліоцити, скуп-

чення та ланцюжки лімфоцитів, макрофагів, поява колагенових волокон. Іноді набряк портальних шляхів стимулює склероз і порушення пограничної пластинки з дезінтеграцією гепатоцитів у перипортальних зонах часточок. Спостерігалися усі етапи лімфостазу, від збільшення кількості функціонуючих лімфатичних судин за рахунок підключення резервних та утворення нових до розвитку лімфангіектазій.

У просвіті розширених лімфатичних судин траплялись поодинокі еритроцити, що свідчить про особливу велику проникність їх стінки і можливу зміну біохімічного складу лімфи з негативним впливом на її функцію, як середовища, в якому відбуваються міжклітинні взаємовідношення метаболічного, регуляторного та елімінативного характеру. На наш погляд, виявлені зміни лімфообігу в печінці експериментальних тварин за патогенезом мають комбінований генез і обумовлені як механічними, так і динамічними та резорбтивними факторами. Сприятливим фоном для їх розвитку може слугувати вікова незрілість організму, у тому числі і печінки, статевонезрілих щурів.

Гепатоцити у ділянках значного набряку строми вони в основному зберігали балкову орієнтацію. Контури клітин чітко обмежені. В цитоплазмі ознаки виразної жирової та помірної гідропічної дистрофії. Гепатоцити місцями набували видовженої форми, що свідчить про їх стискання надмірним накопиченням рідини (рис. 4).

У більшості нелікованих статевонезрілих щурів накопичення прозорої рідини (лімфи) в синусоїдах та лімфатичних судинах з утворенням лакун спостерігалось рідко і носило вогнищевий характер. Навколишні балки гепатоцитів, окрім білкової і жирової дистрофії, мали ознаки атрофії, колапсу та спонтанної регенерації, яка проявлялась збільшенням кількості двоядерних гепатоцитів та гіпертрофією значної кількості паренхіматозних клітин. Позаклітинний матрикс був ущільненим.

Поряд зі значним некрозом та нерівномірними і непостійними змінами, зумовленими порушенням динаміки тканинної рідини всередині часточок зустрічались зміни структури кровоносних судин та жовчних проток портальних шляхів. У великих гілках ворітної вени виявлялись стази та нерівномірний розподіл плазми і формених елементів, що свідчить про дистонію стінки, а в прилеглих жовчних протоках - ознаки холестази. Всередині часточок органу, що досліджувався, на тлі неглибокої монотонної білкової дистрофії та помірного розширення просвіту синусоїдів з набряканням стромальних клітин у частини тварин спостерігався холестаз у жовчних капілярах (рис. 5).

Глибокі дистрофічні та некротичні прояви токсичного впливу  $CCl_4$  та етанолу часто поєднувались із розвитком запалення в центральних венах. У їх просвіті визначались скупчення нейтрофільних лейкоцитів (рис. 6).

У інтимі центральних вен траплялись субендотелі-

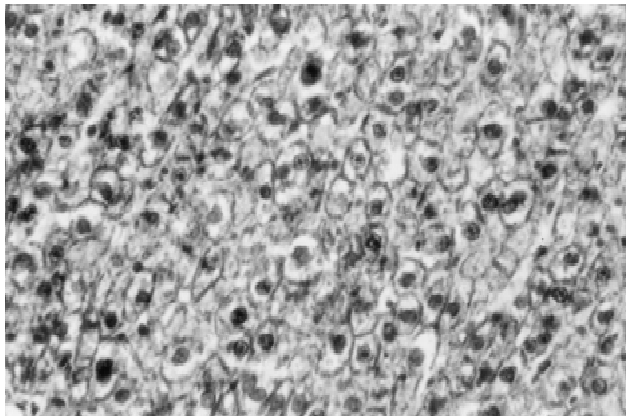
альний набряк та скупчення гомогенних депозитів рожевого кольору та клітинних елементів: лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів. Іноді інтима виглядала значно потовщеною внаслідок склерозу та запальної інфільтрації. У дрібних кровоносних судинах траплялись і тромби. Необхідно підкреслити, що вказані патологічні зміни в судинах розвивались на тлі значних альтеративних змін в паренхімі печінки: глибокої білкової і жирової дистрофії та некрозу, а також апоптоза.

Репараційні процеси проявлялись у проліферації клітин Купфера. Кількість їх збільшувалась у вигляді дифузної та вогнищевої інфільтрації у просвіті синусоїдів. Вони мали вигляд фіксованих до стінки синусоїдів набряклих клітин з круглим ядром, чи дескватомованих вільно розміщених у просвіті синусоїда в якості макрофагів, або диференційованих у міофібробласти, коли набували видовженої форми.

Що стосується портальних шляхів, то предикторами фіброзу, крім запальних інфільтратів, набряку, васкулітів, була проліферація фібробластів, збільшення кількості аргірофільних та колагенових волокон, виявлених гістохімічним фарбуванням зрізів. Характерним було значне поширення портальних шляхів за рахунок перипортальних некрозів з ознаками регенерації сполучної тканини, кровоносних та лімфатичних судин. Названі судини з'являлись у нетипових місцях, часто в між часточкових септах, у якості патологічних анастомозів.

У відношенні не індукованої гепатопротекторами регенерації ушкодженої  $CCl_4$  та етанолом печінки, слід вказати, що її ознаки були досить обмеженими і характеризувались наявністю нечисленних двоядерних клітин та збільшенням кількості гіпертрофованих гепатоцитів, а також клітин з великим ядром, в якому визначалось багато ядерцець, що вказує на поліплоїдизацію.

Поряд із перипортальними вогнищевими та дифузними внутрішньочасточковими некрозами, проявами альтерації були різної глибини та поширеності дистрофічні зміни. Вони стосувались білкового і ліпідного обміну. Найбільш постійно виявлялись білкова зерниста та гідропічна дистрофії. Остання частіше носила осередковий характер, але за глибиною сягала вигляду незворотної балонної дистрофії із розвитком колікваційного некрозу. Гідропічна дистрофія, як відомо, розвивається внаслідок посилення функції лізосомальних гідролітичних ферментів, які розщеплюють великі молекули білків і підвищують внутрішньоклітинний онкотичний тиск, що спричиняє накопичення води. Це призводить до того, що цитоплазма розріджується, гинуть органели і з'являються крупні вакуолі рідини, особливо перинуклеарно. Клітини збільшуються в об'ємі, контури їх місцями посилюються. Позаклітинний матрикс при такій дистрофії звужується, іноді забруднюється еозинофільними зернистоглибчастими білковими компонентами (можливо фрагментами не-

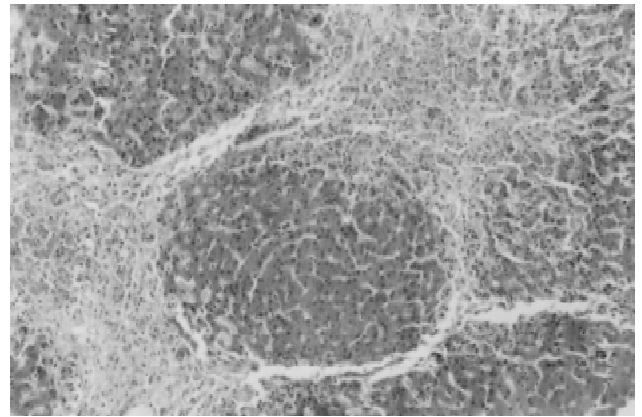


**Рис. 7.** Балонна дистрофія та коліквацийний некроз гепатоцитів із "забрудненням" позаклітинного матриксу. Печінка щура 1 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x400.

кротизованих і лізованих гепатоцитів) (рис. 7). Трапляється апоптоз окремих клітин та колапс балок гепатоцитів, що є важливим предиктором для розвитку сполучнотканинних септ.

Таким чином, особливістю ХТГ у статевонезрілих щурів, який моделювався протягом шести тижнів введенням  $CCl_4$  та етанолу, є розвиток значного набряку (порушення лімфообігу), ознаки цитолізу, васкулітів, дистрофічно-некротичні зміни та виразна запальна інфільтрація.

Проведене гістологічне дослідження тканини печінки тварин даної групи дослідів дозволило встановити, що з припиненням введення гепатотоксинів ми отримали адекватну модель формування ЦП на тлі ХТГ. Так через шість тижнів спостереження відбувалися певні компенсаторні процеси, які полягали у зменшенні некротичних та дистрофічних змін у гепатоцитах, а також вогнищево у зменшенні інтенсивності набряку. Проте, іноді ексудативні та проліферативні компоненти запалення посилювались як у портальних шляхах, так і всередині часточок. Дані предиктори фіброзу посилювались і слугували морфологічним субстратом для розвитку численних щільних сполучнотканинних порто-портальних, порто-центральных септ з облітерацією центральных вен та формуванням різних розмірів псевдочасточок. Тобто, у тварин групи порівняння даної серії експериментів у печінці виявлялися не лише розвиток ЦП ( $F_3$ - $F_4$  за системою METAVIR), а і спостерігалася прогресивність його перебігу. Так в окремих тварин зберігався набряк портальних шляхів та перипортальні некрози (рис. 8). Відбувалися відокремлення окремих гепатоцитів від печінкових балок набряковою рідиною, які при звичайній світловій мікроскопії не мали виразних ознак дистрофії та не-



**Рис. 8.** Значний набряк та масивний коліквацийний некроз гепатоцитів на тлі цирозу печінки. Печінка щура 2 серії експериментів із ХТГ. Гематоксилін-еозин. x100.

крозу. Це явище ми оцінювали як можливу міграцію гепатоцитів до "потрібного" місця регенерації органу. Спонтанна, не індукована гепатопротекторами регенерація гепатоцитів у більшості статевонезрілих щурів була, на наш погляд, інтенсивною, і проявлялась гіперплазією та гіпертрофією гепатоцитів з наявністю великої кількості поліплоїдних ядер та збільшенням кількості двоядерних клітин, що, можливо, свідчить про ацитокінетичний їх поділ. Не повністю відновлювались структури строми, зокрема синусоїди, тому часточки органу нагадували "вузли-регенерати".

Отже, через чотирнадцять тижнів від початку експерименту, після шести тижневого "відпочинку", у печінці піддослідних щурів характерними ознаками ЦП, що сформувався на тлі ХТГ була наявність сполучнотканинних септ з облітерацією центральных вен та формуванням псевдочасточок. Спонтанна регенерація у даному випадку відбувалася значною мірою за рахунок поліплоїдизації та гіпертрофії гепатоцитів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

При експериментальному ХТГ у статевонезрілих щурів розвивається значне порушення лімфообігу у вигляді набряку, збільшення кількості функціонуючих лімфатичних судин та розвитком лімфангіектазій, яке суттєво може впливати на структурно-функціональний стан гепатоцитів та фіброгенез у печінці, а тому потребує лікувальної корекції.

У перспективі подальших досліджень планується вивчення вікових морфологічних особливостей ультраструктури печінки при токсичних гепатитах різної етіології, що дозволить у подальшому поглибити розуміння патогенезу їх розвитку.

### Список літератури

Бакширов Ю.В. Экспериментальные и клинические аспекты применения энтеросорбции при хроническом токсическом гепатите /Ю.В.Бакширов, С.М.Тарабукина, Ж.Мутайхан

//Бюлл. СО РАМН.- 2007.- №2 (124).- С.72-76.

Гудима А.А. Динаміка рівня ендogenous інтоксикації під впливом магнітолазерного випромінювання і енте-

росорбції в умовах тетрахлорметанового гепатиту /А.А.Гудима // Вісник наук. досліджень.- 1999.- №1.- С.45-46.

Зимин Ю.В. Молекулярные механизмы

- метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите /Ю.В.Зимин, С.П.Сяткин, Т.Т.Березов //Вопр. мед. химии.- 2001.- Т.47, №3.- С.346-352.
- Мансуров И.Д. Экспериментальная патология печени /И.Д.Мансурова.- Душанбе: "Дониш", 1976.- 215с.
- Рикало Н.А. Экспериментальная модель хронического тетрахлорметанового гепатита та циррозу печінки у нестатевозрілих щурів /Н.А.Рикало // Вісник Укр. мед. стоматол. академії.- 2009.- Т.9, №2.- С.116-118.
- Ширияева А.П. Состояние дыхательной цепи митохондрий крыс с экспериментальным токсическим гепатитом /А.П.Ширияева, Е.В.Байдюк, А.В.Аркадьева //Цитология.- 2007.- №49 (2).- С.125-132.
- Cathepsins B and D drive hepatic stellate cell proliferation and promote their fibrogenic potential /A.Moles, N.Tarrats, J.C.Fernandez-Checa [et al.] // Hepatology.- 2009.- Vol.49, №4.- P.1300-1307.
- Deficiency of NAD(P)H oxidase enhances hepatocellular injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration /G.Aram, J.J.Potter, X.Liu [et al.] //Hepatology.- 2009.- №49 (3).- P.902-911.
- Deficiency of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form oxidase enhances hepatocellular injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration /M.S.Torben-son, E.Mezey, G.Aram [et al.] //Hepatology.- 2009.- №49 (3).- P.911-919.
- Ginkgo biloba extract reverses CCl4-induced liver fibrosis in rats /Y.J.Luo, J.P.Yu, Z.H.Shi [et al.] //World J. Gastroenterol.- 2004.- №10 (7).- P.1037-1042.
- Hepatocyte mitochondrion electron-transport chain alterations in CCl<sub>4</sub> and alcohol induced hepatitis in rats and their correction with simvastatin / A.Shiryayeva, E.Baidyuk, A.Arkadievna [et al.] //J. Bioenerg. Biomembranes.- 2008.- Vol.40.- P.27-34.
- Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis, persistence of activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration / R.Issa, X.Zhou, N.Trim [et al.] //FASEB J.- 2003.- №17.- P.47-49.
- Selenium supplementation decreases hepatic fibrosis in mice after chronic carbon tetrachloride administration / M.Ding, J.J.Potter, X.Liu [et al.] //Biol. Trace Elem. Res.- 2010.- №133 (1).- P.83-97.

**Рикало Н.А.**

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

**Резюме.** Морфологическими особенностями ХТГ у неполовозрелых крыс, который моделировался в течение шести недель введением CCl<sub>4</sub> и этанола, является значительный отек, цитоллиз, васкулит, дистрофически-некротические изменения и выразительная воспалительная инфильтрация. Данные предикторы фиброза служат морфологическим субстратом для развития многочисленных плотных соединительнотканых порто-портальных, порто-центральных септ с облитерацией центральных вен и формированием различных размеров псевдодолек. Через 14 недель от начала эксперимента характерными признаками цирроза печени, сформировавшегося на фоне хронического токсического гепатита, было наличие соединительнотканых септ с облитерацией центральных вен и формированием псевдодолек. Спонтанная регенерация в данном случае происходила в значительной степени за счет полиплоидизации и гипертрофии гепатоцитов.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, цирроз, неполовозрелые крысы.

**Rykalo N.A.**

#### MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF IMMATURE RATS WITH CHRONIC TOXIC HEPATITIS

**Summary.** The morphological features of chronic toxic hepatitis in immature rats that executed during six weeks by introduction of CCl<sub>4</sub> and ethanol, there is considerable swelling, cytolysis, vasculitis, degenerative and necrotic changes and severe inflammatory infiltration. These serve as predictors of fibrosis morphological substrate for the development of numerous dense connective porto-portal, porto-central septum with obliteration of central veins and the formation of different sizes pseudolobules. Fourteen weeks from the start of the experiment the characteristic features of liver cirrhosis, formed in the background of chronic toxic hepatitis was the presence of connective tissue septum with central venous obliteration and formation pseudolobules. Spontaneous regeneration in this case occurred largely due to polyploidization and hypertrophy of hepatocytes.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, liver cirrhosis, immature rats.

Стаття надійшла до редакції 7.05.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патологіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; rikalo77@mail.ru

© Кулыгина В.Н., Аль Мохаммад Мохаммад Али

УДК: 616.314-002.4-091.8

**Кулыгина В.Н., Аль Мохаммад Мохаммад Али**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 65, г.Винница, 21018, Украина)

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА ПРИ РАЗВИТИИ КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА В ПРИШЕЕЧНОЙ ОБЛАСТИ И ХАРАКТЕР ЛОКАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

**Резюме.** В статье приведены результаты морфологических особенностей твердых тканей зуба и окружающей десны при развитии пришеечного кариеса и локальных воспалительных заболеваний пародонта. Установленные патоморфологические изменения в эмали, дентине, цементе корня зуба и в прилегающих тканях пародонта подтверждают роль местных

*травмирующих факторов, а именно, кариозного процесса в пришеечной области, в развитии локализованных заболеваний тканей пародонта.*

**Ключевые слова:** *кариес зубов, воспалительные заболевания тканей пародонта, морфологические исследования.*

### Введение

Профилактика и лечение воспалительных заболеваний пародонта, несмотря на значительное количество отечественных и рубежных работ, и на сегодняшний день остаётся актуальной [Годована, 2009]. В комплексной профилактике локализованных воспалительных заболеваний пародонта особая роль принадлежит эффективному лечению ранних патологических изменений зубов, а именно, пришеечного кариозного процесса [Заболотный та ін., 2013]. Однако вопросы взаимосвязи начальной и развившихся форм пришеечного кариеса зубов с хроническим ограниченным катаральным гингивитом и хроническим локализованным пародонтитом изучены недостаточно.

Шейка зуба - наибольшее сужение на границе между коронкой и корнем зуба. В этом месте заканчивается эмалевый покров коронки зуба и начинается цемент, покрывающий корень зуба. Толщина эмали в этой области минимальная, поэтому часто подвергается неблагоприятному воздействию кариесогенных факторов. Пришеечная часть коронки зуба находится вблизи области зубодесневой борозды, глубина которой равна примерно 1,5-2 мм. Однако она может меняться с возрастом, а также при воспалительных и дистрофически-воспалительных заболеваниях тканей пародонта [Данилевський та ін., 2008].

Для более глубокого изучения механизма развития локальной патологии в тканях пародонта при кариозном процессе в пришеечной области зуба и возможной ранней диагностики заболеваний представляется актуальным проведение морфологических исследований характера данных изменений как в эмали и дентине зуба, так и в пародонте.

*Цель исследования:* изучить морфологическую структуру твердых тканей зуба при развитии пришеечного кариеса зубов и характера локального повреждения тканей пародонта.

### Материалы и методы

Материалом для морфологического исследования служили 9 постоянных зубов (4 клыка и 5 премоляров верхней челюсти), удаленных по ортодонтическим показаниям. Из них: 4 интактных зуба со здоровым пародонтом; 3 - с острым начальным кариесом пришеечной локализации и хроническим ограниченным катаральным гингивитом; 2 - с хроническим средним кариесом в пришеечной области и хроническим локализованным пародонтитом начальной - I степени тяжести, подтвержденными клинически и рентгенологически.

Каждый зуб после фиксации в 10% растворе нейтрального формалина разрезали в вестибуло-оральном направлении алмазной фрезой на малых оборотах на 2 половины. Первую половину зуба после полирова-

ния гистохимически окрашивали ШИК-альциановым синим и изучали отдельные фрагменты зуба под лупой (x10). Со второй половины каждого из исследуемых зубов изготавливали тонкие шлифы размером от 15 до 20 мкм, гистохимически окрашивали ШИК-альциановым синим, изучали и фотографировали их различные участки при разном увеличении микроскопа "Олимпус".

После удаления зубов с помощью глазных ножниц отрезали кусочки околозубных тканей слизистой оболочки толщиной  $\approx 1$  мм для гистологического исследования структур десен. На лунки удаленных зубов с интактным пародонтом накладывали кетгутные швы. В лунки зубов с локальным поражением тканей пародонта закладывали иодоформные тампоны с последующим наблюдением за процессом их окончательного заживления. Кроме того, для гистологического исследования глазным скальпелем отслаивали остатки мягких тканей от поверхности удаленных зубов. Полученный биоптат для исследования фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, осветляли в ксилоле и заключали в парафин. Из парафиновых блоков с помощью санного микроскопа МПС-2 изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование проводили в световом микроскопе с помощью объективов x4x10x40, окуляра x10. Микропрепараты десен фотографировали с помощью цифровой камеры.

### Результаты. Обсуждение

Гистологические особенности строения пришеечной зоны интактного зуба и прилегающих тканей. Проведенные нами исследования тонких шлифов свидетельствуют, что шейка зуба морфологически представлена участком коронки зуба, покрытая эмалью, которая на шлифе имеет треугольную форму, вершина которого обращена к зубодесневой борозде. На нативных неокрашенных шлифах в поляризованном свете эмаль представлена светло-желтым субстратом, а дентин вместе с кутикулой - черного цвета. На поверхности эмали шейки зуба хорошо видна черного цвета кутикула, которая в виде менее темных волнистых линий переходят в светло-желтые пучки эмалевых призм. Кутикула более тонкая возле шейки и утолщается в виде волокнистой линии к экватору.

Светлые пучки призм разделены ламеллами на сегменты черного цвета. Чем ближе к шейке зуба, тем ширина сегментов становится все меньше, тем чаще расположены ламеллы, которые пронизывают всю толщину эмали от кутикулы до эмалево-дентинной границы. Это связано с уменьшением в каждом сегменте пуч-



ков эмалевых призм. По-видимому, ламеллы, как и кутикула, играют важную роль в процессе биоминерализации и трофики пучков эмалевых призм в пришеечной области зуба.

С внутренней стороны, вдоль всей эмалево-дентинной границы, от сетчатого слоя дентина, который представлен темной полоской, в глубину эмали входят темного цвета эмалевые кустики. Их количество и высота наибольшие в широких сегментах, а в области шейки зуба они слабо выражены. Видны контуры дентинных канальцев, терминальные отделы которых соединяются с эмалевыми кустиками. Ламеллы же на основании треугольника утолщаются и разволокняются (рис. 1).

К самому нижнему участку шейки прилежит десна и образует десневую борозду (рис. 2). Стенки ее представлены следующими структурами: с одной стороны - тонкая полоска эмали, с другой - плоский эпителий. Эпителий представляет собой пласты вытянутых базофильных клеток. По мере приближения к эмали его толщина уменьшается, клетки многослойного плоского эпителия уплощаются, переходя в так называемый эпителий прикрепления. Благодаря рыхлой структуре данного эпителия происходит диффузия плазмы и тканевой жидкости в физиологическую десневую борозду и образование десневой жидкости [Ripetska et al., 2004]. Данная жидкость выполняет защитную антимикробную функцию.

Результаты исследований гистологических срезов пришеечной области зуба и тканей пародонта представлены на рис. 2. Под многослойным плоским эпителием располагается циркулярная связка зуба. Она представлена эозинофильными волокнистыми пучками и фибробластами.

При детальном изучении на большом увеличении тех же участков тканей периодонта ниже круговой связки зуба нами выявлены в центре ее продольно идущие артерии, имеющие извитой ход. От них перпендикулярно отходят капилляры к цементу и кости альвеол. Вдоль них располагаются фибробласты. Связочный аппарат представлен пучками коллагеновых волокон, имеющие косое направление, которые вплетаются с одной стороны в цемент, с другой - в костную ткань альвеолярного гребня (рис. 3).

Ниже шейки находится корень зуба, окруженный тканью периодонта. Как показывают результаты микроскопического исследования на большом увеличении, структура цемента зуба неоднородна (рис. 4). Так, непосредственно вблизи дентина располагаются цементобласты многоотростчатые клетки, напоминающие пауков. Далее снаружи локализуются цементоциты. Они имеют вытянутую форму, немногочисленные отростки, перпендикулярно расположенные к дентину. Между ними располагается бесклеточный цемент, представленный параллельными волокнами.

Таким образом, при рассмотрении строения тканей пришеечной области зуба и окружающих тканей пародонта, можно сделать вывод, что данная область является кариесогенной зоной. Во-первых, наличие кутикулы в пришеечной области способствует приципитации

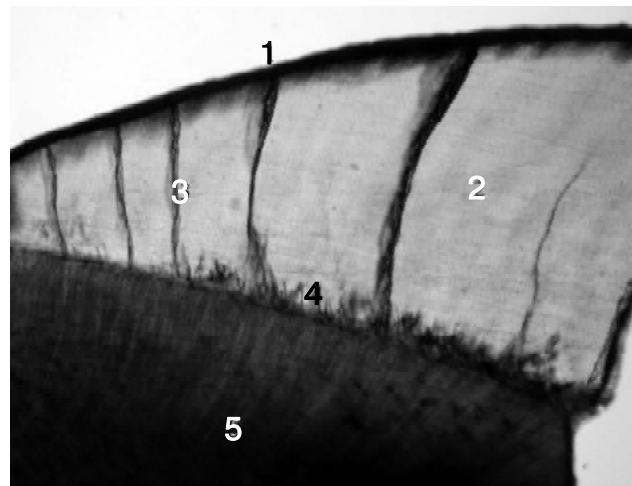


Рис. 1. Строение пришеечной части зуба. 1 - кутикула; 2 - эмаль; 3 - ламеллы; 4 - эмалевые кустики; 5 - дентин. Нативный шлиф. Поляризационная микроскопия. x100.

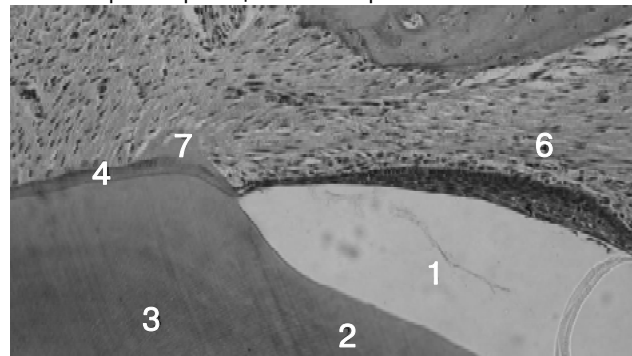


Рис. 2. Строение тканей пришеечной области intactного зуба и окружающего пародонта. 1 - десневая борозда; 2 - эмаль; 3 - дентин; 4 - цемент; 5 - многослойный плоский эпителий борозды; 6 - подслизистая соединительная ткань; 7 - круговая связка зуба. Гематоксилин-эозин. x100.

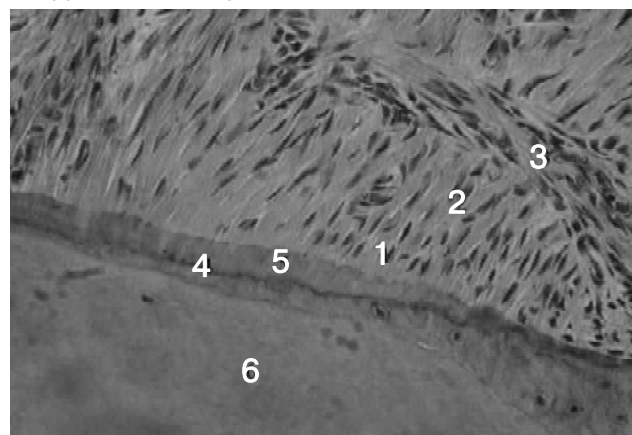
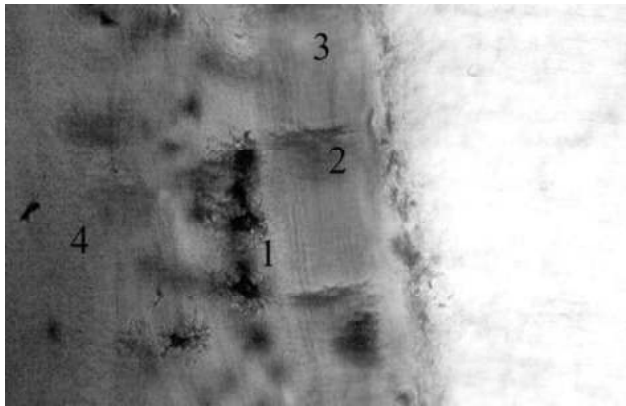
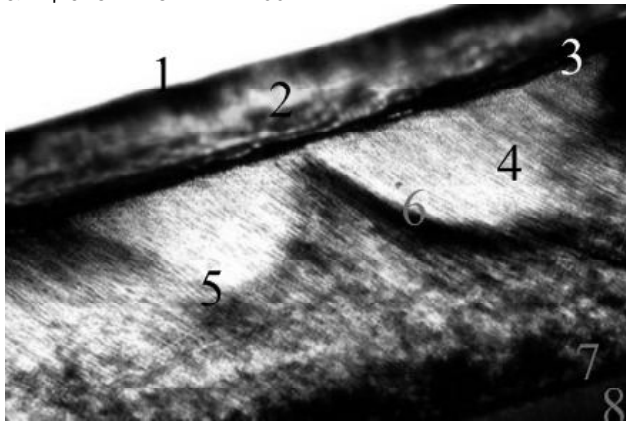


Рис. 3. Строение периодонтальной связки зуба. 1 - волокнистые структуры Шарпеевской связки; 2 - фибробласты; 3 - сосудистый пучок; 4 - клеточный цемент; 5 - бесклеточный цемент; 6 - дентин. Гематоксилин-эозин. x200.

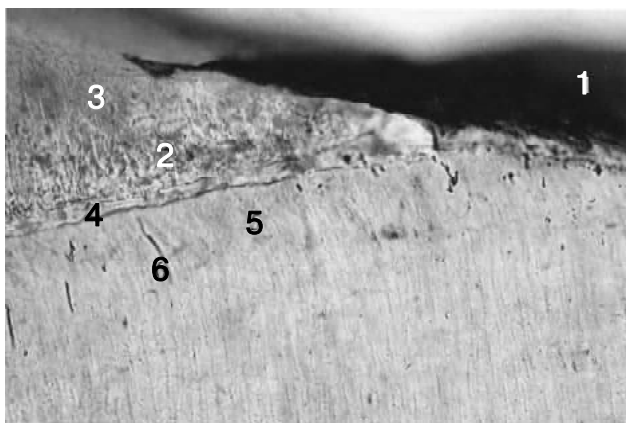
донта, можно сделать вывод, что данная область является кариесогенной зоной. Во-первых, наличие кутикулы в пришеечной области способствует приципитации



**Рис. 4.** Строение цемента корня зуба. 1 - клеточный цемент. Цементобласты с отростками; 2 - замурованные цементоциты; 3 - бесклеточный цемент; 4 - дентин. ШИК+альциановый синий. x400.



**Рис. 5.** Строение эмали и оболочек зуба. Диагноз: острый начальный кариес 14 зуба. 1 - утолщенная пелликула; 2 - утолщенный наружный слой кутикулы; 3 - Насмитова оболочка; 3 - пучки эмалевых призм; 4 - утолщенные ламеллы; 5 - деструкция ламелл; 6 - эмалево-дентинная граница; 7 - терминальный отдел дентина. Тонкий шлиф. ШИК+альциановый синий. x200.



**Рис. 6.** Строение эмали зубов в пришеечной области. Диагноз: острый начальный кариес 23 зуба. 1 - гомогенные альциан-позитивные структуры зубной бляшки; 2 - частично деструктивные пучки эмалевых призм; 3 - сохраненные пучки эмалевых призм; 4 - эмалево-дентинная граница; 5 - терминальные отделы дентина; 6 - дентинные трубочки. Тонкий шлиф. ШИК+альциановый синий. x200.

к ней белков и гликопротеинов, а далее образованию зубной бляшки. Кутикула имеет два слоя. Наружный слой более широкий, представлен редуцированными амелобластами. Внутренний, образующий Насмитову оболочку, более тонкий, более светлый, состоит, по данным литературы [Быков, 1998] из гликопротеинов, которые являются последними продуктами амелобластов. Именно благодаря кутикуле на поверхности зуба образуется пелликула вследствие преципитации белков и гликопротеинов слюны к слоям кутикулы. После механической чистки зубов пелликула вместе с колониями микробов легко исчезает, но также легко восстанавливается и, при недостаточной гигиене ротовой полости, обладая высокими адгезивными свойствами, способствует образованию бактериальной зубной бляшки. Это играет очень важную роль в образовании пришеечного кариеса, поскольку после прорезывания зуба кутикула сохраняется на его боковой и пришеечной поверхности.

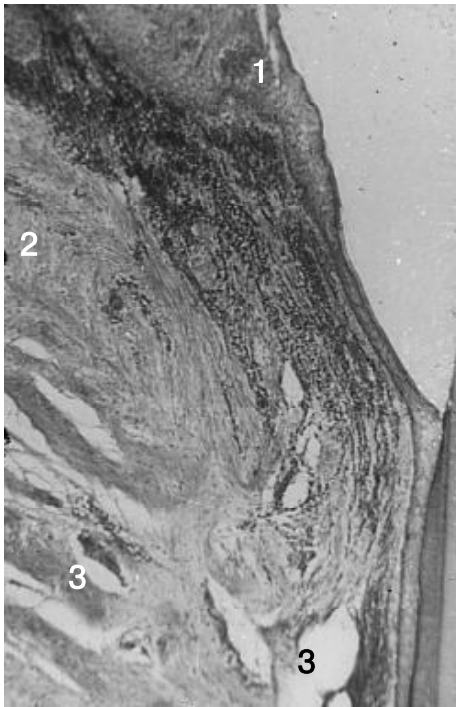
Во-вторых, в пришеечной зоне тонкий слой эмали пронизан многочисленными ламеллами. В местах вхождения ламелл в кутикулу видны углубления, образующие циркулярные бороздки, которые окружают пришеечную область. По данным В.Л.Быкова (1998) в области ламелл на поверхности эмали имеются вдавления, ямки, которые влияют на уровень проницаемости эмали. При слабой минерализации ламелл они могут служить путями распространения микроорганизмов с поверхности эмали в ее глубину [Быков, 1998; Slootweg, 2007].

Кроме того, зубная бляшка и острые края эмали кариозной полости в данной области способствуют развитию локального воспалительного процесса. Под влиянием метаболитов микроорганизмов зубной бляшки происходит разрастание десневого эпителия и его миграция в апикальном направлении с формированием пародонтального кармана [Ripetska et al., 2004].

Гистологические и гистохимические особенности твердых тканей зуба и окружающей десны при развитии пришеечного кариеса и локальных воспалительных заболеваний пародонта. Согласно современным представлениям причиной развития кариеса зубов являются микроорганизмы зубной бляшки [Slootweg, 2007].

Зубная бляшка чаще всего образуется в пришеечной области зубов и представляет собой конгломерат, состоящий из микроорганизмов, продуктов жизнедеятельности микробов, полисахаридов, гликопротеидов слюны, остатков пищи, слущенных клеток эпителия, неорганических соединений [Годована, 2009]. Наличие зубной бляшки в пришеечной области способствует накоплению токсинов (продуктов жизнедеятельности микроорганизмов), которые вызывают повреждение эпителия слизистой оболочки десны [Денисова, Ткаченко, 2008; Чумакова, 2008].

В этой связи целью данной части исследования было



**Рис. 7.** Гистологическая структура десны. Диагноз: хронический ограниченный катаральный гингивит. Прорастание эпителия десневой борозды. Расширение сосудов, утолщение стенок, сужение их просветов, пристеночные тромбы. 1 - слой многослойного плоского ороговевающего эпителия; 2 - сосочковый и сетчатый слой собственно слизистой оболочки десны; 3 - кровеносные сосуды. Гематоксилин-эозин. x400.

изучение состояния твердых тканей зуба при развитии кариозного процесса в пришеечной области и характера локального поражения тканей пародонта.

Результаты морфологического исследования зубов с острым начальным кариесом представлены на рисунках 5 и 6.

Как показывают результаты исследований тонких шлифов, гистохимически окрашенных ШИК+альциановым синим (рис. 5), в поляризационном свете зубной налет представляет собой утолщение альцин-позитивной кутикулы, окрашиваемой в темно-фиолетовый цвет. В ней следует различать наружный слой кутикулы, более светлого цвета, в которой располагаются атрофированные, пикнотически сморщенные, амелобласты. Насмитова оболочка - внутренний слой кутикулы, который представлен волокнистыми структурами темно-фиолетового цвета. К Насмитовой оболочке перпендикулярно подходят пучки эмалевых призм и разволокненные ламеллы. Прослеживается нарушение четкости ориентации эмалевых призм, местами деструкция ламелл. Пучки эмалевых призм светлого цвета представлены отдельными эмалевыми призмами, в некоторых из них видна поперечная исчерченность. Ламеллы представляют собой прерывистые или сплошные волокнистые структуры, окрашенные в темный цвет, которые идут от кутикулы к эмалево-дентинной границе. Наконец, дентин вдоль эмалево-дентинной границы представляет собой волокнистые структуры сетчатого слоя, под которым находятся терминальные отростки дентина, имеющие темный цвет.

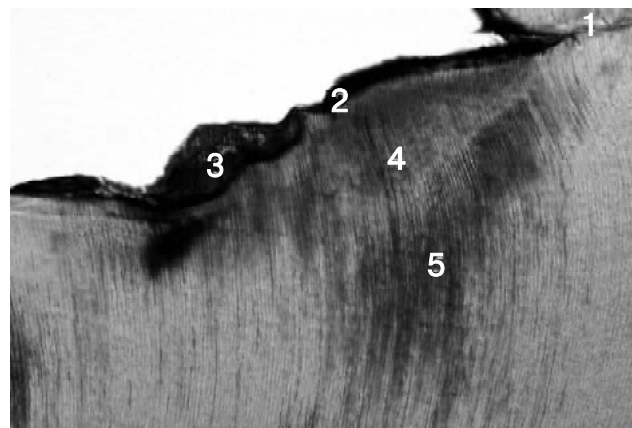
Гистологическое исследование окрашенных гистохимически ШИК + альциановым синим тонких шлифов

зубов с зубной бляшкой представлено на рис. 6. Установлено, что зубная бляшка, состоящая из гомогенного альциан-позитивного вещества, имеет треугольную форму, вершина которой проникает в деструктивно измененные пучки эмалевых призм пришеечной области. Последние фрагментированы с зернисто-глыбчатым распадом. Эмалево-дентинная граница представляет собой четкую линию, которая от эмали переходит на цемент. Терминальная часть дентинных отростков представлена ШИК-позитивными тонкими отростками, которые отходят от дентинных трубочек. Среди них встречаются единичные темного цвета "мертвые пути".

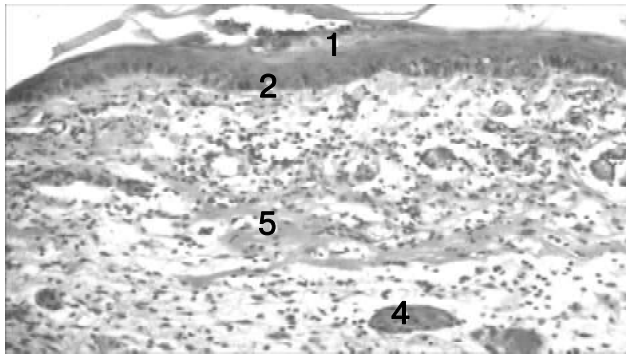
Необходимо отметить, в отличие от зубного налета, по эмалево-дентинной границе в зубной бляшке отсутствуют эмалевые кустики. При этом на поверхности эмали отсутствует кутикула и поверхностный слой беспризмной эмали, которые также подвергаются некрозу. Отдельные пучки эмалевых призм сохраняют свой ход и окрашиваются в голубой цвет альциановым синим. Цемент, который прилежит к эмали, окрашивается в пурпурный цвет, в нем обнаруживаются мелкие лакуны темно-фиолетового цвета.

Следовательно, при развитии острого начального кариеса в пришеечной области установлены патоморфологические изменения не только в эмали зуба, но и в цементе корня. Это указывает на возможные ранние изменения в прилегающих тканях пародонта при развитии острого начального кариеса в пришеечной области и необходимости их предупреждения.

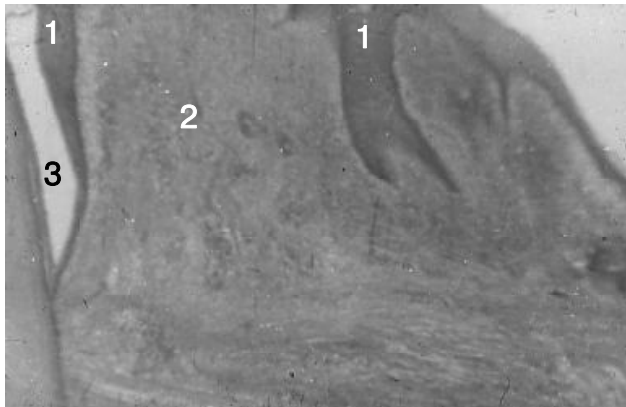
При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки околозубных тканей мы выявили изменения, как в покровном эпителии десен, так и в соединительной ткани сосочкового и сетчатого слоя (рис. 7). Эпителиальный пласт по толщине был неоднородным. На многих участках покровного эпителия выявля-



**Рис. 8.** Структура твердых тканей зуба в пришеечной области. Диагноз: хронический средний кариес 24 зуба. 1 - эмаль; 2 - некротически измененный дентин; 3 - остатки разрушенного дентина; 4 - "прозрачный" дентин; 5 - "Мертвые" пути". Тонкий шлиф. ШИК+альциановый синий. x200.



**Рис. 9.** Гистологическая структура десны. Диагноз: хронический локализованный пародонтит I степени. Скопление лейкоцитов в роговом слое эпителия. Выраженная диффузная инфильтрация лейкоцитами сосочкового и сетчатого слоя слизистой оболочки десен. 1 - слой многослойного плоского ороговевающего эпителия; 2 - сосочковый слой слизистой оболочки; 3 - сетчатый слой слизистой оболочки; 4 - кровеносные сосуды; 5 - коллагеновые волокна. Гематоксилин-эозин. x400.



**Рис. 10.** Гистологическая структура десны. Диагноз: хронический локализованный пародонтит начальной степени. Прорастание эпителия десны в соединительнотканые слои собственно слизистой оболочки. Пародонтальный карман. 1 - слой многослойного плоского ороговевающего эпителия; 2 - соединительнотканый слой собственно слизистой оболочки десны; 3 - пародонтальный карман. Гематоксилин-эозин. x100.

ли отслоение роговых чешуек. В ядрах шиповидного слоя эпителия отсутствуют ядрышки, что указывает на уменьшение их функциональной активности. Граница между эпителиальным слоем и соединительной тканью сглажена. Выражено было врастание десневого эпителия в сосочковый слой соединительной ткани. Отмечены признаки отека соединительной ткани сосочкового и сетчатого слоя, пролиферация фибробластов, гипертрофия коллагеновых волокон. Увеличивалось количество сосудов кровеносного русла. Сосуды полнокровны, стенки их утолщены, просветы сужены вследствие расположенных в них пристеночных тромбов. Эпителий прикрепления сохранен, хотя местами прослеживается врастание эпителия десневой борозды. Зубо-десневое прикрепление не нарушено.

При морфологическом исследовании тонких шли-

фов твердых тканей зубов с хроническим средним кариесом в пришеечной области, окрашенных ШИК+альциановым синим, установлены выраженные деструктивные изменения в эмали, дентине и цементе (рис. 8).

Установлено, что под эмалью наблюдается как деструктивные, так и адаптационные процессы в дентине. Дно кариозной полости представлено гомогенной аморфной массой черного цвета. Глубже этой зоны наблюдается частичное разрушение в виде зернисто-глыбчатого распада или полная с образованием "мертвых путей" деструкция дентинных канальцев, окрашенных в черный цвет. Необходимо отметить, что в некоторых участках дентина, вблизи эмали, развиваются адаптационные процессы в виде образования "прозрачного" дентина. Последний представлен отдельными дентинными трубочками, окрашенными в малиновый цвет. Кариозная полость без границ переходит на цемент корня зуба, в котором также выражен некроз. Дентин, подлежащий к цементу, характеризуется частичной или полной деструкцией дентинных трубочек.

Следовательно, развитие хронического кариозного процесса в пришеечной области зуба сопровождается полным разрушением эмали, деструкцией поверхностных слоев дентина и гиперминерализацией - глубокими. Выраженные деструктивные изменения цемента корня и отсутствие эмалево-цементной границы подтверждают развитие локального поражения тканей пародонта.

Гистологическая структура десен больных с хроническим локализованным пародонтитом начальной - I степени представлена на рисунках 9 и 10. При морфологическом исследовании деструктивные изменения в слизистой оболочке десен были более выражены (рис. 9). Поверхностные слои эпителия в отдельных участках некротизированы или отсутствуют. В роговом слое эпителиоцитов отмечено скопление лейкоцитов. В базальном слое эпителиального пласта цитоплазма большей части эпителиоцитов вакуолизирована, а межклеточные контакты - расширены. Выражена пролиферация фибробластов в соединительнотканых сосочках, гипертрофия коллагеновых волокон. В соединительной ткани сетчатого слоя слизистой оболочки десен выявлялись явления деструкции, отека и дезорганизации коллагеновых структур, инфильтраты с полиморфноядерными лейкоцитами, гистиоцитами и лимфоцитами. Пучки коллагеновых волокон утрачивали четкое направление, были расслоены и разрыхлены. Просветы сосудов кровеносного микроциркуляторного русла расширены, сосуды полнокровны. В просветах сосудов выявлено большое количество гранулярных и агранулярных лейкоцитов, а также тромбоз сосудов. При хроническом локализованном пародонтите начальной степени выявляли глубокое врастание эпителия десны в подлежащие соединительнотканые слои собственно слизистой оболочки с формированием пародонтального кармана (рис. 10).

## Выводы и перспективы дальнейших разработок

Подводя итог результатов морфологических и гистохимических исследований можно сделать следующие выводы:

1. Установлено, что в пришеечной части коронки зуба, вследствие гистологических особенностей строения эмали, имеются предрасполагающие факторы к развитию кариозного процесса. На это указывают: наличие тонкого слоя эмали, пронизанного множественными неминерализованными ламеллами; сохраненная кутикула, покрытая пелликулой, с ее выраженными свойствами адгезии микроорганизмов и образованию ними зубной бляшки.

2. Наличие микроорганизмов зубной бляшки и продуктов их жизнедеятельности в пришеечной области (бактериальных ферментов) способствует раздражению и повреждению тканей пародонта, что определяет их ведущую роль в этиологии и патогенезе локальных поражений околозубных тканей.

3. Острый начальный кариес пришеечной локализации сопровождается отсутствием кутикулы и поверхностного слоя беспризмной эмали, деструкцией отдельных эмалевых призм и разволокнением ламелл, а также отсутствием эмалевых кустиков и наличием мелких лакун в цементе корня зуба. Это свидетельствует о возможном негативном влиянии острого начального кариозного процесса в пришеечной части зуба на прилегающие ткани пародонта и развитию заболеваний. Подтверждением данного предположения является установленные дистрофически-воспалительные изменения тканей пародонта при исследовании биоптатов слизистой оболочки десен: расширение межклеточных

пространств, отек сосочкового и сетчатого слоя собственно слизистой оболочки, прорастание десневого эпителия в соединительнотканые сосочки, увеличение количества кровеносных сосудов и их патологические изменения.

4. При хроническом среднем кариесе установлены полная деструкция эмали и частичный или полный распад дентинных канальцев с образованием "мертвых путей", а также компенсаторные процессы: образование "блестящего" слоя дентина (гиперминерализация). Некроз цемента и отсутствие эмалево-цементной границы являются свидетельством нарушения целостности эпителия прикрепления и зубодесневого соединения, как причины развития локального поражения тканей пародонта. При гистологическом исследовании биоптатов околозубных тканей с сопутствующим локализованным поражением пародонта выявлены вакуолярная дистрофия и некроз эпителиоцитов, явления деструкции, отек и дезорганизация коллагеновых структур соединительной ткани, гистиолимфоцитарные инфильтраты, глубокое прорастание десневого эпителия в подлежащие слои собственно слизистой оболочки с образованием пародонтального кармана, кровеносные сосуды полнокровны, просветы их сужены. Данные изменения подтверждают роль местных травмирующих факторов, а именно, кариозного процесса в пришеечной области, в развитии локализованных заболеваний тканей пародонта.

Перспективой дальнейшего исследования является разработка и внедрение эффективных методов лечения пришеечного кариозного процесса с целью профилактики развития воспалительных заболеваний тканей пародонта.

## Список литературы

- Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В.Л.Быков: учебн. пособие.- СПб: Специальная литература, 1998.- 248с.
- Годована О.І. Захворювання пародонту (гінгівіт, пародонтит, пародонтоз) / О.І.Годована: навч. посібник.- Львів - Тернопіль: Джура, 2009.- 200с.
- Денисова Е.Г. Взаимосвязь состояния тканей пародонта и некоторых ренген-одонтометрических характеристик постоянных зубов /Е.Г.Денисова, Ю.В.Ткаченко //Совр. стоматол.- 2008.- №1.- С.23-27.
- Заболотний Т.Д. Запальні захворювання пародонта /Т.Д.Заболотний, А.В.Борисенко, Т.І.Пупін.- Львів: ГалДент, 2013.- 206с.
- Терапевтична стоматологія. Захворювання пародонта /[Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політун А.М. та ін.].- Т.3.- К.: Медицина, 2008.- 614с.
- Чумакова Ю.Г. Роль місцевих чинників порожнини рота у розвитку пародонтиту /Ю.Г.Чумакова //Імплантологія, пародонтологія, остеологія.- 2008.- №3.- С.70-75.
- Diseases of the Periodontium, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment / [Ripetska O., Deneha I., Hrynovets V. et al.].- Lviv : Liga-Press, 2004.- 174 p.
- Slootweg P. J. Dental pathology / P.J.Slootweg.- Springer, 2007.- 83p.

**Кулигіна В.М., Аль Мохаммад Мохаммад Алі**

### МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБА ЗА УМОВ РОЗВИТКУ КАРІОЗНОГО ПРОЦЕСУ У ПРИШЕЙКОВІЙ ДІЛЯНЦІ ТА ХАРАКТЕР ЛОКАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА

**Резюме.** В статті наведені результати вивчення морфологічних особливостей твердих тканин зуба і ясен, які оточують зуб, при розвитку пришейкового карієсу і локальних запальних захворювань пародонта. Встановлені патоморфологічні зміни в емалі, дентині, цементі кореня зубу і у прилеглих тканинах пародонта підтверджують роль місцевих травмуючих факторів, зокрема, каріозного процесу у пришейковій ділянці у розвитку локалізованих захворювань тканин пародонта.

**Ключові слова:** карієс зубів, запальні захворювання тканин пародонта, морфологічні дослідження.

**Kulygina V. N., Al Mohammad Mohammad Ali**

### MORPHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF HARD TOOTH TISSUES IN THE DEVELOPMENT OF CARIES PROCESS IN THE CERVICAL AREA AND CHARACTER OF LOCAL PERIODONTAL TISSUE DAMAGE

**Summary.** In the article introduced the results of morphological features of hard tooth tissues and the surrounding gums at development of cervical caries and local inflammatory periodontal disease. Established pathomorphological changes in the enamel,

*dentin, cement of the tooth's root and surrounding periodontal tissues confirm the role of local traumatic factors, exactly, the caries process in the cervical area and development of localized periodontal diseases.*

**Key words:** *caries of the teeth, inflammatory periodontal diseases, morphological changes.*

Стаття надійшла до редакції 26.03.2014 р.

Кульгіна Валентина Николаевна - д. мед. н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ВНМУ им.Н.И.Пирогова; +38 0432 35-46-21

Аль Мохаммад Мохаммад Али - аспирант кафедры терапевтической стоматологии ВНМУ им.Н.И.Пирогова; +38 093 521-15-45

© Чегодарь Д.В.

УДК: 616.24-002-08:615.03:577.152.34:616-092.4

**Чегодарь Д.В.**

Государственное учреждение "Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского", кафедра патологической физиологии (бульв. Ленина 5/7, г. Симферополь, 295006, Республика Крым)

## СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПРОТЕОЛИЗА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ РАСТВОРА НАНОСЕРЕБРА

**Резюме.** Проанализирована эффективность применения раствора наносеребра при эндотрахеальном введении интактным животным и в условиях моделирования экспериментальной пневмонии. В качестве маркеров оценки эффектов наносеребра использовали изучение показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и бронхоальвеолярном смыве. Установлено, что введение раствора наносеребра интактным животным приводит к минимальной реакции компонентов протеиназ-ингибиторной систем в сыворотке крови и бронхоальвеолярном смыве. При моделировании воспалительного процесса в легких применение раствора наносеребра сопровождается снижением степени активации протеиназ и увеличением ингибиторного потенциала, как на системном уровне, так и на локальном, что может свидетельствовать о наличии противовоспалительных эффектов раствора наносеребра.

**Ключевые слова:** пневмония, наносеребро, протеиназы, ингибиторы протеиназ, воспаления.

### Введение

Поиск фармакологических средств, обладающих противовоспалительным и антибактериальным механизмом действия, является одной из актуальных задач. Перспективным субстратом для создания таких препаратов может рассматриваться серебро, механизм противовоспалительного действия которого связывают, прежде всего, с его антибактериальными эффектами [Рибачук, Чекман, 2009; Melaiye et al., 2005; Prabhu, Poulose, 2012]. Причем, благодаря интенсивным темпам развития нанотехнологий, в том числе и в медицине, появляется возможность использовать серебро в наноразмерном диапазоне. Считается, что предполагаемый подход позволит значительно снизить концентрацию металла и удешевить препараты на основе серебра при сохранении всех его свойств [Чекман и др., 2008; Чекман, 2012].

Для изучения биологических эффектов раствора наносеребра применяются различные подходы. Кроме исследования прямых антибактериальных эффектов раствора наносеребра, проводятся исследования противовоспалительных и других механизмов его действия на ряде моделей *in vivo* [Nadworny et al., 2010; Seung-Neon Shin, Mi-Kyung Ye, 2012; Babanin et al., 2014]. Одной из моделей, обладающих высокой чувствительностью, является модель с использованием в качестве тест-системы реакции легочной ткани для изучения различных воздействий [Кубышкин, Фомочкина, 2008].

Среди факторов, участвующих в патогенезе и активно реагирующих на формирование повреждения в легких, привлекает внимание роль протеиназ-ингибиторной системы, активация которой связана с повреждением лизосомальных мембран при воспалении, экзоцитозом лейкоцитов и повышением проницаемости клеточных мембран [Кирпиченко, 2010]. Показано, что моделирование воспаления в легких приводит к активации неспецифических протеиназ и их ингибиторов в бронхоальвеолярном смыве уже через 12-48 часов, что эффективно можно использовать для изучения разнообразных влияний, влияющих на формирование воспаления [Кубышкин, Фомочкина, 2009].

Целью исследования являлось изучение эффектов эндотрахеального введения раствора наносеребра на легкие интактных животных и при моделировании экспериментальной пневмонии на основании оценки реакций неспецифических протеиназ и их ингибиторов.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование было проведено на 53 белых крысах-самцах линии "Wistar" массой тела 180-210 г. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике университета и соответствует принципам Руководства по уходу и использованию лабораторных животных, изданного US NIH (№85-23, рассмотрено в 1985 г.).

В работе использовали раствор, представляющий собой наночастицы серебра размером 10-20 нм (0,1%) в матрице альгината натрия (0,6%) и в водной среде (99,3%). Композиция была разработана в Таврическом национальном университете с участием сотрудников Института биологии южных морей [Юркова та ін., 2005]. Исходный раствор до начала экспериментального исследования был разведен физиологическим раствором в соотношении 1:1.

Проведенная научная работа включала 2 серии экспериментов. В первой серии изучали действие раствора наносеребра на интактные ткани при эндотрахеальном введении. Лабораторные животные были разделены на 3 группы. В 1 контрольной группе (n=8) эндотрахеально вводили 0,9% раствор NaCl, во 2 контрольной группе (n=8) - 0,3% раствор альгината натрия, в третьей опытной группе (n=9) - 0,05% раствор наносеребра в количестве 0,2 мл в каждой группе соответственно.

Во второй серии экспериментов изучали действие раствора наносеребра при моделировании экспериментальной пневмонии. Воспаление в легких моделировали введением стерильной капроновой нити диаметром 0,2 мм и длиной 2,5-3,0 см в трахею животных, находящихся под кратковременным эфирным наркозом. Вслед за этим через 20 мин эндотрахеально вводили в первой контрольной группе (n=10) 0,9% раствор NaCl, во второй группе контроля (n=10) - 0,3% раствор альгината натрия, в третьей опытной группе (n=10) - 0,05% раствор наносеребра в количестве 0,2 мл во все группах.

Эвтаназию животных осуществляли через 24 часа после начала эксперимента под эфирным наркозом путем декапитации с последующим забором материала. Исследовали сыворотку крови и бронхоальвеолярный смыв. Кровь для исследований получали из яремной вены. Бронхоальвеолярный смыв получали после выделения легочно-сердечного комплекса путем 6-8 кратного промывания легких через трахею 10 мл физиологического раствора. После промывания получали 7-8 мл бронхоальвеолярного смыва.

Определение активности компонентов протеиназной ингибиторной системы проводили с использованием энзиматических методов [Кубышкин и др., 2010] на спектрофотометре "Biomat 5" (Великобритания). Метод определения трипсиноподобной активности (ТПА) основан на спектрофотометрическом измерении скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата N-бензоил-L-аргинина этилового эфира (БАЭЭ). Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли на основании изучения скорости гидролиза синтетического субстрата N-t-BOC-аланил-p-нитрофинилового эфира (БАНФЭ). Концентрацию альфа-1-ингибитора протеиназ (АТА) определяли на основании торможения расщепления трипсином БАЭЭ. Аналогично определяли активность кислотостабильных

ингибиторов (КСИ) после предварительной подготовки сыворотки прогреванием в кислой среде. Белок во всех образцах определяли методом Лоури.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принимали разность средних значений при  $p < 0,05$ .

## Результаты. Обсуждение

Проведенные исследования показали, что при эндотрахеальном введении раствора наносеребра интактным животным наблюдалась минимальная реакция со стороны компонентов протеиназ-ингибиторной системы. В сыворотке крови не выявлено существенных изменений как при введении альгината натрия, так и при введении раствора наносеребра (табл. 1).

В бронхоальвеолярном смыве наблюдалась только тенденция к увеличению уровня эластазоподобной и антитриптической активности при эндотрахеальном введении альгината натрия и раствора наносеребра по сравнению с контролем (табл. 2). Это свидетельствует о том, что эндотрахеальное введение растворов приводит к активации провоспалительных факторов, а это, в большей степени, можно расценивать как компенсаторную реакцию.

Следует отметить, что если действие раствора наносеребра на интактные ткани легких не сопровождается существенными изменениями, то моделирование обтурационной пневмонии приводит к достовер-

**Таблица 1.** Изменение показателей протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови интактных животных при эндотрахеальном введении растворов наносеребра.

Показатели		Контроль	Альгинат натрия	Наносеребро
		N	8	8
ЭПА (мкМ/мл мин)	M±m	2,11±0,36	2,24±0,51	1,99±0,65
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5
ТПА (мкМ/мл*мин)	M±m	0,29±0,06	0,28±0,06	0,23±0,02
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5
АТА (ИЕ /мл)	M±m	29,37±0,23	32,69±1,14	33,22±2,84
	p <sub>1</sub>		<0,01	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5
КСИ (ИЕ/мл)	M±m	9,05±0,32	8,84±1,54	10,27±0,98
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5

**Примечание:** p<sub>1</sub> - достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>2</sub> - достоверность различий по отношению к группе с использованием альгината натрия.

**Таблиця 2.** Изменение показателей протеиназ и их ингибиторов в бронхоальвеолярном смыве интактных животных при эндотрахеальном введении растворов наносеребра.

Показатели	N	Контроль	Альгинат натрия	Наносеребро
		8	8	9
ЭПА (мкМ/мл мин)	M±m	7,65±1,77	8,38±1,55	9,19±1,56
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5
ТПА (мкМ/мл*мин)	M±m	2,24±0,83	2,25±0,98	1,97±0,23
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5
АТА (ИЕ/мл)	M±m	12,32±3,89	18,45±2,72	20,05±2,24
	p <sub>1</sub>		>0,25	>0,1
	p <sub>2</sub>			>0,5
КСИ (ИЕ/мл)	M±m	15,23±2,32	13,92±1,84	15,21±1,91
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5

**Примечание:** аналогично табл. 1.

**Таблиця 3.** Изменение показателей протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови через 24 часа после моделирования обтурационной пневмонии при эндотрахеальном введении раствора наносеребра.

Показатели	n	Контроль	Воспаление 24 часа + физ. раствор	Воспаление 24 часа + Альгинат натрия	Воспаление 24 часа + Наносеребро
		10	10	10	
ЭПА (мкМ/мл мин)	M±m	2,11±0,36	2,95±0,62	2,90±0,32	2,30±0,31
	p <sub>1</sub>		>0,5	>0,1	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5	>0,5
	p <sub>3</sub>				>0,25
ТПА (мкМ/мл*мин)	M±m	0,29±0,06	0,56±0,09	0,43±0,12	0,37±0,03
	p <sub>1</sub>		<0,01	>0,25	>0,5
	p <sub>2</sub>			>0,5	<0,05
	p <sub>3</sub>				>0,5
АТА (ИЕ/мл)	M±m	29,37±0,23	39,50±1,51	35,34±0,83	32,16±1,31
	p <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,05
	p <sub>2</sub>			<0,01	<0,001
	p <sub>3</sub>				<0,05
КСИ (ИЕ/мл)	M±m	9,05±0,32	10,49±1,08	8,82±0,63	11,63±0,93
	p <sub>1</sub>		>0,25	>0,5	<0,01
	p <sub>2</sub>			>0,25	>0,5
	p <sub>3</sub>				<0,01

**Примечание:** p<sub>1</sub> - достоверность различий по отношению к контролю, p<sub>2</sub> - достоверность различий по отношению к группе с использованием физ. раствора при моделировании обтурационной пневмонии, p<sub>3</sub> - достоверность различий по отношению к группе с использованием альгината натрия при моделировании обтурационной пневмонии.

ной активации компонентов протеиназ-ингибиторной систем на системном и локальном уровне.

Уже через 24 часа после моделирования обтурационной пневмонии в сыворотке крови уровень трипсиноподобной активности достоверно увеличился в 2 раза, так же наблюдалась тенденция к увеличению эластазаподобной активности. Со стороны ингибиторов протеолитических ферментов наблюдалось достоверное увеличение уровня антитриптической активности на 34% (табл. 3).

Более выраженная реакция компонентов протеиназ-ингибиторной системы при моделировании обтурационной пневмонии наблюдалась в бронхоальвеолярном смыве, где статистически достоверно увеличился уровень эластазаподобной активности (почти в 2 раза), трипсиноподобной активности на 59%, а уровень антитриптической активности увеличился на 16% по сравнению с контролем (табл. 4).

При изучении влияния эндотрахеального введения растворов альгината натрия и наносеребра в условиях моделирования воспаления в легких в сыворотке наблюдалась всего лишь тенденция к увеличению эластазаподобной и трипсиноподобной активности. Со стороны ингибиторов протеиназ на фоне введения альгината натрия установлено достоверное увеличение антитриптической активности на 20%, тогда как активации кислотостабильных ингибиторов не наблюдалось.

Уровень антитриптической активности в сыворотке крови на фоне введения раствора наносеребра достоверно увеличивался (на 9%) по сравнению с контролем, а уровень кислотостабильных ингибиторов увеличился на 28% по отношению к контролю и на 32% по отношению к альгинату натрия.

Более существенные отличия компонентов протеиназ-ингибиторной системы на фоне эндотрахеального введения растворов альгината натрия и наносеребра при моделировании воспалительного процесса в легких отмечены в бронхоальвеолярном смыве. Так, на фоне введения альгината натрия при моделировании воспаления в легких наблюдалось существенное увеличение уровня эластазаподобной активности более чем в 2 раза, трипсиноподобной активности более чем в 1,5 раза по сравнению с контролем и соответствовал значениям в группе с введением физиологического раствора. В свою очередь уровень антитриптической активности на фоне введения альгината натрия достоверно не отличался от группы животных с введением физиологического раствора. Более существенной была заметна активация кислотостабильных ингибиторов, о чем свидетельствовало повышение уровня кислотостабильных ингибиторов на 11% по сравнению с контролем и на 10% по сравнению с физиологическим раствором.

На фоне эндотрахеального введения раствора наносеребра при моделировании воспаления в легких в бронхоальвеолярном смыве наблюдалось увеличение эластазаподобной активности на 57% по сравнению с контролем, однако по сравнению с физиологическим



**Таблица 4.** Изменение показателей протеиназ и их ингибиторов в бронхоальвеолярном смыве через 24 часа после моделирования обтурационной пневмонии при эндотрахеальном введении раствора наносеребра.

		Контроль	Воспаление 24 часа + физ. раствор	Воспаление 24 часа + Альгинат натрия	Воспаление 24 часа + Нано- серебро
Показатели	n		10	10	10
ЭПА (мкМ/ мл мин)	M±m	7,65±1,77	15,07±1,4	18,66±2,33	12,01±1,25
	p <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,05
	p <sub>2</sub>			>0,25	>0,1
	p <sub>3</sub>				<0,01
ТПА (мкМ/ мл*мин)	M±m	2,24±0,53	3,56±0,32	3,86±0,45	3,10±0,25
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,01	>0,25
	p <sub>2</sub>			>0,5	>0,5
	p <sub>3</sub>				>0,25
АТА (ИЕ/мл)	M±m	12,32±0,89	14,25±0,26	14,60±0,32	15,62±0,44
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,01	<0,001
	p <sub>2</sub>			>0,5	<0,01
	p <sub>3</sub>				<0,05
КСИ (ИЕ/мл)	M±m	15,23±0,32	15,28±0,45	16,84±0,37	18,99±0,57
	p <sub>1</sub>		>0,5	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>			<0,01	<0,001
	p <sub>3</sub>				<0,01

**Примечание:** аналогично табл. 3.

раствором достоверных изменений не обнаружено, а по отношению к альгинату натрия уровень эластазаподобной активности был достоверно ниже на 36%. Уровень трипсиноподобной активности на фоне введения раствора наносеребра характеризовался лишь только тенденцией к повышению. И в то же время на фоне эндотрахеального введения раствора наносеребра при моделировании воспаления в легких наблюдалась существенная активация ингибиторов протеиназ, на что указывало достоверное увеличение антитриптической активности на 27% по отношению к контролю, на 10% по сравнению с физиологическим раствором и на 7% по сравнению с альгинатом натрия. Уровень кислото-стабильных ингибиторов характеризовался достоверным увеличением на 25% по сравнению с контрольной группой, на 24% по отношению к физиологическому раствору и на 13% по сравнению с альгинатом натрия.

Таким образом, как показали проведенные исследова-

ования, действие раствора наносеребра на интактные ткани легких не приводит к существенным изменениям компонентов протеиназ-ингибиторной систем в сыворотке крови, а изменения в бронхоальвеолярном смыве характеризуются только тенденцией к увеличению протеолитической активности, которая связана, предположительно, с компенсаторной активацией местных провоспалительных факторов.

Развитие воспалительного процесса сопровождается острофазной реакцией компонентов протеиназ-ингибиторной систем, как на системном, так и на локальном уровне. Существенная активация неспецифических протеиназ в сочетании с увеличением антитриптической активности использована для изучения влияния раствора наносеребра на развитие воспаления в легких. Формирование воспаления на фоне коррекции с применением раствора наносеребра характеризовалось достоверным снижением уровня эластазаподобной и трипсиноподобной активности с увеличением ингибиторного потенциала. На уровне бронхиального смыва эндотрахеальное введение наносеребра блокирует активацию протеиназ и способствует сохранению высокого антипротеиназного потенциала, что свидетельствует о наличии противовоспалительных эффектов наносеребра.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Эндотрахеальное введение раствора наносеребра интактным животным приводит к невыраженной активации компонентов протеиназ-ингибиторной системы, как на системном, так и на местном уровне, что свидетельствует о минимальном эффекте воздействия наносеребра на интактные ткани.

2. При моделировании воспалительного процесса в легких эндотрахеальное введение раствора наносеребра приводит к достоверному снижению активации неспецифических протеиназ и увеличению ингибиторного потенциала, особенно выраженному на местном уровне.

Снижение активации протеиназ и стабилизация ингибиторного потенциала при использовании раствора наносеребра при моделировании легочной патологии свидетельствует о наличии противовоспалительных эффектов раствора наносеребра, что позволяет рекомендовать проведение дальнейших исследований в данном направлении.

### Список литературы

- Кирпиченко Л.Н. Значение компонентов системы протеолиза в регуляции воспалительных реакций //Л.Н.Кирпиченко //Медико-биол. проблемы жизнедеятельности.- 2010.- №2(4).- С. 15-23.
- Кубышкин А.В. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких /А.В.Кубышкин, И.И.Фомочкина //Укр. біохімі. журнал.- 2008.- Т.80, №1.- С.89-95.
- Кубышкин А.В. Влияние способа введения ингибиторов протеиназ на эффективность подавления активации протеолиза при воспалении легких /А.В.Кубышкин, И.И.Фомочкина //Физиол. журнал.- 2009.- Т.55, №1.- С.43-48.
- Методы определения активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и биологических жидкостях / [Кубышкин А.В., Харченко В.З., Семенец П.Ф. и др.].- Киев, 2010.- 28с.
- Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показания к применению /И.С.Чекман, Б.А.Мовчан, М.И.Загородный [и др.] //Препараты и технологии.- 2008.- №5 (51).-С.32-34.
- Рибачук А.В. Протимікробні властивості

- наносрібла /А.В.Рибачук, І.С.Чекман //Укр. науково-мед. журнал.- 2009.- №2.- С.32-36.
- Чекман І.С. Нанофармакологія: погляд на проблему /І.С.Чекман //Вісник НАН України.- 2012.- №7.- С.21-25.
- Пат. №10539 Україна, МКИ 7 А 61 К 33/38, А 61 К 31/726. Спосіб отримання водорозчинної бактерицидної композиції, що містить наночастинки срібла /І.М.Юркова, В.Р.Естрела-Льопис, В.І.Рябушко, І.Л.Рябушко; заявник та власник патенту Таврійський нац. університет ім. В.І.Вернадського.- № u200504475; заявл. 13.05.05; опубл. 15.11.05. Бюл. № 11.
- Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver-derived solutions in porcine contact dermatitis /P.Patricia, J.F.Wang., E.Tredget [et al.] //J. of Inflammation.- 2010.- Vol.7.- P.13.
- Changes of nonspecific proteinases and free-radical oxidation processes in treatment of experimental peritonitis with the nanobiosilver solution /A.A.Babanin, A.V.Kubyshkin, Yu.A.Ermola [et al.] // The New Armenian Medical Journal.- 2014.-Vol.8, №1.- P.46-51.
- Melaiye A. Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun tectophilic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity /A.Melaiye, Z.Sun, K.Hindi [et al.] //J. Am. Chem. Soc.- 2005.- Vol.127, №7.- P.2285-2291.
- Prabhu S. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects International /S.Prabhu, E.Poulose // Nano Letters.- 2012.- P.2-32.
- Seung-Heon Shin The Effect of Nano-Silver on Allergic Rhinitis Model in Mice / Seung-Heon Shin, Mi-Kyung Ye // Clin. and experim. Otorhinolaryngology.- 2012.- Vol.5(4).- P.222-227.

**Чегодар Д.В.**

### СТАН ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЄЮ ПРИ ЕНДОТРАХЕАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ РОЗЧИНУ НАНОСРІБЛА

**Резюме.** Проаналізовано ефективність застосування розчину наносрібла при ендотрахеальному введенні інтактним тваринам і в умовах моделювання експериментальної пневмонії. В якості маркерів оцінки ефектів наносрібла використовували вивчення показників неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві. Встановлено, що введення розчину наносрібла інтактним тваринам призводить до мінімальної реакції компонентів протеїназ-інгібіторної системи у сироватці крові та бронхоальвеолярному змиві. При моделюванні запального процесу в легенях застосування розчину наносрібла супроводжується зниженням ступеня активації протеїназ та збільшенням інгібіторного потенціалу, як на системному рівні, так і на локальному, що може свідчити про наявність протизапальних ефектів розчину наносрібла.

**Ключові слова:** пневмонія, наносрібло, протеїнази, інгібітори протеїназ, запалення.

**Chegodar D.V.**

### PROCESSES OF PROTEOLYSIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL PNEUMONIA AT ENDOTRACHEAL USE OF THE NANOSILVER SOLUTION

**Summary.** The effectiveness of usage of the nanosilver solution was analysed at endotracheal introduction into intact animal and in the conditions of modelling of experimental pneumonia. It was used during studying of the indicators of nonspecific proteinases and their inhibitors in serum of blood and bronchoalveolar lavage as markers of assessment of nanosilver's effects. Introduction of nanosilver to an intact animal leads to the minimum reaction of components of proteinases - inhibitory systems in serum of blood and bronchoalveolar lavage. When modeling inflammatory process in lungs, the use of nanosilver is accompanied by decrease in extent of activation of proteinases and increase in inhibitory potential, both at systemic level, and on local, that can prove the existence of antiinflammatory effects of nanosilver solution.

**Key words:** pneumonia, nanosilver, proteinase, proteinase inhibitors, inflammation.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Чегодарь Денис Владимирович - ассистент кафедры патологической физиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского"; chegodar\_d@ukr.net

© Назарчук О.А., Палій В.Г., Кеніг Е., Береза Б.М., Кравчук П.О.

УДК: 615.472.6:615.28

**Назарчук О.А.<sup>1</sup>, Палій В.Г.<sup>1</sup>, Кеніг Е.<sup>2</sup>, Береза Б.М.<sup>1</sup>, Кравчук П.О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна);

<sup>2</sup>Koenig Engineering Technical Consultanting (Eddelsener Weg 20, 21218 Seevetal, Germany)

## АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ СУЧАСНИХ ПЕРЕВ'ЯЗУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ, ІМПРЕГНОВАНИХ АНТИСЕПТИКАМИ

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження протимікробної активності сучасних антимікробних перев'язувальних матеріалів по відношенню до умовнопатогенних збудників ранової інфекції. Результати досліджень продемонстрували високі протимікробні властивості у матеріалів, імпрегнованих антимікробною композицією декаметоксину з карбоксиметилцелюлозою. Достатню протимікробну активність встановили у перев'язувальних засобів з хлоргексидином біглюконатом. Малоактивними щодо псевдомонад виявились засоби, оброблені фурагіном.

**Ключові слова:** антисептики, декаметоксин, хлоргексидин, фурагін, рани.

### Вступ

Незважаючи на постійну увагу до лікування хворих гнійно-запальними захворюваннями, хірургічна інфек-

ція посідає ведучі позиції в загальній структурі хірургічної захворюваності в усьому світі, досягаючи 70%. У наш

час гнійні ускладнення ділянок операційної рани реєструють у 33 - 38% випадків. За останні роки під впливом різних факторів за рахунок потужної селективної дії антибіотиків відбулися значні зміни етіології ранових інфекцій. До основних причин інфекційного ранового процесу відносять зростання частоти і розповсюдження внутрішньолікарняних, хронічних та ендогенних інфекцій, переважна більшість нозологічних форм яких має локальний характер [Волков, Большакова, 2009; Ширококов, 2011].

Здавна людство розробляло різні методи лікування ран, суворо орієнтуючись на стадії перебігу ранового процесу, особливості інфекційних ускладнень, викликаних різними групами патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів. Профілактика та лікування інфікованих ран в умовах високого рівня антибіотикорезистентності клінічних штамів мікроорганізмів вимагає особливого підходу щодо призначення лікарських засобів. Своєчасне лікування правильно підібраними препаратами для місцевої терапії дозволяє локалізувати гнійний процес і уникнути генералізації інфекційного процесу [Волков, Большакова, 2009].

На даний час в хірургії існує можливість суттєво скоротити тривалість системної антибактеріальної терапії за рахунок активного впровадження в практику лікування ран під сучасними пов'язками з протимікробними властивостями, які орієнтовані не тільки на фазу ранового процесу, але й на видовий склад мікроорганізмів. Перспективним вважають застосування антимікробних медичних матеріалів, імпрегнованих антисептиками, їх композиціями, які створюють достатні терапевтичні концентрації препарату в рані протягом тривалого часу. Вимогам пошуку нових високоєфективних антимікробних матеріалів з пролонгованими антимікробними властивостями відповідає лікарський антисептичний препарат декаметоксин, який володіє широким спектром антибактеріальної, протигрибкової, антивірусної, антипротозойної дії, детоксикаційним ефектом [Абаєв, 2010; Палій та ін., 2010; Палій та ін., 2011].

**Мета роботи:** дослідити *in vitro* протимікробну активність антимікробних перев'язувальних матеріалів по відношенню до збудників ранової інфекції.

### Матеріали та методи

У дослідженні вивчали протимікробну дію антимікробних перев'язувальних матеріалів. Використовували медичну бавовну (медична бязь), імпрегновану 0,1% водним розчином декаметоксину (ДКМ) - контроль; антимікробною композицією ДКМ з модифікованими полісахаридами карбоксиметилкрохмалом, оксиетилцелюлозою (АМК); перев'язувальні матеріали, імпрегновані хлоргексидином біглюконатом: "Серветка для обробки ран антисептична з хлоргексидином" (САХ), Активтекс®Х, Traumastem Biodress Disinfect (ТВД); хлоргексидином ацетатом (Вастіграс®); фурагіном: "Сервет-

**Таблиця 1.** Видова належність виділених збудників ранової інфекції.

Мікроорганізми	Кількість випадків
<i>S. aureus</i>	24
<i>E. coli</i>	21
<i>K. pneumonia</i>	5
<i>P. aeruginosa</i>	18
Всього	68

ка для обробки ран антисептична з фурагіном" (САФ), Активтекс®Ф; комбінацією хлоргексидину біглюконату і фурагіну (Активтекс®ХФ).

Нами було обстежено 68 хворих з гнійно-запальними ускладненнями ран різної локалізації в післяопераційному періоді, у яких виділяли, ідентифікували збудників ранової інфекції (табл. 1).

Зразки перев'язувальних матеріалів (10x10 мм) розміщували по чотири на кожній чашці Петрі зі щільним поживним середовищем, засіяним музейними (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumonia* ATCC 13883, *P. aeruginosa* ATCC 27853) і клінічними штамми *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*. Антимікробну дію оцінювали через 24 год. інкубації в термостаті (t 37°C) за відсутністю росту мікроорганізмів під зразком та зоною затримки росту бактерій навколо шматочків тканини (в мм).

### Результати. Обговорення

В результаті проведених досліджень встановили найкращі протимікробні властивості по відношенню до досліджуваних штамів *S. aureus* перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих АМК. Статистично вірогідно визначили переваги у бавовняного медичного текстилю з АМК в порівнянні з матеріалами на основі інших антисептичних лікарських препаратів. Зони затримки росту *S. aureus* навколо матеріалів з АМК досягли 35 мм. Зони затримки росту *S. aureus* у присутності медичної бавовни, імпрегнованої ДКМ визначали на рівні 25 мм. Дослідивши антистафілококову активність протимікробних перев'язувальних засобів на основі хлоргексидину біглюконату (Активтекс®Х; САХ; ТВД), встановили, що зони затримки росту тест-штамів штамів *S. aureus* навколо даного типу зразків не перевищували 21,2±0,37 мм. Комбінація антисептика хлоргексидину біглюконату і антимікробного лікарського препарату фурагіну (Активтекс®ХФ) забезпечувала затримку росту тест-штамів *S. aureus* лише до 22,0 мм.

За даними проведених досліджень визначили найнижчу мікробіологічну ефективність щодо *S. aureus* у перев'язувальних матеріалів на основі хлоргексидину ацетату. Зони затримки росту навколо зразків Вастіграс® не перевищували 15,40±0,24 мм (табл. 2).

Було встановлено переваги протимікробної активності медичної бязі, імпрегнованої АМК по відношен-

**Таблиця 2.** Порівняльна протимікробна активність перев'язувальних матеріалів на клінічні штами *S. aureus* (n=24).

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бавовна з ДКМ*	24,20±0,37	
Медична бавовна з АМК	32,40±0,51	<0,001
САХ	19,40±0,24	<0,001
Traumastem Biodress Disinfect	19,0±0,32	<0,001
Bactigras®	15,40±0,24	<0,001
Активтекс®Х	21,20±0,37	<0,001
Активтекс®ХФ	22,0±0,32	<0,01
Активтекс®Ф	20,80±0,37	<0,001
САФ	20,40±0,24	<0,001

Примітка: \* - контроль; p - у порівнянні з контролем.

**Таблиця 3.** Порівняльна протимікробна активність перев'язувальних матеріалів на клінічні штами *E. coli* (n=21).

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бавовна з ДКМ*	16,40±0,44	
Медична бавовна з АМК	26,40±0,32	<0,001
САХ	14,40±0,24	<0,01
Traumastem Biodress Disinfect	14,60±0,24	<0,01
Bactigras®	13,08±0,20	<0,001
Активтекс®Х	15,60±0,24	>0,05
Активтекс®ХФ	20,20±0,20	<0,001
Активтекс®Ф	18,40±0,24	<0,01
САФ	15,40±0,24	>0,05

Примітка: \* - контроль; p - у порівнянні з контролем.

**Таблиця 4.** Порівняльна протимікробна активність перев'язувальних матеріалів на клінічні штами *K. pneumoniae* (n=5).

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бавовна з ДКМ*	14,60±0,24	
Медична бавовна з АМК	20,80±0,37	<0,001
САХ	11,20±0,20	<0,001
Traumastem Biodress Disinfect	10,80±0,20	<0,001
Bactigras®	10,80±0,20	<0,001
Активтекс®Х	15,60±0,24	<0,05
Активтекс®ХФ	19,24±0,24	<0,05
Активтекс®Ф	18,20±0,20	<0,001
САФ	11,80±0,20	<0,001

Примітка: \* - контроль; p - у порівнянні із контролем.

ню *E. coli*. Визначали відсутність росту клінічних штамів ешерихій під усією поверхнею перев'язувального матеріалу, імпрегнованого АМК, зони затримки росту коливались в межах 26,40±0,32 мм. Протимікробна активність інших досліджуваних антимікробних матеріалів поступалась антимікробній дії матеріалів з АМК майже в 2 рази. Так, перев'язувальні матеріали зі вмістом хлор-

гексидину забезпечували зони затримки 13,08±0,20 мм у Bactigras®, до 15 мм у TBD. У випадку застосування матеріалу Активтекс®Х та САХ досягали 14-16 мм. В цілому, кращою протимікробною дією по відношенню до клінічних штамів *E. coli* серед хлоргексидинвмісних пов'язок володіли матеріали Активтекс®Х (15,60±0,24 мм). Пов'язки з Активтекс®Ф володіли помірною протимікробною дією на *E. coli* (18,40±0,24 мм) (табл. 3).

Протимікробна дія на *E. coli* посилювалась при застосуванні пов'язок, імпрегнованих комбінацією хлоргексидину біглюконатом та фурагіном. Зразки Активтекс®ХФ сприяли достатній протимікробній дії щодо *E. coli* з розширенням зони затримки росту бактерій до 20,20±0,20 мм (табл. 3).

Високою протимікробною активністю володіли досліджувані перев'язувальні засоби із АМК на *K. pneumoniae*. Одержані результати показали найвищу протимікробну активність медичної бязі, імпрегнованої АМК щодо штамів *K. pneumoniae*. Зони затримки росту навколо тест-об'єктів оброблених АМК досягали 20,80±0,37 мм; (p<0,05). У присутності карбоксиметилкрохмалю і оксиетилцелюлози в складі композиції відмічали потенціювання дії ДКМ щодо досліджуваних штамів *K. pneumoniae* на текстильному матеріалі у 2 рази порівняно з матеріалом, обробленим лише ДКМ, у котрого зони затримки росту становили 14,60±0,24 мм (табл. 4).

Неоднозначною була протимікробна активність у матеріалів на основі антимікробного лікарського препарату групи нітрофуранів, фурагіну. По відношенню до *K. pneumoniae* гарною антимікробною дією володіли матеріали Активтекс®Ф (18,20±0,20 мм), в той час як у САФ відмічали майже повну відсутність протимікробної активності, зони затримки росту не перевищували (11,80±0,20 мм); достатні протимікробні властивості проявляли перев'язувальні засоби, імпрегновані хлоргексидином і фурагіном (Активтекс®ХФ - 19,24±0,24 мм). Протимікробна дія САХ, пов'язок Активтекс®Х, TBD, Bactigras® щодо *K. pneumoniae* була невисокою і майже не варіювала у дослідженні (табл. 4).

В роботі дослідили високу протимікробну активність медичної бязі, імпрегнованої АМК, по відношенню до досліджуваних штамів *P. aeruginosa*, про що свідчать зони затримки росту, які сягали 21,80±0,20 мм (табл. 5).

Протимікробна дія в матеріалів на основі хлоргексидину по відношенню до *P. aeruginosa* статистично достовірно була меншою, ніж у матеріалів на основі ДКМ і АМК (p<0,001). Затримка росту *P. aeruginosa* навколо зразків САХ, TBD, Активтекс®Х, Bactigras® не перевищували 10,80±0,20 мм. Застосування перев'язувального матеріалу комбінованої дії Активтекс®ХФ забезпечувало зони затримки росту *P. aeruginosa* 16,20±0,20 мм. Встановлено низьку активність матеріалів з фурагіном по відношенню до штамів *P.*

**Таблиця 5.** Порівняльна протимікробна активність перев'язувальних матеріалів на клінічні штами *P. aeruginosa* (n=8).

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бавовна з ДКМ*	21,60±0,24	
Медична бавовна з АМК	21,80±0,20	>0,05
САХ	10,0±0	<0,001
Traumastem Biodress Disinfect	10,80±0,20	<0,001
Vactigras®	10,20±0,20	<0,001
Активтекс®Х	10,20±0,20	<0,001
Активтекс®ХФ	16,20±0,20	<0,001
Активтекс®Ф	11,20±0,49	<0,001
САФ	11,0±0,45	<0,001

**Примітка:** \* - контроль; p - у порівнянні з контролем.

*aeruginosa*, (p <0,001). Це є доказом тому, що препарати нітрофуранового ряду неактивні по відношенню до мікроорганізмів даного виду (табл. 5).

### Список літератури

Абаев Ю.К. Лекарственные средства в лечении ран /Ю.К.Абаев //Мед. - 2010.- №6.- С.2-5.  
Волков А.О. Микрофлора гнійних ран та сучасні підступи щодо застосування антисептиків в хірургічній практиці.Огляд літератури [Електронний ресурс] /А.О.Волков, Г.М.Большакова //Annals of Mechnikov Institute.- 2009.- №2.- С.19-23.- Режим дос-

тупу до журн.: www.imiamn.org/journal.htm.

Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад ; за ред. В.П. Широбокова.- Вид. 2-е.- Вінниця: Нова Книга, 2011.- 952с.

Палій Г.К. Перспективи застосування антимікробного засобу декаметоксину у створенні перев'язувальних матері-

алів /Г.К.Палій, І.М.Вовк, О.А.Назарчук //Довкілля і здоров'я: Всеукр. наук.-практ. конф., 23-24.04. 2010 р.: тези доп.- Тернопіль, 2010.- С.88-89.  
Сучасні погляди на антимікробні перев'язувальні матеріали і нові тенденції їх створення /В.Г.Палій, О.А.Назарчук, Н.С.Поліщук [та ін.] //Вісник ВНМУ.- 2011.- Т.15, №2.- С.371-438.

**Назарчук А.А., Палій В.Г., Кеніг Е., Береза Б.Н., Кравчук П.А.**

### АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА СОВРЕМЕННЫХ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ИМПРЕГНИРОВАННЫХ АНТИСЕПТИКАМИ

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження протимікробної активності сучасних антимікробних матеріалів в отношении к условно патогенным возбудителям раневой инфекции. Результаты исследования продемонстрировали высокие протимікробные свойства у материалов, импрегнированных антимікробной композицией декаметоксина с карбоксиметилкрахмалом, оксиэтилцеллюлозой. Достаточную протимікробную активность установили у перевязочных материалов с хлоргексидина биглюконатом. Малоактивными в отношении псевдомонад оказались средства, обработанные фурагином.

**Ключевые слова:** антисептики, декаметоксин, хлоргексидин, фурагин, раны.

**Nazarchuk O.A., Paliy V.G., Kenig E., Bereza B.M., Kravchuk P.O.**

### ANTIMICROBIAL QUALITIES OF MODERN DRESSINGS, IMPREGNATED WITH ANTISEPTICS

**Summary.** The experimental study of antimicrobial activity of modern antimicrobial materials against pathogens of wound infection has been conducted. The results of the research have demonstrated high antimicrobial qualities in materials, impregnated with antimicrobial composition of decamethoxin and carboxymethylamyllum, oxyethylcellulose. Dressings with chlorhexidine digluconate were found to have a good antimicrobial activity. Dressings with furagin had low activity against *Pseudomonas*.

**Key words:** antiseptics, decamethoxin, chlorhexidine, furagin, wounds.

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Назарчук Олександр Адамович - к. мед. н., асистент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; nazarchukoa@gmail.com

Палій Віктор Гордійович - д. мед. н., доцент кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; g\_paliy@ukr.net

Кеніг Елена - Dr. - Ing., Koenig Engineering Technical Consulting, e.koenig@ke-tc.com

Береза Богдан Миколайович - асистент кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; bogdan.bereza@gmail.com

Кравчук Павло Олександрович - лікар-стоматолог, пошукач кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; bogdan.bereza@gmail.com

© Ульянова Н.А., Венгер Л.В., Думброва Н.Е., Молчанюк Н.И.

УДК: 611.841.3

**Ульянова Н.А.<sup>1</sup>, Венгер Л.В.<sup>1</sup>, Думброва Н.Е.<sup>2</sup>, Молчанюк Н.И.<sup>2</sup>**

Одесский национальный медицинский университет, кафедра офтальмологии (Валиховский переулок 2, Одесса, 65082, Украина)<sup>1</sup>; НИИ глазных болезней и тканевой терапии имени В.П.Филатова, группа электронной микроскопии лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (Французский бульвар, 49/51, Одесса, 65061, Украина)<sup>2</sup>

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕПРИВАЦИОННОЙ МИОПИИ

**Резюме.** Исследованы ультраструктурные перестройки сетчатки при моделировании депривационной миопии. У крыс в возрасте 14 дней моделировали депривационную миопию путем блефарорафии. Изучили морфологические свойства сетчатки на ультраструктурном уровне на 14-е сутки эксперимента. Моделирование депривационной миопии сопровождается дистрофическими и дегенеративными изменениями в сетчатке, преимущественно пигментного эпителия и фоторецепторных клеток. Наблюдается внутриклеточный отек, разрушение органелл. Обнаруженные нарушения структуры наиболее выражены в перипапиллярных областях сетчатки и минимальны в экваториальной области.

**Ключевые слова:** сетчатка, миопия.

### Введение

Благодаря широкому внедрению современных инструментальных методов визуализации в офтальмологическую практику, в настоящее время появился ряд работ посвященных изучению морфологических изменений сетчатки у пациентов с миопией [Ульянова, 2012; Faghihi et al., 2010; Leung et al., 2010]. Особого внимания заслуживают работы, описывающие изменения диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при прогрессировании миопии [Бойчук, Горбатьюк, 2009, 2011]. Однако, информативность современных клинических методов исследования, несмотря на их высокую разрешающую способность, все же не позволяет оценить ультраструктурные изменения сетчатки и хориоидеи. Помимо этого, при прогрессирующей миопии актуальным является динамический мониторинг изменений, возникающих в процессе миопизации, что невозможно без четкого объективного контроля прогрессирования, что зачастую вызывает определенные сложности в клинических исследованиях.

Исходя из этого, актуальным является исследование ультраструктурных изменений сетчатки при прогрессировании миопии в стандартизированных экспериментальных условиях. Это позволит детализировать патогенез формирования дистрофических изменений, возникающих в различных зонах сетчатки при миопии.

*Цель работы:* исследовать ультраструктурные перестройки сетчатки при моделировании депривационной миопии.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 12 крысах линии Вистар (5 - интактных, 7 - с моделированием депривационной миопии). Животных содержали в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники Одесского национального медицинского университета. Все экспериментальные исследования проведены с соблюдением принципов биоэтики, изложенных в Хельсинской декларации и Законе Украины "О защите животных от жестокого отношения" (№ 1759-VI от 15.12.2009) и учетом рекомендаций относи-

тельно проведения научных морфологических исследований [Мишалов та ін., 2007].

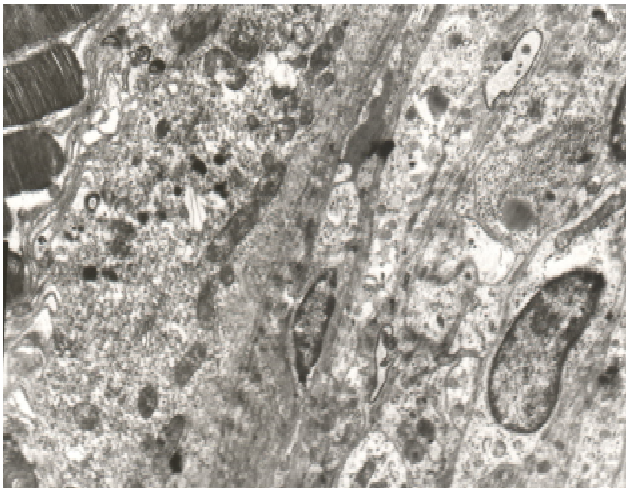
У животных, по достижению возраста 14 дней, моделировали депривационную миопию путем блефарорафии одного из глаз [Beuerman et al., 2010]. Через 14 дней после блефарорафии, животных выводили из эксперимента. Возраст животных на момент выведения из эксперимента составил 30 дней.

Для электронно-микроскопического исследования фрагменты оболочек глазного яблока фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере при значении pH - 7,4 с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты при том же pH буферного раствора. Затем образцы обезвоживали в спиртах восходящей крепости. Пропитывание материала и его заключение производили в смеси эпон-аралдит. Затем ультратонкие срезы контрастировали по методике Reynolds [Reynoldes, 1963]. Просматривали и фотографировали срезы в электронном микроскопе ПЭМ-100-01. Ультраструктурные исследования проведены в группе электронной микроскопии лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова под руководством профессора Н.Е.Думбровой.

### Результаты. Обсуждение

В результате проведенных исследований дана ультраструктурная характеристика сетчатки интактных 30-ти дневных крыс. Клетки пигментного эпителия сетчатки содержат обильную цитоплазму, заполненную элементами мелковезикулярной гладкой эндоплазматической сети, крупными митохондриями и другими типичными для этих клеток органеллами (рис. 1). В них хорошо выражена базальная складчатость и апикальная область с микровиллами, формирующими фагосомы. Все отделы фоторецепторных клеток сформированы, имеют типичную ультраструктуру (рис. 2). Элементы внутренних слоёв сетчатки не изменены.

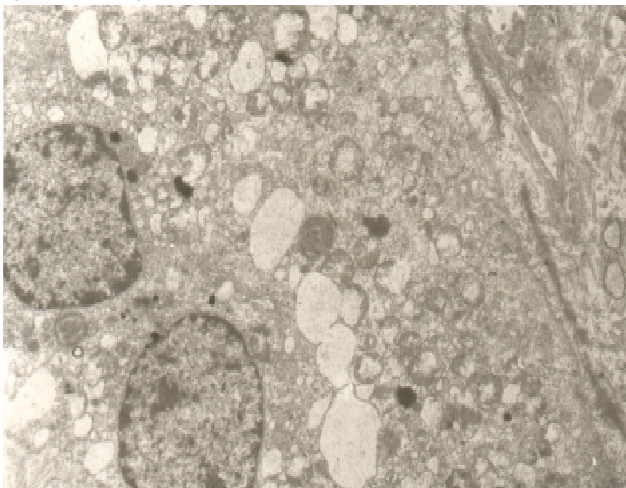
У животных с экспериментальной миопией выявлены дегенеративные и дистрофические изменения в



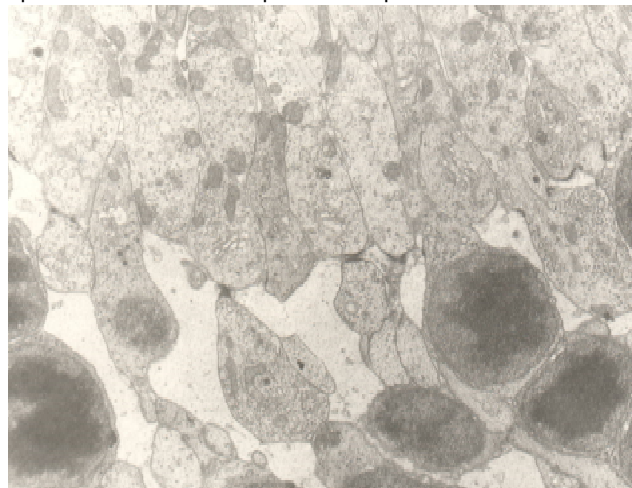
**Рис. 1.** Ультраструктура пигментного епітелія сітчатки інтактної криси в віці 30 днів. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 5000$ .



**Рис. 2.** Наружные и внутренние сегменты фоторецепторной клетки сітчатки інтактної криси в віці 30 днів. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 8000$ .



**Рис. 3.** Ультраструктура екваторіальної області сітчатки криси в віці 30 днів. Моделювання деприваційної міопії, 14-е сутки після блефаротомії. Двухядерная клетка пигментного епітелія з вакуолями в цитоплазмі. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 6000$ .

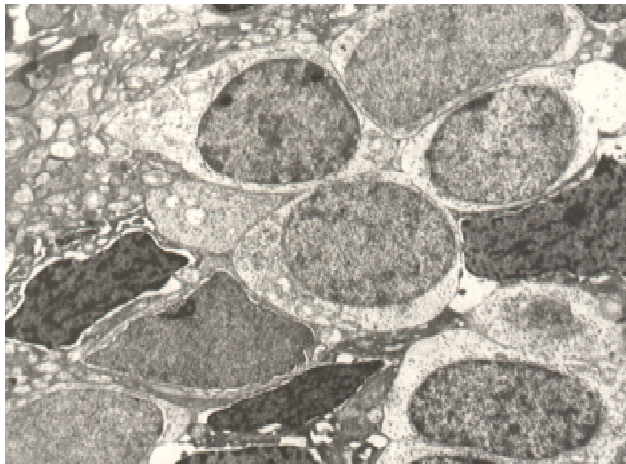


**Рис. 4.** Ультраструктура екваторіальної області сітчатки криси в віці 30 днів. Моделювання деприваційної міопії, 14-е сутки після блефаротомії. Отёк ядерной области фоторецепторных клеток. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 4000$ .

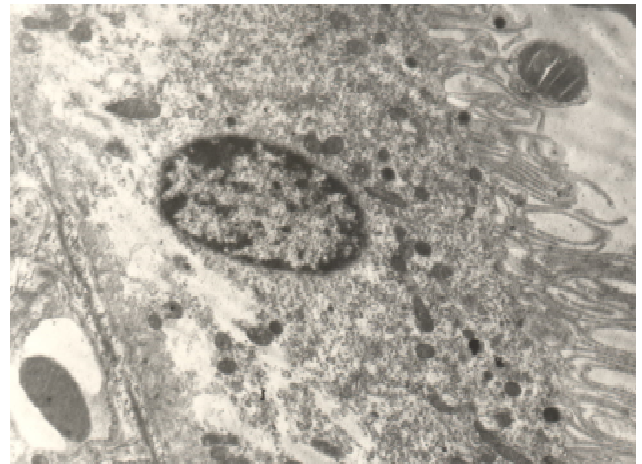
сітчатці. В екваторіальній області сітчатки клітки пигментного епітелія крупні з обильною цитоплазмою з великим кількістю органелл. Встречаються двухядерні клітки. В цитоплазмі окремих кліток спостерігали досить крупні, пов'язані між собою, електронно прозорі порожнини (рис. 3). В фоторецепторних клітках зовнішні сегменти сформовані не повністю: відзначалося недорозвиття дисків в зовнішніх сегментах, які ще знаходяться на стадії бульбашок. Во внутрішньому шарі міститься порівняно мало мітохондрій і багато елементів гладкої ендоплазматическої сітки. Ядра фоторецепторних кліток розташовані в вигляді стовпчиків, не змінені, однак, на окремих ділянках зустрічається набуття ядерної області (рис. 4) і атрофія інших відділів фоторецепторних кліток. Відростки мюллеровських кліток

содержать електронно прозору цитоплазму з дуже невеликим числом органелл. Шар біполярних кліток сформований, тут же розташовані ядра мюллеровських кліток з нормальною ультраструктурою (рис. 5). Сітчасті шари також сформовані. Містять мікрососуди. Гангліозні клітки крупні, з великим кількістю білоксинтезуючих органелл. Відростки мюллеровських кліток в цій області досить електронно-плотні і містять дрібну вакуолізовану цитоплазму.

В свою чергу, в сітчатці перипапільлярної зони, клітки пигментного епітелія містять обильну цитоплазму з великим кількістю органелл. В клітках добре виражені апікальна і центральна зони, в той же час, базальна складчастість укорочена. Складки рихлі, місцями зовсім не виражені. В базаль-



**Рис. 5.** Ультраструктура екваторіальної області сітчатки крысы в возрасте 30 дней. Моделирование депривационной миопии, 14-е сутки после блефарорафии. Сформированный слой биполярных клеток с нормальной ультраструктурой. Трансмиссионная электронная микроскопия. x3000.



**Рис. 6.** Ультраструктура перипапиллярної області сітчатки крысы в возрасте 30 дней. Моделирование депривационной миопии, 14-е сутки после блефарорафии. Частичная деструкция базальной области и элементов гладкой эндоплазматической сети клеток пигментного эпителия. Трансмиссионная электронная микроскопия. x5000.

ной области клеток встречаются очаги деструкции цитоплазматических органелл (рис. 6). Слои сетчатки, лежащие субэпителиально, представляют собой массивы из внутренних сегментов и других отделов фоторецепторных клеток, расположенных беспорядочно. Здесь же встречаются отростки нейронов, синаптические окончания. Другие элементы внутренних слоёв сетчатки практически не встречаются, кроме отростков мюллеровских клеток.

Таким образом, по сравнению с интактной сетчаткой, у крыс с депривационной моделью миопии отмечаются признаки гидропических изменений цитоплазматических структур клеток пигментного эпителия. В фоторецепторных клетках отмечается недоразвитие части дисков в наружных сегментах, во внутренних сегментах содержится сравнительно меньшее количество митохондрий, основу составляет цитоплазма с небольшим количеством органелл. Ядерная область фоторецепторных клеток и остальные слои сетчатки практи-

чески не отличаются от ультраструктуры сетчатки интактного животного. Следует отметить, что на отдельных участках наблюдаются отёчные изменения в области ядер и синапсов ганглиозных клеток.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Моделирование депривационной миопии сопровождается дистрофическими и дегенеративными изменениями в сетчатке, преимущественно пигментного эпителия и фоторецепторных клеток.

2. При депривационной миопии наблюдается внутриклеточный отек, разрушение органелл. Обнаруженные нарушения структуры наиболее выражены в перипапиллярных областях сетчатки и минимальны в экваториальной области.

В перспективе планируется исследовать механизмы выявленных ультраструктурных изменений сетчатки при моделировании миопии.

### Список литературы

- Бойчук И.М. Морфоструктурные особенности сетчатки и зрительного нерва у школьников с миопией /И.М.Бойчук, Т.Л.Горбатюк //Вісник морфології.- 2009.- Т. 15, №2.- С.427-429.
- Горбатюк Т.Л. Морфоструктурные особенности зрительного нерва и перипапиллярных волокон у детей с миопией /Т.Л.Горбатюк, И.М.Бойчук //Офтальмолог. журн.- 2011.- №1.- С.41-44.
- Мішалов В.Д. Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових досліджень / В.Д.Мішалов, Ю.Б.Чайковський, І.В.Твердохліб //Морфологія.- 2007.- Т.1, №2.- С.108-115.
- Ульянова Н.А. Изменение витреоретинального интерфейса при высокой миопии по данным спектральной оптической когерентной томографии /Н.А.Ульянова //Офтальмологический журнал.- 2012.- №2.- С.22-25.
- Faghihi H. Optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes / H.Faghihi, F.Hajizadeh, M.Riazi-Esfahani //J. Ophthalmic and Vision Research.- 2010.- Vol.5, №2.- P.110-121.
- Myopia: animal models to clinical trials / R.W.Beuerman, S.S.Maw, D.T.Tan [et al.].- Singapore: World Scientific, 2010.- 390p.
- Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph /C.K. Leung, C.Ye, R.N.Weinreb [et al.].- Ophthalmology.- 2010.- Vol.117, №2.- P.267-274.
- Reynoldes E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy /E.S.Reynoldes //J. Cell Biol.- 1963.- Vol.17.- P.208-212.

*Ульянова Н.А., Венгер Л.В., Думброва Н.Є., Молчанюк Н.І.*

### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СІТКІВКИ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ДЕПРИВАЦІЙНОЇ МІОПІЇ

**Резюме.** Мета: дослідити ультраструктурні перебудови сітківки при моделюванні деприваційної міопії. У щурів у віці 14 днів моделювали деприваційну міопію шляхом блефарорафії. Досліджували морфологічні властивості сітківки на ультраструктур-



ному рівні на 14-у добу експерименту. Моделювання деприваційної міопії супроводжується дистрофічними і дегенеративними змінами в сітківці, переважно пігментного епітелію і фоторецепторних клітин. Спостерігається внутрішньоклітинний набряк, руйнування органел. Виявлені порушення структури найбільш виражені в перипапільярних областях сітківки і мінімальні в екваторіальній області.

**Ключові слова:** сітківка, міопія.

*Ulyanova N.A., Venger L.V., Dumbrova N.E., Molchanyuk N.I.*

#### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF RETINA IN EXPERIMENTAL FORM-DEPRIVATION MYOPIA

**Summary.** *The purpose: to investigate morphological features of retina in form-deprivation myopia in rats. In rats aged 14 days simulated form-deprivation myopia by blepharorrhaphy. The morphological properties of sclera were studied on the 14th day of the experiment. Properties of retina have been studied on the electron microscopic level. Simulations form-deprivation myopia accompanied by dystrophic and degenerative changes in the retinal pigment epithelium and predominantly photoreceptor cells. The intracellular edema, destruction organelles have been observed. The violations of the structure are most pronounced in the peripapillary area of retina and minimal in the equatorial region have been found.*

**Key words:** retina, myopia.

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2014 р.

Ульянова Надежда Анатольевна - к. мед. н., доцент кафедры офтальмологии Одесского НМУ; + 38 067 483-24-31; ulyanova@ukr.net

Венгер Людмила Виленовна - д. мед. н., профессор, заведующий кафедры офтальмологии ОНМедУ; vengerlv@ukrpost.ua

Думброва Наталья Евгеньевна - д. мед. н., профессор, заведующая группой электронной микроскопии лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова; elmicroscop@gmail.com

Молчанюк Наталья Ивановна - к. биол. н., старший научный сотрудник группы электронной микроскопии лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова; +38 097 409-93-09; elmicroscop@gmail.com

© Рикало Н.А., Яровенко Л.О.

УДК: 616.36-08:599.323.4

*Рикало Н.А., Яровенко Л.О.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра патологічної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ВІКОВА ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

**Резюме.** *Стаття присвячена дослідженню та вивченню впливу хронічної алкогольної інтоксикації на біохімічні показники сироватки крові у статевонезрілих і молодих статевозрілих лабораторних щурів за умов патогенетичної корекції хронічного алкогольного ушкодження печінки кверцетином та L-аргініном L-глутаматом. Хронічне алкогольне ушкодження печінки супроводжується достовірними відхиленнями за основними біохімічними показниками вуглеводного, білкового та ліпідного обміну у лабораторних щурів, як першої так і другої групи. Доведено наявність синдромів цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, що підтверджує розвиток печінково-клітинної недостатності. Встановлено, що кверцетин відновлює білок-синтезуючу функцію печінки, а введення L-аргініну L-глутамату значно покращило функціональний стан печінки, що проявилось у зниженні інтенсивності цитолітичних та холестатичних процесів, проявів токсичного ушкодження печінки та відновленні репаративної регенерації тканини печінки у статевонезрілих та молодих статевозрілих щурів при хронічній алкогольній інтоксикації.*

**Ключові слова:** *алкогольне ушкодження печінки, щури, біохімічні показники сироватки крові, синдроми цитолізу та холестази.*

### Вступ

Результати численних наукових досліджень свідчать, що в структурі хронічних дифузних захворювань печінки переважають алкогольні ушкодження печінки та становлять 52,4% над вірусними (47%) [Шипулин, 2006; Abittanetal, Lieber, 1999]. В останні десятиліття, все більшого поширення в Україні набуває алкогольне ушкодження печінки серед молодого населення [Буеверов и др., 2001; Опанасюк та ін., 2007; Назар та ін., 2012], тому патології, пов'язані з алкогольним ураженням печінки, є основною соціально-медичною проблемою нашого суспільства [Дереча,

2007; Степанець та ін., 2013]. Щорічно від патології печінки, спричинених хронічним вживанням алкоголю, в Україні помирає понад 40 тис. осіб, налічується більше 900 тис. осіб з алкогольною залежністю та набагато більше людей, які регулярно вживають алкогольні напої та не числяться в лікарнях [Беленічев та ін., 2011]. Незважаючи на велику кількість досліджень, що стосуються механізмів біологічної дії алкоголю [Дунаев та ін., 2000; Зейтц, 2001; Нужный и др., 2002; Степанець та ін., 2013], у літературі недостатньо висвітлені вікові особливості порушення білкового обміну

при хронічній алкогольній інтоксикації.

*Мета:* дослідити та вивчити в експерименті зміни біохімічних показників сироватки крові у статевонезрілих та молодих статевозрілих щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації та патогенетичної корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження на тваринах були проведені з дотриманням вимог Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (ст. 230 від 2006 р.), відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", схвалених Першим Національним конгресом з біоетики (20.09.04 р., Київ, Україна).

Експериментальне дослідження проводили на базі кафедри патологічної фізіології у віварії Вінницького національного медичного університету. В експерименті було задіяно 80 білих беспородних лабораторних самок-щурів 2 вікових груп. В 1 групу увійшли статевонезрілі щурі-самки (вага 60-75 г., n=40 тварин), у 2 групу - статевозрілі (вага 180-195 г., n=40 тварин). Дані вікові групи, у свою чергу, були розподілені на наступні 4 підгрупи: 1 підгрупа - інтактні тварини (контроль, n=10 тварин тієї ж статі та віку, що утримувались в однакових умовах, але без алкоголізації); 2 підгрупа - тварини з хронічним алкогольним ушкодженням печінки (ХАУП, n=10), експериментальне моделювання було проведено за методикою Г.А.Ковальова та А.Ю.Петренко [2004]; у 3 підгрупу увійшли тварини з ХАУП (n=10), котрим паралельно з етанолом, починаючи з другого тижня експериментальної алкогольної інтоксикації, щоденно протягом 11 тижнів інтрагастрально вводили "Кверцетин" (Quercetin, ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", м.Київ) із розрахунку 100 мг/кг; 4 підгрупа - тварини з ХАУП (n=10), котрим інтрагастрально вводили "Глутаргін" (L-аргініну L-глутамат, Glutargin, ТОВ Фармацевтична компанія "Здоров'я", м.Харків) із розрахунку 35 мг/кг. Перерахунок середньотерапевтичної лікувальної дози кверцетину та L-аргініна L-глутамат, рекомендованої для людини на 1 кг маси тіла, на масу тіла щура проводили по константі біологічної активності за методикою Ю.Р. Риболовлева [Риболовлев, 1979].

Після завершення терміну експерименту тварин в умовах евтаназії під легким ефірним наркозом декапітували та проводили забір цільної крові. Для з'ясування та вивчення функціонального стану печінки при хронічному алкогольному ураженні, наявність синдромів цитолізу та холестазу проводили комплекс біохімічних досліджень. Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: загальний білок, альбуміни, загальний білірубін (ЗБ), прямий білірубін (ПБ) та непрямий білірубін (НБ),  $\beta$ -ліпопротеїни та активності ферментів

крові: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), визначали тимолову проби (ТП) на біохімічному аналізаторі Vital Microlab-300 (США), з використанням реактивів фірми "Pointe Scientific Inc" (США). Підготовку проб і визначення біохімічних показників проводили відповідно до інструкцій до приладів та реактивів, які використовували.

Статистичний аналіз отриманих при виконанні роботи цифрових даних проводили за комп'ютерною програмою Microsoft Excel XP, використовуючи непараметричний U-критерій Мана-Уїтні для малих вибірок. Достовірно вважали ймовірність похибки менше 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результати. Обговорення

Отримані результати біохімічного дослідження крові лабораторних щурів свідчать про суттєві зміни показників у тварин з ХАУП та при корекції викликаних змін кверцетином та L-аргініном L-глутаматом у порівнянні з контролем з урахуванням вікових особливостей.

Нами встановлено достовірне зниження вмісту загального білка (табл. 1) при ХАУП як у 1 так і у 2 групі експериментальних тварин: на 38,9% ( $p < 0,001$ ) та 32,4% ( $p < 0,01$ ), відповідно, у порівнянні з контролем. Відмічається достовірне підвищення рівня білка у щурів 1 групи на 67,2% ( $p < 0,001$ ) при корекції кверцетином та на 44,0% ( $p < 0,01$ ) при корекції L-аргініном L-глутаматом та збільшення показників у 2 групі щурів: на 45,9% ( $p > 0,05$ ) при застосуванні кверцетину та на 27,3% ( $p < 0,001$ ) при корекції L-аргініном L-глутаматом у порівнянні з ХАУП.

Доведено достовірне зниження концентрації альбумінів за умов хронічної алкогольної інтоксикації (табл. 1), як у 1 так і 2 групі лабораторних щурів: на 43,1% ( $p < 0,001$ ) та 36,1% ( $p < 0,001$ ) відповідно, у порівнянні з контрольними значеннями. Показник альбумінів при корекції кверцетином, у тварин 1 та 2 групи наближається до значень контрольної групи, але так і не досягає значень ідентичних за віком тварин.

Встановлено, достовірне підвищення вмісту альбумінів у 1 групі щурів на 76,5% ( $p < 0,001$ ) при корекції кверцетином, на 49,8% ( $p < 0,001$ ) при корекції L-аргініном L-глутаматом, у 2 групі - на 58,5% ( $p < 0,001$ ) при застосуванні кверцетину та на 42,3% ( $p < 0,01$ ) при корекції L-аргініном L-глутаматом, у порівнянні зі значеннями тварин з ХАУП (табл. 1). Отже, зниження рівня загального білка та альбумінів при ХАУП можна пов'язати з пригніченням роботи печінки, а саме зниження білоксинтетичної функції, через токсичне ушкодження гепатоцитів етанолом та ацетальдегідом, який утворюється при його метаболізмі, що, як відомо, характерно для цитолітичного синдрому при хронічному ураженні печінки.

Зокрема, при дослідженні білірубину (табл. 2) у 1 групі щурів при ХАУП можна відмітити достовірне підвищення концентрації ЗБ (за рахунок прямої та непрямой фракції) на 52,5% ( $p < 0,01$ ) та у щурів 2 групи на 48,4%

**Таблиця 1.** Біохімічні показники, які характеризують білоксинтезуючу функцію печінки та ліпідний обмін у щурів при хронічному алкогольному ушкодженні печінки (ХАУП) та її корекції.

Група	Підгрупа	Загальний білок, г/л	Альбуміни, г/л	Тимолова проба, од.	$\beta$ -ліпопротеїни, у.од
1 група	Контроль, n=10	92,33 $\pm$ 3,32	53,59 $\pm$ 2,59	1,10 $\pm$ 0,06	8,40 $\pm$ 0,45
	ХАУП, n=10	56,41 $\pm$ 2,91*	30,50 $\pm$ 2,50*	1,98 $\pm$ 0,10 *	14,90 $\pm$ 0,99*
	ХАУП+ Кверцетин, n=10	94,33 $\pm$ 3,70 #	53,82 $\pm$ 1,69 #	0,92 $\pm$ 0,04*#	9,00 $\pm$ 0,98#
	ХАУП+ L-аргінін L-глутамат, n=10	81,23 $\pm$ 4,06*# $p_1-p_2$	45,70 $\pm$ 1,57 *# $p_1-p_2$	1,51 $\pm$ 0,05*# $p_1-p_2$	10,7 $\pm$ 0,82*#
2 група	Контроль, n=10	91,32 $\pm$ 3,08	54,36 $\pm$ 1,24	1,11 $\pm$ 0,02	9,40 $\pm$ 0,61
	ХАУП, n=10	61,76 $\pm$ 5,49 *	34,75 $\pm$ 2,94*	1,70 $\pm$ 0,11*	13,30 $\pm$ 0,24*
	ХАУП+ Кверцетин, n=10	90,13 $\pm$ 3,75 #	55,08 $\pm$ 1,53#	0,96 $\pm$ 0,05*#	9,58 $\pm$ 0,65#
	ХАУП+ L-аргінін L-глутамат, n=10	78,62 $\pm$ 1,34*# $p_1-p_2$	49,46 $\pm$ 1,79*# $p_1-p_2$	1,26 $\pm$ 0,09# $p_1-p_2$	11,1 $\pm$ 0,42*# $p_1-p_2$

**Примітки:** тут і надалі: ХАУП - хронічне алкогольне ушкодження печінки; \* - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою; # - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками нелакованих тварин із ХАУП;  $p_1-p_2$  - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) показників тварин у порівнянні між кверцетином та L-аргінін L-глутамат.

**Таблиця 2.** Біохімічні показники синдромів холестази та цитолізу у щурів за умов ХАУП та її корекції.

Група	Підгрупа	Загальний білірубін, мкмоль/л	АлАТ, од/л	АсАТ, од/л	ЛФ, од/л	ГТТП, од/л
1 група	Контроль, n=10	47,35 $\pm$ 0,21	76,10 $\pm$ 5,04	225,40 $\pm$ 16,64	242,80 $\pm$ 31,69	7,90 $\pm$ 0,55
	ХАУП, n=10	72,19 $\pm$ 4,64*	120,1 $\pm$ 6,46*	333,2 $\pm$ 17,21*	425,70 $\pm$ 29,1*	11,7 $\pm$ 0,45*
	ХАУП+ Кверцетин, n=10	54,80 $\pm$ 1,35*#	87,1 $\pm$ 6,75*#	293,7 $\pm$ 4,41*	379,2 $\pm$ 36,81*	8,5 $\pm$ 0,27#
	ХАУП+ L-аргінін L-глутамат, n=10	49,47 $\pm$ 0,47*# $p_1-p_2$	76,99 $\pm$ 9,37# $p_1-p_2$	232,2 $\pm$ 20,28# $p_1-p_2$	283,60 $\pm$ 8,83# $p_1-p_2$	7,5 $\pm$ 0,54# $p_1-p_2$
2 група	Контроль, n=10	48,30 $\pm$ 0,42	69,70 $\pm$ 6,92	220,80 $\pm$ 9,88	200,50 $\pm$ 17,20	8,00 $\pm$ 0,49
	ХАУП, n=10	71,67 $\pm$ 3,01*	104,4 $\pm$ 12,8*	298,6 $\pm$ 11,31 *	352,1 $\pm$ 37,21*	10,1 $\pm$ 0,60*
	ХАУП+ Кверцетин, n=10	68,73 $\pm$ 3,88*	85,67 $\pm$ 5,07*	253,8 $\pm$ 10,9*#	299,5 $\pm$ 34,70*	9,00 $\pm$ 0,60
	ХАУП+ L-аргінін L-глутамат, n=10	49,24 $\pm$ 4,71# $p_1-p_2$	67,23 $\pm$ 3,08# $p_1-p_2$	218,62 $\pm$ 18,7#	238,6 $\pm$ 20,42# $p_1-p_2$	7,62 $\pm$ 0,54# $p_1-p_2$

( $p < 0,001$ ) у порівнянні з контролем відповідного віку. Гіпербілірубінемія є свідченням токсичного ушкодження гепатоцитів етанолом та зниження репаративної регенерації тканини печінки при хронічній алкогольній інтоксикації, що може вказувати на гепатит печінки.

Нами доведено, що у щурів 1 групи при корекції ХАУП кверцетином концентрації ЗБ знизилась на 24,1% ( $p < 0,01$ ) та при лікуванні L-аргініном L-глутаматом - на 31,7% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні зі значеннями щурів з ХАУП. У тварин 2 групи концентрація ЗБ зменшилась лише на 4,1% ( $p > 0,05$ ) при корекції кверцетином, а при корекції L-аргініном L-глутаматом - на 31,3% ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з ХАУП. Проте, навіть після проведеного лікування у двох вікових групах концентрація загального білірубину та його фракцій не досягають показників практично здорових щурів контрольної групи відповідного віку.

При дослідженні ферментів крові, а саме: АлАТ та АсАТ, спостерігали тенденцію до збільшення активності даних ферментів при ХАУП у двох вікових групах (табл. 2), що вказує на алкогольне ушкодження та руйнування гепатоцитів, про наявність деструктивних змін та зниження репаративної регенерації тканин печінки. Вста-

новлено достовірне підвищення рівня АлАТ на 57,8% ( $p < 0,001$ ) та АсАТ на 47,8% ( $p < 0,01$ ) у щурів 1 групи та підвищення АлАТ на 49,8% ( $p < 0,05$ ) та АсАТ на 35,2% ( $p < 0,001$ ) у щурів 2 групи, порівняно з контролем. У щурів 1 групи при корекції ХАУП кверцетином відмічено достовірне зниження активності АлАТ на 27,5% ( $p < 0,01$ ) та АсАТ на 12,0% ( $p > 0,05$ ) та при корекції порушень L-аргініном L-глутаматом - зниження АлАТ на 35,9% ( $p < 0,01$ ) та АсАТ на 30,3% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з тваринами з ХАУП, відповідного віку. У другій групі при корекції ХАУП кверцетином відмічено також зниження активності АлАТ на 18,0% ( $p > 0,05$ ) та АсАТ на 15,0% ( $p < 0,01$ ) та при корекції порушень L-аргініном L-глутаматом - зниження АлАТ на 35,6% ( $p < 0,05$ ) та АсАТ на 26,8% ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з ХАУП.

Також досліджували активність таких ферментів, як  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГТТП) та лужної фосфатази (ЛФ). Отримані результати показали також достовірні відмінності (табл. 2), у 2 групах дані показники підвищились у щурів з ХАУП: ЛФ - на 75,3% ( $p < 0,01$ ) у першій групі, на 75,6% ( $p < 0,01$ ) у другій групі, та ГТТП - на 48,1% ( $p < 0,001$ ) - у першій, на 26,3% ( $p < 0,05$ ) - у другій. Підви-

шення активності досліджуваних ферментів: АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП також вказує на розвиток синдромів холестази та цитолізу при ХАУП, на пошкодження гепатоцитів, що є результатом індукції активності мітосомальних ферментів та зниженням репаративної регенерації тканини печінки [Камышников, 2004; Бабак, 2006; Картіфузов, 2009].

При корекції ХАУП кверцетином активність ЛФ та ГГТП знизилась у двох групах на 10,9% ( $p > 0,05$ ), 27,4% ( $p < 0,001$ ) у щурів 1 групи та на 14,9% ( $p > 0,05$ ), 10,9% ( $p > 0,05$ ) у щурів 2 групи, відповідно, у порівнянні з ХАУП. Доведено, що при застосуванні L-аргініну L-глутамату, у порівнянні з показниками щурів з ХАУП активність ЛФ достовірно зменшилась на 33,4% ( $p < 0,01$ ), ГГТП - на 35,9% ( $p < 0,001$ ) у першій віковій групі та у другій - на 32,2% ( $p < 0,05$ ) та на 24,6% ( $p < 0,05$ ). Отримані результати вказують на більшу ефективність саме L-аргініну L-глутамату, оскільки дані показники були достовірними та максимально близькими до інтактних значень щурів відповідного віку, що відображає зменшення проявів інтоксикаційного та холестичного синдромів, а також зниження алкогольного навантаження при застосуванні гепатопротекторів.

Отже, при лікуванні ХАУП показники покращились, доведено, що корекція кверцетином нормалізувала біохімічні показники, такі як загальний білок, альбуміни, а дія L-аргініну L-глутамату є більш ефективною, про що свідчить достовірне зниження активності печінкових трансаміназ та нормалізація білірубину після використання препарату. Доведено захисний ефект препаратів, котрі використовували для корекції, встановлено зниження гістопатологічних змін у печінці щурів, в основному за рахунок здатності гепатопротекторів послаблювати окислювальний стрес та інгібувати активацію клітин Купфера.

При дослідженні вмісту  $\beta$ -ліпопротеїнів (табл. 1) доведено підвищення даних показників у щурів 1 та 2 груп за умов ХАУП при порівнянні з контролем: на 77,4% ( $p < 0,001$ ) та на 41,5% ( $p < 0,001$ ) відповідно, та зниження показників при використанні для корекції кверцетину та L-аргініну L-глутамату: на 39,6% ( $p < 0,01$ ), 28,7% ( $p < 0,01$ ) у тварин 1 групи, та на 27,9% ( $p < 0,001$ ), 16,8% ( $p < 0,001$ ) у тварин 2 групи у порівнянні зі щурами з ХАУП відповідних вікових груп. Отже, у лабораторних щурів з ХАУП рівень  $\beta$ -ліпопротеїнів підвищувався, гіперліпопротеїнемія ще раз підтверджує пошкодження печінки та порушення її функції, викликане хронічною інтоксикацією алкоголем. При лікуванні ці показники були близькі до контрольних значень, що

свідчить про ефективність препаратів для корекції ХАУП.

Для оцінки здатності печінки синтезувати білки визначили тимолову пробу (табл. 1). Встановлено достовірне підвищення ТП у щурів як 1 так і 2 групи на 79,7% ( $p < 0,001$ ) та на 53,2% ( $p < 0,01$ ) відповідно при ХАУП, що вказує на пошкодження гепатоцитів у результаті дії токсичних речовин, що утворюються при хронічному алкоголізмі та викликають дисфункцію печінки. При корекції порушень гепатопротекторами показники ТП достовірно зменшились у порівнянні з ХАУП: на 53,5% ( $p < 0,001$ ) при застосуванні кверцетину, на 23,4% ( $p < 0,01$ ) при лікуванні L-аргініном L-глутаматом у щурів 1 вікової групи, та на 58,5% ( $p < 0,001$ ) при дії кверцетину, на 42,3% ( $p < 0,01$ ) при дії L-аргініну L-глутамату у щурів 2 групи.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що хронічне алкогольне ушкодження печінки супроводжується суттєвими, достовірними відхиленнями за основними біохімічними показниками вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів у лабораторних щурів першої групи (1,5 місячного віку).

2. Доведена наявність патологічних синдромів при ХАУП: цитолізу, на що вказує підвищення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ, холестази - підвищення ЛФ, ГГТП, вмісту білірубину та його фракцій, мезенхімального запалення - зміна загального білка та альбумінової фракції, зростання тимолової проби в сироватці крові, що підтверджує розвиток печінково-клітинної недостатності (деструкцію гепатоцитів), зниження білоксинтетичної та метаболічної функцій печінки при хронічному алкогольному ураженні печінки.

3. Встановлено, що кверцетин відновлює білоксинтезуючу функцію печінки (підвищує вміст загального білку, альбумінів, знижує рівень ТП та  $\beta$ -ліпопротеїнів), а введення L-аргініну L-глутамату значно покращило функціональний стан печінки, що проявилось у зниженні інтенсивності цитолітичних та холестатичних процесів, проявів токсичного ушкодження печінки та відновленні репаративної регенерації тканини печінки у статевонезрілих та молодих статевозрілих щурів при хронічній алкогольній інтоксикації. L-аргінін L-глутамат виявив достовірну нормалізацію таких біохімічних показників, як загальний білірубін (прямий та непрямий) та активність трансаміназ.

Перспективи подальших розробок полягають у розробці патогенетично обґрунтованої корекції патології печінки викликаній хронічним вживанням алкоголю.

### Список літератури

Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // О.Я. Бабак // Современная гастроэнтерология. - №6 (32). - 2006. - С. 4-9.

Беленічев І.Ф. Фармакологічна модуляція сигналіну апоптозу нейронів

СА1-зони гіпокампа щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією / І.Ф. Беленічев, О.П. Соколик, А.В. Абрамов // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - Т. 25, №6. - С. 15-21.

Буеверов А.О. Алкогольная болезнь пе-

чени // А.О. Буеверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Росс. мед. журнал. - 2001. - Т. 3, №2. - С. 61-65.

Дереча Л.М. Алкоголь та його дія на організм: огляд літератури // Л.М. Дереча // Вісн. Харківського унів. 2007. - Вип. 6, №788. - С. 7-16.

- Дунаев О.В. Влияние алкоголя на динамику иммунных показателей крови умерших от ишемической болезни сердца (ИХС) при восстановлении давности наступления смерти /О.В.Дунаев //Укр. судово-мед. вісник.- 2000.- №1.- С.36-38.
- Зейтц Г. Алкогольная болезнь печени / Г.Зейтц //Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.- 2001.- Т.11, №4.- С.62-63.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников.- М.: МЕДпресс-информ, 2004.- 920с.
- Картіфузов Ж.В. активність ферментів сироватки крові та стан тканини печінки при дії етанолу за умов блокади опіодних рецепторів налоксоном /Ж.В.Картіфузов [и др.] //Клін. та експерим. патологія.- 2009.- Т.VIII, №4 (30).- С.131-134.
- Ковалёв Г.А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс /Г.А.Ковалёв, А.Ю.Петренко //Вісник Харківського нац. унів.- 2004.- №617.- С.15-18.
- Назар П.С. Зміни біохімічних показників та загального аналізу крові в осіб із алкогольним ураженням печінки / П.С.Назар, О.І.Осадча, М.М.Левон / /Буковинський мед. вісник.- 2012.- Т.16, №1 (61).- С.59-62.
- Нужный В.П. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя: Руководство по наркологии /под ред. чл.-кор. РАМН проф. Н.Н.Иванца.- М.: Медпрактика.- 2002.- Т.1.- С.74-93.
- Опанасюк Н.Д. Використання есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних захворювань печінки /Н.Д.Опанасюк, В.В.Харченко, В.М.Стукало / /Укр. мед. газета.- 2007.- №5.- С.44.
- Риболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности /Ю.Р.Риболовлев, Р.С.Риболовлев //Доклады АН СССР.- 1979.- Т.247, 6.- С.1513-1516.
- Степанец І. Білковий склад сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації /І.Степанец, О.Моргаєнко, Л.Остапченко //Вісник Львівського унів. Серія біологія.- 2013.- Вип.61.- С.30-36.
- Шипулин В.П. Дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени /В.П.Шипулин //Терапия.- 2006.- №1.- С.24.
- Abittan C. Alcoholic liver disease /C.Abittan, C.Lieber //Clin. perspect. In gastroenterol.- 1999.- Vol.2, №1.- P.72-80.

**Рыкало Н.А., Яровенко Л.А.**

#### ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ И ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

**Резюме.** Стаття посвящена исследованию и изучению влияния хронической алкогольной интоксикации на биохимические показатели сыворотки крови у неполовозрелых, молодых половозрелых лабораторных крыс в условиях патогенетической коррекции хронического алкогольного повреждения печени кверцетином и L-аргинином L-глутаматом. Хроническое алкогольное повреждение печени сопровождается достоверными отклонениями по основным биохимическим показателям углеводного, белкового и липидного обменов у крыс 2 возрастных групп. Доказано наличие синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, что подтверждает развитие печеночно-клеточной недостаточности. Установлено, что кверцетин восстанавливает белок-синтетическую функцию печени, а L-аргинин L-глутамат значительно улучшает функциональное состояние печени, снижая интенсивность цитологических и холестатических процессов, проявлений токсического повреждения печени и восстановлении репаративной регенерации ткани печени у неполовозрелых и молодых половозрелых крыс при хронической алкогольной интоксикации.

**Ключевые слова:** алкогольное поражение печени, крысы, биохимические показатели сыворотки крови, синдромы цитолиза и холестаза.

**Rikalo N.A., Yarovenko L.O.**

#### AGE DYNAMICS OF THE LIVER FUNCTIONAL STATE ON THE BACKGROUND OF THE EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLIC LIVER DAMAGE AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

**Summary.** The article is devoted to the research and study of the influence of the chronic alcohol intoxication on serum biochemical data at the immature and young mature laboratory rats and results of its pathogenetic correction of chronic alcoholic liver damage by quercetin and L-arginine L-glutamate. Chronic alcoholic liver damage is accompanied by the deviations of the main reliable biochemical data of carbohydrate, protein and lipid metabolism at the laboratory rats of the both age groups. The presence of cytolysis syndrome, cholestasis, mesenchymal inflammation confirm the development of hepatocellular insufficiency. Established that quercetin restores protein synthetic function of the liver, and L-arginine L-glutamate significantly improved the functional state of the liver, which was manifested by decreasing of the intensity of cytolytic, cholestatic processes and of the manifestations of toxic liver damage and restoring the reparative regeneration of liver tissue at the immature and young mature rats with chronic alcohol intoxication.

**Keywords:** alcoholic liver disease, rats, serum biochemical data, cytolysis and cholestasis syndromes.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., доцент кафедри; +38 067 603-72-35; rikalo77@mail.ru  
Яровенко Людмила Олександрівна - ст. лаборант кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 096 870-43-51

© Крижна С.І.

УДК: 577.151.63:57.017.6

Крижна С.І.

Національний фармацевтичний університет, кафедра патологічної фізіології (вул. Мельникова, 12, м.Харків, 61002, Україна)

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВІДТВОРЕННЯ ПОРУШЕННЯ ПОРФІРИНОВОГО ОБМІНУ НА МОДЕЛЯХ АЛКОГОЛЬНОЇ ТА СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЙ

**Резюме.** У роботі наведені результати пошуку оптимальної моделі відтворення експериментального порушення порфіринового обміну у щурів. Встановлено, що моделювання хронічної алкогольної та свинцевої інтоксикації достовірно призводить до порушення порфіринового обміну за показниками проміжного обміну порфіринів. Такі зміни завжди супроводжуються ураженням печінки за показниками збільшення активності у плазмі крові індикаторів цитолізу, холестази та паренхімального запалення. Найбільш оптимальною для відтворення порушеного обміну порфіринів є модель свинцевої інтоксикації.

**Ключові слова:** порфірія, модель, алкогольна та свинцева інтоксикація.

### Вступ

Біологічна роль гему і гемовмісних сполук виключно велика. Розлади синтезу порфіринів обумовлені як спадковим дефіцитом активності одного з восьми етапів синтезу гему, так і впливом багатьох токсичних чинників навколишнього середовища Григорьев, Яковенко, 1998; Харченко, Радонежская, 2004. На тлі таких порушень відбуваються метаболічні та енергетичні зсуви гомеостазу організму Liu et al., 2000. Провести дослідження стану організму в цілому та визначити ступінь порушення окремих систем можливо за умов визначення найбільш оптимальної модельної патології.

З метою патофізіологічної оцінки особливостей порушеного порфіринового обміну в організмі щурів проведено низку досліджень на різних експериментальних моделях (хронічної інтоксикації етанолом, оцтовокислим свинцем) та визначені параметри стану метаболізму гему і ступінь ураження печінки при цьому.

### Матеріали та методи

Ступінь ураження печінки за умов алкогольної інтоксикації вивчали за допомогою морфологічних, морфометричних та біохімічних методів дослідження.

Для відтворення порушення порфіринового обміну використовували 150 тварин та 2 експериментальні моделі: 1) шляхом етанолової інтоксикації протягом 90 днів вводили 0,1 мл/кг 40% етанолу за методикою, запропонованою F. De Matters у 1982 р.; 2) підшкірними ін'єкціями оцтовокислого свинцю з розрахунку 2,5 мг на 100 г маси або 10 мг на 1 кг маси тіла тварин кожен день протягом 10 днів.

Тварини були розділені на експериментальні групи: 1 група - контрольні щури; 2 група - щури, котрим моделювали порушення порфіринового обміну. Об'єктом досліджень в експериментальних тварин були: внутрішні органи (печінка, головний мозок), сеча, цільна кров, котрі відбирали на антикоагулянт (трикалієва сіль ЕДТА); сироватка крові. В інтактних щурів і щурів з порушеним порфіриновим обміном визначали рівень АЛК і ПБГ у сечі, активність ферментів АлАТ і АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), враховували також і показники тимо-

лової проби [Гжегоцький, Заячківська, 2001] у сироватці крові. Кількісне визначення АЛК і ПБГ в сечі проводили за методом Mauzerall і Granick, запропонованому у 1970 р., що заснований на їх розділенні за допомогою адсорбції на колонках з іонообмінною смолою, закисом алюмінію та ін. Оптичну щільність кінцевих продуктів АЛК та ПБГ знімали на спектрофотометрі "Specord UV VIS" (Германія, 1999) після 15-хвилинної витримки з реактивом Ерліха. Аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ) - маркерних ферментів цитолізу, які каталізують процеси переамінування, визначали за методом Райтмана і Френкеля у модифікації Пасхіної.

Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за t-критерієм Ст'юденту [Зайцев и др., 2003]. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986) і ухвалено І національним конгресом по біоетиці (Київ, 2001).

### Результати. Обговорення

Дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки при етаноловій інтоксикації показали достовірне підвищення вмісту загального білірубіну в крові - у 2,3 рази в підгрупі з порушенням порфіринового обміну та у 1,83 рази в підгрупі 2 у порівнянні з контролем. При цьому цей показник був достовірно підвищеним у підгрупі 1 порівняно з підгрупою 2. Достовірно підвищувалися показники загальних ліпідів - у 1,8 рази, холестерину - у 1,5 рази у підгрупі 1 у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1). Підвищення значень цих параметрів може свідчити про порушення жовчоутворення і жовчовиведення. Ступінь підвищення активності ферментів АлАТ і АсАТ у крові є маркером цитолізу клітин печінки. За результатами експерименту, підвищення активності вказаних амінотрансфераз спостерігали в обох підгрупах. Так, активність АлАТ зро-

**Таблиця 1.** Деякі показники функціонального стану печінки за умов експериментальної порфірії, відтвореної шляхом довготривалого введення етанолу ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Групи тварин	Показники у крові				
	Загальні ліпіди, г/л	Холестерин, ммоль/л	Амінотрансферази		Загальний білірубін, мкмоль/л
			АлАТ, мкмоль/год·мл	АсАТ, мкмоль/год·мл	
1 підгрупа (з порушенням порфіриновим обміном за умов дії етанолу)	5,78±0,12 <sup>**</sup>	5,22±0,24 <sup>**</sup>	312,4±4,4 <sup>**</sup>	380,3±5,2 <sup>**</sup>	5,33±0,22 <sup>**</sup>
2 підгрупа (без порушення порфіринового обміну за умов дії етанолу)	4,22±0,21 <sup>*</sup>	4,33±0,19 <sup>*</sup>	214,1±3,9 <sup>*</sup>	218,2±5,6 <sup>*</sup>	4,25±0,24 <sup>*</sup>
Інтактні тварини (контроль)	3,21±0,17	3,48±0,22	80,12±1,5	132,4±4,8	2,32±0,21

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  по відношенню до інтактних щурів; \*\* -  $p < 0,05$  по відношенню до 2 підгрупи щурів (без порушення порфіринового обміну після довготривалого введення етанолу).

**Таблиця 2.** Деякі показники метаболізму гему в сечі за умов експериментальної порфірії, відтвореної шляхом довготривалого введення етанолу ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Групи тварин	Показники			
	АЛК	ПБГ	уропорфірін	копропорфірін
	мк/1 г креатиніну	мк/1 г креатиніну	мк/1 г креатиніну	мк/1 г креатиніну
1 підгрупа (з порушенням порфіриновим обміном після введення етанолу)	131±11 <sup>**</sup>	3,32±0,5 <sup>**</sup>	21,6±2,9 <sup>**</sup>	289,2±29,9 <sup>*</sup>
2 підгрупа (без порушення порфіринового обміну після введення етанолу)	4,21±0,53	1,56±0,4	8,1±2,3	209±28
Інтактні тварини	3,82±0,62	1,28±0,3	7,2±1,9	203±21

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  по відношенню до інтактних щурів; \*\* -  $p < 0,05$  по відношенню до 2 підгрупи щурів (без порушення порфіринового обміну після довготривалого введення етанолу).

стала в 1 підгрупі у 3,9 рази, у 2 підгрупі у 2,67 рази, тоді як активність АсАТ збільшувалась порівняно менше, але достовірно відносно контролю - у 1 підгрупі в 2,87 рази, у 2 підгрупі в 1,67 рази. Такі результати вказують на високу ступінь пошкодження клітин печінки за експериментальних умов в обох підгрупах, при цьому підвищення навіть АсАТ відбиває пошкодження мітохондріальних структур клітин та доводить важкий перебіг алкогольної інтоксикації тварин. Аналіз отриманих результатів вказує на розвиток гострого запального процесу в печінці на тлі алкогольної інтоксикації в обох підгрупах, при цьому ступінь порушень досліджених показників вища в підгрупі з порушенням порфіриновим обміном. Таким чином, довготривале введення етанолу щурам приводить до розвитку гепатиту і порушення порфіринового обміну у частини тварин.

Визначення показників проміжного обміну гему в сечі показало, що у тварин 1 підгрупи спостерігалось збільшення рівня уропорфіринів у 3,0 рази і копропорфіринів у 1,42 рази у порівнянні з контролем (табл. 2).

**Таблиця 3.** Показники активності АЛК та ПБГ в сечі щурів за умов експериментальної свинцевої порфірії ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Групи тварин	АЛК мг/г креатиніну	ПБГ, мг/г креатиніну
1 група (інтактні тварини)	4,82±0,62	1,58±0,39
2 група (з порушенням порфіринового обміну)	32,5±8,4 <sup>*</sup>	15,3±2,9 <sup>*</sup>

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  по відношенню до інтактної групи щурів.

Вміст АЛК і ПБГ зростав у 34,3 та 2,6 рази відповідно. У 2 підгрупі показники метаболізму гему не змінилися.

Отримані результати дозволили зробити висновок, що хронічне введення алкоголю тваринам призводить не тільки до токсичного ураження печінки і розвитку гострого гепатиту, а й до розладів порфіринового обміну. Причому, такі розлади спостерігали тільки в окремих тварин (4%,  $p < 0,05$  по відношенню до 2 підгрупи тварин), які вочевидь, мали генетичну схильність до гемопорфірії, й алкогольна інтоксикація дозволила це виявити. Отримані дані співпадають з даними літератури, що порушення

**Таблиця 4.** Показники активності АлАТ, АсАТ, ЛФ і параметр тимолової проби в плазмі крові за умов експериментальної свинцевої порфірії ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Групи тварин	АлАТ, мкмоль/год·мл	АсАТ, мкмоль/год·мл	Лужна фосфатаза, нмоль/с·л	Тимолова проба, од. помутніння
1 група (інтактні тварини)	72,98±1,1	151,9±5,9	174,6±6,2	4,00 0,50
2 група (з порушенням порфіринового обміну)	365,2±2,4 <sup>*</sup>	625,3±2,9 <sup>*</sup>	648,3±10,9 <sup>*</sup>	13,3±0,7 <sup>*</sup>

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  по відношенню до інтактної групи щурів.

порфіринового обміну має місце при хронічному вживанні алкоголю [Doss et al., 1982; Doss, 2000].

При експериментальному відтворенні свинцевої порфірії встановлено достовірне підвищення рівнів АЛК і ПБГ в сечі - вони збільшилися в 6,74 та 9,7 рази відповідно у порівнянні з інтактними щурами (табл. 3), що свідчить про розвиток порушення порфіринового обміну у тварин.

Дослідження показників цитолізу печінки за експериментальних умов дозволило встановити збільшення показника тимолової проби в 3 рази ( $p < 0,05$ ) у 2 групі у порівнянні з інтактними щурами. Достовірно підвищилася активність маркерів пошкодження клітин печінки - АлАТ і АсАТ: у 5,0 та 4,1 рази відповідно. Активність ЛФ збільшилася у 3,71 рази (табл. 4). Такі результати можна пояснити розвитком запального процесу, що супроводжувався зростанням активності в сироватці крові щурів індикаторів цитолізу, холестази і паренхімально-го запалення. Таким чином, отримані результати дозволили встановити розвиток гепатиту на тлі свинцевої інтоксикації.

Проведені дослідження є обґрунтованою підставою для подальших досліджень щодо пошуку найбільш оптимальної та легко відтворюваної експериментальної моделі порушеного порфіринового обміну.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хронічна алкогольна інтоксикація організму експериментальних щурів призводить не тільки до ура-

ження печінки, а й порушення порфіринового обміну. При цьому порушення порфіринового обміну виявляються приблизно у 4% піддослідних тварин.

2. Свинцева інтоксикація викликає підвищення рівнів маркерів порфіринового обміну: вміст АЛК та ПБГ у сечі зростає у 6,74 та 9,7 рази, відповідно. При цьому спостерігається максимально виражене пошкодження печінки: активність АлАТ і АсАТ зростає в 5,0 та 4,1 рази, відповідно.

3. Гострий гепатит виникає на фоні введення всіх тригерних факторів (етанолу, свинцю, бензолу), що супроводжується зростанням активності в плазмі крові щурів індикаторів цитолізу, холестази і паренхімально-го запалення.

4. Більш оптимальною для відтворення порушеного обміну порфіринів є модель свинцевої порфірії.

Таким чином, виходячи з наведених даних, тiazоліламідетан є перспективним для подальшого доклінічного дослідження в якості діуретичного засобу. Його діуретичний ефект у поєднанні з антигіпоксичною активністю в гострому періоді серцево-судинної недостатності, гострому набряку мозку і інших важких станів, може бути корисним і необхідним лікувальним ефектом.

Наразі доведено наявність високої діуретичної та антиексудативної, помірної анагетичної активностей, а також показано, що нова сполука не впливає на процеси згортання крові. Тiazоліламідетан пройшов 1 стадію доклінічних досліджень, що є підґрунтям для подальшого фармакологічного дослідження.

### Список літератури

- Григорьев П.Я. Алкогольная болезнь печени /П.Я.Григорьев, И.Н.Яковенко //Московский мед. журнал.- 1998.- №5.- С.13-15.
- Гжегоцький М.Р. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи /М.Р.Гжегоцький, О.С.Заячківська.- Львів: Світ, 2001.- 173с.
- Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. - СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. - 429с
- Харченко Н. В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени /Н.В.Харченко, Е.В.Радонежская //Сучасна гастроентерологія. АМНУ.- 2004.- №4(18).- С.5-12.
- Developmentally regulated expression of two transcripts for heme oxygenase-2 with a first exon unique to rat testis: control by corticosterone of the oxygenase protein expression /N.Liu, X.Wang, W.K.McCoubrey [et al.] //Gene.- 2000.- Vol.241, №1.- P.175-183.
- Doss M. Alcohol in acute porphyria /M.Doss, H.Baumann, F.Sixel //Lancet.- 1982.- №1.- P.1307.
- Doss M.O. Alcohol and porphyrin metabolism /M.O.Doss //Alcohol and alcoholism.- 2000.- Vol.35, №2.- P.109-125.
- Doss M.O. Alcohol and porphyrin metabolism. Alcohol related disease in gastroenterology /M.O.Doss, ed. by H.K.Seitz, B.Kammerell.- Berlin, 1985.- P.232-252.

*Крижна С.И.*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОТОБРАЖЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА НА МОДЕЛЯХ АЛКОГОЛЬНОЙ И СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Резюме.** В работе приведены результаты поиска оптимальной модели воспроизведения экспериментального нарушения порфиринового обмена у крыс. Установлено, что моделирование хронической алкогольной и свинцовой интоксикаций достоверно приводит к нарушению порфиринового обмена по показателям промежуточного обмена порфиринов. Такие изменения всегда сопровождаются поражением печени по показателям роста активности в плазме крови крыс индикаторов цитоліза, холестаза и паренхимального воспаления. Наиболее оптимальной для воспроизведения нарушенного обмена порфиринов является модель свинцовой интоксикации.

**Ключевые слова:** порфирия, модель, алкогольная и свинцовая интоксикации.

*Kryzhna S.I.*

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL REPRODUCTION DISTURBANCES PORPHYRIN EXCHANGE ON THE MODELS ALCOHOLIC AND LEAD POISONING

**Summary.** The paper presents the results of optimal model reproducing the experimental disturbances of porphyrin metabolism in rats. There is established that modeling of chronic alcohol and lead intoxications reliably lead to disturbances of porphyrin metabolism by indexes of intermediate metabolism of porphyrins. Such changes are always accompanied by liver injure due to increasing activity



of plasma indicators cytolysis, cholestasis and parenchymal inflammation in rat. Optimal for playback disrupted exchange porphyrins is the model of lead intoxication.

**Key words:** porphyria, model, alcohol and lead intoxication.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Крижна Світлана Іванівна - д. мед. н., професор кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету; +38 050 822-78-92; kryghna@gmail.com

© Гомон М.Л., Урбан О.Г.

УДК: 616-092.9:591.482:599.742.1:591.132.2:616-089.5

Гомон М.Л.<sup>1</sup>, Урбан О.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра хірургії №1, курс анестезіології-реаніматології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна, mgomon@meta.ua); <sup>2</sup>Вінницьке обласне патологоанатомічне Бюро (вул.Пирогова, 54, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ПОРІВНЯЛЬНА ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЖИВЛЕННЯ ЕНТЕРО-ЕНТЕРО АНАСТОМОЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПОДОВЖЕНОЇ ПЕРИДУРАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

**Резюме.** Метою дослідження було порівняння морфологічних змін на 3 день після накладання ентеро-ентеро анастомозу у собак при використанні продовженої перидуральної аналгезії 0,25% бупівакаїном і без неї. Гістологічно встановлено, що використання перидуральної аналгезії сприяє зменшенню вираженості запального процесу, ранній активації репаративного процесу, покращенню мікроциркуляції в місці ентеро-ентеро анастомозу тонкої кишки, зменшує ризик нагноєння, деструкції та неспроможності шва. Растосування перидуральної аналгезії в абдомінальних хворих рекомендовано для подальшого використання в клінічній практиці.

**Ключові слова:** перидуральна аналгезія в експерименті, морфологічні зміни при ентеро-ентеро анастомозі.

### Вступ

Позитивний результат лікування хворих при оперативних втручаннях на тонкій та товстій кишці у великій мірі залежить від відсутності ускладнень в післяопераційному періоді [Капшитель, 2012; Винник, Олексенко, 2013]. Основну увагу в післяопераційному періоді приділяють післяопераційному знеболюванню, для чого частіше використовують комбінацію опіоїдів з нестероїдними протизапальними препаратами [Потапов, Кобеляцкий, 2011]. Альтернативним, хоч організаційно складнішим способом знеболення, є перидуральна анестезія [Солярик та ін., 2012]. Однак, у кожного напрямку післяопераційного знеболювання є свої недоліки і переваги. Так, використання опіоїдів з НПЗП може бути причиною депресії дихання і гемодинаміки, виразкоутворення, кровотечі. Недоліком перидуральної аналгезії є дилема між достатністю дози місцевого анестетика і гемодинамічною стабільністю: зменшення дози загального анестетика веде до недостатнього знеболюючого ефекту, збільшення - до гіперфузії, і як наслідок ішемії операційної рани [Дамаскин и др., 2008]. Нами досліджено, що 0,25% концентрація бупівакаїну при використанні продовженої перидуральної анестезії собак сприяє найкращому ефекту покращення мікроциркуляції в кишківнику.

Тому основною метою даного дослідження було гістологічне підтвердження впливу перидуральної аналгезії 0,25% розчином бупівакаїну на репаративні процеси та швидкість заживлення ентеро-ентеро анастомозу в експерименті на собаках.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження було виконано на безпородних собаках-самцях масою 11±0,5 кг, віком 5-6 років. Тварини перед проведенням експерименту 14 днів знаходились на карантині згідно санітарних правил щодо "Структури і утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)". Всіх собак утримували у віварії ВНМУ ім. М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі з урахуванням норм годування лабораторних тварин (відповідно до доповнення "Про добові норми годування лабораторних тварин і продуцентів"). Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались рекомендацій Європейської комісії щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин та методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України. Досліди проводили з урахуванням "Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)".

У 2 групах безпородних собак (по 10 тварин у кожній групі) проведено моделювання ентеро-ентеро анастомозу "кінець в кінець" з морфологічним контролем процесу репарації на 3 день. В обох групах після введення в наркоз проведена серединна лапаротомія. На віддалі 30 сантиметрів від дванадцятипалої кишки забирали гістологічний матеріал незміненої тонкої кишки та наскладували ентеро-ентеро анастомоз. Передню черевну стінку зашивали пошарово. В контрольній групі (1 група) анестезію проводили за допомогою загальної

анестезії тіопенталом та кетаміном, післяопераційне знеболювання забезпечували використанням нестероїдних протизапальних препаратів. В основній (2 групі) після введення в наркоз проводили катетеризацію перидурального простору. Вихід катетера з міжостистої зв'язки фіксували шовком та тунелізували перидуральний катетер з виводом на шийно-грудний відрізок спини для профілактики вигризання катетера собакою. На шию собаці надівали обмежувач руху голови. Для перидуральної аналгезії використовували 0,25% розчин бупівакаїну, котрий вводили при збільшенні активності собаки та тривожній поведінці.

Через 3 дні під загальним знеболюванням проводили резекцію анастомозу (рис. 1). Взятий матеріал фіксували 10% водним розчином формаліну нейтрального не менше ніж 48 годин, потім його промивали, з місця накладеного анастомозу вирізали необхідні шматочки, зневоднювали їх у системі багатоатомних спиртів, заливали в парафінові блоки за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, після чого проводили мікроскопію готових гістологічних препаратів за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшеннях у 40, 100, 200 та 400 разів [Абрикосов, 1957; Аруин и др., 1998]. При мікроскопічному дослідженні оцінювали стан стінки порожньої кишки в ділянці накладеного ентеро-ентеро анастомоза (ЕЕА), наявність і характер патологічних і реактивних змін у ній.

### Результати. Обговорення

Гістологічна будова стінки порожньої кишки собак у нормі представлена на рисунках 2 і 3. Вона включає в себе слизову оболонку, підслизову основу, м'язову та серозну оболонки. Слизова оболонка складається з епітелія, сполучнотканинного та м'язового шарів і має характерний рельєф завдяки наявності складок, крипт, ворсинок. Структурно-функціональною одиницею слизової оболонки тонкого кишківника (ТК) є комплекс "крипта - ворсинка". Поверхня ворсинок і крипт вистелена одношаровим епітелієм, що складається з призматичних війчастих, келихоподібних, ендокринних, панетівських, проліферуючих і стовбурових клітин. Призматичні війчасті (всмоктуючі ентероцити) складають основну масу клітин ворсинок.

Крипти вистелені одношаровим низькопризматичним епітелієм. У міжтравному періоді на поверхні ворсинок основна маса келихоподібних клітин готова до секреції. Як тільки страва потрапляє до ТК, більшість келихоподібних клітин викидає секрет, формуючи білямембранний шар слизу, що забезпечує травлення. На всьому протязі системи "крипта - ворсинка" виявляються ендокринні клітини. В дні крипти 1-3 клітинні позиції її бічної поверхні займають апікальнозернисті клітини Панета, що постійно секретують.

На всьому протязі ТК між ентероцитами ворсинок виявляються лімфоцити, розташовані по 2-3 клітини,



Рис. 1. Резекція ЕЕА на 3-й день лікування.

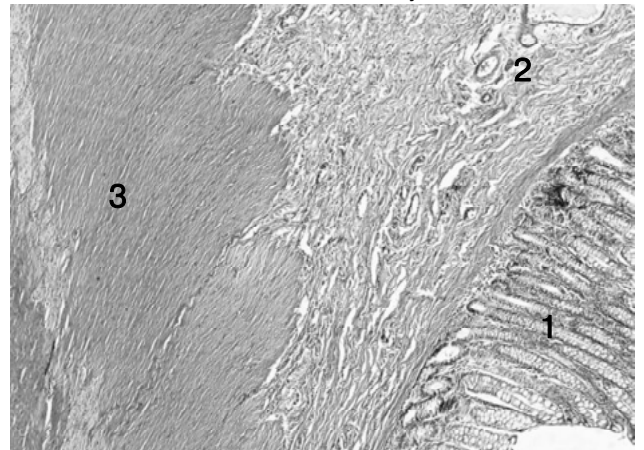


Рис. 2. Нормальна будова стінки порожньої кишки. Гематоксилін-еозин, x100. 1- слизова оболонка; 2- підслизова основа з множинними кровоносними та лімфатичними капілярами; 3- м'язовий шар (оболонка).



Рис. 3. Нормальна гістологічна будова стінки порожньої кишки. Гематоксилін-еозин. x100. 1- слизова оболонка; 2- базальна мембрана; 3- підслизова оболонка; 4- лімфоїдний фолікул.

що мігрують із власної пластинки слизової оболонки в епітеліальний пласт назад. Базальна мембрана епітелія

натще має вигляд суцільної, після їжі через неї вільно мігрують лімфоцити, мікрочастинки жиру, мономерні білків, вуглеводів.

Власна пластинка слизової оболонки ТК виконує опорну, трофічну, транспортну, імунну та інші функції. Вона складається з пухкої волокнистої сполучної тканини, лейкоцитів, тут розташовані кровоносні, лімфатичні капіляри, нервові волокна. 4У стромі ворсинок багато функціонально активних плазматичних клітин. Рідше зустрічаються тучні клітини та еозинофіли, які взаємодіють між собою. Макрофаги розташовуються поблизу базальної мембрани кровоносних і лімфатичних капілярів, поглинають пошкоджені клітини, антигени, мікроорганізми. Імунна система ТК представлена: 1) внутрішньоепітеліальними лімфоцитами; 2) дифузною лімфоїдною тканиною власної пластинки слизової оболонки; 3) одиничними або множинними лімфоїдними фолікулами (пейеровими бляшками), розташованими в слизовій та підслизовій оболонках.

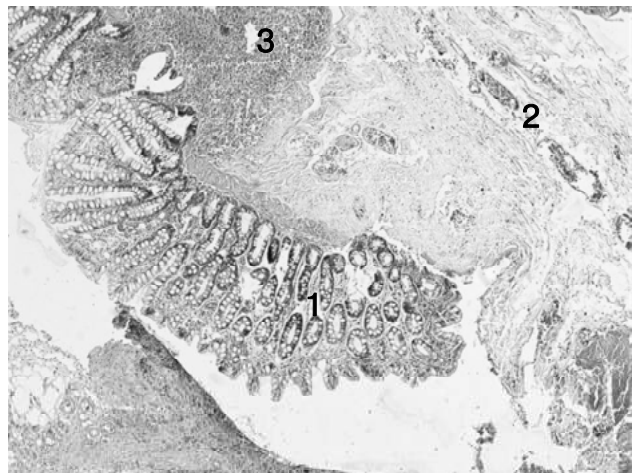
У підслизовому шарі, який складається з пухкої оформленої фіброзної тканини, розташовуються солітарні лімфатичні фолікули, зібрані в групи лімфатичні вузлики, пейерові бляшки. М'язова оболонка складається з двох шарів гладких м'язових волокон: зовнішнього поздовжнього та внутрішнього кільцевого.

Серозна оболонка оточує ТК ззовні з трьох боків, лишаячи вільною лише вузьку стрічку по брижовому краю, де обидва листки брижі, що підходять до стінки кишки, розходяться по обидва боки (непокрита частина).

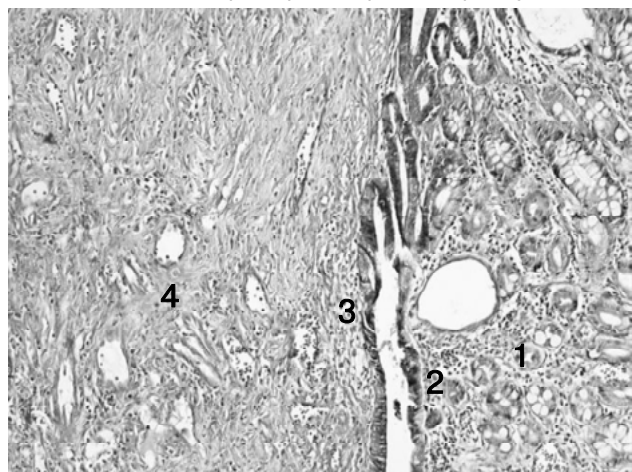
Зміни ділянки ЕЕА в стінці кишки у тварин 1 групи на третю добу від початку експеримента представлені на рис. 4 і 5. Рельєф слизової оболонки був дещо згладжений, серед ворсинок звичайної структури визначались вкорочені ворсинки, складчастість їх при цьому була меншою, ніж у нормі. Замість деяких окремих ворсинок на поверхні слизової оболонки розташовувались валикові потовщення з гладенькою поверхнею, між котрими було видно широкі гирла крипт. Поверхневий епітелій був сплосченим, більш базофільним, з гіперхромними та гіпохромними ядрами. Крипти подовжені з підвищеною мітотичною активністю епітелія. Подекуди на ворсинках визначались незрілі форми епітеліоцитів. Власна пластинка слизової оболонки була помірно інфільтрована плазматичними клітинами, лімфоцитами, нейтрофільними та еозинофільними лейкоцитами. Визначено помірний набряк пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки. Кількість міжепітеліальних лімфоцитів також була збільшеною. Їх число було більше норми, часто визначались лімфатичні вузлики. Базальна мембрана була досить чітка, помірно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, поліморфноядерними лейкоцитами.

У підслизовій оболонці визначались розлади мікроциркуляції у вигляді повнокров'я судин, розширення просвітів як кровоносних, так і лімфатичних капілярів.

Пухка оформлена сполучна тканина підслизової обо-



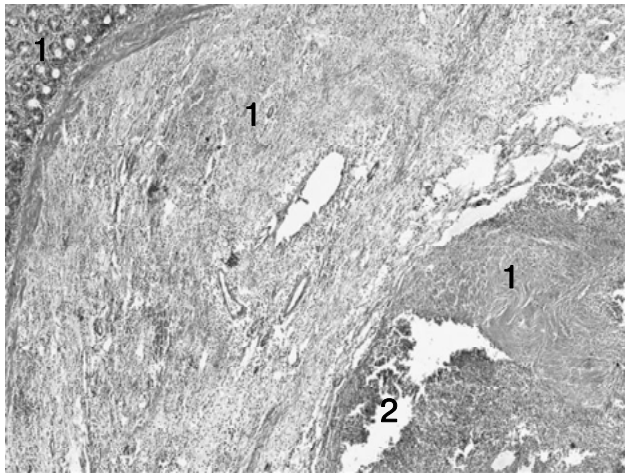
**Рис. 4.** Третя доба від початку експеримента, ділянка ЕЕА, 2 група тварин. Гематоксилін-еозин.  $\times 100$ . 1 - згладженість рельєфу слизової оболонки; 2 - розлади мікроциркуляції в підслизовій оболонці - виражене повнокров'я судин, периваскулярний набряк; незначна запальноклітинна інфільтрація; 3 - збільшений в розмірах лімфоїдний фолікул.



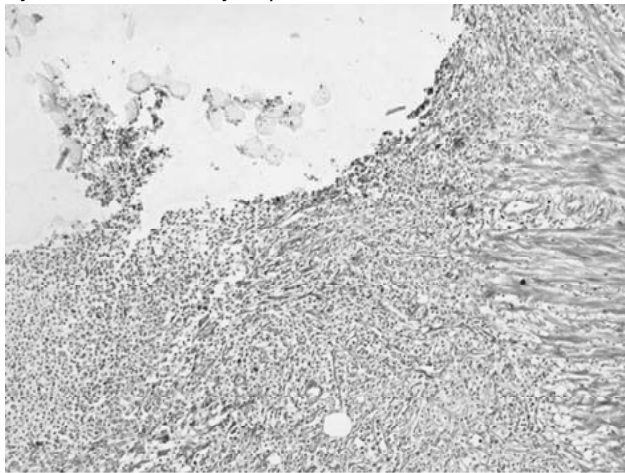
**Рис. 5.** Третя доба від початку експеримента, ділянка ЕЕА, 2 група тварин. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$ . 1 - ядерний поліморфізм, поліхромія ядер залозистого епітелія; 2 - помірна поліморфноклітинна запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 3 - гіперхромія ядер, незрілі форми клітин залозистого епітелія; 4 - помірна поліморфноклітинна запальна інфільтрація підслизової оболонки, незначний набряк, повнокров'я судин.

лонки була дещо набряклою, з невеликими вогнищами інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами; останні були розташовані переважно навколо судин. Навколо шовного матеріала визначалась більш виражена запальноклітинна реакція. У порожній кишці збільшувалась кількість лімфоїдних фолікулів шляхом скупчення окремих лімфоцитів. Також відбувалось збільшення їх розмірів та поява активних "світлих" центрів розмноження лімфоцитів з великою кількістю макрофагів, що створювали картину "зоряного неба".

У м'язовій оболонці ТК визначався помірний набряк,



**Рис. 6.** Третя доба від початку експеримента, ділянка ЕЕА, тварини першої групи, Гематоксилін-еозин. х100. 1- Дифузна рясна інфільтрація поліморфними запальноклітинними елементами всіх шарів кишкової стінки. 2- вогнища абсцедування в м'язовому шарі.



**Рис. 7.** Третя доба від початку експеримента, ділянка ЕЕА, тварини першої групи, Гематоксилін-еозин. х200. Нагноєння навколо елементів шовного матеріалу, неспроможність шва, "випадіння" елементів шовного матеріалу з утворенням поустот.

розшарування м'язових волокон як у поздовжньому, так і в циркулярному шарах. Дистрофічні зміни м'язових волокон підтверджувались зменшенням інтенсивності забарвлення (гіпохромії) та фрагментацією окремих міофібрил. Мали місце помірні та незначні зміни в нервовому міжм'язовому (розташованому між шарами м'язової оболонки) нервовому сплетінні у вигляді "зморщування" нейронів, каріопікнозу - "розчинення" ядерної мембрани, визначався периневральний набряк міжм'язового нервового сплетіння. М'язова оболонка була вогнищево інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами, лімфоцитами, плазматичними клітинами.

У серозній оболонці встановлена незначна вогнищева поліморфноклітинна запальна інфільтрація, пневокрів'я та дилатація кровоносних судин.

На рисунках 6, 7 і 8 представлені гістологічні зміни

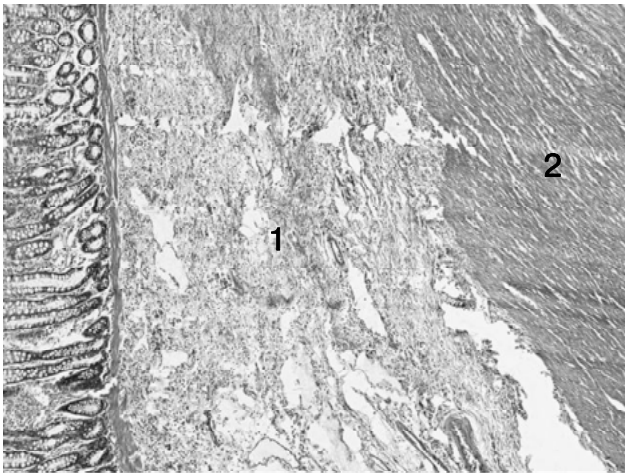
стілки порожньої кишки, які визначались на 3 добу від початку експеримента у тварин першої групи, у котрих в післяопераційному періоді не застосовували пролонговану перидуральну анестезію після накладання ЕЕА. Рельєф слизової оболонки був значно змінений за рахунок великої кількості вкорочених ворсинок, зменшення їх складчастості, значного поглиблення крипти, наявності чисельних валикоподібних потовщень в слизовій оболонці замість нормальних ворсинок. Окремі крипоти були заповнені гнійними масами. Поверхневий епітелій був значно сплюснений, з вираженими дистрофічними змінами у вигляді гіпо- та гіперхромії ядер, його відносного поліморфізму. Частина ентероцитів була зруйнована. В значно подовжених криптах визначалась висока мітотична активність епітеліоцитів з підвищеною їх міграцією на поверхню ворсинок з появою там у значній кількості замість загиблених і зруйнованих незрілих форм епітеліоцитів. Власна пластинка слизової оболонки була набрякла, з вогнищевими крововиливами, рясно інфільтрована плазматичними клітинами, лімфоцитами, еозинофільними та поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами. Базальна мембрана була нечітка, дифузно інфільтрована поліморфними запальноклітинними елементами, а подекуди зовсім не визначалась, була "роз'їдена" гнійними масами (вогнища абсцедування).

Підслизова оболонка була значно набрякла, дифузно інфільтрована плазмоцидами, лімфоцитами, поліморфноядерними лейкоцитами з формуванням вогнищ абсцедування. В судинах мікроциркуляторного русла визначались еритролейкостазии з пердіapedезними крововиливами навколо судин. Лімфоїдний апарат кишки також був значно змінений. Визначалось збільшення кількості та розмірів лімфатичних вузлів з утворенням активних реактивних центрів у них, однак визначались лімфоїдні фолікули з нагноєнням їх і розпадом з утворенням поширених фолікулярних виразок.

Навколо шовного матеріалу визначалась дифузна рясна поліморфноклітинна інфільтрація з абсцедуванням, внаслідок чого розвивалась неспроможність швів у вигляді "випадіння" елементів шовного матеріалу, з утворенням на його місці поширених пустот, оточених гнійними масами.

Аналогічні зміни встановлені у м'язовій оболонці порожньої кишки: спостерігаються виражені дистрофічні зміни м'язових волокон у вигляді їх розшарування та фрагментації, дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація з утворенням вогнищ абсцедування. Визначались виражені зміни в нервовому міжм'язовому апараті у вигляді зморщування нейронів, каріопікнозу, втрати тигроїдної речовини, вираженого периневрального набряку.

В серозній оболонці визначалась дифузна рясна поліморфноклітинна запальна інфільтрація з великою кількістю поліморфноядерних лейкоцитів. У судинах мікроциркуляторного русла визначались еритростази,



**Рис. 8.** Третя доба від початку експеримента, ділянка ЕЕА, тварини першої групи. Гематоксилін-еозин. х100. 1- дифузна запальна інфільтрація підслизової оболонки, виражений набряк її. 2- розповсюдження запальної інфільтрації на м'язову оболонку.

крайове стояння лейкоцитів, мали місце вогнищеві пердіapedезні крововиливи. Запальна клітинна інфільтрація розповсюджувалась і на брижу тонкої кишки, за межі серозної оболонки.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Підсумовуючи описане можна зробити узагальнюючі висновки, що гістологічні зміни на 3 добу експери-

менту в стінці порожньої кишки в місці накладання ентеро-ентеро анастомозу у тварин 2 групи, яким застосовували пролонговану перидуральну аналгезію 0,25% бупівакаїном, значно відрізнялись від таких у тварин 1 групи, у котрих післяопераційне знеболювання проводили медикаментозно, а саме:

1. вираженість запальноклітинного інфільтрата в стінці тонкої кишки у тварин 2 групи при використанні продовженої перидуральної аналгезії була значно меншою, ніж у тварин 1 групи.

2. дистрофічні зміни елементів стінки тонкої кишки у тварин 2 групи були менш виражені, ніж у тварин 1 групи, регенераторні зміни були краще виражені в першому випадку.

3. дисциркуляторні прояви у тварин 2 групи були менш значимими в порівнянні з тваринами 1 групи.

4. зміни в імунній системі тонкої кишки у тварин 2 групи були кращими, носили зворотній характер, не супроводжувались нагноєнням та деструкцією, порівняно з тваринами 1 групи.

5. у тварин 2 групи не спостерігалось ознак неспроможності шва на відміну від тварин 1 групи.

Таким чином, використання пролонгованої аналгезії 0,25% бупівакаїном зменшує вираженість запального процесу, сприяє ранній активації репаративного процесу, покращенню мікроциркуляції в місці ентеро-ентеро анастомозу тонкої кишки, зменшує ризик нагноєння, деструкції та неспроможності шва, що рекомендовано для подальшого використання у клінічній практиці.

### Список літератури

- Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника /Л.Л.Капуллер, А.А.Исаков.- Москва: "Триада-Х".- 1998.- 498с.
- Винник Ю.А. Пути уменьшения частоты возникновения и тяжести алиментарно-энтерального вегетативного синдрома после гастрэктомии /Ю.А.Винник, В.В.Олексенко //Клініч. хірургія.- 2013.- №1.- С.69-73.
- Дамаскин И.В. Использование бупивакаина при анестезиологическом обеспечении в абдоминальной хірургии /И.В.Дамаскин, В.Н.Гузенко, Э.Э.Сейтхалилов //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2008.- №2(Д).- С.94-95.
- Капшитель А.В. Релапаротомия в структуре абдоминальных оперативных вмешательств /А.В.Капшитель // Клініч. хірургія.- 2012.- №4.- С.94.
- Патологическая анатомия болезней органов пищеварения, кн. 2. /под ред. А.И.Абрикосова.- М.: Медгиз, 1957.- 636с.
- Потапов А.Л. Обезболивание после объемных оперативных абдоминальных операций - опиаты или эпидуральная аналгезия? /А.Л.Потапов, Ю.Ю.Кобеляцкий //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2011.- №4.- С.39-42.
- Солярик С.О. Влияние контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии на запальну реакцію в післяопераційному періоді /С.О.Солярик, Ф.С.Глумчер, Ю.Л.Кучин //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2012.- №2.- С.76-79.

*Гомон Н.Л., Урбан Е.Г.*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭНТЕРО-ЭНТЕРО АНАСТОМОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ УДЛИНЕННОЙ ПЕРИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ

**Резюме.** Целью исследования было сравнение морфологических изменений на третий день после наложения энтеро-энтеро анастомоза у собак при использовании продленной перидуральной аналгезии 0,25% бупивакаином и без нее. Гистологически установлено, что использование перидуральной аналгезии способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса, ранней активации репаративного процесса, улучшению микроциркуляции в месте энтеро-энтеро анастомоза тонкой кишки, уменьшает риск нагноения, деструкции и риска развития несостоятельности шва. Таким образом, применение перидуральной аналгезии в абдоминальных больных рекомендуется для использования в клинической практике.

**Ключевые слова:** перидуральная аналгезия в эксперименте, морфологические изменения при энтеро-энтеро анастомозе.

*Gomon N.L., Urban O.G.*

### COMPARATIVE HISTOLOGIC CHARACTERISTIC OF HEALING ENTERO-ENTERIC ANASTOMOSIS IN AN EXPERIMENT USING PROLONGED PERIDURAL ANALGESIA

**Summary.** The aim of this study was to compare the morphological changes on the third day after the imposition of entero-enteric anastomosis in dogs using epidural analgesia by 0,25% bupivacaine and without it. It was histologically found, that the use of epidural

*analgesia reduces the severity of inflammation, early activation of the repair process, improvement of microcirculation in entero-enteric anastomosis of the intestine, reduces the risk of suppuration, degradation and failure of the seam. Thus, the use of epidural analgesia in patients with abdominal diseases is recommended for use in clinical practice.*

**Key words:** *epidural analgesia in the experiment, the morphological changes in entero-enteric anastomosis.*

*Стаття надійшла до редакції 25.04.2014 р.*

*Гомон Микола Лонгінович - к. мед. н., доцент кафедри хірургії №1, курс анестезіології-реаніматології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; mgomon@meta.ua)*

*Урбан Олена Георгіївна - лікар-ординатор, Вінницьке обласне патологоанатомічне Бюро; mgomon@meta.ua*

© Гумінська О.Ю.

УДК: 616.36-002.2:599.323.4:615.244

**Гумінська О.Ю.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### **МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИМУСА СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ МЕДИКАМЕНТОЗНИМ ГЕПАТИТОМ, ЇХ ЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ $\beta$ -1, КОРЕКЦІЯ "АНТРАЛЕМ" ТА "КВЕРТИНОМ"**

**Резюме.** У статті розглядаються взаємозв'язок між рівнем сироваткового трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 та морфологічними змінами у тканинах тимуса статевонезрілих щурів з рифампіцин-ізоніазид індукованим хронічним медикаментозним гепатитом. Також у статті розглядаються особливості морфологічної картини тимуса статевонезрілих щурів з хронічним медикаментозним гепатитом за умов корекції "Квертином" та "Антралем".

**Ключові слова:** тимус, печінка, хронічний медикаментозний гепатит, статевонезрілі щурі, рифампіцин, ізоніазид, "Квертин", "Антраль".

#### **Вступ**

Проблема токсичних уражень печінки є актуальною як в Україні, та і в світі в цілому [Шульпекова, 2008; Скрипник, 2009]. Зважаючи на зростання рівня захворюваності на туберкульоз, лікування якого потребує пролонгованого застосування препаратів з гепатотоксичною дією, особливе місце займають - ятрогенні ураження печінки [Мишин и др., 2004, Murray et al., 2008]. Загальновідомо, що печінка має безпосереднє відношення до імунітету. За різноманітністю та складом клітин, що беруть участь у формуванні імунної відповіді, печінка знаходиться на одному рівні з периферичними органами імуногенезу та відіграє важливу роль в регуляції імунних процесів в пренатальному та постнатальному періодах [Кузнецова, 2008, Сивоконюк, Даниленко, 2010]. В ембріональному періоді печінка є ведучим органом кровотворення та імуногенезу, джерелом поліпотентних стовбурових клітин, перших В-лімфоцитів та попередників Т-лімфоцитів, які саме з печінки мігрують до ембріонального тимусу [Алексеева и др., 1991, Бирик, 2006], тому при функціональних і морфологічних змінах у печінці можна очікувати розвитку певних морфофункціональних змін у тимусі.

Визнано суттєву роль печінки в імунореактивності організму. Зокрема, клітини Купфера сприяють проліферації Т-лімфоцитів під впливом антигенної стимуляції [Алексеева и др., 1991], а через секрецію ними трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 відбувається індук-

ція фіброгенезу шляхом зміни фенотипового профілю клітин Іто, та, можливо за допомогою цитокінів (в тому числі й TGF  $\beta$ -1) здійснюється інтервенція у локальну цитокінову мережу тимуса, що віддзеркалюється на функціональному стані та морфологічних змінах органу [Ешану, 2004; Mengshol et al., 2010].

Оскільки значення та вплив цих двох органів на імунологічну реактивність організму в період статевого дозрівання є дуже важливим, тому взаємозв'язок рівня трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 та розвитку структурних змін у тимусі доцільно дослідити на тлі хронічного медикаментозного гепатиту, особливо у дитячому віці [Рикало, 2009; Мороз, Рикало, 2010; Капитонова и др., 2006]. Структура тимусу, як реактогенного органу, змінюється при різноманітних вроджених, спадкових захворюваннях та медикаментозному впливі на організм у різні періоди онтогенезу.

Малодослідженим є вплив цитокінів, зокрема трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1, на морфологію тимусу у період статевого дозрівання [Ярилин, 2003; Лук'янова та ін., 2006; Холодкова та ін., 2008; Волошин, 2011].

Метою роботи є - встановлення взаємозв'язків між морфологічними змінами тимуса при хронічному медикаментозному гепатиті та рівнем сироваткового трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1) для з'ясування впливу медикаментозного ураження печінки на стан специфічної реактивності організму у статевонезрілих щурів.

## Матеріали та методи

Для відтворення авторської моделі [патент №77270 "Спосіб моделювання токсичного медикаментозного гепатиту у статевонезрілих щурів" від 11.02.2013] хронічного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту було обрано інтрагастральне введення рифампіцину на стандартизованому розчиннику ТВІН-65 (ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 86 мг/кг та ізоніазиду в дозі 50 мг/кг (ЗАТ Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна).

З метою патогенетичної корекції ХМГ обрано "Антраль" у дозі 8 мг/кг (виробництва ВАТ "Фармак", Україна), та "Квертин" у дозі - 75 мг/кг (виробництва ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ").

Вибір та дозування препаратів здійснювали на основі літературних даних про токсичність та терапевтичну ефективність гепатопротекторів та розраховували виходячи із рекомендацій застосування препаратів у дитячому віці з урахуванням константи біологічної активності за Риболовлевим Ю.Р. [Риболовлев, Риболовлев, 1979].

Тривалість експерименту склав 29 днів, кратність введення гепатотоксичних препаратів - 3 рази на тиждень, кратність введення гепатопротекторів - щоденно. Тварини були розподілені на 4 групи: контрольна (інтактна), група I (PI), група II (PI+A), група III (PI+K).

Тваринам контрольної групи (інтактна) інтрагастрально вводили аналогічний об'єм стандартизованого розчинника ТВІН-65 та дистильованої води. Щурам групи I (PI) внутрішньошлунково вводили рифампіцин та ізоніазид у вищенаведених дозах 3 рази на тиждень. Тваринам групи II (PI+A) вводили рифампіцин, ізоніазид та з метою корекції "Антраль" щоденно. Щурам групи III (PI+K) вводили рифампіцин, ізоніазид та "Квертин" щоденно.

На 30 день тварин виводили з експерименту (евтаназія шляхом цервікальної дислокації) під тіопентало-

вим наркозом. Забір та фіксацію матеріала для гістологічного дослідження здійснювали за загальноприйнятою методикою. Препарати, досліджували за допомогою мікроскопа "Olympus BX 41" при збільшеннях: x40, x100, x200, x400.

Морфометрію тимусу проводили з використанням сітки Вейбеля [Автандилов, 1990], визначали кількісні показники в умовній одиниці поля зору (кількість тимоцитів, епітеліоретикулоцитів у корі та мозковій речовині, визначали співвідношення площі кіркової та мозкової речовини).

Рівень сироваткового трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 визначали імуноферментним методом з використанням реактивів фірми "DRG" (Германія).

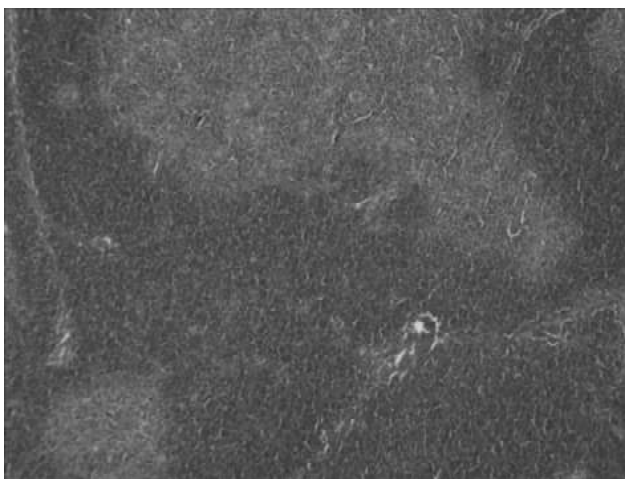
Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програмного пакету "STATISTICA 6.1

## Результати. Обговорення

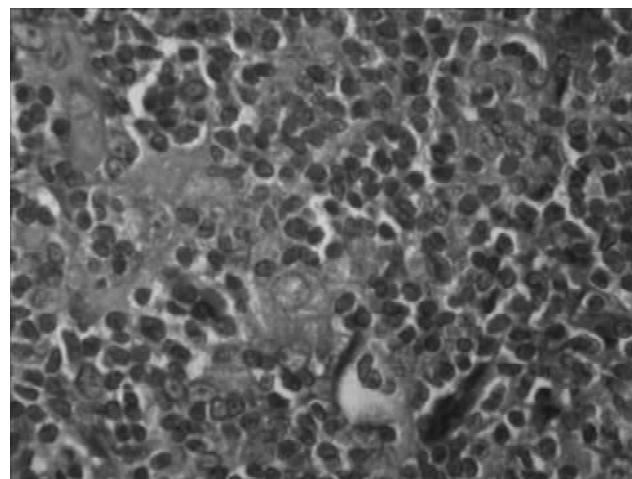
У щурів контрольної (інтактної) групи на 30 день експерименту вміст трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 у пг/л складав  $251,04 \pm 32,783$ , а у тварин I групи (PI) показник TGF- $\beta$ 1 був значимо більшим -  $370,93 \pm 58,746$  ( $t_{st} = 5,15$  при  $p < 0,005$ ;  $Z_{Wilcoxon} = 2,36$  при  $p < 0,05$ ).

Тимус статевонезрілих щурів інтактної групи має часточкову будову з чітким розмежуванням кори та мозкової речовини. Часточки мають чіткі межі, практично однакові за розмірами, співвідношення площі кіркової та мозкової речовини складає  $2,63 \pm 0,081$ . Кількість епітеліоретикулоцитів (ЕРК) у корі інтактних тварин становить  $1,33 \pm 0,088$  в одиниці умовної площі. ЕРК формують тонку сітку, просвіт якої щільно заповнений тимоцитами. Кількість тимоцитів на одиницю умовної площі складає  $51,23 \pm 1,607$  клітини. У мозковій речовині тварин кількість тимоцитів складає  $31,58 \pm 0,343$ , а кількість ЕРК -  $3,03 \pm 0,164$  на одиницю умовної площі.

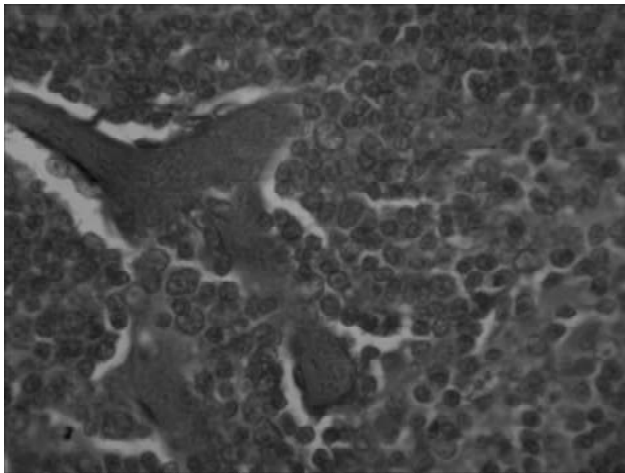
Тимус статевонезрілих щурів, що отримували ри-



**Рис. 1.** Тимус статевонезрілого щура в умовах медикаментозного ураження печінки. Нечітке розмежування кіркової та мозкової речовини, вогнища делімфатизації, угруповання епітеліоретикулоцитів. Гематоксилін-еозин. x 40.



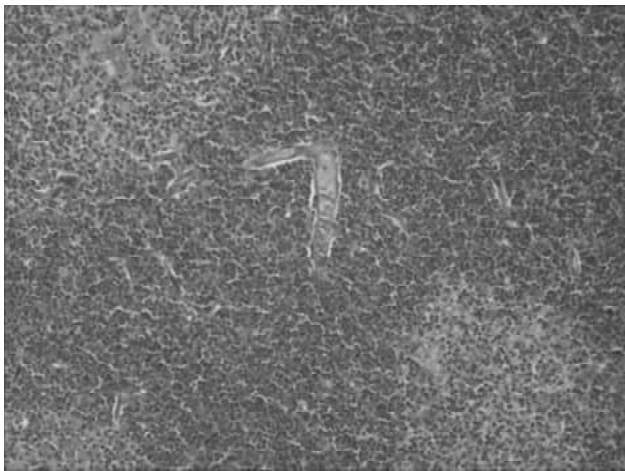
**Рис. 2.** Тимус статевонезрілого щура в умовах медикаментозного ураження печінки, кіркова речовина. На тлі вогнищ делімфатизації розташовані групи гіпертрофованих епітеліоретикулоцитів. Гематоксилін-еозин. x400.



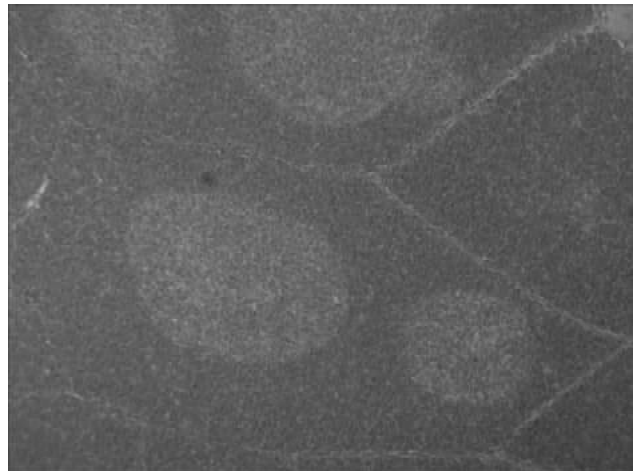
**Рис. 3.** Судини кірково-медулярної зони тимуса статевонезрілого щура з ХМГ, ознаки стазу та повнокрив'я. Гематоксилін - еозин x400.



**Рис. 4.** Тимус щура з ХМГ, корекція "Антралем". Межа кіркової та мозкової речовини. Гематоксилін-еозин x80.



**Рис. 5.** Тимус щура з ХМГ, корекція "Антралем". Помірні за розміром вогнища делімфатизації. Гематоксилін-еозин x80.



**Рис. 6.** Тимус щура з ХМГ, корекція "Квертином". Межа кіркової та мозкової речовини. Гематоксилін-еозин x80.

фампіцин та ізоніазід, також має часточкову будову, але кора та мозкова речовина розмежовані нечітко (рис. 1), границя між ними не рівна, подекуди із вrostанням мозкової речовини у кіркову. Співвідношення площі кіркової та мозкової речовини значимо нижче, у порівнянні з інтактними тваринами, та складає  $1,74 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ). Зменшення площі кіркової речовини у порівнянні з групою інтактних тварин можна розцінювати як ознаку розвитку акцидентальної інволюції тимуса. Загальна щільність розташування клітинних елементів у кірковій речовині тимуса зменшується. У кірковій речовині спостерігаються чисельні незначні за розмірами ділянки делімфатизації - ефект "зоряного неба" (рис. 2).

Звертає увагу значне зменшення кількості лімфоїдних клітин, зменшення кількості тимоцитів може бути пов'язано з їх руйнуванням, опосередкованим цитокіновими механізмами. У кірковій речовині тимуса також спостерігаються вогнища делімфатизації різні за розмірами. Середня кількість тимоцитів у корі щурів I (PI) складає -  $44,7 \pm 1,581$ , кількість ЕРК -  $2,96 \pm 0,173$ , у моз-

ковій речовині кількість тимоцитів складає -  $27,39 \pm 0,291$ , а епітеліоретикулоцитів -  $3,73 \pm 0,164$ .

Епітеліоретикулоцити кіркової речовини переважно гіпертрофовані, в окремих ділянках делімфатизації створюють угруповання, в таких зонах відносна кількість ЕРК зростає, цитоплазма цих клітин нещільна, вакуолізована.

Зростання кількості епітеліальних клітин та їх гіпертрофія можуть вказувати на посилення секреції тимічних гормонів у відповідь на інтенсивну деструкцію клітин тимуса на тлі медикаментозного гепатиту.

Судини кірково-медулярної зони повнокровні із ознаками стазу еритроцитів, навколо окремих спостерігається виражений периваскулярний набряк (рис. 3).

Опосередковано дані морфологічні зміни можна вважати результатом впливу трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1, оскільки він є панрегулятором та має властивість стимулювати синтез інших ростових факторів (зокрема судинного ендотеліального фактору), впливаючи на функцію ендотелію, підвищуючи проникність



судин та посилюючи синтез прозапальних цитокинів [Лук'янова та ін., 2006].

Рівень трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 у щурів II (PI+A) групи, що отримували рифампіцин та ізоніазід у комбінації з "Антралем", складає  $347,93 \pm 58,746$  пг/л ( $t_{st}=1,02$  при  $p=0,321$  та підтверджено парним тестом Wilcoxon:  $z=0,07$  при  $p=0,441$ ).

У щурів, котрі на фоні медикаментозного гепатиту отримували "Антраль", при морфологічному вивченні препаратів тимусу визначається, що тимус має часточкову будову, відмежування кори та мозкової речовини досить чітко, хоча границя подекуди нерівна, спостерігаються ділянки значного стоншення кори (рис. 4).

Співвідношення площі кори і мозкової речовини тимусу у тварин II (PI+A) складає  $1,91 \pm 0,037$  що переважає показник I (PI) групи ( $1,74 \pm 0,07$ ), але є значно меншим у порівнянні з інтактною групою, де цей показник складає  $2,63 \pm 0,081$ .

У кірковій речовині - виразні вогнища делімфатизації, так званий ефект "зоряного неба", хоча дещо менш виражений ніж у I (PI) групі (рис. 5).

Зростає у порівнянні з I (PI) групою кількість тимоцитів в умовній одиниці площі кіркової речовини -  $47,04 \pm 1,581$ , кількість тимоцитів у мозковій речовині складає  $27,79 \pm 0,501$  в умовній одиниці площі, тобто прослідковується чітка тенденція до покращення морфологічного стану тимусу під впливом "Антралю", хоча кількісні показники значно нижче, ніж у тварин інтактної групи. Також, у кірковій речовині зустрічаються різні за розмірами вогнища делімфатизації, де кількість лімфоцитів значно зменшена.

Кількість ЕРК в одиниці умовної площі кори збільшена -  $2,55 \pm 0,101$ , хоча і не так суттєво, як в I (PI) групі -  $2,96 \pm 0,173$  (в інтактній групі -  $1,33 \pm 0,088$ ), звертає увагу розташування епітеліоретикулоцитів групами.

У мозковій речовині тимусу статевонезрілих щурів зберігається така ж тенденція - кількість епітеліорети-

кулоцитів в умовній одиниці площі  $3,47 \pm 0,154$ . Вони мають розріджену цитоплазму, серед тимоцитів досить часто зустрічаються зруйновані клітини у вигляді конденсованих грудочок хроматину, оточених цитоплазмою, а також клітини на різних фазах мітотичного поділу.

Рівень сироваткового трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 у тварин, що отримували рифампіцин та ізоніазід у комбінації з кверцитином, складає  $296,70 \pm 53,959$  пг/л та є достовірно меншим ніж у тварин I (PI) та II (PI+A) ( $t_{st}=2,43$  при  $p<0,05$ ; Z Wilcoxon= $2,36$  при  $p<0,05$ ).

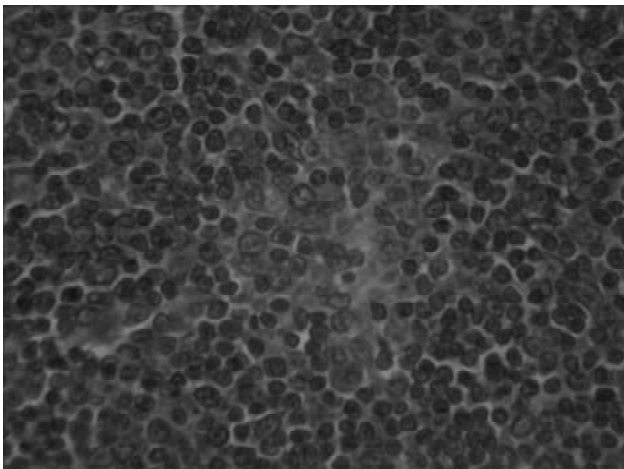
При гістологічному дослідженні тимус щурів III (PI+K) групи поділений на часточки, кіркова та мозкова речовина чітко розмежовані, мають рівну границю (рис. 6).

Співвідношення площі кори та мозкової речовини складає  $2,31 \pm 0,078$ , що достовірно перевищує цей показник у I (PI) та II (PI+A) групах. Загальна кількість тимоцитів в умовній одиниці площі кіркової речовини наближається до кількості тимоцитів у тварин інтактної групи і складає  $51,11 \pm 0,894$ , кількість епітеліоретикулоцитів у одиниці умовної площі кіркової речовини -  $2,07 \pm 0,074$ , що є найменшим показником серед тварин експериментальних груп. ЕРК розташовуються переважно поодинокі та мають досить щільну цитоплазму.

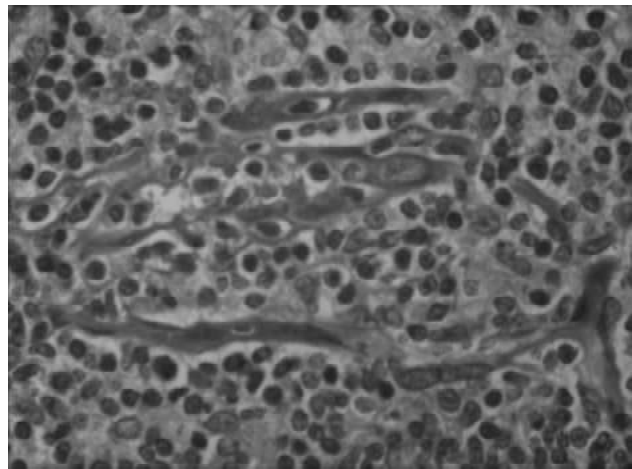
У мозковій речовині кількість тимоцитів  $30,77 \pm 0,590$ , кількість епітеліоретикулоцитів складає  $3,68 \pm 0,108$ . Спостерігається відновлення співвідношення площі кіркової та мозкової речовини практично до рівня контролю.

Отже, інтенсивність процесу деструкції клітин зменшується, про що свідчить відновлення клітинного складу клітин та найбільша щільність лімфоїдних елементів на одиницю площі у порівнянні із контрольною та експериментальною групами. Ефект "зоряного неба" в препаратах тимусу тварин, що отримували "Квертин" з метою корекції ХМГ, не спостерігається, вогнища делімфатизації в корі поодинокі (рис. 7).

Судини тимусу мають помірне кровонаповнення та містять значну кількість лімфоцитів (рис. 8).



**Рис. 7.** Тимус щура з ХМГ, кіркова речовина, корекція "Квертином". Поодинокі вогнища делімфатизації у кірковій речовині. Гематоксилін-еозин.  $\times 400$ .



**Рис. 8.** Тимус щура з ХМГ, корекція "Квертин". Судини тимусу нормального кровонаповнення, містять багато лімфоцитів. Гематоксилін-еозин.  $\times 400$ .

Дані морфологічного дослідження свідчать про суттєву девіацію морфологічної картини тимусу тварин контрольної та експериментальної груп, виявлені зміни на органному рівні у вигляді збільшення площі мозкової речовини відносно кіркової, феномен "зоряного неба" у кірковій речовині, та різні за розмірами осередки делімафізації, зменшення кількості лімфоцитів в умовній одиниці площі кіркової речовини тимуса вказує на посилення міграції лімфоцитів у вогнище запалення, інфільтрацію тканин печінки [Рикало, Гумінська, 2012].

Тенденція до інверсії кіркової та мозкової речовини також віддзеркалює перебіг 2-3 ступеня акцидентальної інволюції лімфоїдного органу [Ковешніков, Бибик, 2007]. Регрес площі зумовлений зменшенням чисельності лімфоїдних клітин, пригніченням проліферативної активності та зниженням лімфоцитопоезу у тимусі, що є результатом впливу токсичних речовин на організм імунної системи.

Зміни клітинного рівня представлені збідненням лімфоцитарного компонента: зменшенням кількості клітин в умовній одиниці площі як кіркової так і мозкової речовини, проліферацією епітеліоретикулоцитів, у всіх зонах часточок та значною кількістю зруйнованих тимоцитів, збільшенням кількості клітин з пікнотичними ядрами, що може бути опосередкованою ознакою активації апоптоза.

У тимусі статевонезрілих щурів, які з метою корекції отримували "Антраль", спостерігаються морфологічні ознаки акцидентальної інволюції тимусу, а саме: зменшення відносної площі кори, зменшення кількості тимоцитів у корі та мозковій речовині та зростання кількості ЕРК, наявність вогнищ делімафізації у кірковій речовині та активне утворення тимічних тілець. Хоча, слід

зазначити, що всі описані явища менш виразні у порівнянні з I (PI) групою.

У тканинах тимусу щурів, які на тлі медикаментозного гепатиту отримували "Квертин", у порівнянні з I (PI) групою, можна спостерігати суттєві морфологічні ознаки покращення структури органу, зокрема, зростає показник співвідношення площі кори до мозкової речовини та кількість клітин в умовному полі зору. Показники морфометрії наближаються до показників, отриманих у групі інтактних тварин. Звертає увагу нормалізація судинного компоненту тимусу, кровонаповнення органу за умов застосування "Квертину" на тлі ХМГ може бути пов'язано зі здатністю кверцетину (діючої речовини "Квертину") зміцнювати стінку судин, зменшувати проникність судинної стінки, попереджувати розвиток локальних крововиливів [Левицький та ін., 2011], також морфологічним підтвердженням дії кверцетину на судини є збереження структури ендотелію судин.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. На моделі експериментального гепатиту, індукованого рифампіцином та ізоніазидом, відслідковуються значні та поширені зміни у тимусі.

2. Альтеративні зміни печінки супроводжуються розвитком акцидентальної інволюції тимусу. Вказані патологічні процеси інтегровані між собою.

Результати наших досліджень дозволяють розробити в подальшому максимально коректні патогенетичні напрямки корекції рифампіцин-ізоніазид індукованого хронічного медикаментозного гепатиту, котрі дозволять застосувати біофлавоноїди, зокрема "Квертин", для корекції гепатиту та відновлення імунного статусу.

## Список літератури

- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия /Г.Г. Автандилов.- М.: Медицина, 1990.- 384с.
- Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров /М.Ю.Капитанова, С.Л.Кузнецов, С.В.Клаучек [и др.] //Морфология.- 2006.- Т.130, №6.- С.56-61.
- Бибик О.Ю. Особенности морфогенеза вилочковой железы в сравнительном аспекте у крыс различных возрастных периодов /О.Ю.Бибик // Укр. морфол. альманах.- 2006.- Т.4, №3.- С.14-16.
- Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени /В.С.Ешану //Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол.- 2004.- №5.- С.11-16.
- Ковешніков В.Г. Функциональная морфология органов иммунной системы /В.Г.Ковешніков, Е.Ю.Бибик.- Луганск: "Виртуальная реальность", 2007.- 172с.
- Кузнецова Л.В. Роль печени в иммунной системе организма человека /Л.В.Кузнецова //Сімейна медицина.- 2008.- №2.- С.37-40.
- Левицький А.П. Гепатопротекторні властивості кверцетину при експериментальному токсичному гепатиті /А.П.Левицький, С.О.Дем'яненко, Ю.В.Цісельський //Експерим. та клін. фізіологія і біохімія: наук.-практ. журнал.- 2011.- №1.- С.7-11.
- Мишин В.Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартном и индивидуальном режимах химиотерапии /В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, Ю.Г.Григорьев.- М., 2004.- 208с.
- Мороз В.М. Роль трансформуючого фактору росту-β та інсуліноподібного фактору росту - 1 у патогенезі хронічних вірусних гепатитів у дітей різного віку /В.М.Мороз, Н.А.Рикало //Вісник морфології.- 2010.- №16(3).- С.640-644.
- Патент №77270 Україна, МПК (2013) G09B 23/28. Спосіб моделювання токсичного медикаментозного гепатиту у статевонезрілих щурів /Н.А.-Рикало, О.Ю.Гумінська; власник Вінницький нац. мед. унів. ім.М.І.Пирогова.- № u2012 08154; заявл. 03.07.2012; опубл.11 .02.2013, Бюл. № 3.
- Печень и иммунологическая реактивность /[Алексеева И.П., Брызгина Т.М., Павлович С. И. и др.].- К.: Наук. думка, 1991.- 166с.
- Рикало Н.А. Особливості патогенезу та патоморфології вірусного гепатиту В на тлі акцидентальної інволюції тимусу у дитини першого року життя /Н.А.Рикало //Соврем. педиатрия.- 2009.- №5 (27).- С.22-25.
- Роль прозапальних цитокинів та трансформуючого фактора росту TGF β1 у перебігу хронічного гепатиту у дітей /О.М.Лук'янова, В.,С.Березенко, В.П.Чернищов [та ін.] //Журнал АМН України.- 2006.- Т.12, №3.- С.470-483.
- Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности /Ю.Р.-

- Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Докл. АН СССР.- Т.247.- С.1513-1516.
- Сивоконюк О.В. Патоморфологические особенности тимуса экспериментальных животных при остром токсическом гепатите /О.В.Сивоконюк, А.И.Даниленко //Одесский мед. журнал.- 2010.- №1.- С.34-37.
- Холодкова О.Л. Порівняльний аналіз впливу деяких цитокінів на морфологічний стан печінки мишей при токсичному гепатиті /О.Л.Холодкова, А.Л.Щербатюк, Д.М.Пихтеев // Здобутки клініч. і експерим. медицини.- 2008.- №1.- С.72-75.
- Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени /Ю.О.Шульпекова // Врач.- 2010.- №7.- С.13-18.
- Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Биологическая активность и функции цитокинов в тимусе /А.Ярилин // Цитокины и воспаление.- 2003.- Т.2, №2.- С.3-11.
- Activation of hepatic stellate cells after phagocytosis of lymphocytes: a novel pathway of fibrogenesis /N.Muhanna, S.Doron, O.Wald [et al.] //Hepatology.- 2008.- №48 (3).- P.963-977.
- Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure /K.F.Murray, N.Hadzić, S.Wirth [et al.] //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.- 2008.- Vol.47(4).- С.395-405.
- Mengshol J.A. A Crucial Role for Kupffer Cell-Derived Galectin-9 in Regulation of T Cell Immunity in Hepatitis C Infection /J.A.Mengshol, L.Golden-Mason, T.Arikawa //PLoS ONE.- 2010.- Vol.5(3).- P.9504.

*Гуминская О.Ю.*

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ГЕПАТИТОМ, ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА  $\beta$ -1, КОРРЕКЦИЯ "АНТРАЛЕМ" И "КВЕРТИНОМ"**

**Резюме.** В статье рассматривается взаимосвязь между уровнем сывороточного трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1 и морфологическими изменениями в тканях тимуса неполовозрелых крыс с рифампицин-изониазид индуцированным хроническим медикаментозным гепатитом. Также в статье рассматриваются особенности морфологической картины тимуса неполовозрелых крыс с хроническим медикаментозным гепатитом в условиях коррекции "Квертином" и "Антралем".

**Ключевые слова:** тимус, печень, хронический медикаментозный гепатит, неполовозрелые крысы, рифампицин, изониазид, "Квертин", "Антраль".

*Guminska O.Y.*

**MORPHOLOGICAL CHANGES OF IMMATURE RATS THYMUS WITH CHRONIC DRUG - INDUCED HEPATITIS AND THEIR RELATIONSHIP WITH TRANSFORMING GROWTH FACTOR  $\beta$ -1 LEVEL, CORRECTION BY "ANTRAL" AND "QUERTIN"**

**Summary.** This article focuses on the relationship between the level of transforming growth factor and morphological changes in the tissues of the immature rat's thymus with rifampin-isoniazid induced chronic hepatitis. The article also discusses the differences of thymus morphological picture of the immature rats with chronic drug induced hepatitis after correction by "Quertin" and "Antral".

**Key words:** thymus, liver, chronic drug-induced hepatitis, immature rats, rifampicin, isoniazid, "Quertin", "Antral".

Стаття надійшла до редакції 24.04. 2014 р.

Гумінська Ольга Юріївна - асистент кафедри патофізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 067 167-49-70; oguminska@gmail.com

© Гур'янова В.Л., Кузьменко М.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.

УДК: 616.12-008 + 616.12-007.61:599.323.4

*Гур'янова В.Л., Кузьменко М.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.*

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, відділ загальної та молекулярної патофізіології (вул. Богомольця, 4, м.Київ, 01024, Україна)

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ФІБРОЗУ ПРИ РЕМОДЕЛЮВАННІ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК АДРЕНЕРГІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА**

**Резюме.** Метою роботи було комплексне дослідження проблеми патогенезу діастолічної дисфункції міокарда. Для цього при моделюванні адренергічного ушкодження міокарда у щурів проводились функціональні, морфологічні та молекулярно-генетичні дослідження, завдяки яким вдалось встановити, що для даної моделі характерне порушення діастолічної функції міокарда, яке на морфологічному рівні характеризується посиленням утворенням сполучної тканини, а на молекулярно-генетичному рівні спостерігається посилення експресії генів, що кодують колагени та інгібітори матриксних металопротеїназ. Окрім цього, встановлено здатність препаратів кверцетину коригувати означені зміни, що відкриває їх нові кардіопротекторні властивості.

**Ключові слова:** ушкодження міокарда, фіброз, експресія генів

**Вступ**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш поширених патологій серцево-судинної системи, що визначає високу летальність у популяції [Горбась, 2009; Коваленко, Корнацький, 2010; Allender et al., 2008]. Незважаючи на вагомий результати експериментальних

та клінічних досліджень, ІХС залишається важливою медико-соціальною проблемою в Україні та інших країнах світу. Розробка якісно нових підходів до профілактики та лікування ІХС можлива лише за умови більш детального вивчення молекулярно-генетичних ме-

ханізмів, які лежать в основі розвитку патологічних процесів. Так, відомо, що у відповідь на ушкодження серця розвивається ремоделювання міокарда, що включає інтенсивне утворення сполучної тканини - фіброз. Важливим компонентом ушкодження міокарда при ІХС є його адренергічне ушкодження, що експериментально відтворюється за допомогою ін'єкцій ізопротеренолу [Kuzmenko et al., 2011]. Функціонально показано, що однією з перших страждає діастолічна функція серця. Це переважно може бути зумовлено саме інтенсифікацією фібротичних змін.

В основі будь-якого фізіологічного та патологічного процесу, будь-яких функціональних та структурних змін лежать молекулярно-генетичні механізми. Так в обміні сполучної тканини беруть участь продукти експресії генів різних типів колагену, еластину, матриксних металопротеїназ, а також їх тканинних інгібіторів. Таким чином, можна припустити, що фіброз як результат надмірного накопичення сполучної тканини у певному органі має молекулярно-генетичне підґрунтя, що включає інтенсифікацію експресії генів, що кодують колагени та інгібітори матриксних металопротеїназ, а також зменшення рівня експресії власне матриксних металопротеїназ.

Для з'ясування молекулярно-генетичних аспектів цього процесу необхідне проведення комплексних досліджень при моделюванні ушкодження міокарда. З цією метою можливі два основні підходи: (1) дослідження всього РНКому для пошуку всіх можливих молекулярно-генетичних механізмів відповіді міокарда на ушкодження, та (2) оцінка експресії певних генів на рівні мРНК, які з точки зору більшості авторів є найбільш вагомими в досліджуваному процесі. Ми використали проміжний варіант, оцінивши одночасно рівень експресії 48 генів у міокарді тварин за умов експериментального некоронарогенного ушкодження серця та корекції цих ушкоджень препаратами кверцетину. Серед цих 48 генів можна виділити декілька функціональних груп, але у даній роботі ми зосередимось на аналізі експресії генів, продукти яких безпосередньо задіяні у обміні сполучної тканини в серці.

Таким чином, метою даної роботи є комплексне дослідження молекулярно-генетичних, морфологічних та функціональних змін серця за умови адренергічного ушкодження міокарда та його корекції препаратами кверцетину.

## Матеріали та методи

Моделювання адренергічного пошкодження серця внаслідок тривалої стимуляції  $\beta$ -АР. Тварини отримували ін'єкції ізопротеренолу (Sigma, USA, 5 мг/кг) п/ш щоденно протягом 7 діб. У подальший експеримент тварин залучали через 26 діб після останньої ін'єкції ізопротеренолу. Групою порівняння були тварини, яким протягом 7 діб вводили п/ш фізіологічний розчин (контроль).

Метод експериментальної корекції пошкодження сер-

ця препаратами Корвітин і Квертин. Піддослідні тварини отримували внутрішньовенно ін'єкції Корвітину (5 мг/кг по кверцетину) протягом 5 діб, після чого протягом 3 тижнів отримували per os Квертин (15 мг/кг по кверцетину) в якості домішки до стандартного корму. Концентрація препарату відповідала лікувальній дозі (5 мг/кг), яку було встановлено в експериментах на собаках та підтверджено в кардіологічній практиці Колчин та ін., 1990; Пархоменко, Кожухов, 2004 .

Метод оцінки експресії генів. Тотальну РНК виділяли з тканин серця контрольних та дослідних тварин методом фенол-хлороформної екстракції. Проводили зворотню транскрипцію (від 100 до 1000 нг РНК) за допомогою High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit з використанням рандомних гексамерних праймерів (Invitrogen™). Наступним кроком продукт зворотної транскрипції підлягав полімеразній ланцюговій реакції з використанням TaqMan®Universal PCR Master Mix (2?) та 384-луноквих плашок TaqMan®Low Density Arrays (Life Technologies, США) у форматі 8 проб по 48 генів, передзавантажених TaqMan Gene Expression Assays.

Дослідження проводили на приборі 7900HT RealTime PCR Systems. Рівень експресії кожного гену стандартизували за рівнем гену ендогенного контролю - GAPDH.

Метод реєстрації та аналізу основних кардіодинамічних показників in vivo. Запис показників гемодинаміки проводили після введення катетера (SPR-838; Millar Instruments, Houston, TX) у порожнину ЛШ за допомогою програми ChartTM v.5.4.2 (ADInstruments, Millar Instruments). Співвідношення тиску-об'єму ЛШ аналізували за допомогою пакету програм PVAN 3.6 (ADInstruments, Millar Instruments). Реєстрацію та аналіз показників за даною методикою здійснювали за описаними підходами [Burkhoff та ін., 2005; Pacher та ін., 2008].

У реальному часі отримували криві, що описують залежність тиску та об'єму протягом серцевого циклу та інші ключові показники кардіогемодинаміки. Також були розраховані показники скоротливої функції міокарда, жорсткості міокарда.

Метод фарбування гістологічних препаратів за Ван Гізон.

Для визначення розвитку фіброзу в міокарді застосовувався метод виявлення сполучної тканини по Ван Гізону [Меркулов, 1955]. Пофарбовані зрізи тканини серця сканувалися та отримані цифрові зображення аналізувалися за допомогою спеціалізованої морфометричної програми Image J (NIH, USA).

Статистичний аналіз даних. Всі дані представлені як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm m$ ). Дані перевірені на нормальність розподілу за допомогою тесту Колмагорова-Смірнова. За допомогою тесту Левеня визначали гомогенність груп, після чого порівнювали середні значення за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу з постеріорним тестом Бонферроні. Результати при  $p < 0,05$  вважали статистично значимими. Всі обрахунки проводили за допомогою Excel 2010 та SPSS 17.0.

**Таблиця 1.** Кардіогемодинамічні показники у щурів з адренергічним ушкодженням міокарда та корекцією препаратами кверцетину.

Показник гемодинаміки	Контроль (n=10)	Ізопротеренол (n=6)	Ізопротеренол + корекція (n=9)
Ударний об'єм, мкл	105,6±5,15	64,9±4,33*	105,1±3,51#
Хвилинний об'єм крові, мкл/хв.	39218±2377,8	22206±1655,4*	28342±1455,0* #
Фракція викиду, %	27,7±1,26	17,9±0,95*	25,2±0,99#
Кінцево-діастолічний об'єм (КДО ЛШ), мкл	371,0±7,31	347,8±8,56	414,3±11,28* #
Кінцево-діастолічний тиск (КДТ ЛШ), мм рт.ст.	2,8±0,55	5,9±0,53*	1,8±0,39#
$\tau$ w (за методом Weiss) (регресія логарифму тиску за часом), мс	7,9±0,19	8,9±0,52*	9,09±0,25*
Жорсткість міокарда кінцевосистолічна (ЖМ <sub>кд</sub> )	1,4±0,26	3,6±0,59*	0,9±0,17#
Жорсткість міокарда максимальна (ЖМ <sub>макс</sub> )	2,2±0,30	3,2±0,32*	1,1±0,13* #

**Примітки:** \* - статистично значима різниця між даною групою та контрольною ( $p < 0,05$ ); # - статистично значима різниця між даною групою та групою щурів, що отримували ізопротеренол ( $p < 0,05$ ).

### Результати. Обговорення

У тварин через 26 діб після курсу ін'єкцій ізопротеренолу з метою моделювання адренергічного пошкодження міокарда ми спостерігали значні зрушення кардіогемодинамічних показників порівняно з контрольними тваринами (табл. 1). Значно була порушена насосна функція серця, про що свідчать наступні відмінності у піддослідних щурів у порівнянні з контрольними: ударний об'єм, хвилинний об'єм крові та фракція викиду були відповідно на 38,5%, 43,4% та 35,6% меншими ( $p < 0,05$ ).

Також нами показано, що у щурів після адренергічного ушкодження міокарда спостерігається діастолічна дисфункція серця, про що свідчать наступні відмінності у порівнянні з контрольними щурами: у 2 рази вищий показник КДТ ЛШ ( $p < 0,05$ ) та помірне зменшення КДО ЛШ, а також як найбільш маркерні для визначення діастолічної дисфункції показники жорсткості камери ЛШ були значно вищими: коефіцієнт ЖМ<sub>кд</sub> на 79%, а ЖМ<sub>макс</sub> на 42,5% ( $p < 0,05$ ).

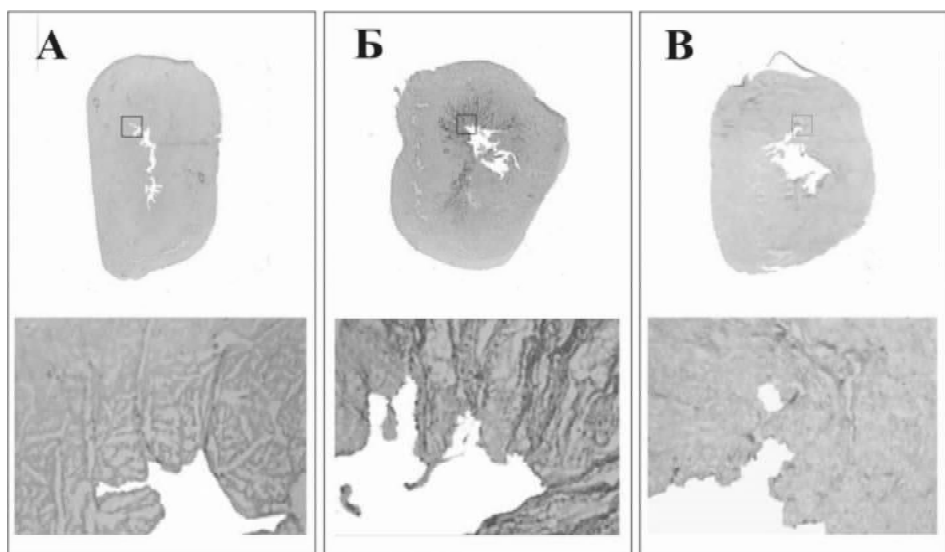
Експериментальна корекція адренергічного пошкодження призвела до відновлення насосної функції серця щурів. Про це свідчить те, що у групи щурів після адренергічного ушкодження міокарда з наступною корекцією препаратами кверцетину спостерігалось повернення показника УО до контрольного рівня, а хвилинний об'єм крові та фракція викиду були на 27,6% та 41,4% вищими у порівнянні зі щурами без корекції ( $p < 0,05$ ). Також спостерігається покращення діастолічної функції серця, на що вказує вищий показник на 19,1% КДО та нижчий в 3 рази

показник КДТ ( $p < 0,05$ ).

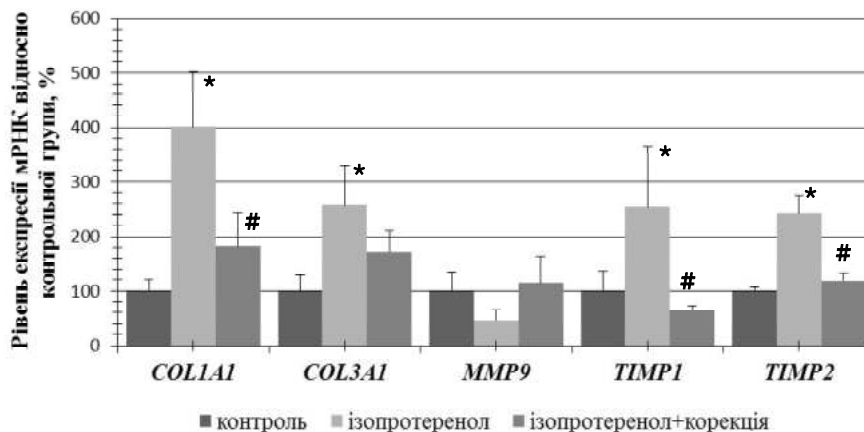
#### *Морфологічне дослідження міокарда з метою виявлення інтенсивності розвитку в ньому сполучної тканини*

Мікроскопія зрізів серця, забарвлених для виявлення колагенових структур, показала, що після адренергічного пошкодження спостерігається значне збільшення кількості сполучнотканинних волокон, які частково заміщають КМЦ, переважно в субендокардіальному шарі міокарда щурів. У контрольній групі накопичення колагенових волокон мало характер дрібних поодиноких дифузно розташованих ділянок (рис. 1).

Площа фіброзу на 26 добу після ін'єкцій ізопротеренолу склала 14,6±1,54% по відношенню до площі лівого шлуночка, тоді як у контрольних щурів - 2,7±0,92%. Таким чином, зона фіброзу при адренергічному пошкодженні переважала контрольний рівень у 5,4 рази ( $p < 0,05$ ). Найбільш виразні зміни спостерігалися у зоні верхівки серця, що може пояснюватися більшою щільністю  $\beta$ -АР



**Рис. 1.** Мікрофотографії зрізів серця, зафарбованих за методом Ван-Гізон. (А) Контроль, (Б) Ізопротеренол, (В) Ізопротеренол+корекція препаратами кверцетину.



**Рис. 2.** Рівень експресії мРНК генів, що кодують колагени типів 1-альфа1 (COL1A1) та 3-альфа1 (COL3A1), матриксну металопротеїназу типу 9 (MMP9), а також інгібітори матриксних металопротеїназ типу 1 (TIMP1) та типу 2 (TIMP2). \* - статистично значима різниця між даною групою та контрольною ( $p < 0,05$ ), # - статистично значима різниця між даною групою та групою щурів, що отримували ізопроterenол ( $p < 0,05$ ).

у цій ділянці [Heather et al., 2009].

При морфологічному дослідженні міокарда експериментальних щурів, які отримували препарати кверцетину після курсу ін'єкцій ізопроterenолу, бачимо значно меншу кількість ділянок фібротичних змін порівняно з міокардом щурів, які не отримували таку корекцію. Сполучна тканина в субендокардіальній ділянці міокарда складала  $5,4 \pm 0,95\%$  від загальної площі міокарда лівого шлуночка, що у 2,7 рази менше, ніж у щурів, які отримали курс ізопроterenолу без корекції ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, нами показано, що препарати кверцетину чинять виразний антифібротичний ефект на ушкодженні ізопроterenолом серця щурів, що має як наслідок позитивний ефект на функціональний стан серця. Однак залишається ряд питань, яких ми хотіли б торкнутися у нашій роботі. (1) Які молекулярно-генетичні механізми лежать в основі розвитку фібротичних змін у міокарді щурів після його адренергічного ушкодження? Та (2) яким чином препарати кверцетину можуть відмінити ці зміни - за рахунок попередження загибелі клітин чи за рахунок безпосереднього впливу на активність утворення/руйнування сполучнотканинного матриксу? Для того, щоб розкрити певні аспекти цих великих питань ми провели дослідження рівня експресії ряду генів, продукти яких є відомими учасниками утворення та регуляції позаклітинного матриксу.

*Визначення рівня мРНК колагенів, матриксних металопротеїназ та інгібіторів у міокарді щурів при його адренергічному ушкодженні та при корекції препаратами кверцетину*

При моделюванні ізопроterenол-індукованого ушкодження міокарда у порівнянні з контрольними тваринами у міокарді спостерігається статистично значимо

вищий рівень мРНК генів, що кодують колаген типів 1-альфа1 та 3-альфа1 в 4 та 2,5 рази, відповідно ( $p < 0,05$ ), а також тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ - у 2,5 рази кожного ( $p < 0,05$ ). У той же час рівень мРНК матриксної металопротеїнази 9 типу був помірно нижчим ( $p > 0,05$ ).

Застосування препаратів кверцетину після курсу ізопроterenолу переважно призводило до відміни тих ефектів, що чинив ізопроterenол на тварин, які не отримували корекцію. Активність експресії генів, що кодують колаген типу 1-альфа1 та тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ 1 та 2 типів, були нижчими ( $p < 0,05$ ) у тварин, що отримували корекцію, порівняно з тваринами без неї (рис. 2).

## Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, нами показано, що при адренергічному ушкодженні міокарда спостерігається порушення кардіогемодинаміки, що характеризується діастолічною дисфункцією серця за рахунок підвищеної жорсткості міокарда. Морфологічно це виявляється посиленням утворення сполучної тканини та значним збільшенням кількості та розміру дифузних ділянок фіброзу у міокарді лівого шлуночка, особливо у субендокардіальній ділянці міокарда.

На молекулярно-генетичному рівні спостерігається значне підвищення рівня експресії генів, що кодують колаген 1 та 3 типів, зниження рівня матриксної металопротеїнази 9, тоді як рівень мРНК тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ значно вищий.

Морфологічні та функціональні зміни у міокарді щурів при його адренергічному ушкодженні мають молекулярно-генетичне підґрунтя.

Препарати кверцетину при застосуванні їх після адренергічного ушкодження міокарда здатні коригувати зазначені патологічні зсуви на функціональному, морфологічному та молекулярно-генетичному рівнях.

Є необхідність у проведенні подальших досліджень для вивчення механізмів, що лежать в основі молекулярно-генетичних зрушень при адренергічному ушкодженні міокарда, а також механізмів протективного та антифібротичного ефекту препаратів кверцетину.

## Список літератури

Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика /І.М.Горбась //Здоров'я України.- 2009.- №3/1.-

С.34-35.

Коваленко В.М. Демографія і стан здоров'я народу України. / Коваленко

В.М., Корнацький В.М.- Київ: ННЦ "Інститут кардіології ім.М.Д.Стражеска", 2010.- 144с.

Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники /Г.А.Меркулов.- Л.: "Медицина", 1955.- 423с.

Пархоменко А.М. Новые возможности в лечении больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций / А.М.Пархоменко, С.Н.Кожухов // Укр. мед. часопис.- 2004.- №2(40).- С.33-37.

Эффект ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления повреждения миокарда при ишемии и реперфузии сердца /Ю.Н.Колчин, Л.Ф.Попович, Л.А.Грабовский [и др.] //Кардиология.- 1990.- Т.30.- С.72-75.

British Heart Foundation Health Promotion Cardiac Pump Function and Contractility

Research Group, Department of Public Health, University of Oxford / S.Allender, P.Scarborough, V.Peto [et al.]; Leal J. Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics /J.Leal, R.Luengo-Fernandez, A.Gray.- 2008.- Режим доступу до журн.: <http://www.heartstats.org>.

Burkhoff D. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers /D.Burkhoff, I.Mirsky, H.Suga //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2005.- Vol.289, №2.- P.501-512.

upon ?-Adrenergic Hyperstimulation in Rats /M.O.Kuzmenko, V.B.Pavlyuchenko, L.V.Tumanovska [et al.] //Internat. J. Physiol. Pathophysiol.- 2011.- Vol.2, №4.- P.343-354.

Heather L.C. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart /L.C.Heather, A.F.Catchpole, D.J.Stuckey [et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2009.- Vol.60, №3.- P.31-39.

Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats /P.Pacher, T.Nagayama, P.Mukhopadhyay [et al.] //Nat. Protoc.- 2008.- Vol.3, №9.- P.1422-1434.

**Гурьянова В.Л., Кузьменко М.А., Тумановская Л.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А.**  
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА**  
**ВСЛЕДСТВИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА**

**Резюме.** Целью работы было комплексное исследование патогенеза диастолической дисфункции миокарда. Для этого при моделировании адренергического повреждения миокарда у крыс проводились морфологические, функциональные и молекулярно-генетические исследования, благодаря которым удалось установить, что для данной модели характерным является нарушение диастолической функции миокарда, которое на морфологическом уровне проявляется в усиленном формировании соединительной ткани, а на молекулярно-генетическом уровне наблюдается повышение экспрессии генов, кодирующих коллагены и ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Помимо этого установлена способность препаратов кверцетина коррегировать указанные изменения, что открывает его новые кардиопротективные эффекты.

**Ключевые слова:** повреждение миокарда, фиброз, экспрессия генов.

**Gurianova V.L., Kuzmenko M.O., Tumanovska L.V., Dosenko V.E., Moibenko O.O.**  
**MOLECULAR ASPECTS OF FIBROSIS IN HEART REMODELING CAUSED BY ITS ADRENERGIC INJURY**

**Summary.** The goal of this work is to perform the combined investigation of problem of diastolic dysfunction as an important aspect in context of cardiology. In model of adrenergic injury of the heart in rats we performed functional, morphological and molecular investigations. We have shown that diastolic dysfunction in this model is associated with higher fibrosis in myocardium and higher level of expression of genes encoding collagens and inhibitors of matrix metalloproteinases. Furthermore, we have shown that quercetin-containing drugs may protect the heart from all mentioned changes.

**Key words:** myocardial injury, fibrosis, gene expression.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Гур'янова Вероніка Леонідівна - аспірант відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 050 445-80-70; nika.biph@gmail.com

Кузьменко Марія Олексіївна - к. біол. н., мол. н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 063 478-61-31; krapelka@gmail.com

Тумановська Леся Володимирівна - н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 050 918-20-85; ltumanovskaya@gmail.com

Досенко Віктор Євгенович - д. мед. н., професор, пр. н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, +38 044 256-24-81; dosenko@biph.kiev.com

Мойбенко Олексій Олексійович - д. мед. н., професор, академік НАН України, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 253-61-51; moibenko@biph.kiev.com

©Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.

УДК: 616-099-031.25

**Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.**

Донецький національний медичний університет імені М.Горького МОЗ України, кафедра патофізіології (пр-т Ілліча, 16, м.Донецьк, 83003, Україна)

**МЕХАНІЗМИ І СТАДІЙНІСТЬ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ ЗУМОВЛЮЮТЬ**  
**РОЗВИТОК СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ**

**Резюме.** Аналіз динаміки вивчених показників дозволив виділити 4 стадії розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (SEI) при травматичній хворобі (ТХ) головного мозку: реактивно-метаболичну, запально-токсичну, стадію системної ендо-

генної інтоксикації (остаточний розвиток CEI) і стадію розвитку поліорганної недостатності (ПОН). Реактивно-метаболична стадія характеризувалася гіперергічною реакцією нейро-ендокринних систем з різким приростом вмісту адренкортикоропного гормону, кортикостерону, вазопресину; гіперглікемією, гіперінсулінізмом і інсулінорезистентністю; гіперметаболізмом. Запально-токсична стадія характеризувалася вираженою гіперферментемією, що вказувала на ушкодження клітинних мембран і мембран лізосом; проявами ендогенної інтоксикації (нагромадження в крові молекул середньої маси (МСМ) і продуктів ліпідної пероксидації); генералізованими запальними реакціями (збільшення вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів, С-реактивного білку, церулоплазміну, інтерлейкіну-1-бета, фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6). Стадія системної ендогенної інтоксикації характеризувалася різким нагромадженням у крові лактату, що свідчило про приєднання системної гіпоксії; різким вторинним приростом МСМ із нагромадженням низькомолекулярних і ароматичних пептидів; виснаженням антиоксидантної системи; різким приростом прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкіну-1-бета і інтерлейкіну-6; активацією матричної металопротеїнази-9 і тканинного інгібітору матричної металопротеїнази-1; різким приростом нейрональних білків S100B іNSE, що вказувало на прогресування ушкодження головного мозку. Стадія розвитку ПОН характеризувалася нагромадженням у крові сечовини й креатиніну, різким зниженням показнику метаболізму, що свідчило про глибокі порушення метаболізму й порушення функції печінки й нирок; подальшим нагромадженням МСМ; ушкодженням еритроцитів; різким приростомNSE; появою в крові великих кількостей антитіл до фосфоліпідів, особливо антитіл до кардіоліпіну, що відбивало приєднання аутоімунних процесів; ушкодженням серця, про що свідчило підвищення активності лактатдегідрогенази, аспаратамінотрансферази, кретинкінази MB і вмісту тропоніну I.

**Ключові слова:** травматична хвороба, головний мозок, синдром ендогенної інтоксикації.

### Вступ

Актуальність роботи обумовлена високим рівнем травматизму здебільшого осіб молодого та середнього віку, а, отже, найбільш працездатної частини населення, високим рівнем летальності, ускладнень і як наслідок - інвалідизації постраждалих [Ельський і др., 2004; Pindea et al., 2013]. До первинних ушкоджень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) відносять деструктивно-дегенеративні процеси. Ці процеси ускладнюються накопиченням токсинів, метаболічними зсувами та гальмуванням енергоутворюючих шляхів. Інтоксикація при травматичній хворобі (ТХ) має системний характер, однак не зовсім зрозуміло, які саме ланки, коли і в якій послідовності пошкоджуються [Педаченко та ін., 2002; Суворов, 2005]. Неясно, які саме реакції є патологічними і визначальними для запуску патохімічних каскадів ендогенної інтоксикації. Згідно до цього і не можливо на даний час визначити основні патогенетичні механізми формування системних розладів та розробити відповідну патогенетичну терапію.

Тому метою роботи стало обґрунтування необхідності всебічного вивчення механізмів формування синдрому ендогенної інтоксикації (CEI) та стадійності його розвитку для формування нової концепції патогенетичної ролі ендогенної інтоксикації при ТХ головного мозку.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях. Всі експериментальні дослідження проведено згідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей", загальних етичних принципів експериментів на тваринах, Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження", а також згідно із Висновком комісії з біоетики До-нецького національного медичного університету.

В експериментальних тварин ЧМТ моделювали за методом В.М.Ельського, С.В.Зябліцева, запропоновано-

му у 2007 р. Порушення функції головного мозку оцінювали за загальною методикою оцінки неврологічного дефіциту за одну годину після травми [Суворов, 2005; Черний і др., 2008]. У тварин мала місце закрыта ЧМТ при наявності шкірної гематоми й перелому кісток склепіння черепа без зсуву, важкого ступеню з наявністю розтрощення кори тім'яних і скроневи часток (у зоні удару) і основи лобових і скроневи часток (у зоні "протиудару"); ушкодження речовини головного мозку у вигляді дифузійних дрібноточкових крововиливів; "оболонкової" гематоми в зоні удару.

Для подальшого мікроскопічного дослідження відбирали головний мозок та гіпофіз у заздалегідь заготовлені та промарковані флакони із 12% холодним нейтральним формаліном. Визначення вмісту гормонів та імунологічних показників проводили імуноферментним методом з використанням стандартних комерційних наборів реактивів для визначення досліджуваних речовин у зразках плазми крові щура. Вміст у крові метаболітів, біологічно активних речовин та активність ферментів досліджували стандартними спектрометричними методами. За результатами визначення сечовини і креатиніну розраховували величину показника метаболізму (ПМ), а за результатами визначення глюкози та інсуліну - значення індексів інсулінорезистентності (НОМА-ІР), функціонування бета-клітин підшлункової залози (НОМА-ФБК) та чутливості тканин до інсуліну (ІН) (QUICKI).

### Результати. Обговорення

Результати експериментального моделювання ЧМТ показали, що вантаж вагою 810 г при вільному падінні з висоти 0,65 м та площі удару 0,5 см<sup>2</sup> завдавав удар з енергією 0,516 Дж. Це призводило до летальності на рівні 82%, що клінічно відповідало травмі середньоважкого та важкого ступеню. Максимум рівень летальності (частка загиблих становила 0,395 у.о.), мав місце через 48 годин після травми і підтримувався на такому



рівні до 5 дб після травми. Це дозволяло враховувати ці строки як критичні для подальшого перебігу ТХ головного мозку.

При оцінці ступеня неврологічного дефіциту у більшості тварин були відмічені такі прояви як ступор (84%); звуження зіниць (74%); ослаблення реакції зіниць на світло (90%), рогівкового рефлексу (94%), реакцій на гучний звук (92%) та на біль (84%); порушення дихання по типу гіперпноє (80%); нездатність самостійно рухатися (68%); у всіх тварин був відмічений спастичний м'язовий тонус тулуба й кінцівок, вони були мляві, загальмовані. Загальний бал був у межах 43,0-63,6; а у 9 (18%) тварин він був вищим за 70 балів.

Морфологічне дослідження головного мозку показало, що судинна реакція прекапілярного русла характеризувалась вазоконстрикцією та спазмом, тоді як венули та вени, навпаки, як правило були розширені, відмічалися явища сладж-феномену та стазу, мало місце набрякання ендотеліоцитів, базальної мембрани та периваскулярного простору. У нейронах гіпоталамусу мав місце внутрішньоклітинний набряк, гідропія ядра, ядерця виглядали світлими, дрібними, у багатьох ядрах вони були зміщені до нуклеолеми. Приблизно 15-20% нейронів у результаті вираженого набрякання ядер зазнавали деструкції. В деяких випадках відмічено гіперхромія ядра, що супроводжувалося пікнозом з перичелюлярними набряками. Гліоцитарна реакція характеризувалась проліферацією клітин, гідропією, гіперхромією та пікнозом, виявляли набряк нейропіля. Внаслідок ЧМТ у супраоптичному ядрі переважали клітини у стані підвищеної нейросекреторної активності (70%). Для цих клітин було характерно збільшення ядра та цитоплазми, велика кількість дрібних секреторних гранул у цитоплазми із накопиченням їх біля аксонального бугорцю. Також багаторазово (у 4-5,5 рази;  $p < 0,05$ ) збільшилася частка клітин у станах депонування нейросекрету і дегенерації.

Наведені дані переконливо засвідчили, що основною властивістю вивчених нейро-ендокринних систем була активація секреторної активності за гіперергічним типом. Через три години після травми максимального приросту досягали рівні в крові кортикостерону (КС) та ІН (у 3,1-3,2 рази;  $p < 0,05$ ). Приріст рівня КС було зумовлено активувальним впливом алренокортикотропного гормону (АКТГ), рівень якого підвищився на цей термін в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ); коефіцієнт кореляції між ними  $r = +0,86$  ( $p < 0,05$ ). Рівень вазопресину (ВП) виявився підвищеним у три рази ( $p < 0,05$ ). Показано, що на цей термін з'явився додатний корелятивний зв'язок АКТГ і ВП ( $r = +0,78$ ;  $p < 0,05$ ). Через 24 години вміст АКТГ трохи знижувався, залишаючись, проте, значущо вищим від показника контрольної групи (у 1,4 рази;  $p < 0,05$ ). На противагу цьому вміст КС продовжував прогресивно наростати, перевищуючи контрольний показник уже в 4,7 рази ( $p < 0,05$ ). Вочевидь, активація кортико-адреналової ланки відрізнялася деякою інерцією - секреція КС

продовжувала наростати навіть при зниженні рівня АКТГ. Значення коефіцієнта кореляції між цими показниками навіть трохи збільшилося ( $r = +0,92$ ;  $p < 0,05$ ). Вміст ІН знизився, перевищуючи контрольний рівень у 2,4 рази ( $p < 0,05$ ). У наступний термін спостереження вміст всіх досліджуваних гормонів поступово знижувався і тільки рівень КС перевищував контроль у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), що вказувало на можливість тривалого функціонування кори надниркової залози у стані підвищеної секреторної активності.

Вміст глюкози в крові при ТХ головного мозку виявився істотно й статистично значуще підвищеним у всі терміни спостереження (через 3 години і 24 години після травми, відповідно, у 3,7 рази й у 3,3 рази ( $p < 0,05$  в обох випадках)). Індекс НОМА-ІР був істотно збільшений як через 3 години, так і через 24 години після травми (відповідно, в 10,4 рази і у 8,0 разів;  $p < 0,05$  в обох випадках). Надалі індекс НОМА-ІР поступово знижувався, залишаючись у всі терміни спостереження істотно вищим від контрольного рівня (в 2,1-3,3 рази;  $p < 0,05$  у всіх випадках). Динаміка рівнів у крові ІН і глюкози була фактично однаковою (при трохи більшому збільшенні рівня глюкози). Істотний (10-кратний) приріст індекса НОМА-ІР уже через 3 години після травми показав, що немаловажну роль у формуванні посттравматичної гіперглікемії при ТХ головного мозку зіграв розвиток інсулінорезистентності. Отже, гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем вже на початку гострого періоду ТХ головного мозку спричиняла формування вираженої гіперглікемії, що внаслідок формування інсулінорезистентності викликала вторинну реакцію - розвиток гіперінсулінізму. Вміст лактату статистично значуще дворазово підвищувався, починаючи з 48 години після травми, що свідчить про формування у тканині мозку ушкоджувальних процесів гіпоксичного генезу. Саме цей термін можна було вважати критичним для подальшого перебігу ТХ, оскільки він характеризувався максимальним рівнем летальності. Рівень сечовини та креатиніну виявляв тенденцію до збільшення через 3 год., 24 год. і 48 годин після травми, однак це було статистично невірогідним. Дворазове значуще збільшення цих показників було виявлено лише через 72 години - 5 дб після травми.

Поряд із підвищенням вмісту глюкози, динаміка ПМ свідчила про формування особливого патологічного стану, характерного для ТХ - гіперметаболізму. Трансамінази (АлАТ і АсАТ), які локалізуються в цитоплазмі й мітохондріях клітин, показали багаторазове збільшення активності (у 3-5 разів;  $p < 0,05$  у всіх випадках). Активність лужної фосфатази (ЛФ), що локалізується на мембранах клітин, також прогресивно наростала й перевищувала контрольний рівень через три години після травми в 2,7 рази, а через 5 дб - вже в 7,6 рази. Оскільки період "напівжиття" для цього ферменту становить 3-7 днів, можна стверджувати, що в динаміці посттравматичного періоду ушкодження клітинних

мембран прогресивно зростало. Максимум приросту активності катепсину D припадав на 24 години і 48 годин після травми, коли активність ферменту значуще збільшилася відповідно в 3,2 рази і в 3,4 рази, що вказувало на активне залучення лізосом і, отже, розвиток процесів запалення в цей період.

На відміну від цього, активність основного маркерного лізосомального ферменту - креатинінфосфокінази (КФ) наростала поступово, перевищуючи контрольний рівень через 3 години після травми в 2,4 рази, а через 5 днів - уже в 6,3 рази.

Отже, перебіг посттравматичного періоду характеризувався різким прогресуючим збільшенням активності ферментів - гіперферментемією. Це було відбиттям процесів наростання ушкодження тканин і, з іншого боку, - запальної реакції у відповідь на дію ушкоджувальних (флогогенних) факторів. Для з'ясування цих питань надалі було проаналізовано динаміку вмісту в крові маркерів ендогенної інтоксикації - МСМ, стану ПОЛ і АОС, а також ознак системної запальної реакції (цитокінів, СРБ і ЦІК).

Характерною рисою динаміки вмісту МСМ було прогресуюче нагромадження їх у крові. Цей процес був відбиттям ендогенної інтоксикації, що надалі міг істотно обтяжувати перебіг посттравматичного періоду й, у свою чергу, спричиняти формування якісно нових проявів патологічного процесу - СЕІ й ПОН. Привертало увагу різке східчає підвищення вмісту МСМ через 24 години та 72 години - 5 днів після травми. Очевидно, саме в цей період відбувалося збільшення інтоксикації з формуванням ПОН і лавиноподібним нагромадженням МСМ у крові. Динаміка показника S, що відбиває сумарний вміст МСМ, яскраво ілюструвала виявлену тенденцію: первинне (3 години після травми) підвищення в крові МСМ, далі - період типу "плато", коли рівень МСМ істотно не змінювався (24-48 годин після травми) і, нарешті, - лавиноподібне нагромадження МСМ, починаючи з 72 години після травми. Нагромадження низькомолекулярних і ароматичних фракцій (МСМ238 і МСМ280) мало свої особливості: не збільшуючись у перші години після травмування, воно значуще зростало, починаючи з 48 годин після травми.

Мало місце поступальне прогресування нагромадження в крові як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. Рівень ДК у плазмі крові був збільшений через 3 години в 1,6 рази, через 24 години - в 2,8 рази, а через 5 днів після травми - уже в 3,3 рази ( $p < 0,05$  у двох останніх випадках). Рівень МДА в еритроцитах крові через 3 години після травми перевищував контрольні значення в 1,8 рази, а через 5 днів після травми - в 3,1 рази ( $p < 0,05$  в обох випадках). Активність ПГЕ наростала східчає, збільшуючись майже дворазово в перші години після травми, потім наступав період "плато", коли ПГЕ втримувався на тому ж рівні, і через 72 години після травми - вторинний, вже трикратний, приріст показника. Ця динаміка нагадувала таку МСМ і, очевидно,

була одним із проявів ендогенної інтоксикації при СЕІ. Виснаження АОС добре ілюструвала динаміка активності СОД, яка через 48 годин після травми становила 35% від контрольного рівня, через 72% - 19%, а через 5 днів - 6%. Активність каталази на 5-у добу становила 41% від контрольного рівня, а вміст  $\alpha$ -ТФ - 39% ( $p < 0,05$  в усіх випадках).

ЦІК поступово накопичувалися у крові, їх вміст перевищував контрольний на 5 добу у 4,4 рази ( $p < 0,05$ ). Це вказувало на те, що ендогенна інтоксикація була зумовлена не тільки нагромадженням метаболітів і токсинів, але й системними імунними реакціями. Вміст СРБ, як і ЦІК, був статистично значуще підвищеним у всі терміни спостереження та значуще перевищував контрольний на 5 добу після травми у 21,3 рази, що вказувало на прогресування й генералізацію запальної реакції. Це положення підтверджували дані щодо багаторазового зросту вмісту ІЛ-1 $\beta$ , який на 5 добу перевищував контрольний рівень у 17,4 рази, що прямо вказувало на генералізацію запальної реакції й залучення, крім головного мозку, інших органів і систем організму. Так саме мали тенденцію до збільшення й інші вивчені інтерлейкіни - TNF- $\alpha$  (у 2,9 рази), ІЛ-6 (у 7,9 рази), ІЛ-8 (у 4,2 рази), що також відбивало активацію, а згодом - генералізацію запальної реакції. При цьому первинний, відносно помірний приріст вмісту в крові вивчених цитокінів, свідчив про розвиток відповідної реакції імунної системи на ушкодження та сприяв мобілізації захисних сил організму, тоді як наступне надмірне зростання знаменувало початок процесів ушкодження й формування запальної стадії перебігу ТХ.

Вміст MMP-9 статистично значуще збільшився тільки через 48 годин після травми - у 4,8 рази. Надалі він продовжував прогресивно наростати і був вище від контрольних величин через 5 днів після травми в 7,8 рази. Очевидно, з 2-3 доби після травми починався розпад тканини, який і запускався протеїназною системою. Вміст TIMP-1 також мав тенденцію до підвищення, однак статистично значущим приріст цього показника був відмічений тільки через 72 години й 5 днів після травми (відповідно у 2,5 рази та 3,4 рази;  $p < 0,05$  в обох випадках). Отже, різке збільшення вмісту MMP-9 і TIMP-1 вказувало на подальший розвиток запального процесу і, як і динаміка вивчених прозапальних інтерлейкінів, підтверджувало генералізацію запальної реакції при ТХ головного мозку.

У посттравматичному періоді вміст нейрональних білків S100B і NSE прогресивно наростав, що відбивало процеси як первинного травматичного ушкодження, так і вторинної посттравматичної деструкції, що розвивалася згодом. Необхідно враховувати й наростаюче підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єра, що було провідною причиною появи нейрональних білків у крові. Зростання рівня S100B відбувалося не поступально, а стрибкоподібно із двома піками: перший - через 3 години (у 4,6 рази), а другий - через 48



**Рис. 1.** Стадії, механізми та діагностичні критерії розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при травматичній хворобі головного мозку.

годин (в 7,1 рази;  $p < 0,05$  у всіх випадках). Очевидно, це було пов'язано із посиленням деструкції нервової тканини за рахунок розвитку вторинної гіпоксії, енергодефіциту й системної токсемії. Рівень **NSE** поступально істотно та статистично значуще підвищувався й перевищував контрольний через 5 днів у 24,7 рази.

Через 1 добу після травми проявлялася аутоімунна реакція: вміст **АТ-КЛ** статистично значуще починав збільшуватися з 24 годин після травми - у 2,8 рази від контролю, а через 5 днів перевищував контроль вже у 24,3 рази, що указувало на формування патологічної аутоімунної реакції. Вироблення антитіл у першу добу після травми можна було розцінювати як захисну реакцію, спрямовану на елімінацію із крові нейрональних антигенів. Значне їхнє нагромадження в крові в більш пізній період указувало на гіперергічну реакцію, що може спричиняти ушкодження тромбоцитів і ендотелію судин. Подібну, але виражену в меншому ступені, реакцію проявляла динаміка вмісту в крові **АФЛ-IgM** і **АФЛ-**

**IgG**, які через 5 днів перевищували контроль, відповідно, у 21,0 рази і у 5,8 разів ( $p < 0,05$ ).

Уже через 1 добу після травми відзначене статистично значуще підвищення активності **КК-МВ** у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), яка продовжувала наростати й перевищувала контрольний рівень в 6,6 рази через 5 днів після травми ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Це вказувало на розвиток ушкодження міокарда, що починалося через добу після травми й надалі прогресувало. Останнє підтвердила динаміка вмісту специфічного кардіомаркера тропоніну I, який істотно й прогресивно наростав, причому лавиноподібне (в 34-41 разів) збільшення його вмісту припадало саме на терміни 72 години - 5 днів після травми, що дозволило визначити ці терміни як ключові для формування ушкодження міокарда.

Проведений аналіз дозволив виділити механізми й основні показники, що відбивали розвиток патологічних процесів при **СЕІ** (рис. 1).

По-перше, це гіперметаболізм, що розвивався на фоні наростання порушення метаболізму (перевага реакцій катаболізму) і гіперглікемії. Його підґрунтям була гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем, особливо гіпофізарно-кортикоадренової. Добре відображав цю реакцію **ПМ**, що різко змінювався через 72 години й п'ять днів після травми. У розвитку гіперглікемії суттєва роль належала розвитку "діабетичної пентади", і, особливо, - інсулінорезистентності.

По-друге, у динаміці **ТХ** постійно наростав вміст у крові нейрональних білків **NSE** і **S100B**, що прямо відбивало постійне посилення процесів нейродеструкції. Останнє було зумовлено: порушенням метаболізму (підвищення в крові рівня лактату); системною активацією процесів **ПОЛ** й виснаженням **АОС**; розвитком запальних процесів і деструкцією клітинних мембран (гіперферментемія, різке наростання прозапальних інтерлейкінів, **СРБ** і **ЦІК**), а в пізній термін - приєднанням аутоімунних процесів (вироблення **АТ-КЛ** і **АФЛ**). Останнє сприяло вторинному прогресуванню запальної реакції, про що свідчило наростання вмісту в крові **ММР-9**.

По-третє, прогресивно наростав вміст у крові **МСМ**, що відображало розвиток процесу ендогенної інтоксикації й було одним з основних маркерів розвитку **СЕІ** при **ТХ** головного мозку. Маркерними показниками тяжкості перебігу **СЕІ** при **ТХ** головного мозку можна було вважати: прогресування наростання абсолютного значення **ПМ**; позитивну динаміку вмісту в крові рівня нейрональних білків - **NSE** і **S100B**; на другу добу посттравматичного періоду - наростання вмісту в крові гормонів - **КС, ВП** і **АКТГ**; наростання вмісту в крові **СРБ** і **IL-1**; нагромадження в крові **МСМ** поряд з перевагою нуклеотидної фракції й посиленням ароматичності пептидів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Аналіз патогенетичних механізмів, котрі було пере-

лічені, дозволив виділити 4 стадії розвитку CEI при ТХ головного мозку: реактивно-метаболичну, запально-токсичну, стадію системної ендогенної інтоксикації (остаточний розвиток CEI) і стадію розвитку ПОН.

На підставі отриманих даних можна констатувати, що ключовими заходами при інтенсивній терапії постраждалих із розвитком синдрому ендогенної інтоксикації в

першу стадію є попередження гіперметаболізму, а надалі - інтенсивна детоксикація, попередження розвитку гострих запальних і аутоімунних процесів і, зокрема, - інтенсифікації ліпідної пероксидації (застосування антиоксидантів).

Представлений алгоритм потребує подальшого клінічного випробування.

### Список літератури

- Ельський В.Н. Патолофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми / В.Н.Ельський, А.М.Кардаш, Г.А.Горюхін; под ред. В.И.Черний.- Донецьк: Новий мир, 2004.- 200с.
- Клиническая епидемиология черепно-мозговой травмы / [Педаченко Е.Г., Семисалов С.Я., Ельський В.Н., Кардаш А.М.].- Донецьк: Апекс, 2002.- 156с.
- Суворов В.В. Клинико-патогенетическое обоснование методики оценки тяжести состояния у пострадавших с тяжелой травмой в динамике травматической болезни: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.27 "Хирургия" / В.В.Суворов.- Санкт-Петербург, 2005.- 25с.
- Черний В.И. Черепно-мозговая травма, церебропротекция: нейромидин в аспекте доказательной медицины / В.И.Черний, Т.В.Островая, И.А.Андронина // Медицина неотложных состояний.- 2008.- №2 (15).- С.99-105.
- Mortality in severe traumatic brain injury - Authors' reply / J.A.Pineda, J.R.Leonard, I.G.Mazotas [et al.] // Lancet Neurol.- 2013.- Vol.12, №5.- P.427-428.

### **Зяблицев С. В., Ельський В. Н., Стрельченко Ю. И., Пищулина С. В. МЕХАНИЗМИ І СТАДІЙНОСТЬ НАРУШЕНЬ, ОБУМОВЛЮВАЮЩИХ РОЗВИТКЕ СИНДРОМА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**

**Резюме.** Аналіз динаміки изученных показателей позволил выделить 4 стадии развития синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) при травматической болезни (ТБ) головного мозга: реактивно-метаболическую, воспалительно-токсическую, стадию системной эндогенной интоксикации (окончательное развитие СЭИ) и стадию развития полиорганной недостаточности (ПОН). В основе развития реактивно-метаболической стадии лежали гиперэргическая реакция нейроэндокринных систем с резким приростом содержания в крови адренокортикотропного гормона, кортикостерона, вазопрессина; гиперметаболизм и развитие "диабетической пентады" (гипергликемии, гиперинсулинизма, инсулинорезистентности, снижение функции бета-клеток и чувствительности тканей к инсулину). Воспалительно-токсическая стадия определялась выраженной гиперферментемией, которая указывала на повреждение клеточных и лизосомальных мембран; эндогенной интоксикацией (накопление в крови молекул средней массы (МСМ) и продуктов перекисного окисления липидов); генерализованными воспалительными реакциями (увеличение содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, церулоплазмينا и интерлейкина-1-бета). Стадия системной эндогенной интоксикации характеризовалась резким накоплением в крови лактата, что указывало на присоединение системной гипоксии; резким вторичным приростом МСМ с накоплением низкомолекулярных и ароматических пептидов; истощением антиоксидантных систем; резким приростом провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-1-бета и интерлейкина-6; активацией матричной металлопротеиназы; резким приростом нейрональных белков (S100B и NSE), что указывало на дальнейшую генерализацию воспаления и прогрессирование повреждения головного мозга. Развитие стадии ПОН определялось накоплением в крови мочевины и креатинина, резким снижением показателя метаболизма, что свидетельствовало о глубоком угнетении метаболизма и нарушении функции печени и почек; дальнейшим накоплением МСМ; эритроцитарным гемолизом; резким приростом NSE; появлением в крови больших количеств антител к фосфолипидам, особенно - к кардиолипину, что отражало присоединение аутоиммунных процессов; повреждением сердца, о чем свидетельствовало повышение активности лактат- и аспартатдегидрогеназы, кретиникиназы-МВ и содержания тропонина I.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь, головной мозг, синдром эндогенной интоксикации.

**Zyablitsev S. V., Yelski V. N., Strelchenko I. I., Pishulina S. V.**

### **MECHANISMS AND STAGING OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME DEVELOPMENT**

**Summary.** The analysis of studied indexes in dynamics made possible to distinguish four stages of endogenous intoxication syndrome (EIS) development at traumatic illness (TI) of brain: reactively-metabolic, inflammatory-toxic, stage of system endogenous intoxication (final development of EIS) and stage of multisystem insufficiency (MSI) development. The reactively-metabolic stage development underlie hyperergic reaction of the neuroendocrine systems with the intense increase in blood of adrenocorticotrophic hormone, corticosterone, vasopressin; hypermetabolism and development of "diabetic pentalogy" (hyperglycemia, hyperinsulinism, insulin resistance, decline of beta-cells function and tissues sensitiveness to insulin). The inflammatory-toxic stage was determined by intense hyperenzymemia, which specified on the damage of cellular and lysosomal membranes; by endogenous intoxication (accumulation in blood middle mass molecules (MMM) and products of lipid peroxidation); by generalized inflammatory reactions (increase of circulatory immune complexes in blood, C-reactive protein, ceruloplasmin and interleukine-1-beta). The stage of system endogenous intoxication was characterized by intense accumulation lactate in blood, that specified on joining of system hypoxia; by the intense secondary MMM increase with the accumulation of low-molecular and aromatic peptids; by exhaustion of the antioxidant systems; by the intense increase of proinflammatory cytokines, especially interleukine-1-beta and interleukin-6; matrix metalloproteinase activating; by the intense increase of neuronal proteins (S100B and NSE), that specified on further generalization of inflammation and progress of brain damage. Development of the MSI stage was determined an urea accumulation in blood and kreatinine, fall-off of metabolism index, that testified to the deep decreasing of metabolism and parafunction liver and kidneys; by the further MMM accumulation; red blood cells hemolyses; by the intense NSE increase; by antibodies to the phosphotides in blood, especially - to cardiolipin, that reflected addition of autoimmune processes; by the damage of heart, what the increase of activity of

*lactate- and aspartate dehydrogenase testified to, creatininekinase-MB and troponin I.*

**Key words:** *traumatic disease, brain, endogenous intoxication syndrome.*

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

*Ельський Віктор Николаевич* - член-кор. Національної Академії медичних наук України, д. мед. н., професор кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; victor.jelski@dsmu.edu.ua

*Зяблицев Сергій Володимирович* - д. мед. н., професор кафедри патологічної фізіології ДонНМУ ім. М. Горького, завідувач відділом молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ, доктор медичних наук; +38 062 295-03-26

*Стрельченко Юрій Ігорович* - к. мед. н., асистент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

*Пищуліна Світлана Володимирівна* - к. мед. н, доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

© Хара М.Р., Головач Н.А, Орел Ю.М.

УДК: 616.127-092-076-02:[547.497.1/495.9-06:616.379-008.64]-092.9

**Хара М.Р.<sup>1</sup>, Головач Н.А.<sup>2</sup>, Орел Ю.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тернопільський національний педагогічний університет імені В.Гнатюка (вул. М.Кривоноса, 2, м.Тернопіль, 46027, Україна), <sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

## МОРФОМЕТРИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В УМОВАХ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ТЛІ РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТА

**Резюме.** У досліджах на статевозрілих щурах вивчено особливості впливу L-аргініну та аміногуанідину на ступінь структурного пошкодження міокарда щурів різної статі в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету. Цукровий діабет моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину (50 мг/кг, інтраперитонеально, 1, 2, 3 група). Тваринам 2 групи щодня вводили L-аргінін (25 мг/кг, інтраперитонеально), тваринам 3 - аміногуанідин, щодня інтраперитонеально, перший місяць - 10 мг/кг, другий і третій місяць - 5 мг/кг. У мікроскопічних зрізах міокарда шлуночків визначали відсоток пошкоджених кардіоміоцитів, які при забарвленні за Гейденгайном фарбувалися в чорний колір. Встановили, що розвиток стрептозотоцинового цукрового діабету в щурів супроводжувався збільшенням кількості некротизованих кардіоміоцитів, інтенсивність таких змін була суттєвішою в самців. Тривале застосування L-аргініну зменшувало ступінь структурних порушень у міокарді при цукровому діабеті однаковою мірою в самців і самиць, а аміногуанідину - збільшувало ознаки структурного пошкодження, що суттєвіше виявлялося в самиць, незважаючи на відстрочення такого ефекту. За усіх модельних умов (відсутність корекції, застосування L-аргініну чи аміногуанідину) ступінь пошкодження міокарда самиць при розвитку цукрового діабету був меншим, ніж у самців.

**Ключові слова:** цукровий діабет, міокард, структура, L-аргінін, аміногуанідин, стать.

### Вступ

Згідно даних ВООЗ перше місце серед ендокринопатій за показниками захворюваності, інвалідизації та смертності займає цукровий діабет (ЦД) [Тронько, Чернобров, 2005; Ташук, 2006; Литвинова, Тонковид, 2008]. До найважливіх та найпоширеніших його ускладнень належать нейропатія та кардіоміопатія [Гвоздик, 2005; Ташук, 2006; Власенко, 2011], у патогенезі розвитку яких значна роль відводиться порушенню метаболізму оксиду азота (NO) - загальноновизнаного регулятора життєво важливих функцій організму на різних рівнях [Хара, Дорохіна, 2010; Cohen, 2005]. На сьогоднішній день є загальна думка про те, що при ЦД виникає стан генералізованого дефіциту NO [Cohen, 2005]. На тлі загально визнаних уявлень про патогенез діабетичної кардіоміопатії все активніша увага приділяється тим чинникам, які сприяють чи сповільнюють її прогресування. Серед таких чинників - статеві гормони. Сам факт переважання в когорті хворих на серцево-судинну патологію чоловіків та погіршен-

ня перебігу ішемічної хвороби серця в жінок при розвитку менопаузи є непрямим доказом активної участі статевих гормонів у формуванні комплексу компенсаторно-приспосувальних реакцій в умовах пошкодження міокарда, що визначає їх наслідки [Хара та ін., 2008; Хара, Дорохіна, 2009]. Дослідження епідеміології цукрового діабету також дозволили виявити присутність гендерної складової [Ташук, 2006; Литвинова, Тонковид, 2008; Farkas et al., 2000]. Інші дослідження доводять роль чоловічих та жіночих статевих гормонів у здатності системи оксиду азоту визначати стан міокарда в патологічних умовах [Хара, Дорохіна, 2009]. Разом із тим, комплексних робіт, які б доводили прямий взаємозв'язок між статтю та активністю системи оксиду азоту в патогенезі діабетичної кардіоміопатії немає.

**Мета роботи:** встановити вплив модуляторів оксиду азоту на ступінь структурних змін міокарду щурів при розвитку діабетичної кардіоміопатії залежно від статі.

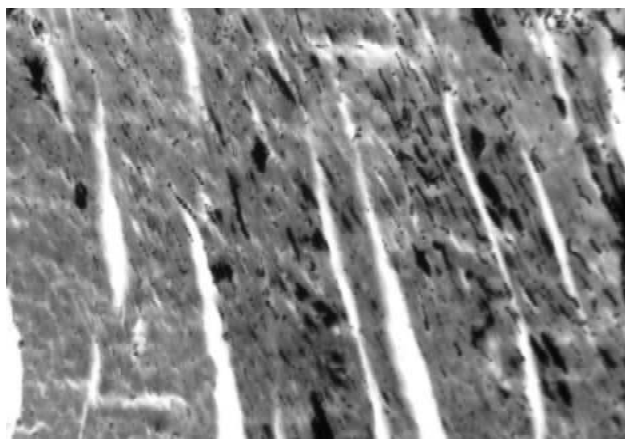
### Матеріали та методи

До експерименту було залучено 108 статевозрілих білих лабораторних щурів обох статей - 54 самиці (♀) і 54 самці (♂), яких поділили на 3 групи: 1 група - тварини, яким моделювали стрептозотоциновий цукровий діабет (СЦД) одноразовим інтраперитонеальним введенням стрептозоточину ("Sigma", США) з розрахунку 50 мг/кг, 2 група - тварини, у яких відтворення СЦД відбувалося на тлі L-аргініну (25 мг/кг, напередодні та в подальшому щоденно інтраперитонеально до моменту виведення тварин з експерименту), 3 група - щурі із СЦД, який розвивався на фоні аміногуанідину (перший міс. - 10 мг/кг напередодні та щоденно інтраперитонеально, другий і третій місяці - 5 мг/кг щоденно інтраперитонеально). Щурів виводили з експерименту через 1, 2 і 3 місяці. Гістологічні препарати міокарда шлуночків забарвлювали за Гейденгайном для виявлення пошкоджених кардіоміоцитів, які при цьому забарвлювалися в чорний колір та обраховували відсоток таких клітин [Автандилов, 1984]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерію Мана-Уїтні. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Усі втручання та забій тварин відбувався з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985 р.) та "Загальних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Загальні етичні принципи ... , 2003].

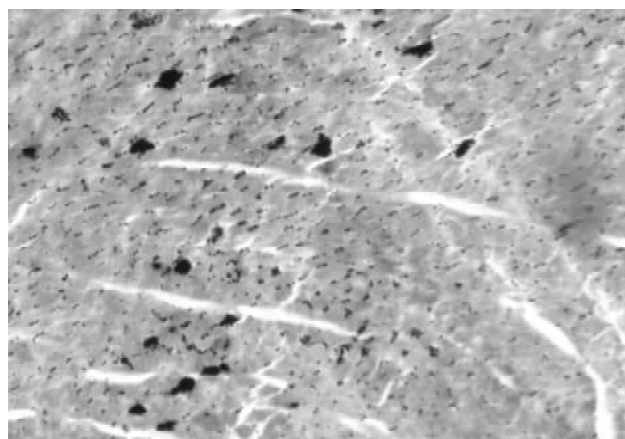
### Результати. Обговорення

Дослідження тварин 1 експериментальної групи (СЦД без корекції) показало, що через 1 місяць після введення стрептозоточину в міокарді шлуночків виникали поодинокі некрози у вигляді вогнищ насичено чорного забарвлення з чіткими контурами при відсутності в них поперечної посмугованості, було чітко видно контрактири кардіоміоцитів, помірно виражений набряк строми (рис. 1). В аналогічний період спостереження при розвитку СЦД на тлі L-аргініну морфологічні зміни були схожими, однак їх вираженість була суттєво меншою. Візуально в більшості полів зору площа гейденгайн-позитивних вогнищ була меншою (рис. 2). При розвитку СЦД на тлі аміногуанідину структурні порушення були більш вираженими, ніж у тварин 1 групи. Дистрофія і некробіотичні зміни кардіоміоцитів мали поширений характер, при цьому вогнища некрозу охоплювали кілька сегментів м'язових волокон, в яких повністю зникала поперечна посмугованість (рис. 3). Зі збільшенням терміну гіперглікемії (2 та 3 місяці досліду) спостерігали поглиблення описаних вище патологічних змін.

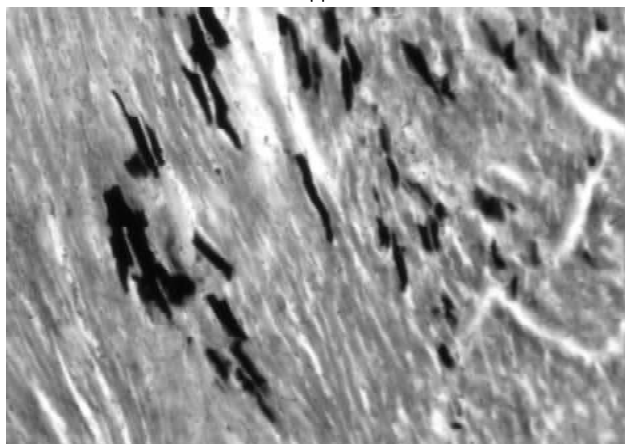
Кількісний аналіз ступеня пошкодження міокарда тварин за результатами морфометричного аналізу показав, що розвиток діабетичної кардіоміопатії супроводжував-



**Рис. 1.** Міокард щура зі стрептозоточиніндукованим цукровим діабетом (через 1 місяць після введення стрептозоточину). Забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. x180.



**Рис. 2.** Міокард щура зі стрептозоточиніндукованим цукровим діабетом, який розвивався на тлі L-аргініну (через 1 місяць після введення стрептозоточину). Забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. x180.



**Рис. 3.** Міокард щура зі стрептозоточиніндукованим цукровим діабетом, який розвивався на тлі аміногуанідину (через 1 місяць після введення стрептозоточину). Забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. x180.

ся наростанням відсотка гейденгайнпозитивних клітин (ВГПК) у міокарді шлуночків (табл. 1). За відсутності до-

**Таблиця 1.** Відсоток гейденгайн-позитивних кардіоміоцитів у щурів в умовах ізольованого СЦД, при введенні L-аргініну, аміногуанідину ( $M \pm m$ ).

Досліджувана група		Термін дослідження		
		1 місяць	2 місяць	3 місяць
♂	СЦД (контроль)	9,19±0,65	20,95±0,93	30,75±1,12
	$p_1$	-	≤0,005	≤0,005
	СЦД + введення L-аргініну	8,53±0,40	16,52±0,81	21,07±0,95
	$p_1$	-	≤0,005	≤0,02
	$p_2$	>0,575	≤0,01	≤0,005
	СЦД + введення аміногуанідину	11,75±0,51	24,04±0,95	36,13±1,25
	$p_1$	-	≤0,005	≤0,005
	$p_2$	≤0,03	≤0,04	≤0,02
♀	СЦД (контроль)	8,20±0,49	17,24±0,80	26,61±1,06
	$p_1$	-	≤0,005	≤0,005
	$p_3$	>0,05	≤0,05	≤0,05
	СЦД + введення L-аргініну	7,91±0,24	14,97±0,48	18,20±0,69
	$p_1$	-	≤0,005	≤0,008
	$p_2$	>0,688	≤0,065	≤0,005
	$p_3$	>0,29	>0,17	≤0,04
	СЦД + введення аміногуанідину	9,30±0,44	22,49±0,70	33,00±1,23
	$p_1$	-	≤0,005	≤0,005
	$p_2$	>0,128	≤0,005	≤0,01
	$p_3$	≤0,01	>0,29	>0,17

**Примітки:**  $n=108$  - по 6 самців і самок у кожній досліджуваній групі в 1, 2 і 3 місяці експерименту;  $p^1$  - достовірність різниці показників порівняно з попереднім терміном дослідження;  $p_2$  - достовірність різниці показників порівняно з контролем;  $p_3$  - достовірність різниці показників порівняно з тваринами протилежної статті аналогічної групи.

стовірної різниці між самцями і самицями за даним показником на 1 місяць маніфестації СЦД, на 2 та 3 така відмінність була встановлена. Зокрема, ВГПК самиць був менший, ніж в самців, відповідно на 22% та 16%.

У тварин, розвиток СЦД в яких відбувався на тлі L-аргінін, ВГПК також збільшувався. Проте інтенсивність таких змін була меншою, ніж без корекції, особливо в пізні терміни спостереження. У тварин обох статей на 1 місяць спостереження позитивного ефекту від застосування L-аргінін не було виявлено. На 2 місяць розвитку СЦД у самців 2 групи ВГПК був менший, ніж в особин 1 групи, на 27%, на 3 місяць - на 46%, а в самиць - на 15 та 46% відповідно. Аналогічно 1 групі тварин при застосуванні прекурсора синтезу NO зберігалася різниця між тваринами різної статі. У самиць ВГПК

буд достовірно менший, ніж в самців, що на 2 та 3 місяці експерименту склало, відповідно, 10 та 16%. Збереження різниці майже на попередньому рівні свідчило не лише про важливу роль системи NO в життєдіяльності міокарда тварин обох статей, але й підтверджувало наявне порушення функціонування NO-синтазного шляху його утворення [Yao et al., 2013].

Застосування аміногуанідину мало наслідком зростання ВГПК. Порівняння в аналогічні терміни спостереження з показником 1 групи показало, що у самців при застосуванні блокатора i-NOS значення ВГПК було достовірно більшим на всіх етапах спостереження, зокрема, на 28, 15 та 17% відповідно на 1, 2 та 3 місяць розвитку СЦД. У самиць таку відмінність спостерігали лише через 2 та 3 місяці розвитку СЦД, що становило, відповідно, 30 та 24%. Даний аналіз показав, що в самок негативний ефект від застосування аміногуанідину був суттєвішим, ніж у самців, що можна розцінити як показник важливої участі iNOS в метаболізмі NO за участі аргіназного шляху. Незважаючи на це, значення ВГПК у тварин цієї статі залишалося достовірно меншим, ніж у самців, на 2 та 3 місяці розвитку СЦД відповідно на 7 та 10%.

Загалом отримані результати показали наявність різниці між самцями і самицями щурів у швидкості наростання ступеня структурного пошкодження міокарда при СЦД, а також різну чутливість до коригуючого впливу L-аргініну та аміногуанідину.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток стрептозотоцинового цукрового діабету у щурів супроводжується збільшенням кількості некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків, інтенсивність таких змін є суттєвішою у самців.

2. Тривале застосування L-аргініну зменшує ступінь структурних порушень в міокарді при СЦД однаковою мірою в самців і самиць, а аміногуанідину - збільшує ознаки структурного пошкодження, що суттєвіше виявляється в самиць, незважаючи на відстрочення такого ефекту.

3. За усіх модельних умов (відсутність корекції, застосування L-аргініну чи аміногуанідину) ступінь пошкодження міокарда самиць в умовах СЦД є меншим, ніж у самців.

Перспективи подальших розробок полягають у подальшому встановленні патогенезу виявлених відмінностей шляхом дослідження ролі модуляторів синтезу оксиду азоту в холінергічних процесах, що приймають участь у пристосуванні серця до умов хронічної гіперлікемії.

### Список літератури

- Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии /Г.Г.Автандилов.- Москва: Медицина, 1984.- С.10-57.
- Власенко М.В. Ускладнення цукрового діабету-діабетична дистальна полінейропатія і варіанти патогенетичного лікування /М.В.Власенко // Міжн. ендокринолог. журнал.- 2011.- №7(39).- С.22-25.
- Гвоздик М.А. Цукровий діабет. Обго-





© Доцюк Л.Г.

УДК: 612.0.17.1:616-61-092

Доцюк Л.Г.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, кафедра здоров'я людини, рекреації та фітнесу (вул. Стасюка 4-Д, м. Чернівці, 58005, Україна)

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ ДОФАМІНУ В ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ

**Резюме.** В досліджах на щурах з експериментальним сулемовим нефритом під впливом селегіліну (селективного інгібітора моноаміноксидази-В) виявлено порушення характерного циркадіанного ритму функції нирок, а також констатовано втрату функціональної спряженості між процесами транспорту іонів натрію в проксимальному і дистальному відділах нефрону. Отримані дані вказують на важливу роль дофаміну в механізмах підтримання тубуло-тубулярного балансу в нефроні, зокрема в темнову фазу добового циклу.

**Ключові слова:** експериментальний нефрит, циркадіанний ритм, дофамін.

### Вступ

Дослідження патогенетичних механізмів порушення функціонального стану нирок при нефриті становить одну із важливих проблем теоретичної й клінічної нефрології. Особлива увага в останні роки приділяється з'ясуванню ролі біогенних амінів (серотонін, дофамін, мелатонін, норадреналін), зважаючи на їх високу нефротропну дію і здатність як до синтезу, так і ферментативного гідролізу даних біологічно активних речовин нирковою паренхімою [Kanai et al., 1997; Igarashi, 2000]. Якщо нефротропні ефекти серотоніну встановлені беззаперечно, то результати дослідження впливу дофаміну на функцію нирок /містять неоднозначні і суперечливі дані [Pestana et al., 1998; 2001], що залежить як від дози препарату, так і від активності дофамінових рецепторів в нефроні [Olsen, 1998; Sampaia-Maia et al., 2006].

Зважаючи на той факт, що дофамін є одним із факторів, який суттєво впливає на циркадіанний ритм [Кушнір, Кокошук, 2008], теоретично можна допустити, що нефротропні ефекти дофаміну в світлову та темнову фази добового циклу можуть істотно відрізнятися.

*Мета:* провести дослідження для визначення ролі дофаміну в механізмах порушення функції нирок при експериментальному нефриті.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на 26 щурах-самцях ліній Вістар масою 150-180 г. Досліди проведені у повній відповідності із вимогами, наведеними в "Загальних принципах експериментів на тваринах", схваленими на національному конгресі з біоетики (м.Київ, Україна, 2001) та узгодженими із положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Council of Europe, Strasbourg, 1986). Постановка хронобіологічних досліджень на щурах проведена за умов інтактної циркадіанної біоритмічної активності центрального пейсмейкера (СХЯ) при режимі освітлення 12с:12т. Циркадіанний ритм екскреторної функції нирок оцінювали за показниками діурезу, екскреції ен-

догенного креатиніну, як міри швидкості гломерулярної фільтрації, виведення іонів натрію і калію. Спонтанний діурез визначали за 3 години в середині світлової (11<sup>00</sup>-14<sup>00</sup>) і в середині темної фази (23<sup>00</sup>-2<sup>00</sup>) фаз добового циклу. Визначення та оцінку гломеруло-тубулярного та тубуло-тубулярного балансу у щурів після 5% водно-етанолового навантаження проводили за розробленою нами методикою [Доцюк та ін., 2013]. Підвищення рівня дофаміну в нирках і крові досягали введенням селегіліну ("Польфа", Польща) селективного інгібітора моноаміноксидази-В у дозі 2,5 мг/кг о 9<sup>00</sup> та 21<sup>00</sup> внутрішньочеревно [Mahmood, 1997; Fernandez, Chen, 2007]. Експериментальний нефрит у піддослідних тварин викликали підшкірним введенням розчину сулеми в дозі 1 мг/кг один раз на добу через день впродовж 10 днів. Через 2 доби після останнього введення сулеми тварин використовували в експерименті.

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5,0" з вивченням t-критерію Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу.

### Результати. Обговорення

Результати вивчення впливу селегіліну на параметри функціонального стану нирок при експериментальному нефриті наведені на рисунку 1.

Як свідчать отримані дані, у тварин з експериментальним нефритом у світлову фазу добового циклу селегілін викликає зменшення діурезу, зниження екскреції ендogenous креатиніну та екскреції іонів натрію.

У нічні години селегілін викликав аналогічну за спрямованістю нефротропну дію і ця дія була навіть більш вираженою, ніж в світлову фазу добового циклу.

При експериментальному нефриті констатовано чітке порушення характерного циркадіанного ритму функції нирок, коли в темнову фазу добового циклу діурез і екскреція ендogenous креатиніну знижувались, а екскреція натрію практично не відрізнялась від показників у денні години.

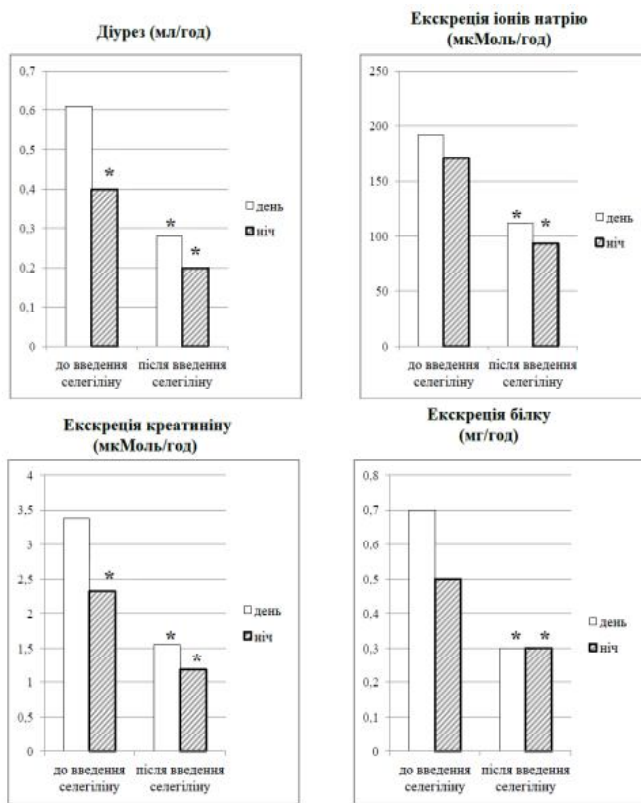


Рис. 1. Вплив селегіліну на показники екскреторної функції нирок при експериментальному нефриті за умов звичайного освітлення та спонтанного діурезу.

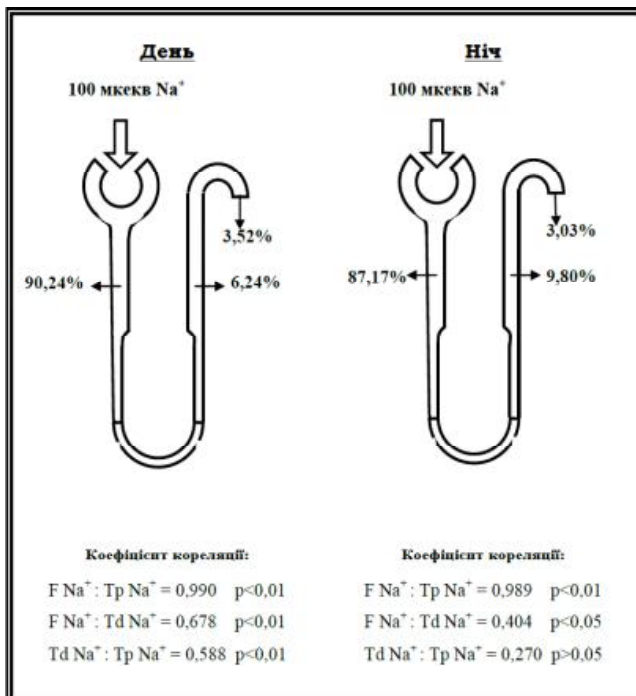


Рис. 2. Циркадінний ритм гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу транспорту іонів натрію у щурів з експериментальним нефритом після введення селегіліну на тлі звичайного освітлення.

Для визначення взаємозв'язку між роботою проксимального та дистального відділів нефрону в денні та нічні години проведено кореляційний аналіз функціонального стану парціальних функцій нефрону (рис. 2).

У світлову фазу добового циклу виявляється чітка пряма кореляційна залежність між фільтраційним зарядом іонів натрію і його транспортом в проксимальному і дистальному відділах нефрону (коефіцієнти кореляції  $r = +0,994$  та  $r = +0,678$ ,  $p < 0,01$  відповідно). Між проксимальним і дистальним транспортом іонів натрію також виявляється пряма кореляційна залежність ( $r = +0,588$ ,  $p < 0,01$ ).

Селегілін в темнову фазу добового циклу суттєво знижував кореляційну спряженість між фільтраційним зарядом іонів натрію і його транспортом в дистальному каналці ( $r = +0,404$ ,  $p < 0,05$ ).

Одночасно втрачалась кореляційна залежність проксимального і дистального транспорту натрію ( $r = +0,269$ ,  $p > 0,05$ ), хоча кореляційний зв'язок між фільтраційним зарядом натрію і його проксимальним транспортом зберігається ( $r = +0,989$ ) (рис. 2).

Селегілін проявляє неоднозначну дію на парціальні функції нефрону: в темнову фазу добового циклу блокував проксимальну реабсорбцію іонів натрію, що характерно для нефротропного ефекту дофаміну, але в нічні години селегілін стимулював дистальний транспорт натрію, що і зумовлювало зниження екскреції даного катіона із сечею (рис. 2).

Таким чином, селегілін селективно блокує моноаміноксидазу-В, яка відповідальна за ферментативний гідроліз дофаміну, сумнівів не викликає, зважаючи на дані літератури [Mahmood, 1997]. Його нечітка дія на функцію нирок при нефриті може мати своє логічне пояснення. За даними літератури [Pestana et al., 1998; Samraia-Maia et al., 2005] при нефриті дійсно має місце зниження рівня дофаміну в нирці, але за рахунок його зниженого синтезу [Andre et al., 1996], тому розраховувати на значний ефект блокади моноаміноксидази-В у підвищенні рівня даного біоаміну в нирці розраховувати проблематично.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Пов'язати порушення циркадінного ритму функції нирок при експериментальному нефриті із нефротропними ефектами дофаміну чітко не вдається, зважаючи на неоднозначний вплив даного біоаміну на показники парціальних функцій нефрону в темнову та світлову фазу добового циклу.

У подальшому роль дофаміну в регуляції циркадінного ритму варто простежити в експериментах на щурах з інтактними нирками, а також в нормі та при експериментальному нефриті з використанням специфічного інгібітора біосинтезу дофаміну, яким є карбідопа.

## Список літератури

- Доцюк Л.Г. Спосіб дослідження фармакодинамічної дії нефротропних лікарських препаратів в експерименті /Л.Г.Доцюк, Т.М.Бойчук, Г.І.Коцюк [та ін.] //Пат. Україна UA № 83666 МПК G 01 №33/50.- опубл. 25.09.2013, Бюлл. № 18.
- Кушнір І.Г. Циркадіанний ритм функціональної активності нирок під впливом сінемету та амісульприду - модуляторів рівня дофаміну в структурах мозку /І.Г.Кушнір, Г.І.Коцюк // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.- 2008.- Т.4, №2.- С.44-47.
- Andre M.H. Circadian phase dependent pharmacokinetic of L-dopa, its main metabolites (3-JMD, HVA, DOPAC) and carbidopa in rats /M.H.Andre, S.Grignon, B.Brugerolle //Fundamental and clinical pharmacology.- 1996.- Vol.10, №4.- P.350-355.
- Blunted renal dopaminergic system activity in HgCl<sub>2</sub> induced membranous nephropathy /B.Sampaia-Maia, M.Moreira-Rodrigues, P.Serrao [et al.] //Life sciences.- 2006.- Vol.78, №11.- P.1246-1255.
- Blunted renal dopaminergic system activity in puromycin aminonucleoside-induced nephritic syndrome /B.Sampaia-Maia, M.Moreira-Rodrigues, P.Serrao [et al.] //Oxford J. Medicine Nephrology Dialysis and Transplant.- 2005.- Vol.21, Issue 2.- P.314-323.
- Fernandez H.H. Monoamine oxidase-B inhibition in treatment of Parkinson's disease /H.H.Fernandez, J.J.Chen // Pharmacotherapy.- 2007.- Vol.27, №12, Pt.2.- P.174S-185S.
- Igarashi Y. Saprogelate renal, a serotonin receptor (5-HT<sub>2</sub>) antagonist ameliorate renal damage in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis /Y.Igarashi //Clin. Exper. Nephrol.- 2000.- Vol.4.- P.193-200.
- Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update /I.Mahmood // Clin. Pharmacokinetic.- 1997.- Vol.33, №3.- P.91-102.
- Olsen N.V. Effects of dopamine on renal haemodynamics, tubular function and sodium excretion in normal humans /N.V. Olsen //Dan. Med. Bull.- 1998.- Vol.45, №3.- P.282-297.
- Reduced urinary excretion of dopamine and metabolites in chronic renal parenchymal disease /M.Pestana, H.Jardim, P.Serrao [et al.] //Kidney Blood Press Res.- 1998.- Vol.21, №1.- P.59-65.
- Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases and hypertension /M.Pestana, H.Jardim, F.Correia [et al.] //Nephrol Dial Transplant.- 2001.- Vol.6, №1.- P.53-59.
- Role serotonin in nephrotoxic serum nephritis in WKY rats /H.Kanai, K.Hiromura, T.Kuroiwa [et al.] //J. of Laboratory and Clinical Med.- 1997.- Vol.129, Issue.5.- P.557-566.

Доцюк Л.Г.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ ДОФАМИНА В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ

**Резюме.** В опытах на крысах с экспериментальным сулемовым нефритом под влиянием селегилина (селективного ингибитора моноаминоксидазы-В) выявлено нарушение характерного циркадианного ритма функции почек, а также констатировано потерю функционального сопряжения между процессами транспорта ионов натрия в проксимальном и дистальном отделах нефрона. Полученные данные указывают на важную роль дофамина в механизмах поддержания тубуло-тубулярного баланса в нефроне, в частности в темновую фазу суточного ритма.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефрит, циркадианный ритм, дофамин.

Dotsyuk L.G.

## PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PARTICIPATION OF DOPAMINE IN RENAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL NEPHRITIS

**Summary.** In experiments on rats with experimental nephritis under the influence of selegiline - selective inhibitor of monoaminoxidase-B, found the deviation of typical circadian rhythm of kidney function and loss of function stated conjugation between the processes of transport of sodium in the proximal and distal nephron. These data indicate an important role of dopamine in the mechanisms maintaining tubulo-tubular balance in the nephron, particularly in the dark phase of the circadian cycle.

**Key words:** experimental nephritis, circadian rhythm, dopamine.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Доцюк Лідія Георгіївна - д. мед. н., доцент кафедри здоров'я людини, рекреації та фітнесу Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича; +38 050 6712715; lgdotsyuk@gmail.com

© Ткачук О.В., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф.

УДК: 61.831-06:616-005]-053-08

Ткачук О.В., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф.

Буковинський державний медичний університет, кафедра анестезіології та реаніматології, кафедра фізіології (вул. Буковинська, 4, вул. Богомольця, 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

## ДО ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ

**Резюме.** Проведено порівняльний аналіз впливу експериментального цукрового діабету та неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку на морфофункціональний стан острівців підшлункової залози. Встановлено, що в щурів без цукрового діабету неповна глобальна ішемія-реперфузія головного мозку на 12-ту добу спостереження призводить до появи поодиноких β-клітин, не об'єднаних в острівці, достовірно зменшує кількість β-клітин у малих, середніх та великих острівцях підшлункової залози, знижує загальний уміст інсуліну та його концентрацію в острівцях і β-клітинах.

**Ключові слова:** ішемія-реперфузія головного мозку, гіперглікемія, цукровий діабет, панкреатичні острівці.

## Вступ

За даними різних дослідників, у хворих на цукровий діабет частота гострих розладів церебрального кровообігу зростає у 2-4 рази порівняно з пацієнтами без діабету [Griesdale et al., 2009; Ergul et al., 2012]. Однак, аналіз літературних даних, присвячених ролі гіперглікемії в перебігу гострих порушень мозкового кровообігу, показує обтяжуючий вплив гіперглікемії як у пацієнтів, що страждають на цукровий діабет, так і в тих, що не мали в анамнезі порушень вуглеводного обміну [Bruno et al., 2008; Dave et al., 2010]. Встановлено, що в пацієнтів з ішемічними інсультами, які супроводжуються транзиторною гіперглікемією, при комп'ютерному скануванні мозку діагностується більш обширна зона некрозу, має місце вищий рівень летальності, ніж у пацієнтів з нормоглікемією [Ergul et al., 2012; Eriksson et al., 2012]. Показано, що більше половини хворих, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, в подальшому мали порушений глюкозолерантний тест чи діабет [Kernan et al., 2005; Ergul et al., 2009]. Серед тих, у кого в постінсультному періоді було виявлено цукровий діабет, 40% раніше не мали порушень вуглеводного обміну [Allport et al., 2008; Marso et al., 2010]. Отже, взаємообумовленість ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку та порушення вуглеводного обміну не залишає жодних сумнівів. Однак, незважаючи на багатолітні дослідження, патогенез погіршеного перебігу гострих розладів мозкового кровообігу за наявності гіперглікемії та причини виникнення останньої у хворих без діабету й з даним стражданням залишаються точно не визначеними.

*Мета* дослідження - провести порівняльний аналіз впливу експериментального цукрового діабету та неповної глобальної ішемії мозку з наступною реперфузією на показники морфофункціонального стану панкреатичних острівців.

## Матеріали та методи

Для моделювання цукрового діабету самцям білих нелінійних щурів віком 2 місяці однократно внутрішньочеревно вводили стрептозотоцин (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [Леньков, 2009]. Тривалість діабету з моменту введення стрептозотоцину - 4 місяці. Контроль глікемії здійснювали глюкозооксидазним методом, в експеримент брали тварин із рівнем глікемії 10 ммоль/л та більше.

У 6-місячному віці частині щурів з діабетом, а також контрольним тваринам під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла) здійснювали двобічну оклюзію загальних сонних артерій протягом 20 хв. Тварин виводили з експерименту на 12 добу постішемічного періоду декапітацією під каліпсоловим наркозом.

Для проведення морфометричних та імунофлуоресцентних досліджень підшлункову залозу фіксували в розчині Буена протягом 20 год., зневоднювали та

заливали в парафін. Зрізи депарафінували в ксилолі, регідратували в нисхідних концентраціях етанолу, тричі проводили 10-хвилинне відмивання в 0,1 М фосфатному буфері (pH=7,4). Дослідження проводили у випадково відібраних серійних зрізах товщиною 5 мкм., які обробляли згідно рекомендацій комерційного набору фірми Peninsula Laboratories Inc. (США). Вимірювання концентрації інсулінімунореактивного матеріалу, загального вмісту та концентрації інсуліну в ?-клітинах та острівцях здійснювали методом непрямой імунофлуоресценції в ультрафіолетовому спектрі збудження 390-420 нм комп'ютерною системою цифрового аналізу VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) [Колесник, Грекова, 2009]. Зображення, отримане в спектрі люмінесценції на флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP (Zeiss, Німеччина), високочутливою відеокамерою COHU 4722 (COHU Inc., США) виводили в комп'ютер VIDAS-386 і аналізували пакетом прикладних і статистичних програм VIDAS-2,5 (Kontron Elektronik, Німеччина). Концентрацію інсуліну та морфометричні параметри острівців визначали в автоматичному режимі.

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

## Результати. Обговорення

У підшлунковій залозі контрольних тварин  $\beta$ -клітини сконцентровані у вигляді острівців, а поодинокі клітини даного типу відсутні (табл. 1). Ішемія-реперфузія головного мозку в щурів без ЦД, як і чотиримісячний ЦД, призвела до появи поодиноких  $\beta$ -клітин, розсіяних по площі випадково відібраних зрізів залози. Характерно, що у тварин із ЦД каротидна ішемія-реперфузія не спричиняє достовірних змін у залозі.

У щурів без ЦД ішемія-реперфузія мозку не впливає на площу малих острівців та їх діаметр, однак розрахунок площі імунореактивного за інсуліном матеріалу (IPM) та коефіцієнта заповнення острівця показав значне їх зниження стосовно контролю. Таким чином, при незмінній площі малих острівців уміст інсуліну в них достовірно знижений. В острівцях даного типу ЦД достовірно зменшує всі досліджені показники, а ішемія-реперфузія у тварин даної групи виявилася щодо них неефективною.

У середніх та великих острівцях підшлункової залози щурів без ЦД ішемія-реперфузія достовірно знижує площу IPM та коефіцієнту заповнення острівців даним матеріалом. До подібних змін призвів і ЦД, а ішемія-реперфузія у даної групи тварин, знову ж таки, змін, порівняно з діабетом, не спричинила (табл. 1).

Не встановлено достовірних змін досліджуваних показників після ішемії-реперфузії головного мозку в

гігантських острівцях тварин без наявності ЦД.

У підшлунковій залозі щурів із ЦД та при поєднанні діабету й ішемії-реперфузії не виявлено гігантських острівців. Поява у тварин даних експериментальних груп поодиноких  $\beta$ -клітин, які відсутні в контрольних щурів, дозволяє думати, що вони є наслідком розформування гігантських острівців.

Визначення загального вмісту та концентрації інсуліну показало, що в поодиноких  $\beta$ -клітинах тварин усіх експериментальних груп дані показники достовірно не відрізнялися.

У щурів без ЦД після ішемії-реперфузії головного мозку кількість  $\beta$ -клітин у малих острівцях знизилася на 32%, концентрація інсуліну в клітині - на 30%, вміст інсуліну в острівці та концентрація в ньому гормону - на 116 та 33% відповідно. ЦД знизив кількість клітин в острівці більш суттєво - на 78%, концентрацію інсуліну в  $\beta$ -клітинах - на 17%, а вміст інсуліну та його концентрацію в острівці, як і у тварин без діабету, на 116 та 33%.

Що стосується функціонального стану середніх острівців, то в щурів без ЦД ішемія-реперфузія головного мозку знизилася кількість  $\beta$ -клітин в острівці на 27%, а концентрацію інсуліну в клітинах, уміст та концентрацію інсуліну в острівці - на 45, 84 та 91% відповідно. Вплив ЦД на кількість  $\beta$ -клітин в середніх острівцях був таким же, як і в попередній експериментальній групі, а на решту зазначених параметрів - навіть дещо нижчим: концентрація інсуліну в клітинах знизилася на 26%, уміст та концентрація інсуліну в острівці - на 63 та 65% відповідно.

У великих острівцях щурів без діабету після ішемії-реперфузії головного мозку кількість клітин знизилася на 71%, концентрація інсуліну в клітині - на 28%, уміст інсуліну в острівці та концентрація в ньому гормону - на 119 та 91% відповідно.

У великих острівцях ЦД знизив кількість клітин найбільш суттєво - на 151%, концентрацію інсуліну в  $\beta$ -клітинах - на 20%, а вміст інсуліну та його концентрацію в острівці - на 189 та 175% (табл. 2).

Привертає увагу той факт, що в усіх класах острівців тварин із ЦД ішемія-реперфузія головного мозку не вплинула на жоден із досліджених показників порівняно з такими за умов діабету, хоча стосовно показників у контрольних щурів за поєднаної патології всі параметри були достовірно нижчими.

У гігантських острівцях залози ішемія-реперфузія головного мозку в щурів без ЦД не спричинила змін досліджуваних показників.

Таким чином, в експерименті ішемія-реперфузія головного мозку суттєво впливає на морфофункціональний стан інкреторної частини підшлункової залози, а гіперглікемія, притаманна цьому виду гострого порушення мозкового кровообігу, може мати морфологічні витоки. Отримані результати дозволяють дійти висновку, що в щурів без порушення вуглеводного

**Таблиця 1.** Морфометрична характеристика острівців підшлункової залози щурів після неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку в контрольних щурів та тварин із діабетом ( $M \pm m$ ,  $n=20$ ).

Група спостереження	Площа IPM, мкм <sup>2</sup>	Площа острівця, мкм <sup>2</sup>	Коефіцієнт заповнення острівця IPM	Еквівалентний діаметр острівця
Поодинокі клітини				
Контроль	-	-	-	-
Ішемія-реперфузія	51,76 $\pm$ 7,93	75,81 $\pm$ 4,61	0,698 $\pm$ 0,146	6,84 $\pm$ 3,09
Діабет	41,48 $\pm$ 5,10	64,85 $\pm$ 5,93	0,672 $\pm$ 0,089	5,33 $\pm$ 1,27
Діабет та ішемія-реперфузія	48,70 $\pm$ 6,26	65,45 $\pm$ 7,54	0,776 $\pm$ 0,125	5,16 $\pm$ 2,55
Малі острівці				
Контроль	434,4 $\pm$ 33,4	617,6 $\pm$ 45,1	0,715 $\pm$ 0,015	23,70 $\pm$ 1,16
Ішемія-реперфузія	324,4 $\pm$ 29,0*	597,3 $\pm$ 46,4	0,562 $\pm$ 0,023*	23,14 $\pm$ 1,21
Діабет	242,9 $\pm$ 19,9*	405,2 $\pm$ 34,5*	0,629 $\pm$ 0,019*	17,28 $\pm$ 0,99*
Діабет та ішемія-реперфузія	256,0 $\pm$ 23,6	464,5 $\pm$ 40,7	0,590 $\pm$ 0,025	19,23 $\pm$ 1,08
Середні острівці				
Контроль	1521 $\pm$ 86	2314 $\pm$ 117	0,664 $\pm$ 0,029	47,57 $\pm$ 2,02
Ішемія-реперфузія	1199 $\pm$ 114*	2365 $\pm$ 132	0,507 $\pm$ 0,068*	41,92 $\pm$ 4,97
Діабет	1164 $\pm$ 124*	2318 $\pm$ 164	0,517 $\pm$ 0,047*	48,44 $\pm$ 2,40
Діабет та ішемія-реперфузія	1266 $\pm$ 127	2369 $\pm$ 167	0,540 $\pm$ 0,044	49,24 $\pm$ 2,42
Великі острівці				
Контроль	3405 $\pm$ 183	5240 $\pm$ 302	0,660 $\pm$ 0,031	74,84 $\pm$ 2,06
Ішемія-реперфузія	2006 $\pm$ 138*	4607 $\pm$ 236	0,449 $\pm$ 0,038*	65,64 $\pm$ 4,13
Діабет	1366 $\pm$ 336*	4615 $\pm$ 287	0,283 $\pm$ 0,060*	67,94 $\pm$ 3,60
Діабет та ішемія-реперфузія	1369 $\pm$ 104	4831 $\pm$ 298	0,282 $\pm$ 0,009	78,10 $\pm$ 2,47^
Гігантські острівці				
Контроль	6602 $\pm$ 463	10555 $\pm$ 478	0,627 $\pm$ 0,036	113,3 $\pm$ 3,2
Ішемія-реперфузія	7223 $\pm$ 669	11620 $\pm$ 725	0,634 $\pm$ 0,060	121,2 $\pm$ 3,8
Діабет	-	-	-	-
Діабет та ішемія-реперфузія	-	-	-	-

**Примітка:** - вірогідність змін щодо показників: \* - у контрольних тварин; ^ - у тварин із діабетом; IPM - імунореактивний за інсуліном матеріал.

обміну неповна глобальна ішемія-реперфузія головного мозку на 12 добу спостереження призводить до появи поодиноких  $\beta$ -клітин, не об'єднаних в острівці, достовірно зменшує кількість  $\beta$ -клітин у малих, середніх та великих острівцях підшлункової залози, знижує загальний уміст інсуліну та його концентрацію в острівцях і  $\beta$ -клітинах.

**Таблиця 2.** Показники морфофункціонального стану острівців підшлункової залози в контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом після неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку ( $M \pm m$ ).

Тип острівця	Група спостереження	Кількість $\beta$ -клітин в острівці	Концентрація інсуліну в клітині	Уміст інсуліну в острівці	Концентрація інсуліну в острівці
Поодинокі $\beta$ -клітин	Контроль	-	-	-	-
	Ішемія-реперфузія	1 $\pm$ 0	1,09 $\pm$ 0,06	56,69 $\pm$ 9,26	0,767 $\pm$ 0,170
	Діабет	1 $\pm$ 0	1,15 $\pm$ 0,003	48,05 $\pm$ 5,82	0,769 $\pm$ 0,101
	Діабет та ішемія-реперфузія	1 $\pm$ 0	1,16 $\pm$ 0,02	56,42 $\pm$ 5,17	0,898 $\pm$ 0,132
Малі острівці	Контроль	8,75 $\pm$ 0,67	1,305 $\pm$ 0,015	564,1 $\pm$ 42,8	0,931 $\pm$ 0,021
	Ішемія-реперфузія	6,63 $\pm$ 0,58*	0,995 $\pm$ 0,02*	261,4 $\pm$ 19,6*	0,701 $\pm$ 0,022*
	Діабет	4,90 $\pm$ 0,40*	1,12 $\pm$ 0,02*	261,4 $\pm$ 19,6*	0,698 $\pm$ 0,028*
	Діабет та ішемія-реперфузія	5,17 $\pm$ 0,047	1,143 $\pm$ 0,020	277,7 $\pm$ 23,1	0,676 $\pm$ 0,029
Середні острівці	Контроль	30,62 $\pm$ 1,72	1,196 $\pm$ 0,031	1797 $\pm$ 89	0,791 $\pm$ 0,034
	Ішемія-реперфузія	24,00 $\pm$ 2,10*	0,822 $\pm$ 0,017*	979,7 $\pm$ 123,7*	0,413 $\pm$ 0,052*
	Діабет	24,18 $\pm$ 1,52*	0,948 $\pm$ 0,031*	1099 $\pm$ 101*	0,479 $\pm$ 0,037*
	Діабет та ішемія-реперфузія	25,46 $\pm$ 2,55	0,950 $\pm$ 0,033	1156 $\pm$ 90	0,500 $\pm$ 0,033
Великі острівці	Контроль	68,72 $\pm$ 3,43	1,034 $\pm$ 0,025	3501 $\pm$ 176	0,686 $\pm$ 0,042
	Ішемія-реперфузія	40,11 $\pm$ 2,74*	0,807 $\pm$ 0,020*	1593 $\pm$ 98*	0,359 $\pm$ 0,029*
	Діабет	27,33 $\pm$ 2,71*	0,857 $\pm$ 0,030*	1208 $\pm$ 311*	0,249 $\pm$ 0,056*
	Діабет та ішемія-реперфузія	25,14 $\pm$ 1,90	0,798 $\pm$ 0,090	1091 $\pm$ 146	0,225 $\pm$ 0,027
Гігантські острівці	Контроль	132,1 $\pm$ 9,2	0,959 $\pm$ 0,018	6427 $\pm$ 508	0,609 $\pm$ 0,041
	Ішемія-реперфузія	144,5 $\pm$ 13,4	0,980 $\pm$ 0,020	7156 $\pm$ 757	0,630 $\pm$ 0,071
	Діабет	-	-	-	-
	Діабет та ішемія-реперфузія	-	-	-	-

Примітки: \* - вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку в контрольних тварин та 4-місячний цукровий діабет зменшують площу інсулінімунореактивного матеріалу та коефіцієнт заповнення даним матеріалом малих, середніх та великих острівців підшлункової залози.

2. Ішемія-реперфузія головного мозку в контрольних щурів зменшує в підшлунковій залозі щільність розташування  $\beta$ -клітин, гігантських острівців, призводить до появи поодиноких  $\beta$ -клітин при

збільшенні щільності малих острівців, а також знижує показники секреції інсуліну всіма типами острівців. Цукровий діабет призводить до чотирикратного зниження в підшлунковій залозі щільності  $\beta$ -клітин, зникнення гігантських острівців, збільшення щільності малих острівців та появи поодиноких  $\beta$ -клітин, зменшує всі показники інсулінпродукувальної функції острівців.

Отримані результати свідчать про перспективність вивчення механізмів порушення морфофункціонального стану острівцевої тканини підшлункової залози при гострих порушеннях церебрального кровообігу.

### Список літератури

- Колесник Ю.М. Морфофункціональное состояние островков лангерганса интактных самцов крыс линии Wistar в возрастном аспекте /Ю.М. Колесник, Т.А.Грекова //Патология.- 2009.- Т.6, №2.- С.73-78.
- Леньков О.М. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів /О.М.Леньков //Клін. та експерим. патологія.- 2009.- Т.III, №2.- С.44-46.
- Abnormal glucose metabolism in non-diabetic patients presenting with an acute stroke: prospective study and systematic review /J.A.Dave, M.E.Engel, R.Freercks [et al.] //QJM.- 2010.- Vol.103, №7.- P.495-503.
- Allport L.E. Hyperglycaemia and the ischaemic brain: continuous glucose monitoring and implications for therapy /L.E.Allport, T.A.Baird, S.M.Davis // Curr. Diabetes Rev.- 2008.- Vol.4, №3.- P.245-257.
- Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke /A.Ergul, A.Kelly-Cobbs, M.Abdalla [et al.] //Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.- 2012.- Vol.12, №2.- P.148-158.
- Eriksson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study / M.Eriksson, B.Carlberg, M.Eliasson /Cerebrovasc. Dis.- 2012.- Vol.34, №2.- P.153-60.
- Hyperglycemia, diabetes and stroke: Focus on the cerebrovasculature /A.Ergul, W.Li, M.M.Elgebaly [et al.] //Vascul. Pharmacol.- 2009.- Vol.51, №1.- P.44-49.
- Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data /D.E.Griesdale, R.J.de Souza,

- R.M.van Dam [et al.] //C.M.A.J.- 2009. - Vol.180, №8.- P.821-827. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke /W.N.Kernan, C.M.Viscoli, S.E.Inzucchi [et al.] // Arch. Intern. Med.- 2005.- Vol.165, №2.- P.227-233. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis /S.P.Marso, K.F.Kennedy, J.A.House [et al.] //Diab. Vasc. Dis. Res.- 2010.- Vol.7, №2.- P.119-130. Treatment of Hyperglycemia In Ischemic Stroke (THIS): A Randomized Pilot Trial /A.Bruno, T.A.Kent, B.M.Coull [et al.] //Stroke.- 2008.- Vol.39, №2.- P.384-389.

**Ткачук А.В., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф.**

#### К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ влияния экспериментального сахарного диабета и неполной глобальной ишемии-реперфузии головного мозга на морфофункциональное состояние островков поджелудочной железы. Установлено, что у крыс без сахарного диабета неполная глобальная ишемия-реперфузия головного мозга на 12-е сутки наблюдения приводит к появлению единичных  $\beta$ -клеток, не объединенных в островки, достоверно уменьшает количество  $\beta$ -клеток в малых, средних и больших островках поджелудочной железы, снижает содержание инсулина в островках и  $\beta$ -клетках.

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия головного мозга, гипергликемия, сахарный диабет, панкреатические островки.

**Tkachuk O.V., Tkachuk S.S., Myslytskyi V.F.**

#### TO THE QUESTION OF HYPERGLYCEMIA PATHOGENESIS UNDER CONDITIONS OF ACUTE DISTURBANCE OF CEREBRAL CIRCULATION

**Summary.** Comparative analysis of experimental diabetes mellitus influence and incomplete global cerebral ischemia with a subsequent reperfusion on indices of morphofunctional state of pancreatic islets has been performed. It has been demonstrated that in rats without diabetes mellitus incomplete global ischemia-reperfusion of the brain on the 12th day of observation results in appearance of isolated  $\beta$ -cells, not united in islets significantly, decrease, for certain, the number of  $\beta$ -cells in small, middle and large islets of the pancreas, reduces the general insulin content and its concentration in the islets and  $\beta$ -cells.

**Key words:** ischemia-reperfusion injury of the brain, hyperglycemia, diabetes, pancreatic islets.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Ткачук Олександр Ворлодимирович - д. мед. н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології Буковинського державного медичного університету; +38 067 59088; anesthesiology@bsmu.edu.ua

Ткачук Світлана Сергіївна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету +38 050 528-68-10; ainora14@rambler.ru

Мыслицкий Валентин Францович - д. биол. н., професор кафедри патофізіології Буковинського державного медичного університету; +38 050 510-72-43; vfmyslickij@rambler.ru

© Шиш А.М., Максимчук О.В., Розова К.В., Французова С.Б., Чащин М.О., Мойбенко О.О.

УДК: 612.172 + 577.115.3+616.379-008.64

**Шиш А.М.<sup>1</sup>, Максимчук О.В.<sup>2</sup>, Розова К.В.<sup>1</sup>, Французова С.Б.<sup>1</sup>, Чащин М.О.<sup>2</sup>, Мойбенко О.О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України, відділ загальної та молекулярної патофізіології (вул. Богомольця 4, м.Київ, 01601, Україна); <sup>2</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, відділ молекулярної онкогенетики (вул. Заболотного, 150, м.Київ, 03680, Україна)

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТАМИ МЕТАБОЛІТНОГО ТИПУ ДІЇ

**Резюме.** В експериментах на щурах з експериментальним цукровим діабетом (ЦД) досліджено вплив препаратів метаболітного типу дії - корвітину та омега-3 ПНЖК на ультраструктурні зміни міокарда. Показано, що за умов застосування корвітину при ЦД має місце усунення дисфункції ендотелію та відновлення ультраструктури мітохондрій, тоді як процеси деструкції та ознаки набряку міофібрил зберігаються. Застосування омега-3ПНЖК при експериментальному діабеті попереджує порушення ультраструктури міокарда та розвиток набряку, нормалізує структуру сарколеми та мітохондрій в сарколемальній ділянці кардіоміоцитів.

**Ключові слова:** міокард, діабет, корвітин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

### Вступ

Патологія серцево-судинної системи є більше, ніж у половини хворих на ЦД, до найбільш частих та тяжких ускладнень якого належать гострі судинні розлади, що можуть провокувати інфаркт міокарда, серцеву недостатність, шлуночкові аритмії, (шлуночкові тахікардія і фібриляція шлуночків) і зупинку серця [From,

2010, Tarquini et al., 2011]. За останні роки увагу дослідників привертає вивчення ролі препаратів природного походження для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань. Протягом тривалого часу в ролі кардіопротекторів застосовують препарати  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) та корвітин,

які запобігають розвитку захворювань серцево-судинної системи [Шиш, 2005, Шиш та ін., 2011, Zhukovska et al., 2014]. Проте, на даний час мембранні механізми дії цих препаратів та їх роль за умов метаболічних порушень серця при ЦД розкриті недостатньо.

Мета нашої роботи - дослідити зміни ультраструктури міокарда при експериментальному цукровому діабеті та виявити можливості їх корекції за допомогою препаратів епадолу чи корвітину.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 140-200 г, віком 3 міс. ЦД моделювали одноразовим введенням стрептозоцину ("Sigma", США). Препарат розводили 0,1-молярним цитратним буфером (рН 4,5) і вводили тваринам внутрішньоочеревинно із розрахунку 50 мг/кг. Розвиток гіперглікемії контролювали за підвищенням вмісту глюкози в крові. Дослідження проводили на тваринах, вміст глюкози яких перевищував 15 ммоль/л.

У роботі використовували 4 групи тварин: I - контрольні щури (n=11), II - щури з ЦД (n=10), III - щури, яким після підтвердження зростання вмісту глюкози в крові почали давати препарат епадол протягом 4 тиж. у дозі 0,1 мг/100 г маси тіла (n=9), IV - щури, яким після підтвердження зростання вмісту глюкози в крові почали давати препарат корвітин протягом 4 тиж. у дозі 50 мг/кг маси тіла (n=9). Епадол містить 45%  $\omega$ -3 ПНЖК тваринного походження (суміш ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислот з риб'ячого жиру). Через 4 тиж. після підтвердження зростання глюкози в крові тварин зважували, декапітували та швидко вилучали серця.

Препарати для електронно-мікроскопічних досліджень готували за загальноприйнятою методикою [Карупу, 1984]. Фіксацію біологічного матеріалу проводили миттево, вносячи зразки в забуферений 2,5% розчин глютарового альдегіду. Дофіксацію матеріалу проводили за допомогою реактиву Колфілда (на основі 2% OsO<sub>4</sub>, рН=7,3); зневоднення матеріалу виконували в спиртах зростаючої концентрації, абсолютному спирті та ацетоні з подальшою заливкою в епоксидні смоли. Ультратонкі зрізи товщиною 40-60 нм контрастували 1% розчином уранілацетату та розчином цитрату свинцю. Препарати досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (Україна).

### Результати. Обговорення

При розвитку експериментального ЦД вміст глюкози у крові щурів достовірно збільшувався. Так, через 4 тиж концентрація глюкози у крові щурів II групи становила 28,3±0,15 ммоль/л, а у контрольних тварин I групи - 7,8±0,2 ммоль/л. Електронно-мікроскопічний аналіз показав, що ультраструктурна організація міокарда лівого шлуночка контрольних щурів не має ознак порушень. Мітохондрії овальної або дещо витягнутої фор-

ми, з чітко структурованою зовнішньою мембраною, матриксом помірної електронної щільності та кристалами, розташованими переважно паралельно (рис. 1а). Результати електронно-мікроскопічних досліджень дозволили виявити ряд ультраструктурних порушень в окремих ділянках міокарда, які виникли в серці щурів з експериментальним ЦД.

Серед таких змін особливо слід підкреслити наявність деструктивних процесів у міокарді з ділянками набухання міофібрил, втратою регулярності поперечної посмугованості, просочування м'язових волокон рідиною з включенням білкових компонентів (рис. 1б). На противагу цьому міокард серцець контрольних тварин має добре виражені структуровані міофібрили зі збереженою поперечною посмугованістю (рис. 1а).

За умов ЦД спостерігали вакуолізацію мітохондрій, виражений набряк, втрату регулярності крист, тотальну деструкцію. Подекуди спостерігали локальний лізис зовнішніх мембран, який іноді поширювався на всю поверхню мітохондрій. Ультраструктура інтерміофібрилярних мітохондрій виявлялася більш пошкодженою у порівнянні з контролем. Так, в інтерміофібрилярній субпопуляції мітохондрій відбувалося подальше поглиблення мітохондріальної дисфункції з різкими проявами деструкції органел (що може вказувати на парціальне погіршення енергетичних процесів в тканині серця).

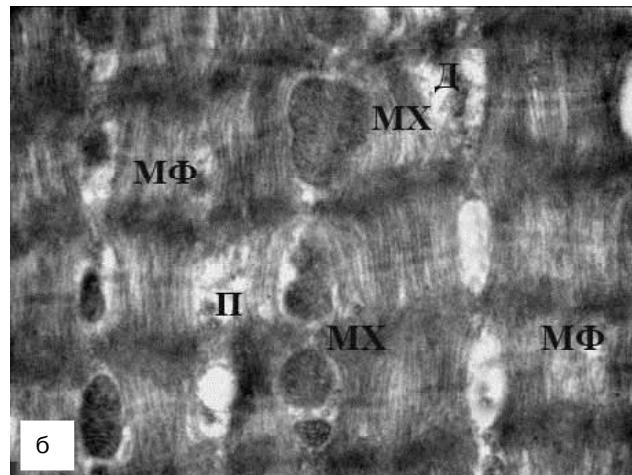
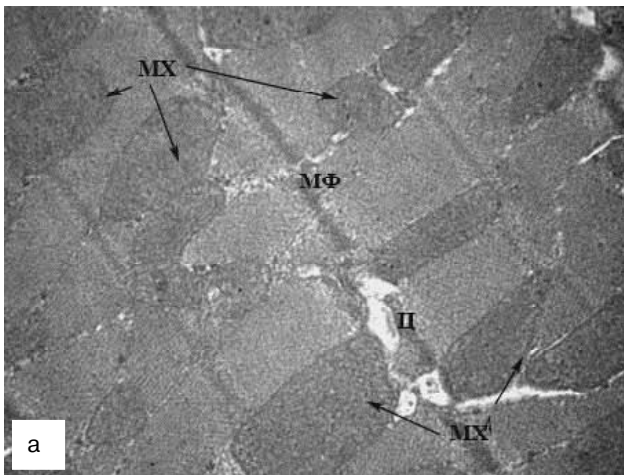
Спостерігається виражене розширення цистерн ендоплазматичного ретикулулу, що прийнято розглядати як напруження кальцієвого обміну. В деяких ділянках спостерігається краєвий набряк та деструкція сарколеми (рис. 2), тоді як у контрольній групі сарколема чітко окреслює кардіоміоцити, має правильну мембранну організацію. За умов моделювання ЦД розвивався тотальний набряк ендотелію капілярів, його деструкція і набряк периваскулярних просторів.

Отже, проведені дослідження показали, що при даній моделі діабету спостерігалися виражені прояви набряку та деструкції м'язових волокон, розвивалася ендотеліальна та мітохондріальна дисфункція. Зберігався мозаїчний характер змін в міокарді, однак структурно збережених ділянок міокарда було мало.

Одним із нових фармакотерапевтичних шляхів, спрямованих на захист міокарда, є застосування корвітину, який являє собою водорозчинну форму біофлавоноїду кверцетину. Поряд з антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями, корвітин проявляє інгібуючу дію на катаболічні ферменти, впливає на активність протеасомного протеолізу, зменшуючи тим самим прогресуюче пошкодження кардіоміоцитів [Mulvihill, Huff, 2010; Мойбенко, 2012].

Застосування препарату корвітин при ЦД у значній мірі нормалізує ультраструктуру міокарда, але повністю не відновлює її. Так, зберігаються деструктивні процеси в міокарді, в деяких ділянках була виражена втрата регулярності структури М-лінії при переважній збереженості ультраструктури мітохондрій. В окремих орга-





**Рис. 1.** Ультраструктура м'язових волокон міокарда контрольної групи щурів (а) та при експериментальному цукровому діабеті (б). МХ - мітохондрії, МФ - міофібрили, Ц - цистерни ендоплазматичного ретикулуму, Д - деструкція, П - просочування рідиною.  $\times 9600$ .

нелак спостерігалось порушення регулярності крист (рис. 3а), в деяких ділянках - краєвий набряк кардіоміоцитів, що можна розглядати як прояв компенсаторно-приспосувальних процесів. Корвітин позитивно впливає на мембранну проникність у міокарді, що проявляється зменшенням набряку в кардіоміоцитах, ендотеліюцитах та інтерстиційному просторі. Суттєвих змін ультраструктури капілярної стінки (ендотеліальної вистилки капіляра) не спостерігалось, хоча був наявний набряк перикапілярних просторів.

Зберігалось виражене розширення цистерн ендоплазматичного ретикулуму, що свідчить про напруження кальцієвого обміну (рис. 3б), тоді як у контрольних тварин виявлені помірно розширені цистерни ендоплазматичного ретикулуму, що вказує на оптимальну для інтактного організму інтенсивність обміну  $\text{Ca}^{2+}$ .

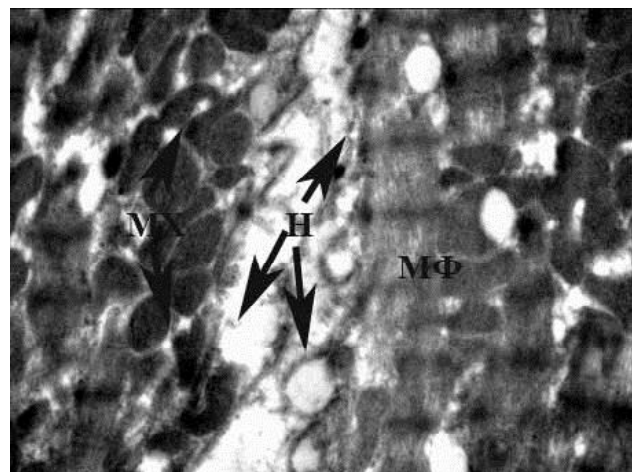
Слід зазначити, що мітохондрії сердець тварин із ЦД за умов застосування корвітину мають переважно досить добре збережену структуру і знаходяться в різних енергезованих станах: починаючи від органел з оптично щільним матриксом, що прийнято оцінювати як показник активації процесів гліколізу, до мітохондрій з везикулярними кристами, що вказує на значне напруження енергетичної потужності. Разом із тим, якісний аналіз мітохондрій свідчить про відсутність інвагінацій зовнішньої мембрани, що надає мітохондріям більш рівні контури.

Вважають, що застосування корвітину, який призводить до інгібування таких ферментів, як фосфоліпаза А2 та ліпоксигеназа, а також викликає гальмування прооксидантних процесів може бути важливим механізмом патогенетичної терапії захворювань серцево-судинної системи [Шиш, 2011; Mulvihill, Huff, 2010; Мойбенко, 2012]. Також відмічено, що корвітин пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, зменшуючи ділянки некрозу міокарда та підсилюючи репаративні процеси. Цей ефект зумовлений мембраностабілізуючою дією

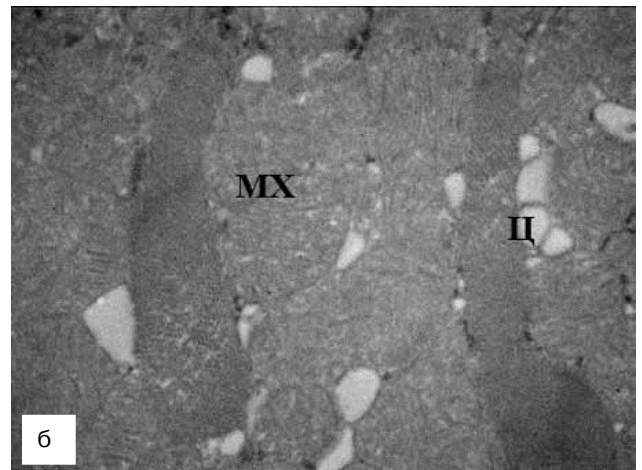
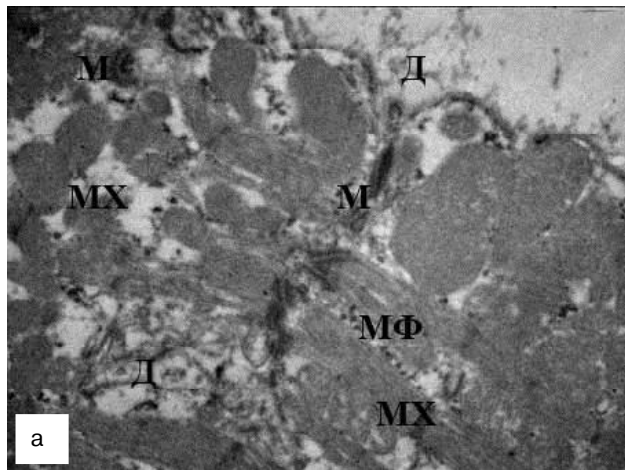
корвітину, про що свідчить різке гальмування деградації мембранних фосфоліпідів і зменшення накопичення вільних жирних кислот у ішемізованому міокарді, а також гальмування активації ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

Отже, за умов застосування корвітину при ЦД має місце усунення дисфункції ендотелію та відновлення цілісності зовнішньої мембрани мітохондрій, тоді як процеси деструкції та ознаки набряку міофібрил зберігаються, що свідчить про необхідність застосування корвітину в комплексній терапії, яка є базовою в алгоритмі лікування ЦД.

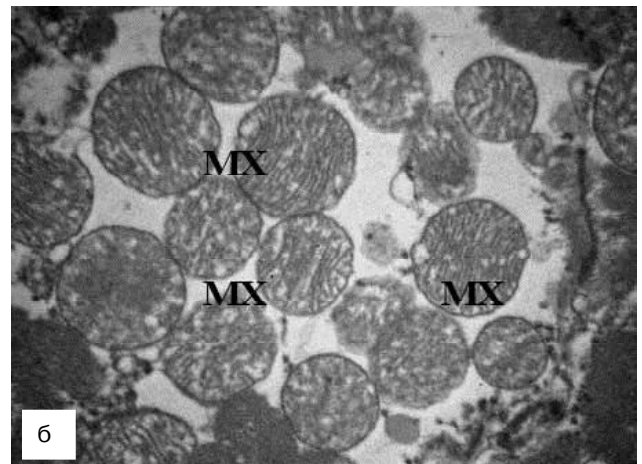
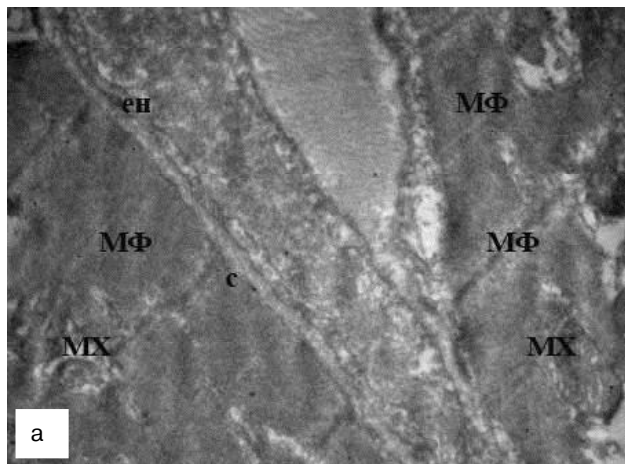
Вважають, що головний механізм позитивного впливу омега-3 ПНЖК на функції серця пов'язаний з їх здатністю стабілізувати мембрани кардіоміоцитів [Zhukovska et al., 2014, Panasiuk et al., 2013]. За даними літератури значна кількість омега-3 ПНЖК знаходиться саме в фос-



**Рис. 2.** Ультраструктура м'язових волокон міокарда при експериментальному цукровому діабеті. Набряк у субсарколемальній ділянці. МХ - мітохондрії, МФ - міофібрили, Н - набряк.  $\times 680$



**Рис. 3.** Ультраструктура м'язових волокон міокарда (а) та цистерни ендоплазматичного ретикулу (б) за умов експериментального цукрового діабету при застосуванні корвітину. МХ - мітохондрії, МФ - міофібрили, Д - деструкція, М - М-лінії, Ц - цистерни ендоплазматичного ретикулу. х9600.



**Рис. 4.** Ультраструктура м'язових волокон міокарда. Збереження регулярності міофібрил та сарколеми (а) та ультраструктури мітохондрій (б) за умов експериментального цукрового діабету при застосуванні омега-3 ПНЖК. ен - ендотелій, МФ - міофібрили, МХ - мітохондрії, с - сарколема. а - х6400, б - х12000.

фоліпідах мембран мітохондрій та саркоплазматичного ретикулу серця [O'Shea, 2009].

Результати наших досліджень свідчать, що застосування омега-3 ПНЖК за умов ЦД позитивно впливає на структурно-функціональний стан мембран, що призводить до зменшення проявів набряку як у клітинах, так і перикапілярних просторів. При цьому в цитоплазматичних вузлах ендотеліальних клітин, окрім повної збереженості ультраструктури, спостерігається різка активація піноцитозу, що прийнято розглядати як прояв інтенсифікації обмінних процесів у ендотелії. Міофібрили набувають регулярної структури порівняно з групою ЦД (рис. 4а). Ділянки пошкоджених міофібрил суттєво менші та менш поширені ніж у нелікованих тварин.

В групі з омега-3 ПНЖК - сарколема без структурних порушень, міофібрили та мітохондрії субсарколемальної субпопуляції в значній частині ділянок тканини серця зберігають нативну ультраструктуру. Ультраструктура мітохондрій і, особливо, мітохондріальних крист (чітка регулярність з локальними розширеннями міжкри-

стних проміжків) вказують на інтенсивні енергетичні процеси в органелах (рис. 4б). Більшість кардіоміоцитів містять мітохондрії з практично непошкодженим матриксом, вони зберігають структуру та взаємну орієнтацію, на відміну від групи з ЦД. Співставлення результатів якісного аналізу свідчить, що застосування омега-3 ПНЖК призводить до розвитку компенсаторних процесів в кардіоміоцитах, тоді як при ЦД більш наявні деструктивно-дистрофічні процеси.

На наш погляд, кардіопротекторна дія  $\omega$ -3 ПНЖК проявляється в збереженні ультраструктури кардіоміоцитів, а саме - у попередженні порушень цілісності сарколеми, імовірно в результаті зменшення руйнування її фосфоліпідного шару, та в збереженні структури мітохондрій. Відомо, що  $\omega$ -3 ПНЖК підвищують стійкість клітинних мембран до пошкоджуючої дії стресорних факторів, що проявляється в збереженні їх цілісності [Шиш та ін., 2005; Panasiuk, 2013]. Оскільки мітохондрії забезпечують процеси дихання та енергопостачання в клітині, можемо припустити, що збереження функцій

мітохондрій разом зі зменшенням руйнування сарколеми, зокрема її фосфоліпідного шару, є одним із важливих компонентів позитивного впливу  $\omega$ -3 ПНЖК. Отже, застосування омега-3 ПНЖК при експериментальному діабеті попереджувало порушення ультраструктури міокарда та розвиток набряку в міокарді. Відбувалася мозаїчна нормалізація структури сарколеми та мітохондрій в сарколемальній ділянці кардіоміоцитів, а також суттєве відновлення ультраструктури міофібрил.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Корвітин і омега-3 ПНЖК позитивно діють на міокард лівого шлуночка серця щурів з ЦД.

### Список літератури

- Карупу В.Я. Электронная микроскопия /В.Я.Карупу.- К.: Вища школа, 1984.- 208с.
- Биофлавоноиды как органопротекторы кварцетин, корвитин, квертин /под ред. акад. НАН Украины А.А.Мойбенко.- Киев: Наукова думка, 2012.- С.274
- Шиш А.М. Корекція порушень перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту при моделюванні холестеринного атеросклерозу у кролів за допомогою біофлавоноїдів /А.М.Шиш //Фізіол. Журнал.- 2011.- Т.57, №2.- С.19-26.
- Модифікація жирнокислотного складу мембран як фактор захисту міокарда при стресорному пошкодженні серця /А.М.Шиш, Т.В.Кукоба, Л.В.Тумановська [та ін.] //Фізіол. журнал.- 2005.- Т.51, №2.- С.17-23.
- From A.M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction / A.M.From //J. Am. Coll. Card.- 2010.- Vol.55 (4).- P.300-305.
- Mulvihill E.E. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health /E.E.Mulvihill, M.W.Huff //Can. J. Cardiol.- 2010.- Vol.26.- P.17A-21A.
- O'Shea K.M. Dietary omega-3 fatty acids alter cardiac mitochondrial phospholipid composition and delay  $Ca^{2+}$ -induced permeability transition / K.M.O'Shea //J. Mol. Cell. Cardiol.- 2009.- Vol.47.- P. C819-C27.
- Panasiuk O. Omega-3 PUFA-enriched diet differentially protects two subpopulations of myocardial mitochondria against  $Ca^{2+}$ -induced injury /O.Panasiuk // Experim. and Clin. Cardiology.- 2013.- Vol.18, №1.- P.e60-e64.
- The diabetic cardiomyopathy /R.Tarquini, C.Lazzeri, L.Pala [et. al.] //Acta Diabetol.- 2011.- Vol.48, №3.- P.173-81.
- Zhukovska A. Heart protective effect of n-3 PUFA demonstrated in a rat model of diabetic cardiomyopathy /A.Zhukovska //Mol. Cell. Biochem.- 2014.- Vol.389 (1-2).- P.219-27.

**Шиш А.М., Максимчук О.В., Розова Е.В., Французова С.Б., Чашин Н.А., Мойбенко А.А.**

### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ МЕТАБОЛИТНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

**Резюме.** В экспериментах на крысах с экспериментальным сахарным диабетом (СД) исследовано влияние препаратов метаболитного типа действия - корвитина и омега-3 ПНЖК на ультраструктурные изменения миокарда. Показано, что в условиях применения корвитина при СД имеет место устранение дисфункции эндотелия и восстановление ультраструктуры митохондрий, в то время как процессы деструкции и признаки отека миофибрилл сохраняются. Применение омега-3 ПНЖК при экспериментальном СД предупреждает нарушение ультраструктуры миокарда и развитие отека, нормализует структуру сарколеммы и митохондрий в сарколемальном участке кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** миокард, диабет, корвитин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

**Shysh A.M., Maksymchuk O.V., Rozova K.V., Frantsuzova S.B., Moybenko A.A., Chashchyn M.O.**

### ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF RATS CARDIAC MUSCLE UNDER EXPERIMENTAL DIABETES AND THEIR CORRECTION FEASIBILITIES BY MEANS OF METABOLIC DRUGS

**Summary.** In the experiments on the rats with experimental diabetes mellitus (DM) the influence of the metabolic drugs are examined - corvitin and omega-3 PUFA on the ultrastructural changes of myocardium. It was shown that the usage of corvitin under the DM results in the elimination of endothelial and mitochondrial dysfunction but the processes of destruction and signs of edema retain. The usage of omega-3 PUFA under the experimental DM averts the ultrastructure of myocardium disorder and the development of edema, normalizes the structure of sarcolemma and mitochondria in the sarcolemma part of cardiomyocytes.

**Key words:** myocardium, diabetes, corvitin, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2014 р.

Шиш Анжела Михайлівна - к. біол.н., ст., провідний наук. співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології інституту фізіології ім. О.О. Богомольця, angela@biph.kiev.ua; +38 097 746-67-49

Максимчук Оксана Василівна - к. б. н., старший науковий співробітник відділу молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України; +38 044 526-54-04; o.v.maksymchuk@imb.org.ua

Розова Катерина Всеволодівна - ст.н.с., д.б.н., провідний науковий співробітник відділу з вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; +38 044 256-24-93; erozova@ukr.net

Французова Стелла Борисівна - проф., д.м.н., провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної пато-

фізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; +38 044 256-20-74

Чашин Микола Олексійович - ст.н.с., к.б.н., старший науковий співробітник відділу молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України; +38 044 526-54-05; prima@imbg.org.ua

Мойбенко Олексій Олексійович - акад. НАНУ, проф., д.м.н., провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; +38 044 253-61-51; moibenko@biph.kiev.ua

© Глодан О.Я.

УДК: 616.681-612.279.2:612.135

Глодан О.Я.

ДВНЗ "Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника", кафедра анатомії і фізіології людини та тварин (вул. Шевченка, 57, м.Івано-Франківськ, 76018, Україна)

## ГІСТОСТРУКТУРНІ ЗМІНИ У ЯЄЧКУ В УМОВАХ ВЕНОЗНОЇ ГІПОКСІЇ ТА КОРЕКЦІЇ КРОВОВІДТОКУ

**Резюме.** Гістологічними і морфометричними методами показано, що модельована венозна гіпоксія в яєчку призводить до структурних змін в органі, які близькі до таких, що мають місце у чоловіків при варикозному розширенні вен сім'яного канатика. Результати дослідження показали, що запропонований спосіб корекції крововідтоку від яєчка позитивно впливає на сперматогенез.

**Ключові слова:** венозна гіпоксія, сперматогенез, корекція крововідтоку.

### Вступ

Проблема варикозного розширення вен сім'яного канатика є однією з актуальних у практичній андрології, яка зумовлена, в першу чергу, його поширенням та негативним впливом на сперматогенез [Andrade-Rocha, 2007; Артюхин, 2008; Ахунзянов, Нурмеев, 2010]. Утруднення відтоку крові по яєчкової вені може призводити до венозної гіпоксії і розладів сперматогенезу незалежно від тривалості захворювання [Gat et al., 2006]. При варикоцеле порушення фертильності діагностуються у 80% випадків, а безплідність - від 35 до 45% [Коган и др., 2009; Will et al., 2011; Ficarra et al., 2012]. Венозний застій супроводжується ураженням яєчкової тканини, тому йому належить провідне місце серед причинних факторів чоловічої безплідності.

Метою даної роботи було створити експериментальну модель венозної гіпоксії, яка послужила основою для розробки нового способу корекції крововідтоку від яєчка.

### Матеріали та методи

Дослідження провели на 40 статевозрілих білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар масою 150-180 г. Експериментальні тварини були розділені на 3 групи: 1 група - інтактні тварини (10 щурів); 2 група - тварини, яким моделювали венозну гіпоксію (15 щурів); 3 група - тварини, яким моделювали венозну гіпоксію з корекцією крововідтоку (15 щурів).

Для моделювання венозної гіпоксії тваринам на ліву яєчкову вену перед її впаданням у ліву ниркову вену накладали лігатуру.

З метою моделювання крововідтоку від яєчка було виконане оперативне втручання, яке розроблено і запатентовано [Грицуляк та ін., 2009]. Моделювання крововідтоку від яєчка проводили шляхом розтину тканини вентральної стінки живота, на внутрішній поверхні якої оголювали ліву каудальну надчеревну вену, пере-

в'язували її та пересікали до місця впадання у неї вени м'яза-підіймача яєчка. Рану зашивали пошарово. Операцію проводили в асептичних умовах під загальною анестезією та за всіма правилами етики поводження з тваринами.

Через 7, 30 і 90 днів тканини яєчка фіксували в розчині Буена і обробляли за загальною гістологічною методикою. Зрізи з парафінових блоків забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікропрепарати піддавали гістологічному і морфометричному аналізу.

Морфометричне дослідження проводили на мікропрепаратах яєчка з використанням окуляр-мікрометра МОВ-1-15х. Визначали: діаметр звивистих сім'яних трубочок, ступінь пошкодження клітин сперматогенного епітелію в них, кількість клітин сперматогенного епітелію на VII стадії циклу, об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів. Обробку одержаних даних проводили статистичними методами з використанням персонального комп'ютера і програмного забезпечення Excel.

### Результати. Обговорення

У результаті дослідження встановлено, що на 7 добу моделювання венозної гіпоксії маса яєчка знизилась до  $0,910 \pm 0,035$  г (проти  $1,406 \pm 0,084$  г у контролі), зменшився діаметр звивистих сім'яних трубочок до  $137,33 \pm 3,27$  мкм (проти  $197,24 \pm 5,25$  у контролі). Має місце виражений набряк міжканальцевої сполучної тканини, накопичення в ній клітин лімфоцитарного ряду. Просвіт всіх ланок мікроциркуляторного русла розширений. Звичайну будову зберігають 39% звивистих сім'яних трубочок, у 36% виявлено легкий ступінь розладів сперматогенезу, а в 20% - більшість клітин сперматогенного епітелію зміщена в просвіт і некротизована. До власної оболонки цих звивистих трубочок прилягають поодинокі підтримувальні епітеліоцити та сперматогонії. На даний термін досліду повністю спус-

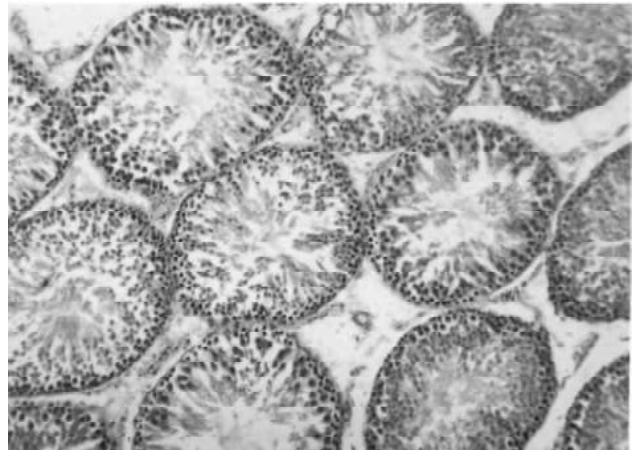
тошені 5% звивистих сім'яних трубочок. У цілому на 7 добу досліду кількість клітин на різних стадіях циклу сперматогенного епітелію помітно зменшилась. Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів у цих умовах становить  $79,61 \pm 1,82$  мкм<sup>3</sup> (проти  $85,08 \pm 2,52$  мкм<sup>3</sup>).

На 30 добу експерименту маса яєчка знизилася до  $0,838 \pm 0,051$  г (проти  $1,406 \pm 0,084$  г у контролі), що свідчить про його часткову атрофію. До  $115,10 \pm 5,42$  мкм зменшений в цих умовах діаметр звивистих сім'яних трубочок. В інтерстиції збільшена кількість сполучнотканинних елементів, розростання яких призвело до деформації звивистих сім'яних трубочок. Тільки 35% останніх зберігають звичайну будову. Власна оболонка інших звивистих сім'яних трубочок потовщена за рахунок сполучнотканинних елементів. У 34% з них мають місце тяжкі розлади сперматогенезу (рис. 1). Кількість клітин сперматогенного епітелію значно зменшена: сперматоцитів на стадії прелептотени до  $174,97 \pm 7,43$  (проти  $230,58 \pm 2,52$  у контролі), сперматоцитів на стадії пахітени -  $201,65 \pm 8,20$  (проти  $299,82 \pm 4,43$  у контролі) та сперматид 7 етапу розвитку -  $466,59 \pm 4,35$  (проти  $916,76 \pm 22,66$  у контролі). Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів становить  $77,24 \pm 1,95$  мкм<sup>3</sup>.

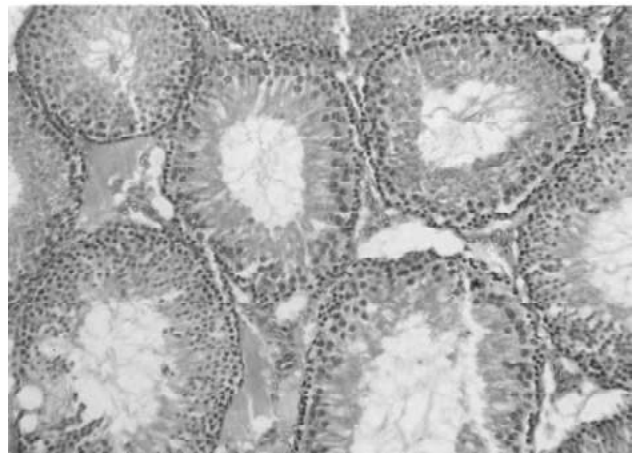
Дослідження показали, що на 90 добу після виключення з кровообігу яєчкової вени маса яєчка зменшена до  $0,864 \pm 0,053$  г. У гістопрепаратах яєчка спостерігається значна кількість звивистих сім'яних трубочок неправильної форми, їх власна оболонка деформована, потовщена за рахунок розростання сполучнотканинних елементів. Діаметр сім'яних трубочок становить у середньому  $131,58 \pm 1,37$  мкм. Звичайну будову зберігають 33% звивистих сім'яних трубочок, у 25% має місце легкий ступінь пошкодження клітин сперматогенного епітелію, зерниста дистрофія, пікноз ядер сперматоцитів і сперматид. У 30% звивистих сім'яних трубочок наявні більш виражені деструктивні зміни з редукцією шарів клітин, їх деформацією, зміщенням у просвіт і перетворенням у клітинний детрит. Кількість сперматоцитів і сперматид значно зменшена. Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів становить  $79,60 \pm 2,57$  мкм<sup>3</sup>.

За нашими спостереженнями на 7 добу венозної гіпоксії і корекції крововідтоку шляхом відключення каудальної надчеревної вени мікроциркуляторне русло яєчка в основному зберігає характерний для нього рисунок. Маса яєчка на боці корекції крововідтоку становить  $1,093 \pm 0,040$  г (проти  $0,910 \pm 0,035$  г при венозній гіпоксії), діаметр звивистих сім'яних трубочок -  $184,91 \pm 3,57$  мкм (проти  $137,33 \pm 3,27$  мкм при венозній гіпоксії), у 43% з них має місце активний сперматогенез, у 32% - легкий ступінь пошкодження клітин, у 17% - тяжкий, а 8% трубочок спустошені. Кількість клітин сперматогенного епітелію є більшою, ніж в умовах венозної гіпоксії. Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів становить  $83,73 \pm 1,87$  мкм<sup>3</sup>.

На 30 добу венозного дренажу маса яєчка на боці експерименту становить  $0,966 \pm 0,016$  г (проти



**Рис. 1.** Звивисті сім'яні трубочки яєчка щура на 30 добу моделювання венозної гіпоксії. Виражена редукція клітин сперматогенного епітелію. Гематоксилін-еозин. Мікрофотографія. об.10, ок. гомаль 1,7.



**Рис. 2.** Звивисті сім'яні трубочки яєчка щура на 30 добу моделювання венозної гіпоксії та корекції крововідтоку. До власної оболонки сім'яних трубочок кількома шарами прилягають клітини сперматогенного епітелію. Гематоксилін-еозин. Мікрофотографія. об.10, ок. гомаль 1,7.

$0,838 \pm 0,051$  г при венозній гіпоксії). Діаметр звивистих сім'яних трубочок дорівнює  $171,12 \pm 3,04$  мкм (проти  $115,10 \pm 5,42$  мкм), а їх кількість із звичайною будовою становить 39,3%, з легким ступенем пошкодження сперматогенного епітелію - 26,7%. У 24,6% звивистих сім'яних трубочок сперматогонії, сперматоцити і сперматиди знаходяться на різних стадіях деструкції. До власної оболонки трубочок прилягають тільки підтримувальні епітеліоцити, сперматогонії та поодинокі сперматоцити (рис. 2).

Разом із тим, не дивлячись на покращені умови крововідтоку від яєчка, в 9,4% сім'яні трубочки повністю спустошені, власна оболонка їх потовщена і складчаста. В інтерстиції - виражений набряк і лімфоцитарна інфільтрація. Просвіт частини кровоносних судин розширений, їх стінка потовщена. Кількість клітин сперматогенного епітелію є більшою порівняно з венозною

гіпоксією: сперматоцитів на стадії прелептотени до  $206,90 \pm 6,08$  проти  $174,97 \pm 7,43$ , сперматоцитів на стадії пахітени -  $238,97 \pm 5,16$  проти  $201,65 \pm 8,20$ , сперматид 7 етапу розвитку -  $736,35 \pm 8,92$  проти  $466,59 \pm 4,35$ . Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів близький до норми.

На 90 добу експерименту маса органа становить  $0,972 \pm 0,018$  г, а діаметр звивистих сім'яних трубочок -  $193,63 \pm 1,84$  мкм. Майже половина з них (45%) зберігають звичайну будову, хоча в 24% трубочок спостерігається легкий ступінь, у 24% - тяжкий ступінь пошкодження клітин, 7% сім'яних трубочок спустошені. Кількість сперматоцитів та сперматид, порівнюючи з попереднім терміном, є достовірною ( $p < 0,05$ ). Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів становить  $84,60 \pm 2,68$  мкм<sup>3</sup>.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Моделювання в яечку венозної гіпоксії на 30 добу супроводжується зменшенням його маси в середньо-

му на 40,4%, діаметрів звивистих сім'яних трубочок на 42,0%, у 34,0% з них має місце тяжкий ступінь пошкодження клітин сперматогенного епітелію, 8,0% - спустошені. Кількість клітин сперматогенного епітелію знижується. Об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів зменшується на 9,3%.

2. Експериментально розроблений нами спосіб регуляції відтоку венозної крові від яечка на тлі гіпоксії шляхом виключення з кровообігу каудальної надчревної вени на 30 добу сприяє зменшенню венозної гіпоксії в органі та збільшенню на 13,3% його маси, діаметрів звивистих сім'яних трубочок - на 32,8%, кількості сперматоцитів на стадії пахітени - на 15,7%, сперматид 7-го етапу розвитку - на 36,6% та об'єму ядер інтерстиційних ендокриноцитів - на 9,4% порівняно з венозною гіпоксією.

У перспективі подальших досліджень плануємо вивчити ультраструктурні зміни в яечку в умовах венозної гіпоксії та корекції кровотоку від нього запропонованим способом.

### Список літератури

- Артюхин А.А. Фундаментальные основы сосудистой андрологии: учебное пособие /Александр Александрович Артюхин.- М.: Академия, 2008.- С.232.
- Ахунзянов А.А. Варикоцеле и хроническая венозная недостаточность: взгляд глазами уролога и ангиохирурга /А.А.Ахунзянов, И.Н.Нурмеев //Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2010.- №1.- С.57-64.
- Варикоцеле: противоречия проблемы /И.И.Коган, Алвин Асаанти-Асамани, А.Афоко [и др.] //Урология.- 2009.- №6.- С.67-72.
- Патент на корисну модель № 40442 UA. Спосіб корекції кровотоку від яечка при варикоцеле /Грицуляк Б.В., Грицуляк В.Б., Пташник Г.І. (UA); Прикарпатський нац. унів. імені Василя Стефаника.- №u200812776; дата подання 31.10.2008; Опубл. 10.04.2009; Бюл. №7.- 2с.
- Andrade-Rocha F.T. Significance of sperm characteristics in the evaluation of adolescents, adults and older men with varicocele /F.T.Andrade-Rocha // Postgrad. Med.- 2007.- №53 (I).- P.8-13.
- Right varicocele and hypoxia, crucial factors in male infertility : fluid mechanics analysis of the impaired testicular drainage system /Y.Gat, M.Gornish, U.Navon [et al.] //Reprod.Biomed. Online.- 2006.- №13 (4).- P.510-515.
- The great debate: varicocele treatment and impact on fertility /M.A.Will, J.Swain, M.Fode [et al.] //Fertil. Steril.- 2011.- №95 (3).- P.841-852.
- Varicocele repair for infertility: what is the evidence? /V.Ficarra, A.Crestani, G.Novara [et al.] //Curr. Opin. Urol.- 2012.- №22 (6).- P.489-494.

*Глодан О.Я.*

### ГИСТОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯИЧКЕ В УСЛОВИЯХ ВЕНОЗНОЙ ГИПОКСИИ И КОРРЕКЦИИ ОТТОКА

**Резюме.** Гистологическими и морфометрическими методами показано, что моделируемая венозная гипоксия в яичке приводит к структурным изменениям в органе, имеющих место у мужчин при варикоцеле. Результаты исследования показали, что предложенный способ коррекции кровотока от яичка способствует оттоку венозной крови и положительно влияет на сперматогенез.

**Ключевые слова:** венозная гипоксия, сперматогенез, коррекция кровотока.

*Glodan O.Y.*

### HISTOSTRUCTURAL CHANGES IN THE TESTIS IN CONDITIONS OF VENOUS HYPOXIA AND CORRECTION OF BLOOD FLOW

**Summary.** By histological and morphometrical methods it was shown, that experimental venous stasis in the testis leads to structural changes in it, which resemble ones appearing in men suffering varicocele testis. The results of study demonstrated that offered way of testicular blood flow correction helps venous blood outflow and has positive influence on spermatogenesis.

**Key words:** venous hypoxia, spermatogenesis, blood outflow correction.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

*Глодан Оксана Ярославівна* - к. біол. н., доцент кафедри анатомії і фізіології людини та тварин ДВНЗ "Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника"; oksana.glodan@mail.ru

© Чайковський Ю.Б., Король А.П., Макарова О.І.

УДК: 591.8:616.24:599.323.4:616.5-001.17:615.272

*Чайковський Ю.Б., Король А.П., Макарова О.І.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНА КАРТИНА ЗМІН ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ЧЕРЕЗ 14, 21 ТА 30 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ НА ТЛІ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ РОЗЧИНОМ ЛАКТОПРОТЕЇНУ ЗІ СОРБІТОЛОМ

**Резюме.** У ході наукових досліджень з'ясовані особливості ультраструктури аерогематичного бар'єру в легенях щурів, котрим протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну зі сорбітолом, через 14, 21 і 30 днів після опіку шкіри. Виявлено, що через 14 днів після термічної травми у щурів зміни в кровоносних судинах мікроциркуляторного русла, порушення мікроциркуляції, а також плазморагії, діapedез еритроцитів та лейкоцитів, деструктивні змін в усіх складових компонентах міжальвеолярних септ та аерогематичного бар'єру менш виражені, ніж у щурів, котрим після опікової травми шкіри вводили 0,9% розчин NaCl на той же термін спостереження. Рівень деструктивних і дистрофічних змін в легеневої тканині, набряк міжальвеолярних септ, пошкодження респіраторного епітелію і ендотелію, порушення сурфактантної системи легень були також менш вираженими. Через 21 добу після опікової травми шкіри в респіраторному епітелії та ендотелії спостерігаються ознаки репаративної регенерації клітин, наявність яких засвідчують проліферація альвеолоцитів II типу, що підтверджує їх роль у регенерації респіраторного епітелію, гіпертрофія і гіперплазія фібробластів, а також потовщення та збільшення кількості еластичних та колагенових волокон в міжальвеолярних септах. Через 30 днів після опікової травми шкіри в окремих ділянках аерогематичного бар'єру виявляються ознаки регенерації респіраторного епітелію, які чергуються з непошкодженими ділянками, в базальній пластинці спостерігається збільшення колагенових волокон.

**Ключові слова:** легені щурів, опік шкіри, віддалений період, аеро-гематичний бар'єр, ультраструктура, лактопротеїн з сорбітолом.

### Вступ

Опікова травма обумовлює формування цілого ряду морфологічних та ультраструктурних змін у легенях, що мають адаптаційний зміст та характеризуються чітко окресленим фазним перебігом. Морфологічним субстратом адаптаційно-компенсаторних змін є гіперплазія органів та тканин, які формують домінуючу функціональну систему щодо підтримання гомеостазу [Парамонов и др., 2000; Сікора, Волкогон, 2007]. Натомість не можна не відзначити і той факт, що однією з найчастіших причин смерті у разі виникнення опікової травми є опіковий шок, який розвивається за відсутності адекватного надання медичної допомоги як у ранні термін, так і у віддалений період після отримання опіку [Гусак и др., 2000; Фисталь, 2003; Cohen, 2000]. Саме тому швидкими темпами здійснюється розробка сучасних фармацевтичних препаратів, які нормалізують електролітний склад крові в умовах опікового шоку, обґрунтовуються нові підходи до використання традиційних засобів корекції [Гусак и др., 2002; Фисталь, 2003]. Таке становище визначає нагальну потребу у проведенні поглибленої гістологічної оцінки наслідків їх застосування як впродовж гострого періоду опікової травми, так і у віддалений час.

Метою дослідження було вивчення особливостей ультраструктури аерогематичного бар'єру в легенях щурів, яким протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, через 14, 21 і 30 днів після опіку шкіри.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження, котрі виконували під час здійснення наукової роботи, проводили в проблемній науково-дослідній лабораторії функціональ-

ної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, що сертифікований ДФЦ МОЗ України (посвідчення № 003/10 від 11.01.2010 року), на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г у віддалений період після термічної травми, відповідно через 14, 21 та 30 днів після опіку шкіри. Досліджувані тварини були отримані з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України" та знаходились в науково-експериментальній клініці університету на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі. Температуру у приміщенні, де утримували тварин, підтримували на рівні 24-25°C.

Перед моделюванням патологічного стану усім тваринам голили механічною машинкою та безпечною бритвою бічні поверхні тулуба. Термічна травма була зумовлена прикладанням чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку) до бічних поверхонь тулуба. Безпосередньо перед моделюванням патологічного стану пластини протягом 6 хвилин тримали у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 с, що є цілком достатнім для формування опіку II-III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості. Інфузію коригуючих розчинів проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Перше введення здійснювали через 1 год після моделювання патоло-

гічного стану, наступні інфузії виконували раз на добу впродовж перших 7 днів. Бриття тварин, постановку опіків, катетеризацію магістральних судин та декапітацію тварин здійснювали в умовах внутрішньовенного (60 мг/кг) пропофолового наркозу.

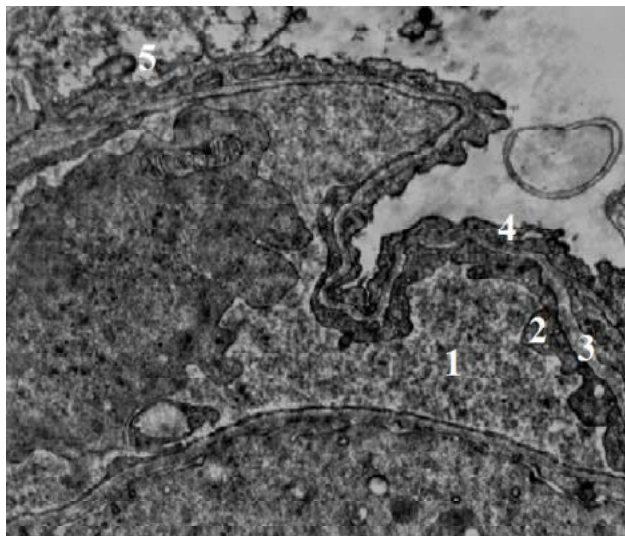
Тварини були розподілені на декілька груп: щури без опіку, яким проводили інфузію 0,9% розчину NaCl; щури без опіку, яким проводилась інфузія Лактопротеїну з сорбітолом; щури після опіку шкіри, яким вводили 0,9% розчин NaCl; щури після опіку шкіри, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом.

Потрібно відзначити, що препарат лактопротеїн з сорбітолом (виробник - ЗАТ "Біофарма"), до складу якого входять: альбумін - 50 г, сорбітол - 60 г, розчин натрію лактату 60% - 35 г, натрію хлорид - 0,1 г, калію хлорид - 0,075 г, натрію гідрокарбонат - 0,1 г, вода для ін'єкцій - до 1 л, має надзвичайно широкий спектр метаболічних і фармакологічних ефектів, і, зокрема, володіє протишоковою та детоксикаційною дією, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу тощо [Молчанов та ін., 2003].

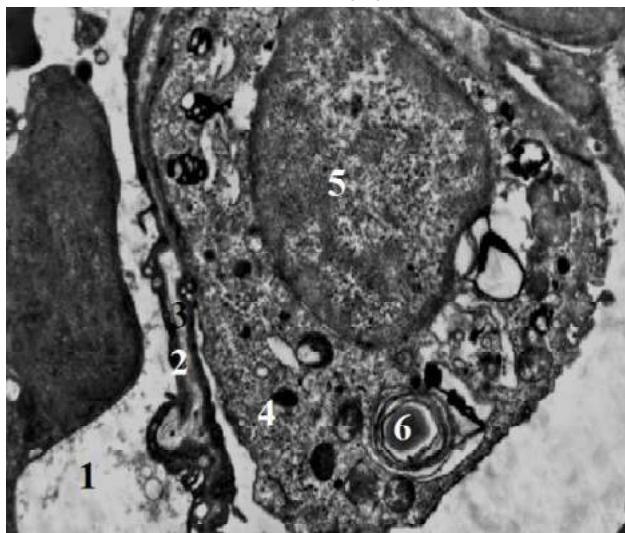
З метою організації та проведення електронно-мікроскопічних досліджень здійснювали забір невеликих шматочків легень з крайових часток респіраторного відділу. Матеріал фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду, постфіксували 1% розчином тетраокису осмію на фосфатному буфері, зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали у суміш аралдиту з епоксидними смолами [Горальський та ін., 2011]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували ураніацетатом і цитратом свинцю за методом Рейнольдса та вивчали з використанням електронного мікроскопу ПЕМ-125К на базі кафедри гістології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського".

### Результати. Обговорення

Одержані дані переконливо засвідчують той факт, що через 14 днів після опікової травми шкіри у щурів, яким перші 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом, в ендотеліюцитах, що формують стінки гемокапілярів, виявляється потовщення цитоплазматичних відростків, реєструється наявність в них великих вакуолей, а також формування чисельних відростків, які виступають у просвіті гемокапілярів (рис. 1). У просвітах легеневих гемокапілярів еритроцитарні агрегати, лейкоцити та тромбоцити виявляються значно рідше, ніж у щурів, яким після опікової травми шкіри вводили 0,9% розчин NaCl, в аналогічний термін спостереження. Разом з тим просвіти частини гемокапілярів містять фрагменти зруйнованих ендотеліюцитів та мієліноподібні тіла. В цитоплазмі ендотеліальних клітин спостерігається утворення великої кількості дрібних і великих вакуолей та різке витончення цитоплазматичних відростків. В той же час не можна не відзначити, що їх руйнування та лізис виявляються значно рідше, ніж у щурів, яким



**Рис. 1.** Ультраструктура аерогематичного бар'єру через 14 днів після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - просвіт гемокапіляра; 2 - цитоплазма ендотеліюцита; 3 - базальна пластинка; 4 - цитоплазма альвеолярного епітеліюцита I типу; 5 - фрагменти цитоплазми альвеолоцитів у просвітах альвеол. x15000.

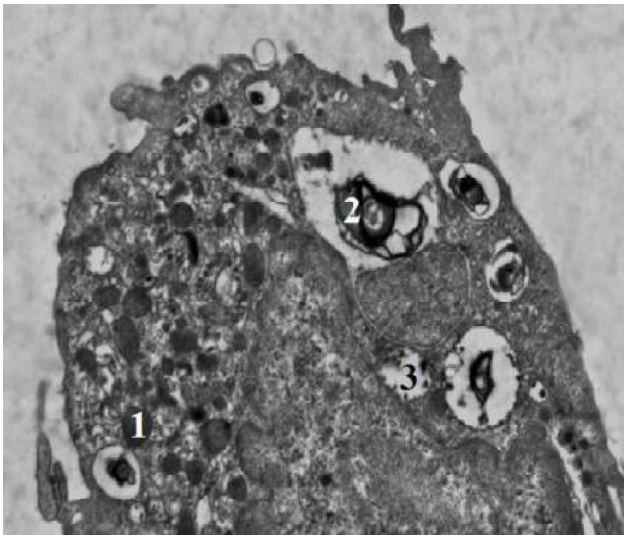


**Рис. 2.** Ультраструктура альвеолярного епітеліюцита II типу через 14 днів після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - просвіт гемокапіляра; 2 - цитоплазма ендотеліюцита; 3 - базальна пластинка; 4 - цитоплазма альвеолярного епітеліюцита II типу; 5 - ядро альвеолоцита II, 6 - секреторні гранули. x15000.

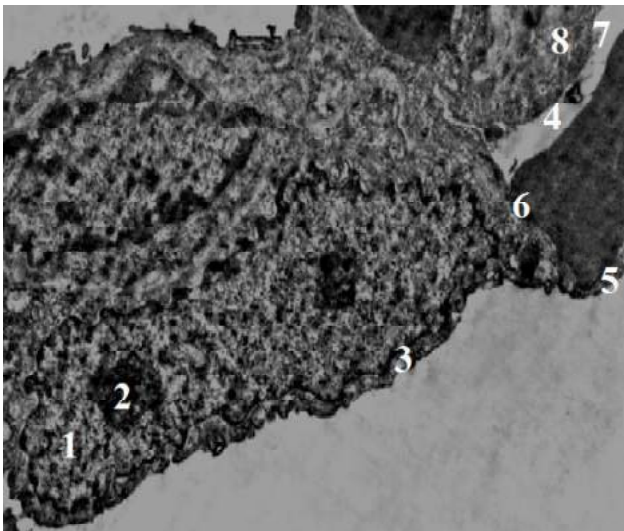
після опікової травми шкіри вводили 0,9% розчин NaCl. Ядра ендотеліюцитів доволі часто мають неправильну форму, хроматин - просвітлений та добре структурований. В цілому ряді випадків у просвіті альвеол розташовані фрагменти зруйнованих цитоплазматичних відростків альвеолоцитів, мієліноподібні тіла, а також активовані альвеолярні макрофагоцити. Однак зазначені зміни виявляються значно рідше, ніж у щурів, яким після опікової травми вводили 0,9% розчин NaCl.

Альвеолоцити II типу за своєю структурою подібні





**Рис. 3.** Ультраструктура альвеолярного епітеліоцита II типу через 14 дб після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 дб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - гіперплазія мітохондрій; 2 - пластинчасті тільця; 3 - вакуолі.  $\times 15000$ .

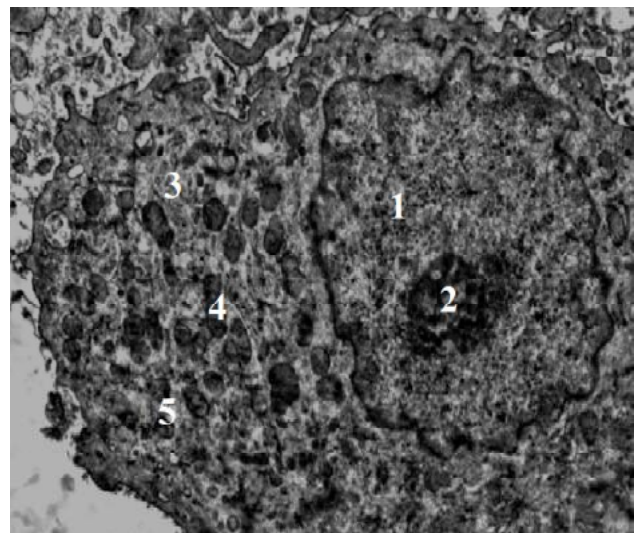


**Рис. 4.** Репаративна регенерація альвеолярних епітеліоцитів I типу через 21 добу після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 дб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - ядро; 2 - ядерця; 3 - цитоплазма альвеолярного епітеліоцита I типу; 4 - просвіт гемокapіляра; 5 - цитоплазма ендотеліоцита; 6 - адгезія еритроцита до плазмолемі ендотеліоцита; 7 - мікрровирости плазмолемі ендотеліоцита; 8 - базальна пластинка; 9 - малодиференційовані альвеолоцити I типу.  $\times 12000$ .

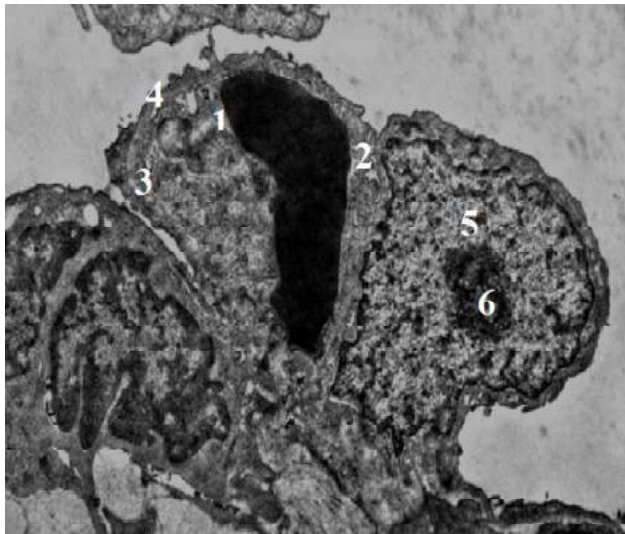
до таких у щурів без опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом. В цитоплазмі розташовані чисельні мітохондрії, вільні рибосоми та полісоми. Добре розвинуті комплекс Гольжі, елементи ендоплазматичної сітки, мультивезикулярні тільця, первинні і вторинні лізосоми (рис. 2). На апікальній поверхні альвеолоцитів II типу розташовані мікрворсинки у вигляді дрібних цитоплазматичних виростів. Структура органел

не порушена, ядра з інвагінаціями, проте цитоплазма містить чисельні вакуолі, осміофільні пластинчасті тільця мають різну щільність, що вказує на процес їх інтенсивного синтезу та виділення (рис. 3).

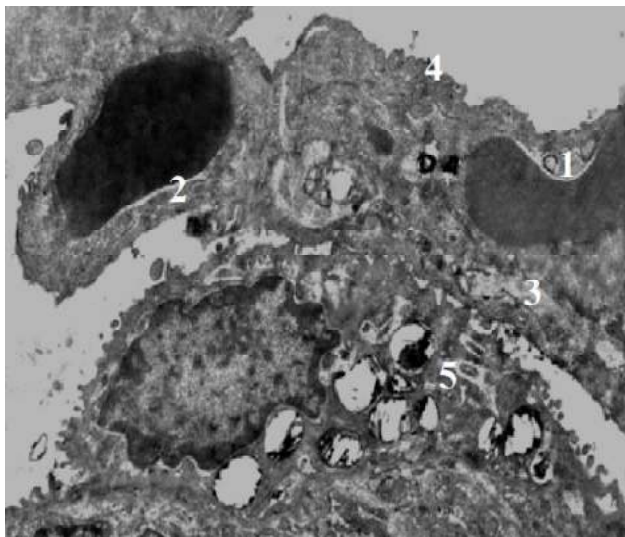
Через 21 добу після опікової травми шкіри у щурів, яким протягом перших 7 дб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом в кровоносних судинах мікроциркуляторного русла ультраструктурні зміни є менш вираженими ніж у щурів, яким після опікової травми вводили 0,9% розчин NaCl в аналогічний термін дослідження. Набряк та вакуолі в цитоплазмі, складки та випинання відростків цитоплазми ендотеліальних клітин у просвіт гемокapілярів також виявляється значно рідше ніж у щурів, яким після опікової травми вводили 0,9% розчин NaCl на той же термін спостереження. В базальній пластинці, яка розмежує ендотеліальні і епітеліальні клітини аерогематичного бар'єру, розпушення базальних мембран є незначним. Деструкція базальних мембран не виявляється. Ділянки набряку альвеолоцитів I типу, а також ділянки повної деструкції респіраторного епітелію з руйнуванням як люмінальної, так і базальної поверхні альвеолоцитів I типу, в аналогічний час виявляються значно рідше, ніж у щурів, яким після опікової травми вводили 0,9% розчин NaCl (рис. 4). Цитоплазма альвеолоцитів II типу містить численні вакуолі та зменшену кількість осміофільних пластинчатих тілець. Канальці ендоплазматичної сітки розширені, однак мітохондрії не мають ознак деструкції. Просвіти альвеол в окремих ділянках містять фрагменти зруйнованих альвеолоцитів та мієліноподібні тільця. Крім того, відзначається підвищена кількість активних альвеолярних макрофагоцитів, частина яких локалізована на поверхні респіраторного епітелію, частина - у просвіті альвеол (рис. 5.). Вогнищево спостерігається значне



**Рис. 5.** Ультраструктура альвеолярного макрофага через 21 добу після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 дб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - ядро; 2 - ядерця; 3 - цитоплазма; 4 - мітохондрії; 5 - лізосоми.  $\times 15000$ .



**Рис. 6.** Ультраструктура аерогематичного бар'єру через 30 днів після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - просвіт гемокапіляра; 2 - цитоплазма ендотеліоцита; 3 - базальна мембрана; 4 - цитоплазма альвеолярного епітеліоцита I типу; 5 - ядро альвеолоцита I типу, 6 - ядро альвеолоцита I типу. x15000.



**Рис. 7.** Ультраструктура аерогематичного бар'єру через 30 днів після опіку шкіри у щурів, котрим протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом: 1 - просвіт гемокапіляра; 2 - цитоплазма ендотеліоцита; 3 - базальна мембрана; 4 - цитоплазма альвеолярного епітеліоцита I типу; 5 - альвеолоцити II типу. x15000.

розширення інтерстиційного простору за рахунок гіперплазії і гіпертрофії фіброblastів та колагенових волокон, тоді як у щурів, яким після опікової травми шкіри вводили 0,9% розчин NaCl, в аналогічний час спостереження розширення інтерстиційного простору відбувалось за рахунок накопичення набрякової рідини та інфільтрації лейкоцитами. В структурних елементах міжальвеолярних септ, поряд із змінами в судинах кровоносного мікроциркуляторного русла, спостерігають-

ся дистрофічні зміни в альвеолоцитах. Пошкодження альвеолоцитів I типу полягає в руйнуванні та лізисі цитоплазматичних відростків. Епітеліальна вистілка вогнищево потовщена, а цитоплазма альвеолоцитів I типу - вакуолізована. Кількість піноцитозних пухирців в цитоплазматичних відростках ендотелію і респіраторного епітелію є значно меншою, ніж аналогічні дані, властиві для попередніх термінів дослідження. У цитоплазмі альвеолоцитів II типу часто виявляються великі вакуолі, ядра яких мають нерівні контури, проте хроматин добре структурований. Мітохондрії набряклі, однак деструкція крист не виражена, на відміну від таких у щурів, яким після опікової травми вводили 0,9% розчин NaCl на той же термін дослідження. Канальці ендоплазматичної сітки нерівномірно розширені. Кількість осміофільних пластинчатих тілець зменшена. На апікальній поверхні альвеолоцитів II типу розташовані вакуолі, які містять ушкоджені фрагменти органел та залишки мембран. Частина просвітів альвеол виповнена мієліноподібними тільцями. Достатньо часто виявляються активовані альвеолярні макрофагоцити. Інтерстиційний простір розширений, переважно за рахунок більшої кількості волокнистих елементів. В цілому ряді випадків зустрічаються активні фіброblastи. Як і в попередньому терміні, поряд із зонами ушкодження аерогематичного бар'єру, відмічаються ділянки з витончених ендотеліоцитів та альвеолоцитів I типу з численними везикулами. Характерним слід вважати і практично повну відсутність на вільній поверхні альвеолоцитів II типу мікрворсинок. На відміну від попереднього терміну дослідження, спостерігається виражене розширення інтерстиційного простору за рахунок збільшення кількості колагенових волокон та активних фіброblastів.

Через 30 днів після опікової травми шкіри у щурів, яким протягом перших 7 днів вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом у просвітах більшої частини легневих гемокапілярів еритроцитарні агрегати не виявляються. Натомість в просвіті окремих гемокапілярів реєструються лімфоцити. Цитоплазматичні відростки більшої частини ендотеліальних клітин однакової товщини, без ознак пошкодження, базальна мембрана чітко виражена. На відміну від попередніх термінів дослідження, в аерогематичних бар'єрах базальні пластинки безперервні (рис. 6, 7). Достатньо часто в інтерстиційному просторі відмічається надмірне збільшення кількості колагенових волокон, а також гіпертрофія та гіперплазія фіброblastів. Поряд із цим виявляються ділянки аерогематичного бар'єру, в яких інтерстиційний простір не розширений. На відміну від попередніх термінів, через 30 днів після опікової травми шкіри значно рідше зустрічаються ділянки аерогематичного бар'єру з ознаками пошкодження апікальної поверхні цитоплазматичних відростків респіраторного епітелію.

Слід відзначити, що епітеліоцити I типу більшості ділянок аерогематичного бар'єру практично не містять цитоплазматичних везикул. Цитоплазма альвеолоцитів

II типу не має ознак дистрофії, проте кількість осміофільних пластинчатих тілець є меншою, ніж у щурів без опіку шкіри, яким вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом на той же термін спостереження. На апікальній поверхні альвеолоцитів II типу виявлялись мікрворсинки, каналці ендоплазматичної сітки - розширені. Не спостерігалось альвеолоцитів II типу з вираженими дистрофічними змінами.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз ультраструктурних змін в легенях щурів через 14 діб після опікової травми шкіри, яким протягом перших 7 діб вводили розчин лактопротеїну з сорбітолом показав, що зміни в кровоносних судинах мікроциркуляторного русла, порушення мікроциркуляції, а також плазморагії, діapedез еритроцитів та лейкоцитів через стінки судин, деструктивні змін в усіх складових компонентах міжальвеолярних септ та аерогематичного бар'єру менш виражені ніж у щурів, яким після опікової травми шкіри вводили 0,9% розчин NaCl на той же термін спостереження. Рівень деструктивних і дистрофічних змін в легеневої тканині, інтерстиційній та альве-

олярний набряк аерогематичного бар'єру, пошкодження респіраторного епітелію і ендотелію, порушення сурфактантної системи легень також були менш вираженими, ніж у щурів, яким після опікової травми вводили 0,9% розчин NaCl, на той же термін спостереження.

3. Через 21 добу після опікової травми шкіри в респіраторному епітелії та ендотелії спостерігаються ознаки репаративної регенерації клітин, наявність яких засвідчують проліферація альвеолоцитів II типу, підтверджуючи їх роль в регенерації респіраторного епітелію, гіпертрофія і гіперплазія фібробластів, а також гіпертрофія еластичних і колагенових волокон в міжальвеолярних септах.

4. Через 30 діб після опікової травми шкіри в окремих ділянках аерогематичного бар'єру виявляються ознаки регенерації респіраторного епітелію, які чергуються з непошкодженими ділянками, в базальній пластинці відмічається збільшення кількості колагенових волокон.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей ультраструктурного стану респіраторного відділу легень щурів у віддалений період після термічної травми в умовах використання сучасних засобів лікувального впливу і, передусім, комплексних колоїдно-гіперосмолярних інфузійних препаратів.

### Список літератури

- Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології /Л.П.Горальський, В.Т.Хомич, О.І.Кононський.- Ж., 2011.- 275с.
- Молчанов И.В. Растворы гидроксиэтилированного крахмала - современные и эффективные плазмозамещающие средства инфузионной терапии / И.В.Молчанов, О.А.Гольдина, Ю.В.-Горбачевский.- М., 2003.- 120с.
- Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии /В.К.Гусак, В.П.Шано, Ю.В.Заяц [и др.] //Укр. мед. часопис.- 2002.- Т.31, №5.- С.84-88.
- Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга /В.К.Гусак, Э.Я.Фисталь, И.И.Сперанский [и др.] //Клин. лаб. диагностика.- 2000.- №10.- С.36.
- Парамонов Б.А. Ожоги /Б.А.Парамонов, Я.О.Порембский, В.Г.Яблонский.- Санкт-Петербург, 2000.- 488 с.
- Сікора В.З. Морфологічні перетворення легеневої тканини під впливом екологічних чинників /В.З.Сікора, А.Д.Волкогон //Вісник СУМДУ. Серія Медицина.- 2007.- №2.- С.12-21.
- Фисталь Э.Я. Осложнения ожоговых ран /Э.Я.Фисталь //Комбустиология.- 2003.- №14.- С.31-36.
- Burn-induced organ dysfunction: vagus nerve stimulation attenuates organ and serum cytokine levels /Niederbichler A.D., Papst S., Claassen L. [et al.] // Burns.- 2009.- Vol.35.- P.783-789.
- Cohen J. The detection and interpretation of endotoxemia /J.Cohen //Intens. Care Med.- 2000.- Vol.26 (s. 1).- P.51-56.

**Чайковський Ю.Б., Король А.П., Макарова О.И.**

### ЭЛЕКТРОН-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГКИХ КРЫС ЧЕРЕЗ 14 21 И 30 СУТОК ПОСЛЕ ОЖОГА КОЖИ НА ФОНЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ РАСТВОРОМ ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ

**Резюме.** В ходе научных исследований определены особенности ультраструктуры аэрогематического барьера в легких крыс, которым в течение первых 7 дней вводили раствор лактопротеина с сорбитолом, через 14, 21 и 30 суток после ожога кожи. Выявлено, что через 14 суток у крыс после термической травмы изменения в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла, нарушения микроциркуляции, а также плазморагии, диapedез эритроцитов и лейкоцитов, деструктивные изменения со стороны всех компонентов межальвеолярных септ и аэрогематического барьера менее выражены, чем у крыс, которым после ожоговой травмы кожи вводили 0,9% раствор NaCl в тот же срок наблюдения. Уровень деструктивных и дистрофических изменений в легочной ткани, интерстициальный и альвеолярный отек аэрогематического барьера, повреждения респираторного эпителия и эндотелия, нарушения сурфактантной системы легких также менее выражены. Через 21 сутки после ожоговой травмы кожи в респираторном эпителии и эндотелии наблюдаются признаки репаративной регенерации клеток, о наличии которых свидетельствует пролиферация альвеолоцитов II типа, что подтверждает их роль в регенерации респираторного эпителия, гипертрофия и гиперплазия фибробластов, а также гипертрофия эластичных и колагеновых волокон в межальвеолярных септах. Через 30 суток после ожоговой травмы кожи в отдельных участках аэрогематического барьера регистрируются признаки регенерации респираторного эпителия, чередующиеся с неповрежденными участками, в базальной пластинке отмечается увеличение количества колагеновых волокон.

**Ключевые слова:** легкие крыс, ожог кожи, отдаленный период, аэро-гематического барьера, ультраструктура, лактопротеин с сорбитолом.

**Chaikovsky Yu.B., Korol A.P., Makarova O.I.**

### ELECTRON MICROSCOPIC PICTURE OF THE CHANGES IN THE LUNGS OF RATS IN 14, 21 AND 30 DAYS AFTER SKIN BURN, ON THE BACKGROUND OF INFUSION THERAPY BY SOLUTION OF LAKTOPROTEIN WITH SORBITOL

**Summary.** During the research the features of the ultrastructure of arohematic barrier in the lungs of rats, that were injected by solution of lactoprotein with sorbitol during the first 7 days after injury have been found. It has been revealed that in 14 days after thermal injury changes in the blood vessels of the microcirculating channel, disturbance of microcirculation and plasmorrhagia, diapedesis of erythrocytes and leukocytes through the vascular walls, destructive changes of all components of alveolar septum and arohematic barrier are less expressed than in rats, that after a burn injury were injected with 0.9% NaCl solution, in the same period of observation. The level of destructive and degenerative changes in the lung tissue, interstitial and alveolar edema of arohematic barrier, damage of the respiratory epithelium and endothelium, violations of the surfactant system of lungs are also less evident. In 21 days after burn injury of the skin in the respiratory epithelium and the endothelium there were found signs of reparative regeneration of cells, the existence of which is indicated by the proliferation of alveolitis type II, which confirms their role in the regeneration of respiratory epithelium, hypertrophy and hyperplasia of fibroblasts, as well as hypertrophy of the elastic and collagen fibers in interalveolar septa. In 30 days after the burn injury of the skin in some areas of arohematic barrier the signs of regeneration of respiratory epithelium, alternating with undamaged areas was found. In the basal plate excessive proliferation of collagen fibers was observed.

**Key words:** lungs of rats, skin burns, remote period, arohematic barrier, ultrastructure, lactoprotein with sorbitol.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Чайковський Юрій Богданович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; +38 044 459-49-88

Король Анатолій Петрович - к. мед. н., доцент кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; anatolij-korol@mail.ru

Макарова Ольга Ігорівна - аспірант кафедри гістології цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-35-50; olga\_sergeta@mail.ru

---

© Топол І.О., Камишний О.М.

УДК: 577.152.34: [579:611.34]: 159.944.4

Топол І.О., Камишний О.М.

Запорізький державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

## ЕКСПРЕСІЯ ІМУННОЇ СУБОДИНИЦІ ПРОТЕАСОМИ LMP2 ЛІМФОЦИТАМИ КИШКОВО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ І МОДУЛЯЦІЇ СКЛАДУ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ

---

**Резюме.** Досліджено вплив хронічного соціального стресу і модуляції складу кишкової мікрофлори на розподіл LMP2-клітин в лімфоїдних структурах клубової кишки щурів. Встановлено, що розвиток соціального стресу призводить до збільшення кількості LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів, а зміна концентрації LMP2 в імунних клітинах залежить від виду стресу. Введення антибіотику переважно збільшує, а пробіотику майже не впливає на загальну щільність популяції LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів при різноспрямованій зміні в них концентрації імунної субодиниці протеасоми.

**Ключові слова:** стрес, LMP2-клітини, пробіотики, антибіотики.

---

### Вступ

Ситуація в українському суспільстві характеризується високим рівнем напруги, нестабільністю навколишнього оточення, при яких соціально-стресові умови набувають затяжного характеру, що не може не позначитися на стані імунної системи. Хронічний соціальний стрес (ХСС) здатен викликати значні порушення у функціонуванні вродженого та адаптивного імунітету та є одним з факторів ризику розвитку в подальшому аутоімунних та запальних захворювань (АІЗ) [Powell et al., 2013].

Разом з тим, основними регуляторами процесингу власних і мікробних антигенів є протеасоми, конститутивні каталітичні субодиниці Х (β5), Y (β1) і Z (β2), які у клітинах імунної системи можуть заміщуватися на імунні субодиниці (імунопротеасоми, ІМП) LMP7 (β5i), LMP2 (β1i) і MECL-1 (β2i). ІМП є більш ефективними генераторами імунодомінантних епітопів [Angeles et al., 2012;

Цимоха, 2010]. Заміна конститутивних субодиниць імунними потрібна не тільки для оптимізації презентації антигенів, але також для генерації LMP2/LMP7/MECL-1-залежних епітопів в місцях запалення, які не виробляються в "спокійних" тканинах [Basler et al., 2013]. Ця різниця в генерації антигенних детермінант може служити для того, щоб краще стимулювати Т-клітини в місцях тривалої імунної відповіді і уникнути аутоімунності в нейтральних тканинах [Groettrup et al., 2001]. Окрім добре відомих імунних функцій ІМП у регулюванні презентації антигенів молекулами МНС I класу, вони також беруть участь у продукції цитокінів, впливають на проліферацію і виживання Т-клітин, а їх дисрегуляція пов'язана з різними клінічними розладами, що включають онкологічні, аутоімунні, нейро-дегенеративні захворювання, хвороби серця, старіння та інфекції [Krliger, Kloetzel, 2012; Lee, Kim, 2011]. Більш того, протеасо-

ми, як виявилось, процесують антигени в антигенні олігопептиди для їх подання в комплексі з молекулами МНС II Т-хелперами [Tewari et al., 2005]. В АПК, таких як макрофаги і дендритні клітини, імунні протеасоми беруть участь в активації "наївних" Т-лімфоцитів в цитотоксичні Т-лімфоцити. Однак, про особливості експресії ІМП в самих лімфоцитах відомо вкрай мало.

Тому, метою дослідження було вивчення рівня розподілу LMP2-лімфоцитів у кишково-асоційованій лімфоїдній тканині щурів лінії Wistar в умовах ХСС і при модуляції складу кишкової мікрофлори.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 70 самках щурів лінії Wistar. Тварини отримані з розплідника Об'єднання ветеринарної медицини ПП "Біомодельсервіс" (Київ). Експериментальну частину роботи виконували відповідно до національних "Загальних етичних принципів досліджень на тваринах" (Україна, 2001) і положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Досліджувані тварини були розділені на сім експериментальних груп: контрольні щурі, яким перорально внутрішньо-шлунково (в/ш) впродовж 3-х тижнів вводили по 0,5 мл фізіологічного розчину (група 1); щурі, яким моделювали ХСС 1 шляхом трьохтижневої соціальної ізоляції і тривалого психоемоційного впливу (ПЕВ), що припускав перманентне проживання самок в "агресивному середовищі", а саме через перфоровану перегородку в клітці з агресивним самцем, який щодня вступав в конфронтації з підсадженим до нього іншим самцем (група 2); щурі, яким моделювали ХСС2 шляхом утримання тварин у перенаселених клітках (20 щурів на клітку) впродовж 3 тижнів із щоденною зміною угруповання, при якому піддослідну самку кожний день поміщали до нової збалансованої та перенаселеної колонії (група 3); щурі з ХСС1 та ХСС2, яким здійснювали модуляцію складу кишкової мікрофлори шляхом в/ш введення аміноглікозидного антибіотику *канаміцину* (*Can*) впродовж 7 днів щоденно, починаючи із 3-го тижня моделювання ХСС у дозі 15 мг/кг (групи 4 та 5, відповідно); щурі з ХСС1 та ХСС2, яким здійснювали модуляцію складу кишкової мікрофлори шляхом в/ш щоденних введення *Лактобактерію* (*Lb*, суміш живих ліофільно висушених лактобактерій *L. plantarum* штаму 8P-A3 і *L. fermentum* штаму 90T-C4) впродовж 3-х тижнів у дозі 4·10<sup>8</sup> КУО (групи 6 та 7, відповідно). Рівень емоційно-поведінкової активності встановлювали у тесті "відкрите поле" згідно з вираженням дослідницької активності, у тесті Порсолта ("вимушеного плавання", ВП) визначали рівень депресивності тварин. Щурів виводили з експерименту методом декапітації під наркозом.

Структуру популяції LMP2<sup>+</sup>-клітин вивчали на підставі аналізу серійних гістологічних зрізів й даних їх морфометричних і денситометричних характеристик. Для про-

ведення даного дослідження на ротаційному мікроскопі MICROM HR-360 (Microm, Німеччина) робили 5-мікронні серійні зрізи клубової кишки, які потім депарафінували в ксилолі, проводили регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), відмивали у 0,1 М фосфатному буфері (рН =7,4) і фарбували з первинними кролячими моноклональними антитілами (МКАТ) до LMP2 щура (SantaCruzBiotechnology, США) протягом 18 годин у вологій камері при Т = 4°C. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері, зрізи інкубували 60 хвилин (Т = 37°C) з вторинними антитілами до повної молекули IgG кролика (SantaCruzBiotechnology, США), кон'югованими з FITC. Після інкубації зрізи промивали 0,1М фосфатним буфером і укладали в суміш гліцерину і фосфатного буфера (9:1) для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи вивчали з допомогою комп'ютерної програми ImageJ (NIH, США). Зображення, що отримуються на мікроскопі PrimoStar (ZEISS, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм (FITC) за допомогою високочутливої камери AxioCam 5c (ZEISS, Німеччина) і пакета програм для отримання, архівування та підготовки зображень до публікації AxioVision 4.7.2 (ZEISS, Німеччина) негайно вводилося в комп'ютер. При цьому в автоматичному режимі визначалися області зі статистично значущою флуоресценцією, характерною для клітин, які експресують LMP2. Обчислювалися морфометричні і денситометричні характеристики імунопозитивних клітин. При фарбуванні МКАТ досліджували LMP2<sup>+</sup>-клітини, розташовані у так званих заповнених лімфоцитами ворсинках (Lymphocyte-filled villi, LFV, ЗЛВ), які є окремим компартментом КАЛТ щурів та уявляють собою скупчення лімфоїдних клітин у власній пластинці слизової оболонки ворсинок, у субепітеліальній зоні згрупованих лімфоїдних вузликів (CE3, PP Suber) та лімфоїдних фолікул (ЛФ). Всі одержані експериментальні дані обробляли на персональному комп'ютері пакетом прикладних і статистичних програм EXCEL з пакету MS Office 2013 (Microsoft Corp., США), STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001).

### Результати. Обговорення

Розвиток ХСС супроводжувався односпрямованою тенденцією щодо збільшення загальної кількості LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів у лімфоїдних структурах клубової кишки щурів, найбільш вираженою в ЗЛВ. Так, сумарна щільність LMP2<sup>+</sup>-клітин в ЗЛВ зросла в 3,2 рази (р<0,05) при ХСС1 і в 2,5 рази (р<0,05) при ХСС2; в ЛФ - в 3,3 рази (р <0,05) при ХСС1 і на 60% (р<0,05) при ХСС2; в CE3 - в 2,6 рази (р <0,05) при ХСС1 і на 46% (р <0,05) у разі ХСС2 (рис. 1 А, D). Дане збільшення загального числа LMP2<sup>+</sup>-клітин відбувалося за рахунок збільшення лімфоцитів всіх класів, при цьому найбільш інтенсивно зростала щільність популяції лімфобластів. Концентрація LMP2 не змінювалася при ХСС1 і достовірно знижувалася при ХСС2 у LMP2<sup>+</sup>-лімфобластів (CE3 - на 22%, р <0,05), і LMP2<sup>+</sup>-малих лімфоцитів (в ЛФ - на

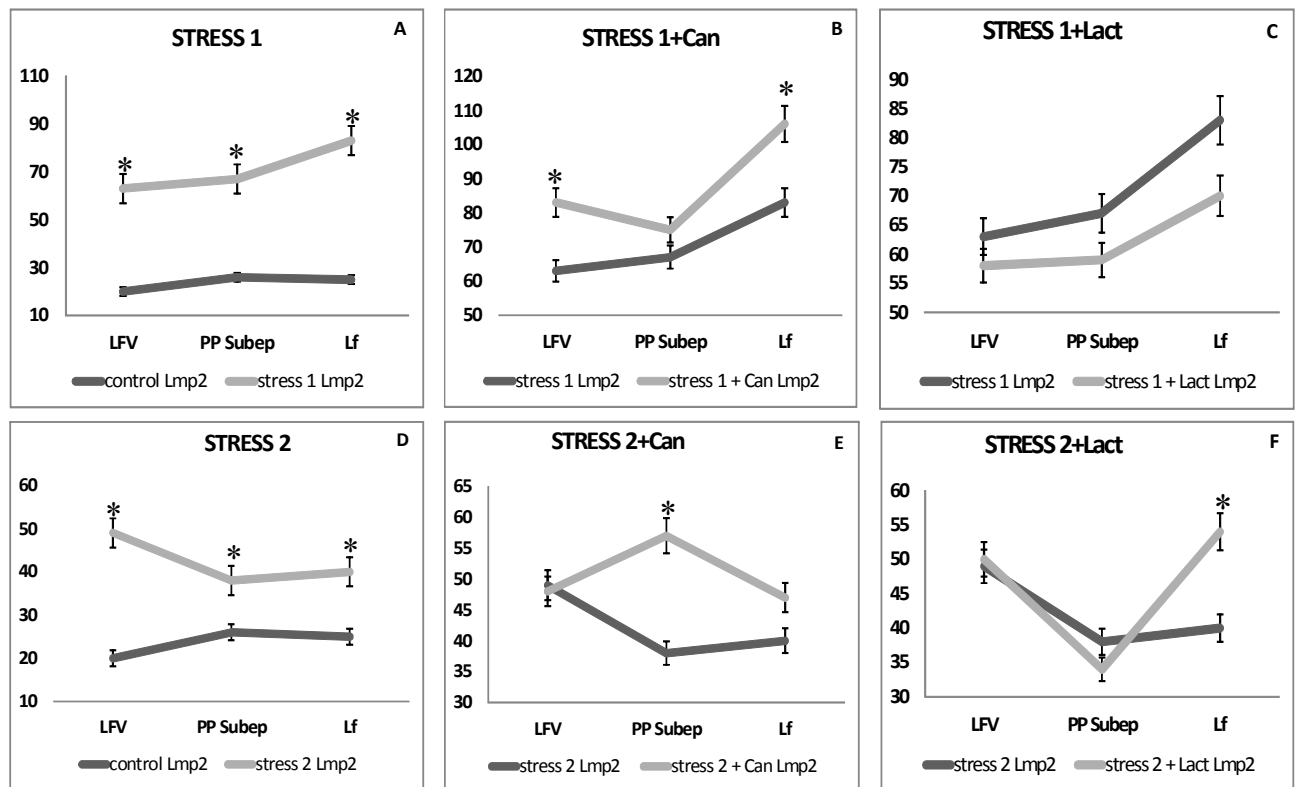


Рис. 1. Сумарна щільність LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів (на 1 мм<sup>2</sup>) у ЗЛВ (LFV), ЛФ (Lf) та СЕЗ (PP Subep),\* - p < 0,05.

10%, p < 0,05 і в СЕЗ - на 9%, p < 0,05 при ХСС2) (рис. 2 А-С).

Введення *Can* супроводжувалось збільшенням сумарної щільності LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів, достовірно вираженим в ЗЛВ і ЛФ при ХСС1 (на 24%, p < 0,05 і на 27%, p < 0,05, відповідно) і в СЕЗ при ХСС2 (на 50%, p < 0,05) (рис. 1 В,Е). Даний приріст чисельності LMP2<sup>+</sup> - клітин відбувався за рахунок збільшення кількості лімфобластів (в СЕЗ - в 2,5 рази, p < 0,05 при ХСС2), середніх лімфоцитів (в СЕЗ - на 75%, p < 0,05 при ХСС2), малих лімфоцитів (в ЗЛВ - на 38%, p < 0,05, в ЛФ - на 75%, p < 0,05 і в СЕЗ - на 36%, p < 0,05 при ХСС1). При цьому введення *Can* різноспрямовано впливали на концентрацію LMP2: знижували при ХСС1 у LMP2<sup>+</sup>-середніх і малих лімфоцитів і підвищували в цих же клітинах при ХСС2 (рис. 2 А-С).

Введення *Lb* призводило до збільшення сумарної щільності LMP2<sup>+</sup> - лімфоцитів тільки в ЛФ при ХСС2 (на 35%, p < 0,05) рис. 1 С, F). Аналіз розподілу окремих класів LMP2<sup>+</sup> - клітин показав збільшення кількості LMP2<sup>+</sup> - лімфобластів при ХСС2 (в ЛФ - в 3,1 раз, p < 0,05) і зниження їх числа при ХСС1 в ЛФ і в ЗЛВ (на 38%, p < 0,05 і на 39%, p < 0,05, відповідно), зменшення кількості середніх лімфоцитів в ЛФ (на 26%, p < 0,05).

Введення *Lb* супроводжувалися збільшенням концентрації LMP2 у LMP2<sup>+</sup> - лімфобластів при ХСС2 (на 23%, p < 0,05) і зниженням при ХСС1 (на 16%, p < 0,05), а також підвищували експресію імунної субодиниці протеасоми у LMP2<sup>+</sup>-середніх і малих лімфоцитах тільки

при ХСС2 (рис. 2 А-С).

Виявлені нами зміни експресії LMP2 в умовах ХСС можуть суттєво впливати на ризик розвитку імунопатології. Так, у багатьох експериментальних дослідженнях виявлено зв'язок між підвищеною експресією LMP2 і розвитком запальних і аутоімунних захворювань, зокрема, ЦД 1 типу, ревматоїдного артриту, неспецифічного виразкового коліту [Basler et al., 2010], хвороби Крона [Visekruna et al., 2009], запальних захворювань кишківнику (IBD) [Fitzpatrick et al., 2007], а використання інгібіторів ІМП покращує їх перебіг. Зокрема, реакція цитотоксичних лімфоцитів (CTL) на M45, імунодомінантний епітоп у цитомегаловірус-інфікованих мишей помітно знижена у нокаутних по LMP2/β5i-тварин [Hutchinson et al., 2011]. Також, відповіді CTL на 2 домінантних епітопу вірусу грипу NP366-374 і PA224-233 у мишей лінії B6, сильно скорочені у LMP2/β1i - дефіцитних мишей. Однак, є і протилежні дані, що свідчать про відсутність суттєвих змін загальних відповідей CTL на вірусні епітопи у експериментальних тварин, позбавлених ІМП. Так, LMP2/β1i- або LMP7/β5i- дефіцитні миші, інфіковані вірусом лімфоцитарного хориомеїнігиту не показали помітних відмінностей у вірусному навантаженні і кількості відповідей CTL порівняно з мишами дикого типу [Nussbaum et al., 2005], однак, виживаність Т-лімфоцитів у них значно змінювалася [Moebius et al., 2010]. Ці результати показують, що процесинг антигенів, мабуть, не є основною біологічною функцією ІМП і вони активно беруть участь і в інших видах

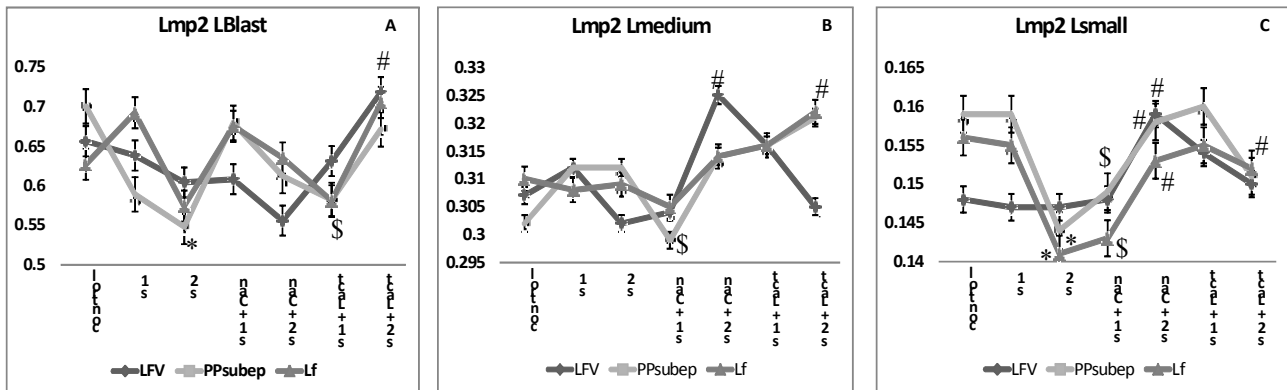


Рис. 2. Концентрація білку LMP2 (OIF). \* -  $p < 0,05$  по відношенню до контролю, \$ -  $p < 0,05$  до стресу 1, # -  $p < 0,05$  до стресу 2.

регуляції імунної відповіді. Так, ряд досліджень продемонстрував ключову роль ІМП в регуляції продукції цитокінів імунними клітинами. Зокрема, дендритні клітини (ДК) у LMP2/ $\beta$ 1i-дефіцитних мишей, інфікованих вірусом грипу, продукували нижчий рівень цитокінів IFN- $\alpha$ , (IL)-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$  в порівнянні з мишами дикого типу, що свідчить про важливу роль ІМП у вродженій імунній відповіді [Hensley et al., 2010]. Крім того, у LMP2<sup>-/-</sup>-мишей спостерігається цілий ряд інших імунних порушень, які зачіпають насамперед В-лімфоцити і ДК: зниження продукції противірусних АТ, зміна числа і виживання В-лімфоцитів селезінки, функцій Т-хелперів і секреції цитокінів [Hensley et al., 2010]. Причому ці дефекти, зумовлені ні зміною рівня деградації білків, а пов'язані в LMP2/ $\beta$ 1i-дефіцитних клітинах з порушенням NF- $\kappa$ B-сигналізації. Було також показано, що селективне інгібування  $\beta$ 5i субодиниці ІМП за допомогою специфічного інгібітору PR-957 блокує виробництво IL-23 в моноцитах і TNF- $\alpha$  і IL-6 в Т-клітинах [Muchamuel et al., 2009]. Аналогічна тенденція спостерігалася і в тваринних моделях аутоімунних захворювань, таких як експериментальний коліт і ревматоїдний артрит, у яких інгібування  $\beta$ 5i за допомогою PR-957 [Basler et al., 2013] або шляхом генетичного нокауту у LMP7/?5i- мишей [Schmidt et al., 2010] призводило до зниження продукції про-запальних цитокінів та редукції запалення і проявів захворювання. Введення більш високої дози PR-957 також блокує  $\beta$ 1i і  $\beta$ 2i субодиниці ІМП, викликаючи ще більш виражене зниження виробництва TNF- $\alpha$  і IL-6, вказуючи, що ці дві субодиниці також беруть участь в регуляції продукції цитокінів.

Однак, основні механізми, за допомогою яких ІМП активує специфічні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, такі як NF- $\kappa$ B, ефективніше, ніж стандартна протеасома, залишаються неясними. Висловлено припущення, що переважання експресії ІМП щодо стандартної протеасоми в імунних клітинах може сприяти переважно активації сигналізації NF- $\kappa$ B в місці запалення, можливо, за рахунок більш ефективного розщеплення I $\beta$ B - необхідної умови для активації NF- $\kappa$ B. Причому дефіцит ІМП модифікує як класичні, так і альтернативні шляхи активації NF- $\kappa$ B [Maldonado et al., 2013].

Крім того, дослідження показали участь ІМП в диференціюванні, виживанні і проліферації Т-клітин. Введення PR-957 перешкоджає індукції за допомогою IL-6 і TGF- $\beta$  CD4<sup>+</sup> Т-клітинному диференціюванню у напрямку Th17-клітин, припускаючи, що ІМП беруть участь в процесингу необхідних для цього диференціювання факторів. Ці висновки були підтверджені *in vivo*, коли інгібування або дефіцит ІМП призводив до зниження експансії Th1 і Th17-клітин, тоді як сприяв розвитку Treg при експериментальному коліті, індукованому DSS [Kalim et al., 2012]. У таких LMP7<sup>-/-</sup> або LMP2<sup>-/-</sup>дефіцитних мишей, яким індукували DSS-коліт виявлялася підвищена стійкість до розвитку запалення, деструкції тканин, спостерігалася низька кількість інфільтруючих кишкову тканину Th17 клітин, і, відповідно, низька активність про-запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ . Інгібування ІМП знижує виробництво IL-17 і рівень м-РНК транскрипційного фактору ROR $\gamma$ t, регулюючого диференціювання Th17. Suzuki E. et al. [2011] виявили, що експресія FoxP3 і TGF- $\alpha$  збільшилася в Treg клітинах, підданих впливу PR-957, а на виробництво IL-4 Th2 клітинами така блокада ІМП не впливала [Suzuki et al., 2011]. Цікаво, що підвищена експресія FoxP3 була відзначена не тільки в Treg, але також і в Th0 і Th1 клітинах, підданих впливу PR-957. Інгібування ІМП призводить також до зниження фосфорилування STAT3 в Th1 і Th17 клітинах, відповідно [Suzuki et al., 2011]. Крім того, дефіцит  $\beta$ 2i призводить до підвищення співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клітин, імовірно, через власні регуляторні механізми, не пов'язані з процесингом антигенів. Було також показано зміна проліферації Т-клітин з дефіцитом імунних субодиниць MECL-1 і LMP7 [Caudill et al., 2006]. Тим часом, LMP2 нокаут не впливав на проліферацію В- і CD4<sup>+</sup> Т-клітин після активації їх такими митогенами як ЛПС або ConA, однак, змінював їх виживання [Hensley et al., 2010].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток стресу підвищує кількість LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів в лімфоїдних структурах клубової кишки щурів, не впливає на концентрацію LMP2 при ХСС1 і знижує

при ХСС2 у LMP2<sup>+</sup>-лімфобластів і малих лімфоцитів.

2. Введення *Cap* переважно збільшує, а *Lb* майже не впливає на загальну щільність LMP2<sup>+</sup>-лімфоцитів, різноспрямовано змінює концентрацію імунної субоди-

ниці протеасоми.

Значний інтерес представляє подальше вивчення компонентів вродженої та адаптивної імунної системи КАЛТ при ХСС і модуляції складу кишкової мікрофлори.

### Список літератури

- Цимоха А. С. Протеасомы: участие в клеточных процессах / А. С. Цимоха // Цитология. - 2010. - № 4. - С. 277 - 300.
- A cytosolic pathway for MHC class II-restricted antigen processing that is proteasome and TAP dependent / M. K. Tewari, G. Sinnathamby, D. Rajagopal [et al.] // Nat. Immunol. - 2005. - Vol. 6. - P. 287 - 294.
- A dominant role for the immunoproteasome in CD8<sup>+</sup>T cell responses to murine cytomegalovirus / S. Hutchinson, S. Sims, G. O'Hara [et al.] // PLoS One. - 2011. - Vol. 6, № 2. - P. e14646.
- A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis / T. Muchamuel, M. Basler, M. Aujay [et al.] // Nat. Med. - 2009. - Vol. 15, № 7. - P. 781 - 787.
- Angeles A. Immune and non-immune functions of the immunoproteasome / A. Angeles, G. Fung, H. Luo // Frontiers in Bioscience. - 2012. - Vol. 17. - P. 1904 - 1916.
- Dextran sulfate sodium-induced colitis is associated with enhanced low molecular mass polypeptide 2 (LMP2) expression and is attenuated in LMP2 knockout mice / L. Fitzpatrick, V. Khare, J. Small [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2006. - Vol. 51 - P. 1269 - 1276.
- Enhanced intestinal expression of the proteasome subunit low molecular mass polypeptide 2 in patients with inflammatory bowel disease / L. Fitzpatrick, J. Small, L. Poritz [et al.] // Dis. Colon. Rectum. - 2007. - Vol. 50. - P. 337 - 348.
- Expression of catalytic proteasome subunits Lee W. The immunoproteasome: an emerging therapeutic target / W. Lee, K. Kim // Curr. Top. Med. Chem. - 2011. - Vol. 11, № 23. - P. 2923 - 2930.
- Maldonado M. Immunoproteasome Deficiency Modifies the Alternative Pathway of NFκB Signaling / M. Maldonado, R. Kapphahn, M. Terluk // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, № 2. - P. 561 - 587.
- Powell N. Psychosocial stress and inflammation in cancer / N. Powell, A. Tarr, J. Sheridan // Brain, Behavior and Immunity. - 2013. - Vol. 30. - P. 41 - 47.
- Structural plasticity of the proteasome and its function in antigen processing / M. Groettrup, M. Broek, K. Schwarz [et al.] // Crit. Rev. Immunol. - 2001. - Vol. 21 - P. 339 - 358.
- T - cells lacking immunoproteasome subunits MECL-1 and LMP7 hyperproliferate in response to polyclonal mitogens / C. Caudill, K. Jayarapu, L. Elenich [et al.] // J. Immunol. - 2006. - Vol. 176, № 7. - P. 4075 - 4082.
- Targeting the proteasome: partial inhibition of the proteasome by bortezomib or deletion of the immunosubunit LMP7 attenuates experimental colitis / N. Schmidt, E. Gonzalez, A. Visekruna [et al.] // Gut. - 2010. - Vol. 59, № 7. - P. 896 - 906.
- The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions / M. Basler, M. Dajee, C. Moll [et al.] // Curr. Opin. Immunol. - 2013 - Feb. 25, № 1. - P. 74 - 80.
- Unexpected Role for the Immunoproteasome Subunit LMP2 in Antiviral Humoral and Innate Immune Responses / S. Hensley, D. Zanker, B. Dolan [et al.] // J. Immunol. - 2010. - Vol. 15. - P. 4115 - 4122.
- in the gut of patients with Crohn's disease / A. Visekruna, N. Slavova, S. Dullat [et al.] // Int. J. Colorect. Dis. - 2009. - Vol. 10. - P. 1133 - 1139.
- Groettrup M. Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome / M. Groettrup, C. Kirk // J. Immunol. - 2010. - Vol. 185. - P. 634 - 641.
- Immunoproteasome activity controls the balance of inflammatory and regulatory gene expression in T helper cells / E. Suzuki, T. Muchamuel, S. Arastu-Kapur [et al.] // The J. of Immunology. - 2011. - Vol. 186. - P. 152 - 161.
- Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation / K. Kalim, M. Basler, C. Kirk [et al.] // The J. of Immunology. - 2012. - Vol. 189. - P. 4182 - 4193.
- Immunoproteasome-deficient mice mount largely normal CD8<sup>+</sup> T cell responses to lymphocytic choriomeningitis virus infection and DNA vaccination / A. Nussbaum, M. Rodriguez-Carreno, N. Benning [et al.] // J. Immunol. - 2005. - Vol. 175, № 2. - P. 1153 - 1160.
- Immunoproteasomes are essential for survival and expansion of T cells in virus-infected mice / J. Moebius, M. Broek, M. Groettrup [et al.] // Eur. J. Immunol. - 2010. - Vol. 40. - P. 3439 - 3449.
- Kröger E. Immunoproteasomes at the interface of innate and adaptive immune responses: two faces of one enzyme / E. Kröger, P. Kloetzel // Curr. Opin. Immunol. - 2012. - Feb. 24, № 1. - P. 77 - 83.

**Топол І.А., Камышный А.М.**

### ЭКСПРЕССИЯ ИММУННОЙ СУБЪЕДИНИЦЫ ПРОТЕАСОМЫ LMP2 ЛИМФОЦИТАМИ КИШЕЧНО-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И МОДУЛЯЦИИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

**Резюме.** Исследовано влияние хронического социального стресса и модуляции состава кишечной микрофлоры на распределение LMP2 - клеток в лимфоидных структурах подвздошной кишки крыс. Установлено, что развитие социального стресса приводит к увеличению количества LMP2<sup>+</sup>-лимфоцитов, а изменение концентрации LMP2 в иммунных клетках зависит от вида стресса. Введение антибиотика преимущественно увеличивает, а пробиотика почти не влияет на общую плотность популяции LMP2<sup>+</sup>-лимфоцитов при разнонаправленном изменении в них концентрации иммунной субъединицы протеасомы.

**Ключевые слова:** стресс, LMP2-клетки, пробиотики, антибиотики.

**Топол І.А., Камышный А.М.**

### EXPRESSION OF IMMUNE PROTEASOME SUBUNITS LMP2 GUT-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOCYTES IN CONDITIONS OF CHRONIC SOCIAL STRESS AND MODULATION OF THE INTESTINAL MICROFLORA

**Summary.** It is investigated the influence of chronic social stress and modulation of the composition of intestinal microflora on the distribution of LMP2- cells in the lymphoid structures of the ileum of rats. It is established that the development of CHSS results leads



to an increase of quantity of LMP2<sup>+</sup>-lymphocytes, but change in concentration of LMP2 depends on the kind of stress in immunopositive cells. Introduction of kanamycin to the stressed rats mainly increases the general quantity of LMP2<sup>+</sup>-lymphocytes, but lactobacterine results doesn't influence on the total density of LMP2<sup>+</sup>- cells in multidirectional changes in these concentrations of the immune proteasome subunits.

**Key words:** stress, LMP2<sup>+</sup>-lymphocytes, probiotics, antibiotics.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2014 р.

Топол Інна Олександрівна - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 061 234-26-31, +38 068 446-16-74; innatopol@yandex.ua

Камишний Олександр Михайлович - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 061 234-26-31

© Болгова Т.В., Дубова М.Г., Розова Е.В., Маньковська І.М.

УДК:616.12-02:633.1+576.3:612.2732

**Болгова Т.В., Дубова М.Г., Розова Е.В., Маньковська І.М.**

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, відділ по вивченню гіпоксичних станів (вул. Богомольця, 4, Київ, 01024, Україна)

## МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО АПАРАТУ ЛЕГЕНЬ І МІОКАРДА ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ ІНТЕРВАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ

**Резюме.** У даній статті представлені дані морфометричного дослідження стану мітохондрій легень і міокарда щурів за різних режимів інтервальної гіпоксії. Показано, що тритижневе дихання газовою сумішшю із 12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 5 хвилин з 4-разовим чергуванням 15-хвилинного дихання повітрям має більш виражений адаптивний вплив на стан мітохондрій міокарда і легень, ніж трьохтижневий режим дихання із 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> з аналогічною періодичністю.

**Ключові слова:** мітохондрії, інтервальна гіпоксія, міокард, легені.

### Вступ

З моменту відкриття Альтманом біобластів і по сьогоднішній день вивчення організації та функції мітохондрій (Мх) залишається актуальним, оскільки вони відіграють ключову роль в енергетичному гомеостазі, метаболізмі, сигнальних процесах, клітинній загибелі тощо [Cowdry 1953; O'Rourke, 2010].

Кількість, структура і функціональні властивості Мх тісно пов'язані зі специфікою клітини, її метаболічними і сигнальними потребами [Giovanni et al., 2005; Osellame et al., 2012]. Такий зв'язок регулюється низкою факторів транскрипції, які, в свою чергу, є чутливими як до змін енергетичного статусу клітини та її метаболічних потреб, так і до фізіологічного статусу організму [Scarpulla 2008; Whelan, Zuckerbraun, 2013].

За останнє десятиліття було показано, що Мх просторово розміщуються у клітині у вигляді сітки (mt-network) чи поодинокі [Іванченко, Твердохліб, 2013; Giovanni et al., 2005]. Зміни в їх просторовій організації відбуваються як за різних фізіологічних умов, так і при більшості патологічних процесів [Chen, Chan, 2009]. Це обумовлює їх участь у коротко- чи довготривалій адаптивній відповіді (зокрема на гіпоксичний стимул) шляхом регуляції мітохондріальної функції, зміни їх локалізації та просторової організації у клітині, формуванні нових Мх шляхом індукції їх біогенезу [Scarpulla, 2008].

Відомо, що адаптація до гіпоксії на тканинному і клітинному рівнях, головним чином, залежить від молекулярно-генетичних і біохімічних процесів у Мх [Hoppeler et al., 2003]. Інтервальна гіпоксія (ІГ) - це один

із сучасних методів адаптації до гіпоксії, технологія якого була розроблена ще у кінці 70-років ХХ століття Р.Б.Стрелковим і А.Я.Чижовим. Він і сьогодні широко застосовується як нефармакологічний спосіб профілактики і корекції патологічних станів [Колчинская и др., 2003; Serebrovskaya 2002]. Наші попередні дослідження [Розова та ін., 2009; Гончар, Розова 2007] показали наявність вираженої органоспецифічної реакції на ІГ як різних тканин організму, так і їх Мх. У цих роботах було показано, що тип гіпоксії, ступінь зниження PO<sub>2</sub>, тривалість та режим гіпоксичного впливу, найбільш ймовірно, визначають характер реакції організму на ІГ - підвищення резистентності чи розвиток патологічних зрушень. Але, необхідні подальші дослідження для встановлення того, чи є тривалість, частота і характер гіпоксичних епізодів факторами, які зумовлюють адаптивний або пошкоджуючий ефект ІГ.

Метою даної роботи було вивчення особливостей ультраструктури та просторової організації Мх легень і міокарда при різних режимах ІГ.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 65 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар масою 200-230 г. Тварини були поділені на 6 груп (табл. 1): I група - контрольні інтактні тварини; тварини II групи дихали гіпоксичною газовою сумішшю з 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 30 хв. Саме такий вміст O<sub>2</sub> у вдихуваній суміші газів дає можливість визначити межі адаптивних можливостей організму як на системному, так і на клітинному рівнях [Розова та ін.,

2009]. Тварини III і IV груп дихали газовою сумішшю з 12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 5 хв, чергуючи його з 15-хвилинним диханням повітрям. Цей цикл повторювали 4 рази на добу протягом 3 тижнів, після чого тварини IV групи додатково дихали сумішшю з 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 30 хв. Тварини V та VI груп дихали гіпоксичною сумішшю з 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом трьох тижнів за аналогічною схемою, як і тварини 3 і 4 груп. Після проведення експерименту тварин декапітували і забирали зразки легень і міокарда для подальшого дослідження. Декапітацію тварин проводили під слабким ефірним наркозом. Роботу виконували у відповідності до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних цілей (Страсбург, 1986), та за принципами Гельсінської Декларації (2000).

Ультраструктуру Мх у тканині легень та міокарда досліджували електронно-мікроскопічним методом. Препарати для мікроскопії готували за загальноприйнятою методикою [Карупу, 1984]. (з ідентичних ділянок нижніх часток) та міокарда (апикальна частина) піддавали подвійній фіксації глютаральдегідом та оксидом осмію, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит). Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм контрастували уранілом ацетатом та цитратом свинцю. В дослідженнях використовували реактиви фірм "Fluka" (Швейцарія) та Sigma (США). Препарати досліджували за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125 (Україна).

Стан мітохондріального апарату аналізували морфологічно, оцінюючи загальну кількість Мх, кількість структурно-змінених Мх, середній діаметр Мх та суму поверхонь Мх в одиниці об'єму [Вейбель, 1970; Ташке, 1980].

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Ст'юдента, відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Морфометричний аналіз тканини легень (табл. 1) показав, що загальна кількість Мх у тварин II групи достовірно збільшується в 1,5 рази порівняно з контролем. Це може свідчити як про активацію динамічних процесів у мітохондріальному апараті, так і про ініціацію біогенезу Мх. Середній діаметр Мх збільшується на 30% порівняно з контролем. На електроннограмі легень тварин цієї групи спостерігається набухання Мх різного ступеня вираженості, при тому, що загальна цілісність більшості органел зберігається. Кількість структурно змінених Мх складає 18%, тобто перевищує такий показник у контролі у 3,7 рази. Спостерігалась часткова деструкція крист з набуханням міжкристних проміжків, дезорганізація внутрішньої і частково зовнішньої мембран Мх. Сума поверхонь Мх в одиниці об'єму ( $Si_{tot}$ ) збільшувалася у 1,4 рази порівняно із контролем, що пов'язано зі зростанням загальної кількості органел. Така динаміка зміни  $Si_{tot}$  може свідчити про збереження енергетичної потужності міто-

хондріального апарату в тканині легень, оскільки білки, які забезпечують функціонування дихального ланцюгу Мх, є мембранозв'язаними [Гончар, Розова, 2007].

У тварин III групи загальна кількість Мх була вищою майже у 2,5 рази, порівняно із контролем, що до певної міри може бути свідченням активації морфогенезу Мх, ініційованого дією ІГ. Кількість структурно змінених Мх становила лише 15%, а середній діаметр Мх був вищим, ніж у контрольних тварин, на 12%. Ці показники є порівняно меншими від таких у тварин другої групи. Помірний набряк Мх зі збільшенням діаметру органел на 20–25% від вихідної величини прийнято розглядати як показник підвищення енергетичного статусу клітини [Розова та ін., 2009]. Сума поверхонь Мх була вищою від контрольної величини у 1,4 рази.

Додатковий гіпоксичний стимул у тварин четвертої групи на фоні застосованої ІГ не призвів до розвитку деструктивних морфо- та стереометричних змін Мх легень (див. табл. 2). Так, загальна кількість Мх у тканині легень тварин цієї групи підвищувалася у 2,2 рази, але було дещо нижчою, ніж у тварин третьої групи; кількість структурно змінених Мх склала приблизно 16%. Тобто, гостра 30-хвилинна гіпоксія, застосована після курсу ІГ, призводить до зниження кількості Мх та підвищення вмісту структурно змінених органел. Але, якщо без застосування ІГ гостра гіпоксія викликає збільшення кількості структурно змінених органел у 3,7 рази, то на фоні застосування ІГ цей показник, у порівнянні з третьою групою, майже не змінюється. Середній діаметр Мх є вищим від контрольної на 10%, а сума поверхонь Мх вища у 1,3 рази. Таким чином, у тварин III і IV груп у тканинах легень конструктивні зміни Мх суттєво переважають над деструктивними.

У тварин V групи загальна кількість Мх збільшується майже в 2 рази, порівняно із контролем. Кількість структурно змінених Мх складає 27% (збільшення відносно контрольної величини - у 5,9 рази). Середній діаметр Мх зростає на 75%, а сума поверхонь Мх більша у 1,6 рази, порівняно з таким у тварин контрольної групи. Такі зміни, як правило, відіграють компенсаторну роль при значних деструктивних процесах у мітохондріальному апараті, тим самим, певною мірою, підтримуючи енергетичний метаболізм клітини.

У тварин VI групи загальна кількість Мх була вищою від контрольної показника більше, ніж у 2 рази, однак, кількість структурно змінених Мх склала 34%, а середній діаметр був вищим на 82%. Сума поверхонь Мх в одиниці об'єму збільшилася у 1,2 рази порівняно із контролем. Отже, у тварин VI групи деструктивні зміни мітохондріального апарату переважають над конструктивними. Це дає підстави вважати даний режим ІГ не ефективним для активації адаптаційних механізмів у мітохондріальному апараті легень у відповідь на несприятливі впливи на організм.

Як відомо з літературних джерел, в міокарді є 2 функціонально різні субпопуляції Мх, які локалізовані в

Таблиця 1. Схема експерименту.

Групи	Умови експерименту	Експозиція
I	Контроль	Інтактні тварини
II	7%O <sub>2</sub>	30 хв
III	12% O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія 15хв	4 цикли щоденно протягом 3 тижнів
IV	(12%O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія 15хв)+7%O <sub>2</sub>	4 цикли щоденно протягом 3 тижнів + гостра гіпоксична гіпоксія 30 хв
V	7% O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія15хв	4 цикли щоденно протягом 3 тижнів
VI	(7%O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія 15хв)+7%O <sub>2</sub>	4 цикли щоденно протягом 3 тижнів + гостра гіпоксична гіпоксія 30 хв

Таблиця 2. Морфометричні та стереометричні характеристики мітохондрій легень за різних режимів інтервальної гіпоксії (M±m, n=10, a=150).

Умови експерименту	Загальна кількість Мх, д./мкм <sup>2</sup>	Кількість структурно змінених Мх, %	Середній діаметр Мх, мкм	Сума поверхонь Мх в одиниці об'єму тканини Si <sub>tot</sub> , мкм <sup>2</sup>
I - контроль	9,6±0,2	4,6±0,5	0,39±0,01	5,7±0,5
II - 7%O <sub>2</sub> 30хв	15,1±0,6*	18,7±0,7**	0,51±0,02*	8,0±0,2*
III - 12% O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія 15хв	23,6±1,1**	15,0±0,9*	0,44±0,02*	8,2±0,4*
IV - (12%O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія15хв)+7%O <sub>2</sub>	21,0±0,8**	16,3±0,6*	0,43±0,02*	7,8±0,5*
V 7% O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія15хв	19,0±0,7*	27,3±1,2**	0,68±0,05**	9,1±0,4*
VI (7%O <sub>2</sub> 5хв+нормоксія15хв)+7%O <sub>2</sub>	20,1±0,0*	34,0±2,6**	0,71±0,05**	8,6±0,3*

**Примітки:** \* - відмінності достовірні відносно контрольних величин (p<0,05); \*\* відмінності достовірні відносно контрольних величин (p<0,01); a - кількість випадково вибраних для розрахунків ділянок.

різних регіонах клітини: субсарколемальні (Мх, які перебувають у безпосередньому контакті із сарколемою), та інтраміофібрилярні (розташовані між міофібрилами). Різниця між цими двома мітохондріальними субпопуляціями відмічається у білковому і ліпідному складі, біохімічних властивостях та функціях [Іванченко, Твердохліб, 2013].

Морфометричне дослідження міокарда показало (табл. 3), що загальна кількість субсарколемальних (СС) Мх у тварин II групи зростає у 2,6 рази, а інтраміофібрилярних Мх (ІМФ) - у 1,9 рази порівняно із контролем.

Кількість структурно змінених СС Мх у тварин II групи складає 27%, ІМФ - 21%, а середній діаметр зростає на 32% (СС Мх), і 23% (ІМФ Мх). На теперішній час вважають, що СС субпопуляція Мх є більш чутливою до екзо- та ендогенних чинників, що впливають на метаболізм у кардіоміоцитах [Іванченко, Твердохліб, 2013], в тому числі і при гіпоксії.

Така достовірні зміна морфометричних параметрів мітохондрій при гіпоксії може вказувати: по-перше, на активацію процесів морфогенезу саме СС субпопуляції Мх, по-друге, на перевагу в цій субпопуляції процесів деструкції і появи набряку, що обумовлене збільшенням проникності мембран Мх у даних умовах.

Крім зростання діаметра МХ, при гострій гіпоксії спостерігається підвищення суми поверхонь Мх: СС Мх - у 1,8 рази, а ІМФ Мх - у 1,3 рази порівняно із контролем. Має місце утворення інвагінацій і випинань сарколемального краю кардіоміоцитів із характерним утворенням ворсинкоподібних структур, майже в кожній із яких знаходиться мітохондрія. Таку локалізацію Мх можна пояс-

нити тим, що Мх рухаються до джерела кисню - капілярної крові, компенсуючи тим самим розвиток тканинної гіпоксії.

Загальна кількість СС і ІМФ Мх у тварин III групи підвищується вдвічі, порівняно з контролем, а кількість структурно змінених СС і ІМФ Мх складає 19 і 15%, відповідно. За три тижні дихання газовою сумішшю із 12% O<sub>2</sub> у N<sub>2</sub> за вище вказаною схемою середній діаметр зростає вдвічі у СС Мх і у 1,6 рази у ІМФ Мх, порівняно з таким у контрольних тварин, тоді як сума поверхонь СС Мх складає 18,1±1,9 та ІМФ Мх - 13,4±1,1 мкм<sup>2</sup>. Така динаміка змін говорить про те, що заданий режим ІГ у міокарді не супроводжується вираженими конструктивними змінами Мх обох субпопуляцій.

У тварин IV групи морфометричні показники Мх свідчать про більш виражені адаптаційні перебудови у порівнянні з тваринами інших груп. Так, загальна кількість Мх у міокарді є найвищою серед усіх груп тварин і складає 28,2±1,7 од./мкм<sup>2</sup> СС Мх та 19,5±1,3 од./мкм<sup>2</sup> ІМФ Мх. В той же час, кількість структурно змінених Мх складає 18% (СС) і 14% (ІМФ), відповідно.

Таким чином, гостра 30-хвилинна гіпоксія, застосована після тритижневого дихання 12% O<sub>2</sub> у N<sub>2</sub> за вище вказаною схемою, призводить до зменшення кількості структурно змінених Мх у міокарді щурів. Зниження середнього діаметра Мх міокарда тварин IV групи (СС - на 14%, а ІМФ - на 19%), порівняно із показниками тварин III групи, на фоні зменшення суми поверхонь Мх в одиниці об'єму (СС - 16,2±1,2 мкм<sup>2</sup>, ІМФ - 12,6±0,8 мкм<sup>2</sup>) вказує на конструктивний вплив гострої гіпоксії, що проявляється у зменшенні набряку та вакуолізації Мх, а

**Таблиця 3.** Морфометричні та стереометричні характеристики мітохондрій міокарда за різних режимів інтервальної гіпоксії ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ,  $a=150$ ).

Умови експерименту	Загальна кількість Мх, од./мкм <sup>2</sup>		Кількість структурно змінених Мх, %		Середній діаметр Мх, мкм		Сума поверхонь Мх в одиниці об'єму тканини, $S_{i_{tot}}$ мкм <sup>2</sup>	
	СС	ІМФ	СС	ІМФ	СС	ІМФ	СС	ІМФ
I (контроль)	12,5±1,6	8,4±1,1	4,1±0,6	2,7±0,4	0,50±0,04	0,76±0,07	8,3±0,8	6,8±0,9
II (7% O <sub>2</sub> 30 хв)	33,7±3,4**	16,0±2,3*	26,8±4,7**	21,2±3,3**	0,74±0,09*	1,35±0,12**	14,9±1,6*	8,9±0,7*
III (12% O <sub>2</sub> 5 хв + 15 хв. нормоксія)	24,8±2,2*	15,6±1,7*	19,3±2,6*	15,1±1,7*	1,14±0,05*	1,24±0,08**	18,1±1,9*	13,4±1,1*
IV (12% O <sub>2</sub> 5 хв + 15 хв. нормоксія) + 7% O <sub>2</sub> 30 хв	28,2±1,7**	19,5±1,3*	18,1±1,1*	14,0±0,7*	0,98±0,06*	1,04±0,10*	16,2±1,2*	12,6±0,8*
V (7% O <sub>2</sub> 5 хв + 15 хв нормоксія)	21,1±2,3*	11,4±2,0	41,0±5,6**	30,4±4,4**	1,25±0,10**	1,43±0,09*	14,2±2,0*	10,1±1,0*
VI (7% O <sub>2</sub> 5 хв + 15 хв нормоксія) + 7% O <sub>2</sub> 30 хв	19,3±2,2*	10,0±1,6	45,2±6,0**	38,7±3,1**	1,28±0,09**	1,46±0,11*	15,1±2,4*	11,5±1,6*

**Примітки:** \*відмінності достовірні відносно контрольних величин ( $p < 0,05$ ); \*\*відмінності достовірні відносно контрольних величин ( $p < 0,01$ ); а - кількість випадково вибраних для розрахунків ділянок.

також може свідчити як про динамічні зміни мітохондріального апарату, так і про процеси біогенезу Мх. Варто зазначити, що попри відсутність вираженого позитивного впливу ІГ даного режиму на міокард, гостра гіпоксія виявляє сформований під час ІГ адаптивний потенціал тканини.

У міокарді тварин V і VI груп, як у СС так і ІМФ Мх, зареєстровані більш помітні деструктивні зміни, ніж у Мх міокарда III та IV груп тварин. Так, у міокарді тварин V групи загальна кількість СС Мх зросла на 40%, а ІМФ Мх - на 30%, порівняно з контролем. Кількість структурно-змінених СС Мх склала 41%, а ІМФ Мх - 30%. Середній діаметр Мх був вищим у 2 рази за такий у контрольних тварин. Сума поверхонь СС Мх збільшилась на 42%, а ІМФ Мх - на 32%, у порівнянні з міокардом контрольних тварин.

У тварин VI групи загальна кількість СС Мх зростала на 35%, а ІМФ Мх на 16% порівняно з контролем. Кількість структурно змінених СС Мх складала 45%, а ІМФ Мх - 38%. Середній діаметр СС Мх збільшується у 2,6 рази, а ІМФ Мх - у 1,9 рази. Суму поверхонь СС Мх в одиниці об'єму підвищувалася у 1,8 рази а ІМФ Мх - у 1,7 рази порівняно з контрольними показниками. Такі зміни є підтвердженням того, що ІГ із застосуванням 7% кисню у вдихуваній суміші не призводить до формування адаптаційних змін як у процесі самого тренування, так і після додаткового гіпоксичного стимулу. Про це свідчить і різке збільшення кількості структурно пошкоджених органел, і виражений набряк, котрий, як правило, супроводжується розбалансуванням процесів окислення і фосфорилування [Гончар, Розова, 2007]. Більш виражене зростання значення  $S_{i_{tot}}$ , у обох групах тварин можна розглядати як єдиний з досліджених прояв компенсаторних змін у мітохондріальному апараті міокарда за даного режиму ІГ.

Отже, у міокарді реакція СС Мх на гіпоксичний стимул є більш вираженою, ніж ІМФ Мх. У тварин III і IV груп у тканині міокарда наявна перевага конструктивних змін Мх, причому у тварин IV групи вони є більш

вираженими. У міокарді тварин V групи деструктивні процеси є домінуючими. У міокарді тварин II групи гострий гіпоксичний стимул призвів до активації адаптаційних перебудов Мх, як і у тварин IV групи. У тварин VI групи гіпоксичний стимул лише посилив деструктивні процеси у Мх.

Порівнюючи реакцію мітохондріального апарату легень і міокарда на гостру гіпоксію, варто зазначити, що конструктивні зміни суттєво домінують над деструктивними в обох тканинах, причому СС Мх міокарда є більш чутливими до гіпоксичного стимулу, ніж ІМФ.

Дихання гіпоксичною сумішшю із вмістом 12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 5 хв з чергуванням з 15-ти хвилинним диханням повітрям у чотири цикли протягом 3 тижнів призводить до збільшення кількості органел в обох досліджуваних тканинах, але ступінь деструктивних пошкоджень Мх міокарда при заданому режимі є дещо вищим, ніж у легенях. Застосування гострого гіпоксичного стимулу після проведення такої схеми ІГ має коригуючий вплив на Мх міокарда: збільшується загальна кількість Мх, зменшується кількість структурно змінених органел та їх середній діаметр. В той же час, у тканині легень гостра гіпоксія призводить до зменшення кількості Мх і збільшення процентного вмісту структурно змінених органел.

Трьохтижнєве дихання сумішшю із 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 5 хв з чергуванням 15-хвилинного дихання атмосферним повітрям у 4 цикли також сприяє збільшенню кількості Мх як у легенях, так і у обох субпопуляціях Мх міокарда, але, на фоні значного збільшення кількості структурно змінених Мх та величин їх діаметра. Це дає можливість стверджувати про перевагу деструктивних процесів у мітохондріальному апараті над конструктивними. Варто зазначити, що в Мх міокарда ці деструктивні зміни носять більш виражений характер, ніж у легенях. Гостра гіпоксія після застосування такого режиму ІГ як у легенях, так і у міокарді, лише посилює перевагу деструктивних змін мітохон-

дріального апарату над конструктивними, чим доводить відсутність позитивного впливу такої схеми ІГ як на Мх легень і міокарда, так і на структуру цих тканин у цілому.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені дослідження дають можливість судити про значну перевагу адаптивних змін у мітохондріальному апараті легень і міокарда над деструктивними після трьохтижневого дихання газовою сумішшю з

12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> протягом 5 хв. з чотириразовим чергуванням з 15-ти хвилинним диханням повітрям.

2. Застосування режиму ІГ із 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> у вдихуваній суміші протягом трьох тижнів призвело до переваги деструктивних змін Мх легень і міокарда над конструктивними.

Для більш глибокого розуміння характеру і співвідношення конструктивних та деструктивних змін Мх легень і міокарда при ІГ було б доцільно у подальшому провести вивчення динамічних властивостей мітохондрій.

### Список літератури

- Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека /Э.Р.Вейбель.- М.: Медицина, 1970.- 176с.
- Гончар О.А. Влияние разных режимов интервальных гипоксических тренировок на морфологические характеристики и антиоксидантный статус ткани сердца и легких /О.А.Гончар, Е.В.Розова //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2007.- Т.144, №8.- С.216-220.
- Иванченко М.В. Формування мітохондріального апарату скоротливих кардіоміоцитів в нормі та за умов гіпоксичного ушкодження кардіогенезу /М.В.Іванченко, І.В.Твердохліб //Морфологія.- 2013.- Т.7, №1.- С.5-20.
- Карупу В.Я. Электронная микроскопия Карупу В.Я.- К.: Вища школа, 1984.- 204с.
- Колчинская А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте /А.З.Колчинская, Т.Н.Цыганова, Л.А.Остапенко-М.: Медицина, 2003.- 408с.
- Розова К.В. Деякі механізми морфофункціональних змін в тканині легень при гіпоксичних впливах різного генезу /К.В.Розова, Т.В.Болгова, І.М.Маньковська //Вісник наук. досліджень.- 2009.- №3.- С.13-18.
- Розова К.В. Взаємозв'язок тканинного дихання та деяких стереометричних характеристик мітохондрій у тканині легень при різних модифікаціях гіпоксичної гіпоксії /К.В.Розова, А.І.Назаренко, Т.І.Таволжанова //Фізіологічний журнал.- 2005.- Т.51, №6.- С.25-29.
- Ташке Э. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию; Пер. с рум.- Бухарест: Изд-во АСРР, 1980.- 192с.
- O'Rourke B. From bioblasts to mitochondria: ever expanding roles of mitochondria in cell physiology /B. O'Rourke Front Physiol.- 2010.- Vol.1, Issue 7.- P.7-11.
- Chen H. Mitochondrial dynamics-fusion, fission, movement and mitophagy - in neurodegenerative diseases /H.Chen, C.David Chan //Human Molecular Genetics.- 2009.-Vol.18, Issue 2.- P.169-176.
- Cowdry E.V. Historical background of research on mitochondria /E.V.Cowdry //J. Histochem. Cytochem.- 1953.- Vol.1.- P.71-83.
- Giovanni B. Role of mitochondrial network organization in the regulation of energy production in living human cells: a multi-approach study /B.Giovanni, P.Parrone, B.Faustin //Mitochondrial Physiology.- 2005.- P.57-59.
- Hoppeler H. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia //H.Hoppeler, M.Vogt, R.Ewald //Experimental Physiology.- 2003.- Vol 88, Is.1.- P.109-119.
- Osellame L.D. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function /L.D.Osellame, T.S.Blackler, M.R.Duchen //Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.- 2012.- Vol.26 (6).- P. 711-723.
- Scarpulla R.C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function /R.C.Scarpulla //Physiological Reviews.- 2008.- Vol.88, Issue 2.- P.611-638.
- Serebrovskaya T.V. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications /T.V.Serebrovskaya //High Alt. Med. Biol.- 2002.- Vol.3, Issue 2.- P.205-221.
- Whelan S.P. Mitochondrial signaling: forwards, backwards, and in between /S.P.Whelan, B.S.Zuckerbraun //Oxid Med Cell Longevity.- 2013.- P.351-361.

**Болгова Т.В., Дубовая М.Г., Розова Е.В., Маньковська І.Н.**

### МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АППАРАТА ЛЕГКИХ И МИОКАРДА ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

**Резюме.** В статье представлены данные морфометрического исследования состояния митохондрий легких и миокарда крыс при разных режимах интервальной гипоксии. Показано, что трехнедельное дыхание газовой смесью из 12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> в течении 5мин с четырехкратным сменой на 15-ти минутное дыхание атмосферным воздухом имеет более выраженное адаптивное влияние на состояние митохондрий миокарда и легких, чем 3-недельный режим дыхания из 7% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub> с аналогичной периодичностью.

**Ключевые слова:** митохондрии, интервальная гипоксия, миокард, легкие.

**Bolgova T.V., Dubovaya M.G., Rozova E.V., Mankovska I.N.**

### MORPHOMETRIC ANALYSIS THE STATE OF MITOCHONDRIA IN LUNG AND MYOCARDIUM IN DIFFERENT MODELS OF INTERMITTENT HYPOXIA

**Summary.** The results of the morphometrical examination of the state of lung and heart mitochondria of the rats under different models of intermittent hypoxia are given in the article. The state of lung and heart mitochondria under different models of intermittent hypoxia. It was shown the adaptive influence of three week breathing gas with mixture 12% O<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> while 5 min with fourfold changing for atmospheric air has more expressed adaptive influence on the lung and heart mitochondria than three week breathing with gas mixture containing 7% O<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> with the same periodicity.

**Key words:** mitochondria, intermittent hypoxia, myocardium, lung.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Болгова Тетяна Вікторівна - мол. наук. сп. відділу по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця; nnd2004@ukr.net;

Дубова Марія Григорівна - старший лаборант відділу по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця  
Розова Єкатерина Всеволодівна - д. біол. н., провідний науковий співробітник відділу по вивченню гіпоксичних станів  
Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця; erozova@ukr.net;  
Маньковська Ірина Микитівна - д. мед. н., професор, завідувача відділом по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології  
ім.О.О.Богомольця; mankovsk@bihp.kiev.ua

© Гоженко А.І., Філіпець Н.Д., Давиденко І.С.

УДК: 616.6-085.225.2

Гоженко А.І.<sup>1</sup>, Філіпець Н.Д.<sup>2</sup>, Давиденко І.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту (вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039, Україна); <sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, кафедри фармакології та патоморфології (Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, e-mail: natalya.dmi@gmail.com)

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН НИРОК ПІСЛЯ МОДУЛЯЦІЇ ІОННИХ КАНАЛІВ ЗА УМОВ ХРОНІЗАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЕКЗОТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЙ

**Резюме.** В експериментах на лабораторних білих щурах показано, що під впливом активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів флокаліну за умов хронізації гістогемічної гіпоксичної і сулемової нефропатії позитивна динаміка морфологічних змін відображалась покращенням клубочкових і каналцевих процесів. У результаті застосування блокатора кальцієвих каналів дилтіазему після аналогічних екзотоксичних пошкоджень структурні зміни нирки були виражені в меншій мірі, і лише у щурів із сулемовою нефропатією збільшувалась функціональна здатність проксимальних каналців. Оцінка впливу модюляторів іонних каналів на структурно-функціональний стан нирок за умов хронізації екзотоксичних нефропатій свідчить про переважні нефропротекторні властивості флокаліну у порівнянні з дилтіаземом

**Ключові слова:** екзотоксична нефропатія, структурно-функціональні зміни, флокалін, дилтіазем.

### Вступ

Ступінь вираженості токсикодинамічних ефектів екзогенних сполук першочергово залежить від функціонального стану нирок. Як екскреторний орган, нирки вражаються при багатьох інтоксикаціях. Інтенсивний ренальний кровообіг, здатність концентрувати в сечі токсини та продукти їх біотрансформації, зворотна резорбція сполук зумовлюють високу чутливість нирок до токсикантів. Наслідками взаємодії з ксенобіотиками є виникнення токсичних нефропатій, від яких прямо залежать синдроми соматогенної фази та прогресування екзотоксичного пошкодження інших органів і систем. У механізмах ренальної дисфункції мають місце ряд універсальних неспецифічних ланцюгів патогенезу. Разом із тим, функціональний стан і морфологічна картина токсичної нирки в більшості залежить від властивостей пошкоджувальних агентів і від тривалості постінтоксикаційного періоду. Тому, вибір адекватної механізмам етіопатогенезу нефропротекторної терапії є необхідною умовою для стабілізації адаптативних реакцій та попередження розвитку хронічної поліорганної патології.

Метою нашої роботи було дослідження структурних змін і функціонального стану нирок на експериментальних моделях екзотоксичного пошкодження організму щурів та вивчення протекторних властивостей модюляторів іонних каналів клітинних мембран флокаліну та дилтіазему за умов хронізації токсичних нефропатій.

### Матеріали та методи

Експерименти проведені на 48 лабораторних білих щурах масою 0,15-0,17 кг, які одержували гіпонатрієвий раціон харчування та відстоюну водогінну воду. Ток-

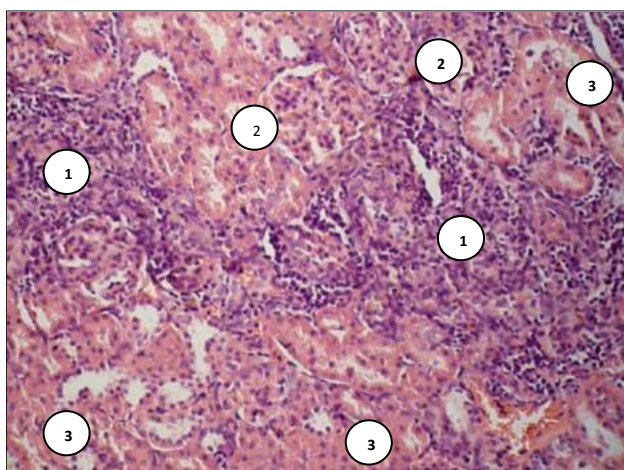
сичний вплив на організм здійснювали шляхом підшкірного введення 0,1% розчину сулеми в дозі 5 мг/кг маси тіла одноразово. Другій групі щурів вводили підшкірно 1% розчин нітриту натрію (НН) у дозі 50 мг/кг і через 30 хв - внутрішньоочеревинно 2,4-динітрофенол (ДНФ) у дозі 3 мг/кг. Таким чином у нашій модифікації виникала поєднана гемічна і гістотоксична гіпоксія (ГГГ). З 30-го дня після моделювання розпочали внутрішньошлункове введення суспензії флокаліну (5 мг/кг) і дилтіазем (Sanofi, Франція, 5 мг/кг) на 1% слизу крохмалю в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла. Через 30 хв після останнього введення (7 днів) здійснювали 5% водне навантаження і поміщали щурів в обмінні клітки на 2 год для збору сечі. Евтаназію здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609/ЄС). У сечі і плазмі крові визначали вміст іонів натрію і калію методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Концентрацію креатиніну в сечі визначали методом Фоліна, у плазмі крові - методом Поппера в модифікації Мерзона за реакцією з пікриновою кислотою на спектрофотометрі СФ-46. Білок у сечі визначали за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [Михеева, Богодарова, 1969].

Для морфологічного дослідження біоптати тканин нирок фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал зневоднювали у розчинах етилового спирту і ущільнювали парафіном при температурі 58°C. Парафінові гістологічні зрізи тканини нирок товщиною 5-7 мкм виготовляли санним мікротомом МС-2, після депарафінізації зрізи фарбували ге-

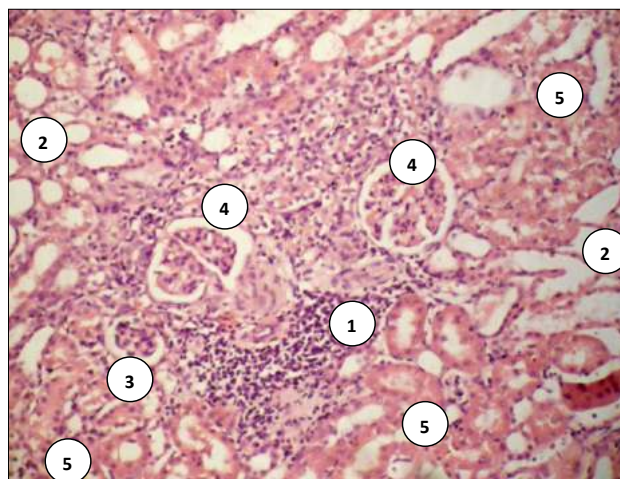
матоксиліном та еозином. Мікропрепарати вивчали у світловому мікроскопі. Цифрові копії оптичного зображення отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus SP550UZ і аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми "ВидеоТест-Размер 5.0" (ООО Видеотест, Росія). Стандартизовані за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та масою тіла показники розраховували за загально визначеними формулами [Гоженко та ін. 2009]. Статистичний аналіз міжгрупових відмінностей проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgraphics".

### Результати. Обговорення

Результати експериментів показали, що у віддаленому періоді після введення НН і ДНФ зберігаються пригнічувальні впливи гіпоксії на клубочковий та канальцевий відділи нефрону. У порівнянні з інтактними (контрольними щурами) знижувались показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), фільтраційної та реабсорбованої фракції іонів натрію, транспорту іонів натрію у проксимальних канальцях, посилювалась протеїнурія, що засвідчувало розвиток ГГГ-ї нефропатії (ГГГН). Ренальні впливи модуляторів іонних каналів різнились залежно від представників класів цих лікарських засобів. Застосування активатора калієвих каналів (АКК) флокаліну позитивним чином відображалось на основних ниркових процесах у щурів. Порівняно з нелікованою групою, після введення флокаліну показники ШКФ і проксимального транспорту іонів натрію досягали контрольного значення, збільшувався фільтраційний натрієвий заряд, зростала реабсорбована фракція іонів натрію, зменшувалась протеїнурія. На противагу АКК блокатор кальцієвих каналів (БКК) дилтіазем суттєво не впливав на основні процеси гомеостатичних функцій нирок. У щурів з ГГГН рівень ШКФ і проксимальної реабсорбції іонів натрію не змінювався, показ-



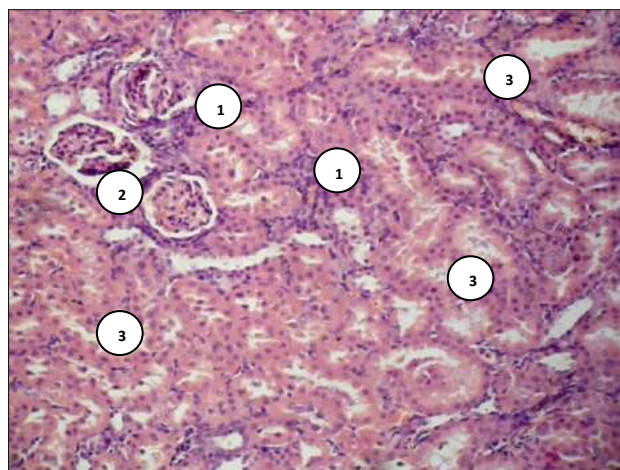
**Рис. 2.** Кіркова речовина нирки щура. Модель гістогемічної гіпоксичної нефропатії. 1 - осередок фіброзу стромы; 2 - незмінені клубочки; 3 - звивисті канальні з проявами оборотного набухання епітеліоцитів. Мікрофотографія. Гематоксилін-еозин. Об.20х. Ок.10х.



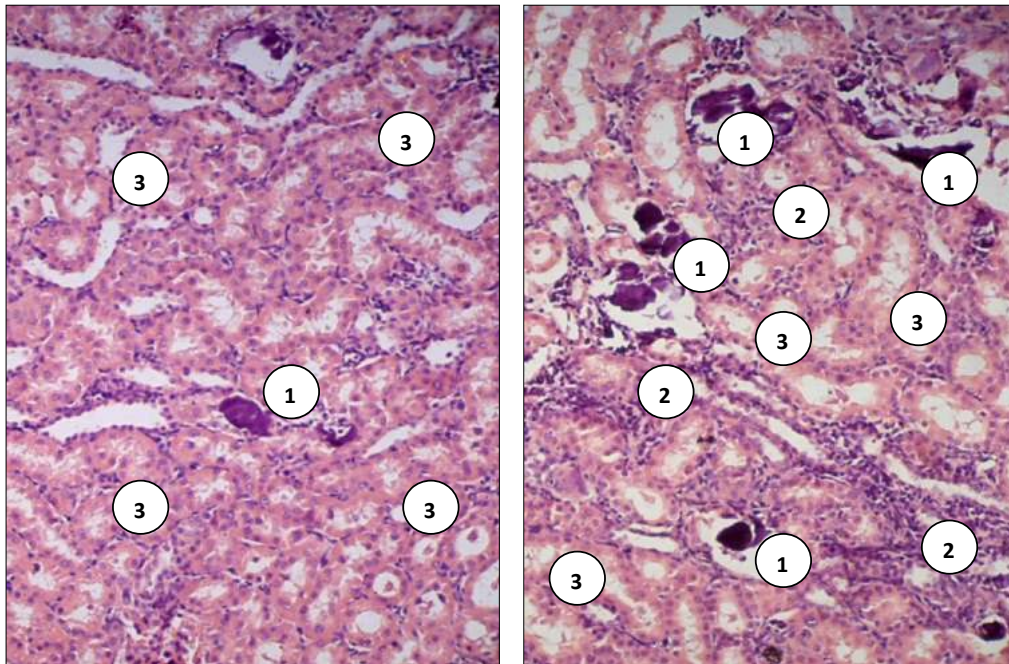
**Рис. 1.** Кіркова речовина нирки щура. Модель гістогемічної гіпоксичної нефропатії. 1 - осередок фіброзу стромы; 2 - осередки атрофії епітелію звивистих канальців; 3 - атрофовані клубочки; 4 - незмінені клубочки; 5 - звивисті канальні з проявами оборотного набухання епітеліоцитів. Гематоксилін-еозин. Об.20х. Ок.10х.

ники фільтраційної і реабсорбованої фракції іонів натрію лишались нижчими за контроль, зберігалась протеїнурія.

За умов розвитку ГГГН мали місце три морфологічних явища (рис. 1). Перші два явища власне є проявом хронічної патології (гіпоксії) і полягали в осередковому фіброзі стромы кіркової речовини нирки та атрофії  $18,0 \pm 0,9\%$  епітеліоцитів звивистих канальців. Також слід вказати на атрофію окремих клубочків нирки. Третє явище відноситься до патології, яка може розвиватися як при гострій так і при хронічній гіпоксії - це оборотне набухання (гідропічне набухання та гідропічна вакуолізація) епітелію звивистих канальців, цей процес поширювався на  $64,0 \pm 1,2\%$  епітеліоцитів звивистих канальців. Дослідження мікропрепаратів нирок у відно-



**Рис. 3.** Кіркова речовина нирки щура. Модель гістогемічної гіпоксичної нефропатії. 1 - осередок фіброзу стромы; 2 - незмінені клубочки; 3 - звивисті канальні з проявами оборотного набухання епітеліоцитів. Гематоксилін-еозин. Об.20х. Ок.10х.



**Рис. 4.** Кіркова речовина нирки щура. Модель сулемової нефропатії. 1 - осередки вапнування; 2 - грануляційна тканина; 3 - звивисті каналі з проявами оборотного набухання епітеліоцитів. Гематоксилін-еозин. Об.20х. Ок.10х.

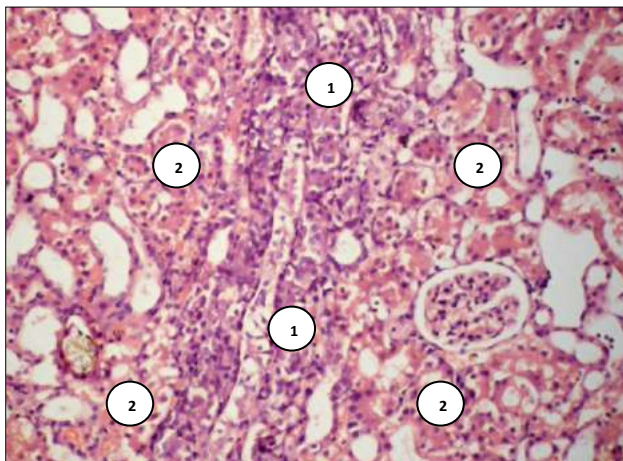
шенні фіброзу і оборотного набухання встановило практично аналогічну морфологічну картину після застосування представників різних класів модуляторів іонних каналів. Так, фіброз стромы залишався на рівні контролю, хоча атрофічних явищ у каналцях та клубочках не виявлено. Оборотно набухання під впливом флокаліну і дилтіазему поширювалося відповідно на  $58,0 \pm 1,1\%$  і на  $59,0 \pm 1,4\%$  епітеліоцитів звивистих каналців (рис. 2, 3).

Вивчення змін діяльності нирок через 30 днів після введення сулеми засвідчило виражені реакції пошкодження нирок у цей період. Привертало увагу збільшення ШКФ, фільтраційної фракції іонів натрію, екскреції

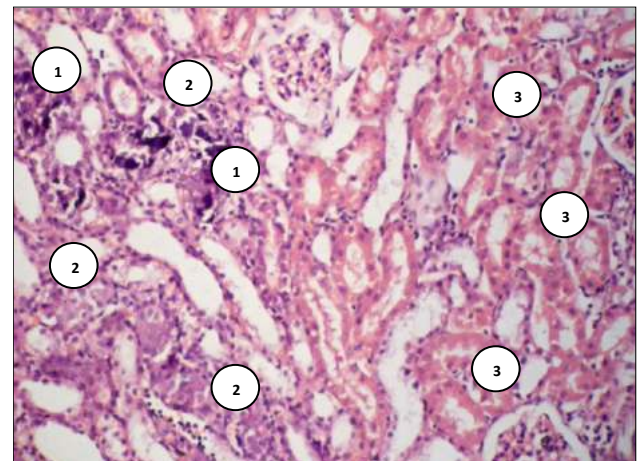
білка, а також зростання абсолютної реабсорбції іонів натрію за умов відсутності вірогідних змін проксимального транспорту іонів натрію. Під впливом флокаліну у щурів з сулемовою нефропатією стабілізація показників ШКФ, фільтраційного заряду та реабсорбованої фракції іонів натрію супроводжувались активацією проксимальної натрієвої реабсорбції, зниженням протеїнурії. Після введення дилтіазему зменшувалась екскреція білка з сечею.

Морфологічні зміни, за умов розвитку сулемового по-

шкодження нирок, відмічались в основному у кірковій речовині (рис. 4). Можна відмітити три типи уражень. Перший тип - вапнування осередків некротизованих раніше груп епітеліоцитів звивистих каналців без вираженої реакції ниркової стромы. Таким типом уражень були охоплені не більше 1% епітеліоцитів переважно в субкапсулярній зоні кіркової речовини нирки. Другий тип уражень - вапнування ділянок некротизованих раніше епітеліоцитів звивистих каналців з вираженою реакцією стромы у вигляді формування грануляційної тканини різного ступеня зрілості. Такий тип уражень мав максимальне вираження у юкстамедулярній зоні, відповідав



**Рис. 5.** Кіркова речовина нирки щура. Модель сулемової нефропатії. Позначення: 1 - грануляційна тканина; 2 - звивисті каналі з проявами оборотного набухання епітеліоцитів. Мікрофотографія. Гематоксилін-еозин. Об.20х. Ок.10х.



**Рис. 6.** Кіркова речовина нирки щура. Модель сулемової нефропатії. Позначення: 1 - осередки вапнування; 2 - грануляційна тканина; 3 - звивисті каналі з проявами оборотного набухання епітеліоцитів. Мікрофотографія. Гематоксилін-еозин. Об.20х. Ок.10х.



первинним ураженням більшого об'єму і охоплював близько 4% епітеліоцитів. Третій тип уражень - це оборотне набухання (гідропічне набухання та гідропічна вакуолізація) епітелію звивистих каналців, що вижили. Поширеність цього явища становила до 95% звивистих каналців і була рівномірною у всіх зонах кіркової речовини. Внаслідок впливу флокаліну (рис. 5) перший тип уражень не зустрічався зовсім. Другий тип уражень мав місце, але без кальцинозу, тобто на місцях загиблих епітеліоцитів розросталася грануляційна тканина без відкладень нерозчинних солей кальцію, що є більш сприятливим варіантом регенерації, ніж із кальцинозом. Третій тип уражень мав місце, але його поширеність становила близько 75%. Після введення дилтіазему (рис. 6) перший тип уражень зустрічався дуже зрідка. Другий тип уражень був подібним за характеристиками та розмірами до змін у контрольній групі. Третій тип уражень поширювався приблизно на 85% звивистих каналців.

Патогенетичними ланцюгами інтоксикації НН і ДНФ є зниження утворення метгемоглобіну і розщеплення процесів окиснення і фосфорилування [Путилина, Ещенко, 1971], що призводило до розвитку ГГГ. Клінічні прояви поліорганної дисфункції залежать від стану органів і тканин із високим рівнем аеробного енергообміну до яких відносяться і нирки. Тому, незважаючи на віддалений період після індукції гіпоксії, зберігались ренальні розлади. Варто відзначити значно меншу ступінь морфологічних порушень, ніж виявлені нами зміни у тканинах нирок через дві години після введення НН і ДНФ [Філіпцев та ін., 2013]. Структурний стан нефроцитів стабілізувався паралельно згасанню пошкоджувальних впливів прогіпоксичних чинників завдяки збереженню ниркового обігу на тлі гемічної гіпоксії та поступової активації механізмів протекції і розвитку толерантності до енергодефіциту [Гоженко, 1987]. Відсутність специфічних морфологічних ознак виключала цитологічні відмінності після фармакологічної модуляції іонних каналів.

Разом із тим, сукупність порушень клубочкових і каналцевих процесів вказувала на хронізацію ГГГН. У реалізації ефектів антигіпоксичного захисту організму кінцевими ефекторами є аденозинтрифосфатчутливі калієві (КАТФ) канали. Ефекти флокаліну і дилтіазему опосередковуються через зменшення внутрішньоклітинного пулу іонів кальцію, що зумовлює схожість фармакодинамічного спектру. Однак, завдяки прямій активації флокаліном КАТФ каналів мітохондрій [Струтинська та ін., 2013] ініціювались тригерні антигіпоксичні реакції, стабілізувались процеси окислювального фосфорилування, підвищувалась стійкість клітин до гіпоксії. Тому флокалін чинив захисний ренальний вплив за умов гострої екзотоксичної інтоксикації [Го-

женко, Филипец, 2013; Филипец, Гоженко, 2014] і проявляв переважні нефропротекторні ефекти через 30 днів після введення НН і ДНФ [Gozhenko et al., 2013].

У спектрі токсичної дії солей важких металів має місце нефротропний ефект. Після 30-го дня введення двохлористої ртуті виникали характерні для цього періоду морфо-функціональні зміни нирок. Розвиток сулемової нефропатії пов'язаний із блокадою іонами ртуті SH-груп ферментів, у тому ж числі, сукцинатдегідрогенази та  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-ази у проксимальних каналцях, ішемією нефрону, активацією пероксидного окиснення ліпідів [Гоженко, 2006]. Тому збалансованість клубочково-каналцевих процесів і суттєву позитивну структурну перебудову можна вважати результатами гемодинамічних, метаболічних, енергозберігаючих впливів активатора  $\text{K}_{\text{ATP}}$  каналів. Менш виражені морфологічні зміни під впливом БКК можна пояснити з позицій недостатнього сбалансування гломерулярної гемодинаміки, а також притаманними дилтіазему деякими прооксидантними ефектами, виявленими в експериментах із поєднаними метаболічними порушеннями [Усанова і др., 2009]. В той же час, зниження кальцієвого переважання клітин відображалось зменшенням числа уражених клітин звивистих каналців і збільшенням проксимальної реабсорбції білка, що зумовлює антипротеїнуретичний ефект дилтіазему.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Під впливом активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів флокаліну за умов хронізації експериментальної гістогемічної і сулемової нефропатії позитивна динаміка морфологічних змін відображалась суттєвим покращенням основних процесів забезпечення гомеостатичної функції нирок.

2. У результаті застосування блокатора кальцієвих каналів дилтіазему після езотоксичного пошкодження організму щурів структурні зміни були менш вираженими, збільшувалась функціональна здатність проксимальних каналців лише на моделі сулемової нефропатії.

3. Експериментальна оцінка впливу модуляторів іонних каналів на структурно-функціональний стан нирок за умов хронізації екзотоксичних нефропатій свідчить про переважні нефропротекторні властивості флокаліну у порівнянні з дилтіаземом.

Перспективним є подальше вивчення та співставлення впливу флокаліну та дилтіазему на показники енергетичного забезпечення ниркових функцій для розширення механізмів морфофункціональних передумов нефропротекції модуляторами іонних каналів.

### Список літератури

Влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на перекисное окисление липидов при сочетанных

метаболических нарушениях (экспериментальное исследование) / А.А.Усанова, А.А.Александровский,

А.В.Зорькина [и др.] //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - №6. - С.63-67.

- Гоженко А.И. Нефротропные эффекты при активации аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов в зависимости от функционального состояния почек крыс /А.И.Гоженко, Н.Д.Филипец //Нефрология.- 2013.- Т.17, №2.- С.87-90.
- Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий /А.И.Гоженко //Акт. пробл. транспортной мед.- 2006.- №2(4).- С.9-13.
- Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук: спец. 14.00.16 "Патологическая физиология" /А.И.Гоженко.- Киев, 1987.- 37с.
- Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче /А.И.Михеева, И.А.Богодарова //Лаб. дело.- 1969.- №7.- С.441-442.
- Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рек.ком.] /А.І.Гоженко, С.Ю.Штриголь, В.М.Лісовий [та ін.]- К., 2009.- 47с.
- Нові фторвмісні активатори аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокалін і тіофлокалін пригнічують кальційіндуковане відкриття мітохондріальної пори у серці щурів /Н.А.Струтинська, Р.Б.Струтинський, С.В.Чорна [та ін.] //Фізіол. журнал.- 2013.- Т.59, №6.- С.3-9.
- Путилина Ф.Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени, в почках /Ф.Е.Путилина, Н.Д.Ещенко //Вопр. мед. химии.- 1971.- Т.17, №2.- С.161-165.
- Філіпець Н.Д. Морфологічні зміни тканин нирок щурів за умов поєднаного застосування нітриту натрію та 2,4-динітрофенолу /Н.Д.Філіпець, А.И.Гоженко, І.С.Давиденко //Вісник морфології.- 2013.- Т.19, №2.- С.268-271.
- Филипец Н.Д. Сравнительное изучение нефропротекторных свойств модуляторов калиевых и кальциевых каналов при экспериментальном поражении почек /Н.Д.Филипец, А.И.Гоженко //Эксперим. и клин. фармакол.- 2014.- Т.77, №1.- С.10-12.
- Gozhenko A. Flokaline and diltiazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy /A.Gozhenko, N.Filipets, W.Zukow //J. of Health Science.- 2013.- Vol.3(12).- С.389-398.

**Гоженко А.И., Филипец Н.Д., Давиденко И.С.**

### ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК ПОСЛЕ МОДУЛЯЦИИ ИОННЫХ КАНАЛОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЗАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭКЗОТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ

**Резюме.** В экспериментах на лабораторных белых крысах показано, что под влиянием активатора аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов флокалина в условиях хронизации гистогемической и сулемовой нефропатий позитивная динамика морфологических изменений отображалась улучшением клубочковых и канальцевых процессов. В результате применения блокатора кальциевых каналов дилтиазема после аналогичных экзотоксических повреждений структурные изменения почки были выражены в меньшей мере, и только у крыс с сулемовой нефропатией повышалась функциональная способность проксимальных канальцев. Оценка влияния модуляторов ионных каналов на структурно-функциональное состояние почек в условиях хронизации экзотоксических нефропатий показала преимущественные нефропротекторные свойства флокалина по сравнению с дилтиаземом.

**Ключевые слова:** экзотоксическая нефропатия, структурно-функциональные изменения, флокалин, дилтиазем.

**Gozhenko A.I., Filipets N.D., Davydenko I.S.**

### PECULIARITIES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF KIDNEYS AFTER MODULATION OF ION CHANNELS UNDER THE CONDITIONS OF CHRONIZATION OF EXPERIMENTAL EXOTOXIC NEPHROPATHIES

**Summary.** In experiments on laboratory white rats it has been shown that administration of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activator floccalin resulted in positive dynamics of morphological changes (improvement of glomerular and tubular processes) under the conditions of chronization of histohemic hypoxic and sublimate nephropathies. Administration of calcium channel blocker diltiazem after the analogous exotoxic injury has lead to less pronounced structural changes of kidney, and the functional ability of proximal tubules increased only in rats with sublimate nephropathy. Assessment of the effect of ion channels modulators on structural and functional state of kidneys under the conditions of chronization of exotoxic nephropathies has shown the predominant nephroprotective properties of floccalin in comparison to diltiazem.

**Key words:** exotoxic nephropathy, structural and functional changes of kidneys, floccalin, diltiazem.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Гоженко Анатолій Іванович - д. мед. н., професор, заслуж. діяч науки і техніки України, директор ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту"; +38 048 722-53-64, +38 048 728-14-52; medtrans2@rambler.ru; unii\_mt@mail.ru  
Філіпець Наталія Дмитрівна - к. мед. н., доцент кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету; +38 0372 23-52-62, +38 050 608-04-96; natalya.dmi@gmail.com

Давиденко Ігор Святославович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету; +38 0372 51-47-57; davydenko.igor@bsmu.edu.ua

© Зяблицев С.В., Ролінська Л.М.

УДК: 616.379-008.64+615.33]-028.77:59

**Зяблицев С.В., Ролінська Л.М.**

Донецький національний медичний університет імені М.Горького МОЗ України, кафедра патологічної фізіології (пр-т Ілліча, 16, м.Донецьк, 83003, Україна)

## МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** Пошкодження інсулярного апарату підшлункової залози після дії STZ (введення 25 мг/кг триразово з інтервалом у 5 діб) були наявні три стадії. 1 стадія починалася після першого введення STZ та продовжувалася до 21-30 доби

спостереження. У цей час повільно зростає рівень глюкози та зменшувалися рівні інсуліну та С-пептиду. Вочевидь ці зміни були обумовлені некрозом бета-клітин підшлункової залози, та супроводжувалися розвитком неспецифічного запалення (інсулітом). Однак, секреція інсуліну у цей період знижувалася не катастрофічно, а повільно (на 30-45 добу мінімальні величини для інсуліну зіставили від 20% до 25% від контрольних значень, а для С-пептиду 40-45%). Згодом було відмічено розвиток 2 стадії STZ-діабету - стадії "плато", коли показники не змінювалися - це періоди спостереження 30 та 45 діб. Розвиток 3 стадії мав був пов'язаний зі зривом компенсаторних механізмів. Через розвиток автоімунних механізмів пошкодження та масову загибель бета-клітин ще більшою мірою активувався процес запалення, що обумовлювало повторне різке зниження рівню інсуліну та С-пептиду на 60 добу.

**Ключові слова:** експериментальний діабет, стрептозотцин, інсулін, С-пептид, глюкагон.

## Вступ

Цукровий діабет 1 типу - захворювання, автоімунні механізми якого активно вивчаються останнім часом. В їх основі лежить пошкодження інсуліноклітинного апарату підшлункової залози (ІАПЖ). При цьому основна роль належить широкому спектру антитіл до інсуліну і тканин ПЖ [Vega-Anaya et al., 2009]. Істотне значення має і прогресуюча інфільтрація тканини залози клітками імунної системи, що супроводжується руйнуванням острівкового апарату [Peakman, 2008; Novak, Lehuen, 2011]. Експериментальні і клінічні дослідження показали, що пошкодження ІАПЖ є клітинно-опосередкованим і органоспецифічним, запускається макрофагами і CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитами [Pietropaolo et al., 2012]. Клінічна маніфестація діабету настає після пошкодження більш ніж 90% інсуліноцитів [Орловский, 2006]. Деструктивний процес запускають Т-лімфоцити, які завдяки синтезу цитокинів, а також взаємодії за допомогою рецепторів клітинної поверхні, активують В-лімфоцити і антигенпрезентуючі макрофаги. Починаючись в одному місці, патологічний процес швидко розповсюджується в органі.

Активовані макрофаги є джерелом оксиду азоту і кисневих вільних радикалів, прозапальних цитокинів, що призводить до активації процесу асептичного запалення в острівцях ПЖ [Lebastchi, Herold, 2012; Pietropaolo, 2012]. Найважливішим механізмом пошкодження бета-клітин є апоптоз, який також запускається ефекторними Т-лімфоцитами. Це реалізується шляхом активації каспазного механізму, що включає активацію Fas-рецепторів Fas-лигандом, активації системи оксиду азоту і вільно-радикального окислення [Орловский, 2006].

Для вивчення цих механізмів в експерименті необхідна адекватна модель, яка б дозволила відтворити модель автоімунного пошкодження ІАПЖ з вираженою інсуліновою недостатністю і гіперглікемією. Мета дослідження: розробити модель і вивчити механізми та стадії розвитку цукрового діабету-1.

## Матеріали та методи

Експерименти проведено на білих безпородних щурах-самцях, яких було розведено та вирощено в умовах віварію Донецького національного медичного університету ім. М.Горького спеціально для експериментальних цілей. У 1 серії у 15 тварин моделювали STZ-діабет, для чого використовували малотоксичні дози STZ (Sigma, США). STZ розчиняли у свіжовиготовлено-

му 0,1М буфері цитрату натрію (рН 6,3) і вводили внутріочеревино у дозі 25 мг/кг триразово з інтервалом у 5 діб (0,5 мл розчину). Загальний строк моделювання STZ-діабету склав 10 суток.

При моделюванні STZ-діабету у тварин цієї серії триразово вимірювали у краплі крові з хвоста за допомогою тест-смужок рівень глюкози: до початку експерименту (безпосередньо перед першим введенням STZ), перед другим та третім введеннями. На 7, 21, 30 та 45 добу після закінчення моделювання у кожній тварині під легким ефірним знеболюванням брали 0,2-0,3мл крові з ясен між верхніми різцями. За 12 годин до забору крові їжу з кліток відбирали, а після забору - додавали звичайну кількість. У цій крові визначали вміст глюкози, ФА, НbА1с. Контроль для цієї серії склали 5 тварин, яким проводили ті ж самі маніпуляції, але замість STZ вводили аналогічні обсяги цитратного буферу. В 1 добу моделювання STZ-діабету та на 60 добу спостереження тварин зважували та фіксували масу тіла. На 60 добу тварин після чергового забору крові виводили з експерименту шляхом декапітації з використанням ефірного знеболювання. В 2 серії проводили визначення стану секреторної активності ІАПЖ у 35 тварин, яких виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним знеболюванням, відповідно, на 7, 21, 30, 45 та 60 добу у кількості 7 на кожний строк. Декапітаційну кров збирали у пробірку для подальшого визначення гормонів та метаболітів. Вміст у крові глюкози проводили стандартними спектрометричними методами за допомогою наборів реактивів фірми "La Chema" (Чеська республіка) на спектрофотометрі СФ-46 (Росія). Вміст глюкози - у ммоль/л. Визначення вмісту гормонів проводили імуноферментним методом з використанням стандартних комерційних наборів DSL (США). Інтенсивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно оцінювали на ридері PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франція). Кількісне визначення у крові ФА проводили за використанням реактивів фірми Audit Diagnostics (Ірландія). Принцип методу полягає у тому, що кетаміни у лужному середовищі редукують блакитний нітратетрозолін, а інтенсивність фіолетового кольору, що продукується прямо пропорційна концентрації ФА у зразці.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням ліцензійних пакетів Statistica 5.5 (Stat Soft Rus), Statistica Neural Networks (Statsoft Inc.) і Stadia 6.1.

### Результати. Обговорення

Згідно до численних літературних даних та наших попередніх досліджень після введення експериментальним щурам STZ у дозі 50 мг/кг та вище відмічається первинна гіперглікемія, яка пов'язана з різким зниженням рівня у крові інсуліну та розвивається вже через 12 годин [Орловский, 2006]. В даному дослідженні була обрана модель триразового послідовного введення STZ у дозі по 25 мг/кг для можливості розвитку імунопатологічного компоненту пошкодження ІАПЗ. При цьому тварини виявили різний ступень реактивності по відношенню до STZ. Так, у 8 тварин вже перше введення STZ супроводжувалося гіперглікемією (рівень глюкози від 6,05ммоль/л до 8,20ммоль/л; у середньому  $7,16 \pm 0,25$  ммоль/л). У тварин, які лишилися, рівень глюкози не перевищував норму та склав від 4,13 ммоль/л до 5,45 ммоль/л; у середньому  $4,42 \pm 0,19$  ммоль/л.

Таким чином, більш половини тварин (53,3%) відреагували вже на перше введення STZ гіперглікемією, при цьому рівень глюкози в них був у 1,6 разів вищим, що було статистично значущим ( $p < 0,05$ ).

На другу добу моделювання (перед третім введенням STZ) у всіх тварин рівень глюкози був підвищеним і склав від 6,33 ммоль/л до 9,46 ммоль/л, у середньому  $8,05 \pm 0,24$  ммоль/л. У 8 тварин, які швидко реагували на введення STZ, рівень глюкози підвищувався більшою мірою, ніж у тих, які мали нормальний рівень глюкози на 1-у добу моделювання STZ-діабету. Рівень глюкози у першому випадку склав  $8,86 \pm 0,19$  ммоль/л, а у другому -  $7,23 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

У 1 експериментальній серії у тварин після моделювання STZ-діабету в динаміці спостереження досліджували показники вмісту у крові глюкози, ФА та HbA1c. Ці результати наведені у таблиці 1. Рівень глюкози у крові вже на 7 добу перевищив контрольне значення у 1,9 рази, на На 21 - у 3,8 рази, а потім - вийшов на стабільно високий рівень і у 4,0-4,8 рази перевищував контроль ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

Рівень ФА відповідно до рівня глюкози у крові підвищувався починаючи з 21 доби спостереження, а з 30 доби він був стабільно високим і перевищував контрольні значення у 1,7-1,9 рази. Це також, як і гіперглікемія, показало адекватність обраної моделі і розвиток

ЦД І у піддослідних тварин.

Рівень HbA1c показує стан вуглеводного обміну за 3 попередні місяці [Lebastchi, Herold, 2012]. В наших дослідженнях при STZ-діабеті рівень HbA1c статистично значуще підвищувався починаючи з 30 доби спостереження - в 1,7 рази. У подальшому рівень HbA1c зростав до стабільного рівня і перевищував контроль у 1,8 рази як через 45, так і через 60 днів ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

Крім того, на 60 добу було проведено контрольне вимірювання ваги тварин. Маса тіла була перевищена у всіх тварини в середньому у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ) і зістала на початку експерименту (1 доба моделювання)  $181,0 \pm 1,9$ г, а на 60 добу -  $381,0 \pm 6,68$  г. Це вказувало на глибокі порушення обміну речовин, насамперед - вуглеводного та жирового.

Таким чином, у ході динамічного спостереження за тваринами 1 експериментальної серії була встановлена адекватність використаної моделі STZ-діабету загальним характеристикам ЦДІ: мала місце стійка гіперглікемія, на 14 добу підвищувався рівень ФА, а на 30 - рівень HbA1c. Ці показники весь час спостереження були стабільно високими, що вказувало на стійкий характер гіперглікемії.

Для оцінки гормональної регуляції вуглеводного обміну було проведено вивчення динаміки гормонів ПЗ. Результати наведені у таблиці 2.

Динаміка вмісту у крові ІН характеризувалась зниженням у 2,4 рази вже на 7 добу спостереження і у 3,3 рази на 21 добу. Після цього (на 30-60 доби спостереження) рівень ІН лишився стабільно зниженим у 4,5-5,5 рази ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Такі дані показували, що в результаті загибелі ІАПЗ секреція ІН суттєво знижувалася.

Порівняння даних на 60 добу з попередніми величинами показало, що рівень ІН у цей строк суттєво знижувався. Так, він був нижчим за рівень 7 доби у 2,6 рази, за рівень 30 доби - у 1,4 рази, та у 1,3 рази за рівень 45 доби ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Це вказувало на розвиток повторного пригнічення секреторної функції ІАПЗ. Перша стадія була відмічена після введення STZ і тривала до 30 доби, потім була відмічена 2 стадія - стабільно низки значення ІН (30-40 доба), а на 60 добу - 3 стадія (повторне зниження рівня гормону у

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну ( $M \pm m$ ).

Показник		Доба спостереження				
		7	21	30	45	60
Глюкоза, ммоль/л	1 серія	$8,12 \pm 1,16^*$	$17,03 \pm 2,43^*$	$19,22 \pm 1,76^*$	$21,94 \pm 3,05^*$	$20,48 \pm 1,77^*$
	контроль	$4,62 \pm 0,34$	$4,53 \pm 0,37$	$4,75 \pm 0,33$	$4,55 \pm 0,32$	$4,60 \pm 0,34$
ФА, мкмоль/л	1 серія	$420,7 \pm 36,0$	$615,3 \pm 46,2^*$	$682,8 \pm 59,0^*$	$708,1 \pm 68,9^*$	$694,4 \pm 71,3^*$
	контроль	$386,1 \pm 24,7$	$395,2 \pm 28,3$	$391,5 \pm 30,0$	$381,3 \pm 27,4$	$397,2 \pm 29,1$
HbA1c, %	1 серія	$4,67 \pm 0,48$	$5,18 \pm 0,63$	$6,92 \pm 0,47^*$	$7,36 \pm 0,80^*$	$7,61 \pm 0,81^*$
	контроль	$4,24 \pm 0,32$	$4,02 \pm 0,33$	$4,13 \pm 0,22$	$4,15 \pm 0,28$	$4,20 \pm 0,24$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні середніх величин з контрольною групою.

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну,  $M \pm m$ .

Показник		Доба спостереження				
		7	21	30	45	60
ІН, мкМЕ/мл	1 серія	7,31±0,48*	4,75±0,38*	3,94±0,28 *	3,70±0,24 *	2,86±0,21 *
	контроль	17,27±2,11	15,44±1,47	16,37±1,79	16,83±1,44	15,91±1,60
С-пептид, нг/мл	1 серія	1,42±0,15*	1,03±0,09*	0,98±0,07 *	0,97±0,08 *	0,74±0,06 *
	контроль	2,14±0,27	2,20±0,23	2,15±0,27	2,13±0,24	2,20±0,21
Глюкагон, пг/мл	1 серія	248,7±23,5*	425,6±57,3*	704,8±76,6*	512,1±47,3*	359,4±33,6*
	контроль	78,5±7,0	81,3±7,7	82,4±7,9	77,5±8,2	79,8±8,0

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні середніх величин з контрольною групою.

крові). Останнє, можливо, було пов'язано з патологічними процесами, що розвивалися вторинно. Перше зниження, на наш погляд, було обумовлено токсичною дією STZ, тоді як повторне - імунопатологічними процесами, які мали вторинний характер.

Відомо, що в еквімолярній кількості з ІН у кров видається С-пептид; по суті секритується одна молекула проінсуліну, яка після попадання у кров під дією протеолітичних ферментів розпадається на дві молекули: ІН та С-пептид. Дійсно, якби ілюструючи це положення, динаміка С-пептиду була цілком аналогічною динаміці ІН. Рівень С-пептиду знижувався у 1,5 разів на 7, у 2,1 рази на 21 та у 2,2-3,0 рази на 30-60 добу спостереження. Цей факт прямо вказував на недостатність секреторної функції ІАПЗ. Також, як і ІН, С-пептид мав повторне зниження на 60 добу спостереження, коли його рівень був нижчим за рівень 7 доби у 1,9 рази, а за рівень 30 та 45 доби у 1,3 рази ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Це підтверджувало стадійність пошкодження ІАПЗ при введенні діабетогенної дози STZ.

Як відомо [Орловский, 2006], внаслідок зниження концентрації ІН та гама-аміномасляної кислоти в островах активується секреція глюкагону. В наших дослідженнях (див. табл. 2) рівень цього гормону вже на 7 добу спостереження був підвищений у 3,2 рази, на 21 добу - у 5,2 рази і на 30 добу досягав свого піку - перевищував контрольне значення у 8,6 рази ( $p < 0,05$  у всіх випадках). На 45 та 60 добу рівень глюкагону статистично значуще знижувався, але все ж перевищував контроль, відповідно, у 6,6 та 4,5 рази ( $p < 0,05$  в обох випадках).

Аналізуючи взаємовідношення ІН та глюкагону можна підтвердити, що саме 30 доба була переломною для формування імунопатологічного етапу пошкодження ПЗ, після якого розвивалися незворотні патологічні процеси її руйнування. Ймовірно, відмічене зниження секреції глюкагону після 30 доби відображало початок розвитку склеротичного пошкодження панкреатичних островків Лангерганса.

Таким чином, у динаміці функціональної активності ІАПЗ після дії STZ були наявні три стадії. 1 стадія почалася після першого введення STZ та продовжувалася до 21 - 30 доби спостереження. У цей час повільно зростав рівень глюкози та зменшувалися рівні ІН та С-

пептиду. Вочевидь ці зміни були обумовлені некрозом бета-клітин ПЗ, та згідно за даним [Vega-Anaya et al., 2009] супроводжувалися розвитком неспецифічного запалення у тканинах ПЖ (інсулітом) з активацією макрофагальної реакції та лимфоїдною інфільтрацією. Паралельно мав місце розвиток аутоімунної реакції у відповідь на контакт імунної системи з антигенами ІАПЗ, що попадали у тканини ПЖ (процесінг антигенів макрофагами) та у кров (активація Т-лц) з некротизованих бета-клітин [Pietropaolo et al., 2012]. Однак, у результаті компенсаторної гіперплазії бета-клітин, яка запускається у відповідь на стійку гіперглікемію (рівень глюкози вищий за 6 ммоль/л) [Орловский, 2006], секреція проінсуліну у цей період знижувалася не катастрофічно, а повільно. Так у період від 30 до 45 доби мінімальні величини для ІН зіставили 20-25% від контрольних значень, а для С-пептиду 40-45%.

Згодом було відмічено розвиток 2 стадії STZ-діабету - стадії "плато", коли показники не змінювалися - це періоди спостереження 30 та 45 дб. На нашу думку, у даний час компенсаторна гіперплазія ІАПЗ врівноважувала процеси запальної аутоімунної деструкції, до яких у цей час відносять надмірну активацію вільно-радикального окиснення, відтворення пероксинітриду, тканинну гіпоксію та метаболічний ацидоз [Lebastchi, Herold, 2012], а також подальшу активацію аутоімунних процесів (макрофагальна реакція, антигенобумовлена лімфоцитотоксичність, появлення антитіл до антигенів ІАПЗ та до ІН) [Pietropaolo et al., 2012].

Розвиток 3 стадії, на нашу думку, був пов'язаний зі зривом компенсаторних механізмів ІАПЗ. Внаслідок імунологічних механізмів до некрозу бета-клітин приєднувався їх апоптоз [Орловский, 2006]. Через масову загибель бета-клітин ще більшою мірою активувався процес запалення, що призводило до загибелі островків, їх фіброзу та склерозу. Це могло обумовлювати повторне зниження рівню ІН та С-пептиду на 60 добу. В подальшому тварини з некомпенсованим STZ-діабетом гинуть внаслідок розвитку діабетичної гіперглікемічної коми з вираженим кетоацидозом.

У таблиці 3 наведено співвідношення строків та патологічних процесів при розвитку експериментального STZ-діабету.

**Таблиця 3.** Співвідношення стадій, строків та патологічних процесів при розвитку STZ-діабету.

Стадії	Строки	Патологічні процеси
1	від першого введення до 21 доби	токсичний некроз бета-клітин та вогнищеве запалення у зоні островків Лангерганса; компенсаторна гіперплазія бета-клітин
2	від 21 до 45 доби	імунопатологічні процеси, аутоімунний інсуліт
3	від 45 до 60 доби	вторинний некроз та апоптоз бета-клітин, склероз та некроз островків Лангерганса

Узагальнюючи отримані та літературні дані, можна встановити, що безпосередньо після введення STZ і до 21-го дня спостереження розвивався токсичний некроз та вогнищеве запалення, що супроводжувалося активацією макрофагальної реакції, вираженою лімфоїдною інфільтрацією. Компенсаторна реакція проявлялася у вигляді проліферації бета-клітин. Поряд із цим запускалися імунопатологічні процеси - реакції клітинного та гуморального імунітету, які мали аутоімунну спрямованість по відношенню до антигенів ІАПЗ та ІН. У цей час повільно наростає рівень глюкози (гіперглікемія), прогресуюче зменшувалися рівні ІН, С-пептиду та підвищувався рівень глюкагону. На деякий час за рахунок

гіперплазії бета-клітин наступала рівновага процесів компенсації та пошкодження - це 2 стадія, коли рівні глюкози, ІН та С-пептиду лишалися не змінними (знаходилися на "плато"). В даному дослідженні ця стадія тривала з 21 до 45 доби спостереження. Надалі, за рахунок підключення вторинних імунопатологічних процесів формувалася аутоімунний інсуліт і з 60 доби мало місце вторинне підвищення глікемії та зниження рівня у крові ІН та С-пептиду. Порушення функції ПЗ підтверджувало зниження у крові глюкагону, що відображає склеротичні процеси у островках Лангерганса. Необхідно відмітити, що стадії переходили друг у друга не раптово, а повільно змінюючи одна одну.

### Висновки та перспективність подальших розробок

Таким чином, в рамках даного дослідження при даній моделі встановлено стадії та основні часові орієнтири для оцінки перебігу експериментального STZ-діабету.

Це дозволяє у подальшому перейти до наступного етапу дослідження - оцінити характер та роль імунопатологічних процесів, а саме реакцій клітинного та гуморального імунітету.

### Список літератури

- Орловский М.А. Экспериментальные исследования сахарного диабета 1 типа: причины меж- и внутривидовых различий резистентности к диабетогенным факторам [обзор литературы и собственных исследований] /М.А. Орловский //Журнал АМН Украины. - 2006. - Т.12, №2. - С.255-268.
- Lebastchi J. Immunologic and metabolic biomarkers of  $\beta$ -cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes / J.Lebastchi, K.C.Herold //Cold Spring Harb Perspect Med. - 2012. - Vol. 2(6):a007708. Doi: 10.1101/cshperspect.a007708.
- Novak J. Mechanism of regulation of autoimmunity by iNKT cells / J.Novak, A.Lehuen //Cytokine.- 2011.- Vol.53(3). - P.263-270. doi: 10.1016/j.cyto.2010.11.001. Epub 2010 Dec 23.
- Peakman M. CD8 and cytotoxic T cells in type 1 diabetes /M.Peakman //Novartis Found Symp. CD8 and cytotoxic T cells in type 1 diabetes.- 2008.- Vol.292.- P.113-119.
- Pietropaolo M. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes / M.Pietropaolo, R.Towns, G.S.Eisenbarth //Cold Spring Harb Perspect Med.- 2012.- Vol.2(10). pii: a012831. doi: 10.1101 //cshperspect.a012831.
- Vega-Anaya G.C. Mechanism of immunological injury in type 1 diabetes. [Article in Spanish] / G.C.Vega-Anaya, A.Hernández-Lomelí, H.L.Hernández-Montiel //Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.- 2009.- Vol.47(5).- P.515-522.

**Зяблицев С.В., Ролинская Л.М.**

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА

**Резюме.** Повреждения инсулярного аппарата поджелудочной железы после действия STZ (введение 25 мг/кг трехкратно с интервалом в 5 суток) протекали в три стадии. 1-я начиналась после первого введения STZ и продолжалась до 21-30-х суток наблюдения. В это время медленно рос уровень глюкозы и уменьшались уровни инсулина и С-пептида. Очевидно эти изменения были обусловлены некрозом бета-клеток поджелудочной железы, и сопровождалась развитием неспецифического воспаления (инсулитом). Однако, секреция инсулина в этот период снижалась не катастрофически, а медленно (на 30-45 сутки минимальные величины для инсулина составили 20-25% от контрольных значений, а для С-пептида 40-45%). Впоследствии было отмечено развитие 2 стадии STZ-диабета - стадии "плато", когда показатели не изменялись - это периоды наблюдения 30 и 45 суток. Развитие 3-й стадии было связано со срывом компенсаторных механизмов. Развивались аутоиммунные механизмы повреждения и массовая гибель бета-клеток, еще в большей степени активировался процесс воспаления, которое обуславливало повторное резкое снижение уровня инсулина и С-пептида на 60 сутки.

**Ключевые слова:** экспериментальный диабет, стрептозотоксин, инсулин, С-пептид, глюкагон.

**Zyablitsev S.V., Rolinska L.M.**

### MECHANISMS OF EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN DIABETES DEVELOPMENT

**Summary.** The damages of pancreas insulin apparatus after the STZ influence (injection 25 mg/kg triply with an interval in 5 days) were present three stages. 1th began after the first STZ injection and proceeded to 21<sup>st</sup>-30<sup>th</sup> days of observation. In this time the level of glucose increased slowly and insulin and C-peptide levels diminished. Obviously these changes were conditioned a pancreas beta-cells necrosis, and accompanied heterospecific inflammation development (insulite). However, the secretion of insulin in this period decreased not catastrophically, but slowly (on 30<sup>th</sup>-45<sup>th</sup> days minimum count for insulin was 20-25% from control count, and for a C-peptide 40-45%). Development of the 2<sup>nd</sup>-stage of STZ-diabetes - stages of "plateau" was afterwards marked, when indexes did not change are the periods of observation 30 and 45 days. Development of the 3<sup>rd</sup> stage was related to compensatory mechanisms

*break off. Autoimmune damage mechanisms and beta-cells necrosis developed. The process of inflammation caused decreasing of Insulin and C-peptide levels on 60<sup>th</sup> days.*

**Key words:** *experimental diabetes, Streptozotocin, Insulin, C-peptide, Glucagon.*

Стаття надійшла до редакції 25.04.2014 р.

*Зяблицев Сергій Володимирович* - професор кафедри патологічної фізіології ДонНМУ ім. М. Горького, завідувач відділом молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ, доктор медичних наук; +38 062 295-03-26  
*Ролінська Лариса Михайлівна* - лікар Донецької обласної клінічної лікарні.

© Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Іваненко Т.В., Жулінський В.О.

УДК: 616-008.922.1"735"

**Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Іваненко Т.В., Жулінський В.О.**

Запорізький державний медичний університет, кафедра патофізіології (м.Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, 69035, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ БІЛКІВ VCL-2, P53 ТА ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ В ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦЯХ ПІД ВПЛИВОМ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ

**Резюме.** *В останній час зберігається цікавість до використання немедикаментозних методів профілактики і лікування хвороб. До них відноситься, в тому числі, і переривчаста гіпоксія як природний стимул неспецифічної резистентності організму людини. Одним із примітних, але мало вивчених ефектів дозованої гіпоксії, є її вплив на ендокринний апарат підшлункової залози. У статті проводиться аналіз експресії маркерів апоптоза і проліферативної активності бета-клітин у щурів після багатоденних гіпоксичних тренувань. Отримані результати свідчать про стимулюючу дію переривчастої гіпоксії на деякі молекулярні механізми бета-ендокриноцитів.*

**Ключові слова:** *переривчаста гіпоксія, апоптоз, проліферативна активність, бета-клітини підшлункової залози.*

### Вступ

В останній час зберігається цікавість до використання немедикаментозних методів профілактики і лікування хвороб. До них можна віднести фітотерапію, лікувальне голодування, детоксикацію, магнітно-лазеротерапію, галотерапію в соляних печерах, ряд інших методів і підходів. У це коло вписується і переривчаста гіпоксія (ПГ) як природний стимул неспецифічної резистентності організму людини. На сьогоднішній день відомо, що наслідком дозованого впливу гіпоксичного фактора є не тільки розвиток типового патологічного процесу, скільки прояв саногенних ефектів [Холден, Пристли, 1935, Караш і др., 1988, Belaidi et al., 2009, Katayama et al., 2009]. На практиці дозувати дію гіпоксії можливо не тільки в умовах середньогір'я, але і шляхом моделювання високогірних умов у барокамерах. За допомогою такого роду технічних пристроїв, представляється можливим використання штучно створеної переривчастої гіпоксії.

Переривчаста гіпоксія - це немедикаментозний метод підвищення неспецифічної резистентності організму до пошкоджень чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, який забезпечує розвиток в організмі дозованої за глибиною і часом гіпоксії. Досягнення ефекту гіпоксичного впливу визначається сумарною тривалістю сеансу, величиною і швидкістю зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі. Важливо, що при різкому падінні  $pO_2$ , виникає гострий розвиток важких гіпоксичних станів, тоді як при повільному падінні  $pO_2$  ефект переривчастої гіпоксії і компенсація гіпоксичного стану поширюються не тільки на мо-

мент сеансу гіпоксичних тренувань (у нашому випадку це 6 годин), але і в постгіпоксичний період, котрий у нашому випадку є періодом повної відсутності гіпоксичних впливів.

Висока ефективність ПГ обумовлена оптимальним поєднанням безпосередніх реакцій основних систем організму на дозовану гіпоксію з довготривалою адаптацією. Гіпоксичний вплив при цьому не виходить за рамки фізіологічного, а механізм реалізації підвищення енергозабезпечення організму має генетично обумовлений характер. ПГ не вступає в протиріччя з іншими способами профілактики і лікування, включаючи медикаментозні, хірургічні тощо. Більш того, має здатність нейтралізувати побічні ефекти останніх. Вивчення побічних ефектів показало, що в основі саногенної дії ПГ лежить стимуляція функціонального стану органів і систем, відповідальних за транспорт і утилізацію кисню в організмі, тобто серцево-судинну та дихальну системи, еритроцити. Поряд із цим ПГ активує функціональний стан нейроендокринної системи, формуючи необхідний гормональний базис розвитку адаптаційних процесів в організмі [Колесник, Абрамов, 1992, 1993, Колесник і др., 2004].

Одним із примітних, але мало вивчених ефектів ПГ є її вплив на ендокринний апарат підшлункової залози [Колесник, Абрамов, 1992, 1993, Абрамов, 1997, Колесник і др., 2010]. Раніше було показано, що ПГ призводить до збільшення питомої чисельності інсулін-позитивних клітин на 68% у співвідношенні з інтактними щурами [Іваненко, 2011, Іваненко, Кузьо, 2011, Абра-

мов и др., 2011]. Відомо, що зміна чисельності клітинної популяції контролюється процесами клітинної проліферації та клітинної загибелі.

**Мета дослідження:** вивчити експресію маркерів апоптоза і проліферативної активності бета-клітин у щурів після багатоденних гіпоксичних тренувань.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені на 30 щурах (самцях) лінії Вістар масою 250-270 г., котрі були розподілені на 3 експериментальні групи по 10 особин в кожній: 1 групу становили інтактні щури; 2 групу щури з 15-денними гіпоксичними тренуваннями; та 3 група з 10-денним постгіпоксичним періодом. ПГ моделювали в барокамері де тварини знаходились по 6 годин щоденно, з 1 по 5 день на висоті 1000-5000 м над рівнем моря, а з 6 дня на висоті 6000 м, що відповідає концентрації кисню в повітрі 9,8% ( $pO_2=74,2$  мм Hg).

Для вивчення проліферативної активності ендокриноцитів всім тваринам щоденно на протязі 7 останніх днів експерименту вводили 5-бромдезоксіуридин (BrdU) в дозі 40 мг/кг внутрішньоочеревинно.

Для оцінки інтегративного показника проліферативної активності ендокриноцитів, ми пропонуємо розрахунковий індекс (BrdU індекс) проліферації за формулою (1):  $BrdU\text{-індекс} = N/I \times 100\%$ , де N - кількість BrdU-імунопозитивних клітин на  $см^2$ ; I - кількість інсулін-імунопозитивних клітин.

Для оцінки інтенсивності синтезу антиапоптотичних білків в ендокриноцитах, ми запропонували індекс (Bcl-2 індекс) антиапоптотичної активності за формулою (2):  $Bcl2\text{-індекс} = B/I \times 100\%$ , де B - кількість Bcl2-імунопозитивних клітин на  $см^2$ ; I - кількість інсулін-імунопозитивних клітин.

Для оцінки інтенсивності синтезу проапоптотичних білків в ендокриноцитах, ми запропонували індекс (p53 індекс) проапоптотичної активності за формулою (3):  $p53\text{-індекс} = P/I \times 100\%$ , де P - кількість p53-імунопозитивних клітин на  $см^2$ ; I - кількість інсулін-імунопозитивних клітин.

Для інтегральної оцінки про- і анти-апоптотичних процесів в ендокриноцитах ми пропонуємо індекс апоптоза за формулою (4):  $Індекс\ апоптоза = P/B \times 100\%$ , де P - кількість p53-імунопозитивних клітин на  $см^2$ ; B - кількість Bcl2-імунопозитивних клітин на  $см^2$ .

Щурів виводили з експерименту декапітацією під наркозом. Підшлункову залозу фіксували в розчині Буена і після стандартної гістологічної обробки заключали в парапласт (MkCormick, США). На мікротомі Microm H235 (Німеччина) готували 5 мікронні зрізи з різних частин підшлункової залози, котрі після депарафінізації і регідратації оброблювали антитілами до інсуліну (Peninsula Lab. Inc., Великобританія), білку Bcl-2 (Santa Cruz, США), білку p53 (Santa Cruz, США), антитілами до BrdU (Sigma, США). В якості вторинних антитіл використовували IgG коньюгований з FITC (Sigma,

США). Аналіз імунофлюоресцентної реакції проводили на системі цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Contron Elektronik, Німеччина) за допомогою флюоресцентного мікроскопа Axioskop з високоімерсійним світлофільтром 38HE та відеокамери Axiosam HRm (Zeiss, Німеччина). Дані отримані в експерименті обробляли пакетом прикладних та статистичних програм VIDAS-2,5 (Contron Elektronik, Німеччина) та Excell-2003 (США). Для оцінки достовірності відмінностей в групах використовували t-критерій Стьюдента (Pst).

### Результати. Обговорення

Нами було встановлено, що кількість BrdU-імунопозитивних ендокриноцитів по закінченні ПГ збільшувалася на 64% ( $Pst<0,05$ ), що практично відповідає приросту питомої чисельності бета-клітин (табл. 1). Після 10 днів постгіпоксичного періоду чисельність BrdU-імунопозитивних ендокриноцитів в панкреатичних острівцях зменшувалася і ставала достовірно нижче на 10% ( $Pst<0,05$ ), ніж у контрольних щурів.

Як видно з розрахункових показників (табл. 2), ПГ не змінювала індекс проліферативної активності, тоді як через 10 днів після закінчення дії ПГ даний показник достовірно знижувався, порівняно з показником контрольних щурів. Отже, збільшення питомої кількості бета-ендокриноцитів у підшлунковій залозі щурів не можна пояснити стимуляцією їх проліферативної ак-

**Таблиця 1.** Питома кількість імунопозитивних клітин у панкреатичних острівцях ( $M \pm m$ ).

Кількість клітин / $см^2$ зрізу залози	Здорові (контроль)	Переривчаста гіпоксія	
		По закінченні	Через 10 днів
Інсулін-імунопозитивні	5209 $\pm$ 389	8765 $\pm$ 484*	6583 $\pm$ 400*#
BrdU- імунопозитивні	988 $\pm$ 5	1627 $\pm$ 6*	904 $\pm$ 1*#
Bcl2- імунопозитивні	626 $\pm$ 5	707 $\pm$ 5*	528 $\pm$ 3*#
p53- імунопозитивні	1257 $\pm$ 8	885 $\pm$ 3*	470 $\pm$ 2*#

**Примітки:** (\*) - достовірні ( $Pst<0,05$ ) відмінності по відношенню до показників у контрольних щурів; (#) - достовірні ( $Pst<0,05$ ) відмінності по відношенню до показників після закінчення ПГ.

**Таблиця 2.** Індеси активності молекулярних маркерів у панкреатичних острівцях ( $M \pm m$ ).

Індекс	Здорові (контроль)	Переривчаста гіпоксія	
		По закінченні	Через 10 днів
проліферативної активності	18,97 $\pm$ 0,10	18,57 $\pm$ 0,07	13,73 $\pm$ 0,03*#
антиапоптотичної активності	12,02 $\pm$ 0,09	8,06 $\pm$ 0,05*	8,03 $\pm$ 0,04*
проапоптотичної активності	24,12 $\pm$ 0,15	10,09 $\pm$ 0,03*	7,14 $\pm$ 0,03*#
Апоптоза	2,000 $\pm$ 0,012	1,253 $\pm$ 0,006*	0,890 $\pm$ 0,005*#

**Примітки:** (\*) - достовірні ( $Pst<0,05$ ) відмінності по відношенню до показників у контрольних щурів; (#) - достовірні ( $Pst<0,05$ ) відмінності по відношенню до показників після закінчення ПГ.



тивності в результаті багатоденної дії переривчастої гіпоксії.

Іншим процесом, який може впливати на чисельність ендокриноцитів, є інтенсивність клітинного апоптоза. Одними з добре вивчених молекулярних маркерів апоптоза є антиапоптотичний білок Bcl-2 та проапоптотичний білок p53.

Ідентифікація маркерів апоптоза імуногістохімічним методом в панкреатичних острівцях показала, що чисельність Bcl2 позитивних ендокриноцитів при закінченні ПГ достовірно збільшилася на 12% ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з показником контрольних щурів (див. табл. 1). Проте, після закінчення 10 днів постгіпоксичного періоду, чисельність Bcl2 позитивних ендокриноцитів достовірно знижувалася як в порівнянні з інтактними тваринами так і в групі щурів через 10 днів після закінчення періоду дії ПГ.

Отримані результати показали, що ПГ призводить до істотного зниження індексу антиапоптотичної активності на 23% ( $P < 0,05$ ), порівняно з показником контрольних щурів (див. табл. 2). А в постгіпоксичний період величина індексу антиапоптотичної активності достовірно не змінювалася.

Разом із тим, ПГ призводить до зменшення чисельності p53 імунопозитивних ендокриноцитів на 40% ( $P < 0,05$ ), порівняно з показником контрольних щурів (див. табл. 1). А в постгіпоксичний період кількість p53 імунопозитивних ендокриноцитів знижувалася практично вдвічі.

Отримані результати показали, що ПГ призводить до істотного зниження індексу проапоптотичної активності майже у 2,5 рази у порівнянні з показником контрольних щурів (див. табл. 2). Даний показник продовжував знижуватися і в постгіпоксичний період, знижуючись в 3,5 рази у порівнянні з інтактними щурами.

Таким чином, отримане в нашому попередньому дослідженні підвищення на 68% ( $P < 0,05$ ) питомої чисельності бета-ендокриноцитів під впливом ПГ, вочевидь можна пояснити значним гальмуванням про-

цесів апоптоза в панкреатичних острівцях, що проявляється зменшенням синтезу проапоптотичного білка p53. Отже, можна припустити те, що ПГ оберігає бета-клітини від природної загибелі.

Підвищення індексу апоптоза вказує на переважання проапоптотичних процесів у клітинах, тоді як його зниження - на пригнічення апоптоза. Отримані нами результати показали, що ПГ призводить до значного на 37% ( $P < 0,05$ ), зниження індексу апоптоза, а через 10 днів після закінчення ПГ даний показник був на 55% ( $P < 0,05$ ) менше, ніж у контрольних тварин (див. табл. 2).

Таким чином, ми можемо констатувати, що дія переривчастої гіпоксії знижує проапоптотичний потенціал бета-клітин, забезпечуючи їх більшу стійкість до дії проапоптотичних факторів, тим самим забезпечуючи збільшення питомої чисельності бета-ендокриноцитів.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані в цій статті результати свідчать про стимулюючу дію переривчастої гіпоксії на деякі молекулярні механізми бета-ендокриноцитів. Збільшення чисельності бета-ендокриноцитів пов'язане не стільки зі стимуляцією їх проліферації, скільки викликане пригніченням механізмів апоптоза, що було встановлено при розрахунку запропонованого індексу апоптоза, важливого показника балансу експресії про- і антиапоптотичних білків в ендокринних клітинах.

2. Ще одним важливим результатом проведених досліджень ми вважаємо вперше виявлений факт пролонгованої дії інсулін-стимулюючого ефекту ПГ після закінчення гіпоксичних тренувань, що, головним чином, проявлялося низьким індексом апоптоза.

Перспективи подальших розробок будуть полягати у вивченні особливостей експресії білків Bcl-2, p53 та проліферативної активності в панкреатичних острівцях за умов поєднання переривчастої гіпоксії з експериментальним цукровим діабетом у щурів лінії Вістар.

## Список літератури

- Абрамов А.В. Иммуномодулирующий свойства гипоталамических нейропептидов /А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник //Патология.- 2004.- Т.1, №1.- С.14-21.
- Абрамов А.В. Центральні механізми стимулюючого впливу інтервальних гіпоксичних тренувань на ендокринну функцію підшлункової залози щурів /А.В.Абрамов //Фізіол. журнал.- 1997.- Т.43, №5-6.- С.62-69.
- Влияние гипоксических тренировок на функциональное состояние бета-клеток панкреатических островков у крыс /А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник, Т.В.Иваненко [и др.] //Физиология и здоровье человека: научн. тр. III съезда физиологов СНГ, 1-6 окт. 2011 г., г.Ялта. - Москва, 2011.- С.163.
- Иваненко Т. В. Влияние гипоксических тренировок на функциональное состояние бета-клеток поджелудочной железы крыс /Т.В.Иваненко, Н.В.Кузьо //Акт. питання фармац. та мед. науки та практики.- Запоріжжя, 2011.- Вип. XXIV, Т.2: матер. Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю "Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011".- С.22.
- Иваненко Т. В. Влияние гипоксических тренировок на функцию бета-клеток панкреатических островков /Т.В.Иваненко //Акт. проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії.- 2011.- Т.11, №4 (ч.2).- С.82-84.
- Караш Ю.М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации /Ю.М.Караш, Р.Б.Стрелков, Ф.Я.Чижов.- М.: Медицина, 1988.- 353с.
- Колесник Ю.М. Вплив гіпоксичної гіпоксії на стан ендокринної функції підшлункової залози щурів /Ю.М.- Колесник, А.В.Абрамов //Фізіол. журнал.- 1992.- Т.38, №3.- С.60-63.
- Колесник Ю.М. Эндокринная функция поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у крыс и ее особенности при адаптации к гипоксии /Ю.М.Колесник, А.В.Абрамов //Пробл. эндокринологии.- 1993.- Т.39, №5.- С.37-39.
- Методи изучения нейроэндокринных взаимодействий в норме и при патологии /Ю.М.Колесник, А.В.Абра-

- мов, А.В.Траилин [и др.] //Запорожский мед. журнал.- 2002.- №3.- С.8-11.
- Нейро-иммунно-эндокринные механизмы регуляции эндокринной функции панкреатических островков /Ю.М.Колесник, А.В.Абрамов, О.В.Ганчева [и др.] //Загальна патологія і клін. патофізіологія.- 2010.- Т.5, №3.- С.16-20.
- Холден Дж. С. Дыхание /Дж. С.Холден, Дж. Г.Пристли.- М. ; Л.: Гос. изд-во биол. мед. лит., 1935.- 463 с.
- Intermittent Hypoxia and Cardiovascular System /E.Belaidi, A. R. Marie Joyeux-Faure [et al.] //Intermittent hypoxia.- 2009.- Section 1.- 242p.
- Intermittent Hypoxia and Respiratory System /K.Katayama, M.Pokorski, T.V.Serebrovskaya [et al.] //Intermittent hypoxia.- 2009.- Sect.2.- P.245-310.

**Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Иваненко Т.В., Жулинский В.А.**  
**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ BCL-2, P53 И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ В ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕРЫВИСТОЙ ГИПОКСИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

**Резюме.** В последнее время сохраняется интерес к использованию немедикаментозных методов профилактики и лечения болезней. К ним относится, в том числе, и прерывистая гипоксия как природный стимул неспецифической резистентности организма человека. Одним из примечательных, но мало изученных эффектов дозированной гипоксии является ее влияние на эндокринный аппарат поджелудочной железы. В статье проводится анализ экспрессии маркеров апоптоза и пролиферативной активности бета-клеток у крыс после многодневных гипоксических тренировок. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем действии прерывистой гипоксии на некоторые молекулярные механизмы бета-эндокриноцитов.

**Ключевые слова:** прерывистая гипоксия, апоптоз, пролиферативная активность, бета-клетки поджелудочной железы.

**Kolesnyk Y.M., Abramov A.V., Ivanenko T.V., Zhulinskyi V.O.**  
**THE FEATURES OF EXPRESSION OF BCL-2 AND P53 PROTEINS AND PROLIFERATIVE ACTIVITY IN PANCREATIC ISLETS UNDER THE INFLUENCE OF INTERMITTENT HYPOXIA IN EXPERIMENTAL CONDITIONS**

**Summary.** The interest of usage of non-pharmacological methods for preventing and treating diseases is retained recently. They are including particularly an intermittent hypoxia as a natural incentive of nonspecific resistance of an organism. One of the notable but little-studied effects of dosage hypoxia is its effect on the endocrine pancreas apparatus. This article analyzes the expression of markers of apoptosis and proliferative activity of beta-cells in rats after multiday hypoxic training. Obtained results show the stimulating effect of intermittent hypoxia on some molecular mechanisms of beta-endocrinocytes.

**Key words:** intermittent hypoxia, apoptosis, proliferative activity, beta cells.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Колесник Юрій Михайлович - д. мед. н., ректор ЗДМУ, професор, завідувач кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету; +38 0612 34-35-61; kolesnik@zsmu.zp.ua

Абрамов Андрій Володимирович - д. мед. н., професор кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету; +38 0612 34-35-61; abramov@zsmu.pp.ua

Іваненко Тарас Васильович - к. мед. н., асистент кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету; +38 0612 34-35-61; IvanenkoTV@i.ua

Жулінський Володимир Олександрович - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету; +38 0612 34-35-61; zhulj2011@yahoo.com

© Кресюн Н.В., Годлевський Л.С., Нєнова О.М., Полясний В.О.

УДК: 616.4-008.6

**Кресюн Н.В., Годлевський Л.С., Нєнова О.М., Полясний В.О.**

Одеський національний медичний університет (прв.Валіховський, 2, м.Одеса, 65082, Україна)

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СІТКІВКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ МІЛІМЕТРОВОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ**

**Резюме.** У щурів лінії Вістар введенням стрептозотоцину (СТЗ) (50,0 мг/кг, в/очер) викликали цукровий діабет (вміст глюкози в крові перевищував 300 ммоль/л). Через 10 місяців з моменту моделювання діабету при гістологічному дослідженні сітківки ока у щурів з СТЗ-діабетом число тіней перипіцитів збільшилось у 3,3 рази, а число ацелюлярних капілярів - в 4,2 рази перевищувало відповідні показники в контролі. Застосування електромагнітного опромінення міліметрового діапазону (7,1 мм) на зону ока зменшувало досліджувані показники порівняно з такими у нелікованих тварин відповідно в 2,19 та в 1,81 рази.

**Ключові слова:** стрептозотин, цукровий діабет, ретинопатія, міліметрове електромагнітне випромінювання.

**Вступ**

Розвиток гіперглікемії супроводжується виникненням ретинопатії -діабетичної ретинопатії (ДР), в патогенезі якої важливим є механізми активації перекисного

окиснення ліпідів, ремоделювання судинної системи сітківки, а також дегенеративні зміни з боку нейрональних елементів сітківки [Цисельський, 2006; Kowluru et

al., 2001; Wong et al., 2011]. Так, ретинопатія супроводжується втратою серицитів судин, збільшенням числа ацелюлярних капілярів, формуванням мікроаневризм та розривів стінки судин [Li et al., 1999].

Одним із можливих підходів до розробки методів попередження виникнення ДР є застосування електромагнітного випромінювання (ЕМВ) міліметрового діапазону (МД), яке сьогодні успішно використовується як в офтальмологічній практиці, так і при експериментальному лікуванні неврологічних захворювань [Хейло, 2007; Zарогоzhan et al., 2012]. Однак, до останнього часу не проводилось вивчення ефективності ЕМВ МД при експериментальній ДР.

Тому метою проведеної роботи було дослідження морфометричних характеристик сітківки щурів з моделюваним застосуванням стрептозотоцину діабетом за умов впливу ЕМВ МД.

### Матеріали та методи

Робота виконана на щурах-самцях лінії Вістар вагою 270-320 г, котрі знаходились за стандартних умов утримання віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Досліди проводили згідно вимог GLP та комісії біоетики ОНМедУ (протокол №84 від 10 жовтня 2008 р.). Експериментальний цукровий діабет викликали шляхом в/очеревинного застосування стрептозотоцину (СТЗ) в дозі 50,0 мг/кг ("Sigma Aldrich.ru" Москва), який розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5). В дослідженні на протязі 5 місяців спостерігали щурів, у котрих в крові рівень глюкози складав більше 300 мг/Л [Kowluru et al., 2001]. Через 10-14 дб з моменту введення СТЗ формували експериментальні групи: група 1 - інтактні щури (10 тварин); група 2 - застосування СТЗ (15 щурів); група 3 - щури із застосуванням СТЗ та хибним впливом ЕМВ (12 тварин); група 4 - щури із введенням СТЗ та впливом ЕМВ на тім'яно-потиличну зону (11 щурів); група 5 - щури із введенням СТЗ та впливом ЕМВ на тканини ока (12 щурів).

Вплив ВВЧ здійснювали протягом 4-х місяців перед евтаназією за допомогою апарата "Явь-1" (Фрязіно, РФ), а також "Рамед-експерт" (м.Дніпропетровськ) при робочій довжині хвилі 7,1 мм, частоті випромінювання - 42,3 ГГц; щільності потоку потужності - 0,1 мВт/см<sup>2</sup>; частоті модуляції 10±0,1 Гц. Вплив виконували на тім'яно-потиличну, а також на фаціальну зону - очне яблуко при тимчасовій імобілізації щурів у пластмасових футлярах у період з 9.00 до 12.00 год кожену другу добу. Тривалість впливу становила 15,0 хв. Щурів групи контролю імобілізували на відповідний період часу без вмикання джерела ЕМВ.

Після виведення експериментальних тварин з експерименту очне яблуко, на яке впливали ЕМВ МД, видаляли та розміщували у буферному розчині для подальшого видалення ретинальної судинної сітки за допомогою трипсинового методу [Ellis et al., 1998]. Трипсинизовані судини сітківки фарбували гематоксиліном

та реактивом Шиффа. Число "тіней" перицитів (місце на капілярі, де був втрачений перицит) визначали в середній частині сітківки шляхом підрахунку 1300 капілярних клітин. Тіні перицитів виражали виходячи із розрахунку їх числа на один капіляр, який мав би хоча б одну ендотеліальну клітину, так як капіляри, які були без перицитів, а також ендотеліальних клітин рахували в якості ацелюлярних [Ellis et al., 1998].

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням методу ANOVA та тесту Newman-Keuls.

### Результати. Обговорення

Гістологічна оцінка числа тіней перицитів у сітківці щурів, у яких спостерігали діабет з гіперглікемією вищою від 300 мг/Л на протязі 4 місяців, показало що величина досліджуваного показника склала 3,17±0,38, що також перевищувало відповідний показник в групі інтактних щурів в 3,3 рази (p<0,05) (рис. 1). У щурів, яким на протязі вказаного періоду часу здійснювали хибний вплив ЕМВ МД, число тіней перицитів склало 2,78±0,27, що було на 12,3% менше порівняно з групою щурів з діабетом без лікування (p>0,05). У групі щурів з СТЗ-діабетом, на котрих впливали ЕМВ МД на тім'яно-потиличну зону, досліджуваний показник склав 2,53±0,19, що було на 20,2% менше порівняно з показником групи щурів з діабетом, яким не проводили лікування (p<0,05) і одночасно на 9,9% менше порівняно з групою щурів з діабетом та хибним впливом ЕМВ (p>0,05). Вплив ЕМВ МД на зону очного яблука супроводжувалось зниженням числа тіней перицитів до 1,45±0,13, що було в 2,19 рази менше, ніж у щурів з

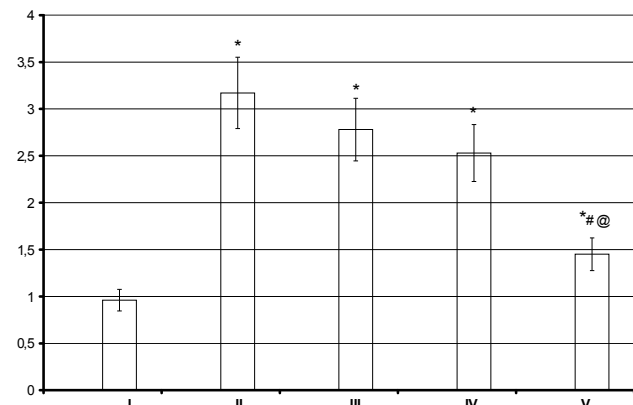
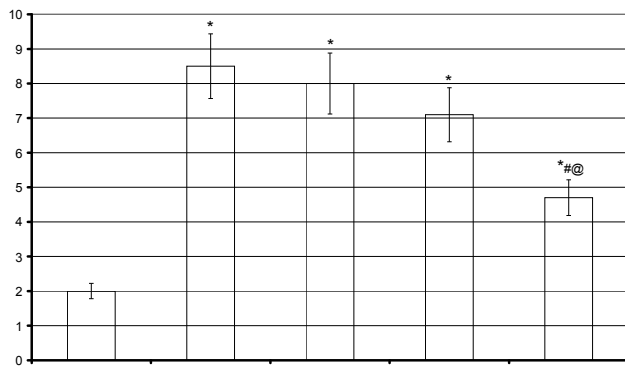


Рис. 1. Динаміка числа тіней серицитів у щурів з експериментальним цукровим діабетом за умов застосування електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону.

Примітки (тут і в подальшому): вісь ординат - число тіней перицитів на 1000 збережених клітин капілярів. I - контроль (інтактні щури); II - щури з експериментальним діабетом без лікування; III - хибний вплив ЕМВ МД; IV - вплив ЕМВ МД на тім'яно-потиличну зону; V - вплив ЕМВ МД на зону очного яблука. \* - p<0,05- у порівнянні до показника контрольної групи (інтактні щури); # - p<0,05 - у порівнянні до показника групи щурів із СТЗ-індукованим діабетом без лікування; @ - p<0,05 - у порівнянні з показником групи щурів, котрим впливали ЕМВ на тім'яно-потиличну зону.



**Рис. 2.** Динаміка числа ацелюлярних капілярів у щурів з експериментальним цукровим діабетом за умов застосування електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону.

**Примітки:** по вісі ординат - число ацелюлярних капілярів (на мм<sup>2</sup>).

СТЗ діабетом за відсутності лікування ( $p < 0,05$ ), а також менше на 42,7% у порівнянні до аналогічного показника щурів з діабетом, на котрих впливали ЕМВ МД на тім'яно-потиличну зону ( $p < 0,05$ ). При цьому досліджуваний показник перевищував такий в групі інтактних щурів на 51,0% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Число ацелюлярних капілярів у експериментальних тварин з діабетом за відсутності лікування склало  $8,5 \pm 1,1$  на мм<sup>2</sup>, що було в 4,2 рази більше, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). У групі щурів, яким застосували хибний вплив ЕМВ МД, число ацелюлярних капілярів склало  $8,0 \pm 0,9$  капілярів, що не відрізнялось від аналогічного показника групи щурів із СТЗ-діабетом ( $p > 0,05$ ) і перевищувало відповідний показник контрольної групи (інтактні щури) в 4,0 рази ( $p < 0,05$ ). За умов впливу ЕМВ МД на тім'яно-потиличну зону досліджуваний показник склав  $7,1 \pm 0,8$ , що не відрізнялось від показника групи щурів із СТЗ-діабетом без лікування ( $p > 0,05$ ), і одночасно в 3,6 рази перевищувало відповідний показник контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Застосування впливу ЕМВ МД на зону очного яблука викликало зменшення числа ацелюлярних капілярів в 1,81 рази порівняно до такого у щурів із СТЗ-діабетом без лікування ( $p < 0,05$ ). При цьому досліджуваний показник залишався достовірно більш високим (у 2,35 рази) порівняно до аналогічного показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Таким чином, представлені результати свідчать, що у щурів з модельованим застосуванням СТЗ діабетом спостерігаються порушення мікроциркуляторного русла в сітківці ока, які проявляються в утворенні значного числа ацелюлярних капілярів та зникненні перицитів. Подібний результат відповідає даним, які були отримані [Kern et al., 2000] за умов відтворення моделі аллоксанового діабету та високим рівнем галактози у крові щурів. Патогенез порушень, які формуються, пов'язаний зі зниженням вмісту глутатіону в сітківці ока та

зменшенням активності ферментів, які забезпечують антиоксидантний захист [Kern et al., 2000]. Представляють інтерес дані [Ellis et al., 1998], які відмітили, що дисфункція ендотеліоцитів у щурів діабетичної лінії BBZ/W пов'язана із накопиченням активних радикалів у цих клітинах. У своїй роботі Li та співавтори [1999] спостерігали порушення вмісту мРНК антиоксидантних ферментів у ретинальних перицитах пацієнтів, які страждають на цукровий діабет.

Слід підкреслити, що збільшення числа декількох антиоксидантів у дієті забезпечує значно більш виразний протекторний ефект у відношенні до посиленого перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в різних органах та тканинах порівняно з ефектами, які спостерігали при використанні одного із антиоксидантів [Kern et al., 2000]. Зважаючи на подібну роль процесів ПОЛ у формуванні проявів ретинопатії, а також зважаючи на те, що в механізмах впливу ЕМВ МД на біологічні об'єкти важливими є механізми активації антиоксидантних механізмів [Хейло, 2007], можна припустити, що основним базисом реалізації протекторних впливів ЕМВ у відношенні до розвитку ретинопатії є саме посилення синтезу внутрішньоклітинного глутатіону, підвищення контролю нейронів з боку ГАМК-ергічної системи [Zaporozhan et al., 2012; Godlevsky et al., 2013].

Слід підкреслити, що протекторний вплив ЕМВ МД був значно більш виразним при його застосуванні на тканини очного яблука порівняно до впливів, спрямованих на тім'яно-потиличну зону черепа експериментальних тварин. За клінічних умов застосування ЕМВ МД, який здійснювали на точки акупунктури (53,5-63,5 ГГц та потужності до 3 мВт/см<sup>2</sup>) у пацієнтів з посттравматичною офтальмопатією виявилось високо ефективним - тільки у 4% пацієнтів не спостерігалось позитивного впливу [Хейло, 2007]. Отримані в нашому дослідженні дані можуть свідчити про можливість підвищення клінічної ефективності ЕМВ МД при спрямуванні впливу на тканини ока, що може скласти перспективний напрям подальших досліджень.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Формування стрептозотоцин-індукованого діабету у щурів супроводжується порушеннями морфології мікроциркуляторного русла сітківки ока - збільшенням числа ацелюлярних капілярів та збільшенням числа тіней перицитів капілярів.

2. Застосування електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (7,1 мм) на зону очного яблука викликає проективну дію у відношенні до діабетичної ретинопатії, викликаній застосуванням стрептозотоцину.

Визначені закономірності впливу електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону мають перспективу подальших досліджень в якості лікувального фактору проявів діабетичної ретинопатії.

## Список літератури

- Хейло Т.С. Миллиметровые волны в системе комплексного лечения дегенеративных заболеваний сетчатки глаза /Т.С.Хейло /XIV Росс. симп.: Миллиметровые волны в медицине и биологии: тез. докл. - М., 2007. - С.79-81.
- Цисельский Ю.В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий /Ю.В.Цисельский //Эндокринология. - 2006. - №1. - С.12-23.
- Altered mRNA levels of antioxidant enzymes in pre-apoptotic pericytes from human diabetic retinas /W.Li, M.Yanoff, B.Jian [et al.] //Cell. Mol. Biol. - 1999. - Vol.45. - P.59-66.
- Antiepileptic effects of short-wave radiation in hypogeomagnetic conditions /L.S.Godlevsky, S.L.Tsevelev, V.A.Polyasny [et al.] //Central European J. of Medicine. - 2013. - Vol.8 (4). - P.517-522.
- Increased NADH oxidase activity in the retina of BBZ/W or diabetic rat. / E.A.Ellis, M.B.Grant, F.T.Murray et al. //Free Radic. Biol. Med. - 1998. - Vol. 24. - P.111-120.
- Kowluru R.A. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy/ R.A. Kowluru, J.Tang, T.S.Kern //Diabetes. - 2001. - Vol. 50. - P.1938-1942.
- Response of capillary cell death to aminoguanidine predicts the development of retinopathy: comparison of diabetes and galactosemia /T.S.Kern, J.Tang, M.Mizutani [et al.] //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2000. - Vol.41. - P.3972-3978.
- Wong V.H. Glial and neuronal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats /V.H.Wong, A.J.Vingrys, B.V.Bui //J. Ocul. Biol. Dis. - 2011. - Vol.4, №1-2. - P.42-50.
- Zaporozhan V.N. The influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency upon experimental focal epileptic syndrome /V.N.Zaporozhan, L.S.Godlevsky, S.L.Tsevelev //China J. of Modern Medicine. - 2012. - Vol.21, №27. - P.3331-3334.

**Кресюн Н.В., Годлевский Л.С., Ненова О.Н., Полясный В.А.**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

**Резюме.** У крыс линии Вистар введением стрептозотоцина (СТЗ) (50,0 мг/кг, в/бр) вызывали сахарный диабет (уровень глюкозы в крови превышал 300 ммоль/л). Через 10 месяцев с момента моделирования диабета при гистологическом исследовании сетчатой оболочки глаза у животных с СТЗ-диабетом число теней перицитов увеличилось в 3,3 раза, а число ацеллюлярных капилляров - в 4,2 раз превышало соответствующие показатели в контроле. Применение электромагнитного облучения миллиметрового диапазона (7,1 мм) на зону глазного яблока уменьшало исследуемые показатели в сравнении с нелечеными животными соответственно в 2,19 и в 1,81 раза.

**Ключевые слова:** стрептозотоцин, сахарный диабет, ретинопатия, миллиметровое электромагнитное излучение.

**Kresyun N.V., Godlevsky L.S., Nenova O.N., Polyasny V.A.**

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN RETINA UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES AND INFLUENCE WITH ELECTROMAGNETIC IRRADIATION OF MILLIMETER BANDWIDTH**

**Summary.** In Wistar rats the diabetes was induced via streptozotocin (CTZ) (50 mg/kg, i.p.) administration (glucose level exceeded 300 mmol/L). Histological investigation revealed that in ten months from the moment of diabetes induction of the number of ghosts of pericytes and the number of acellular capillaries exceeded those indices in control group by 3,3 and by 4,2 times correspondently. The treatment with electromagnetic irradiation of millimeter bandwidth (7,1 mm), which was directed to eyeball reduced the investigated indices by 2,19 and 1,81 times when compared with the diabetes - suffered rats without treatment.

**Key words:** streptozotocin, sugar diabetes, retinopathy, electromagnetic irradiation of millimeter bandwidth.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Кресюн Наталія Валентинівна - к. мед. н., доцент кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету  
Годлевський Леонід Семенович - д. мед. н., професор, зав. кафедри біофізики, інформатики та медичної апаратури Одеського національного медичного університету; +38 050 244-71-86

Ненова Оксана Миколаївна - к. мед. н., старший викладач кафедри біофізики, інформатики та медичної апаратури Одеського національного медичного університету

Полясный Вячеслав Олександрович - к. мед. н., доцент кафедри соціальної медицини, медичного права і менеджменту Одеського національного медичного університету

© Хара М.Р., Шкумбатюк О.В., Кучирка Л.І.

УДК: 616.127-099:577.175.522-02:612.018]-055-092.9

**Хара М.Р.<sup>1</sup>, Шкумбатюк О.В.<sup>2</sup>, Кучирка Л.І.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тернопільський національний педагогічний університет імені В.Гнатюка (вул. М.Кривоноса, 2, м.Тернопіль, 46027, Україна); <sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (майдан Воли, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

**ХАРАКТЕРИСТИКА СТУПЕНЯ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА АДРЕНАЛІНОМ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА РІВНЯ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ**

**Резюме.** На моделі адреналінового некрозу міокарда вивчено кардіопротекторну ефективність мелатоніну залежно від тривалості спостереження, статі та рівня статевих гормонів. Досліджували статевозрілих самців і самиць. Було доведено, що

незалежно від рівня статевих гормонів адреналін в дозі 1 мг/кг викликає більш інтенсивне пошкодження міокарда шлуночків самців. Зі збільшенням тривалості спостереження приріст відсотка некротизованих кардіоміоцитів стає менший. Застосування мелатоніну (5 мг/кг за 1 год до введення адреналіну) з кардіопротекторною метою за збережених гонад сприяє кращому збереженню міокарда самиць шурів, за умов гонадектомії та застосування замісної терапії статевими гормонами - самців.

**Ключові слова:** міокард, некроз, мелатонін, стать, статеві гормони.

## Вступ

Патологія серцево-судинної системи є домінуючою серед причин скорочення тривалості та якості життя сучасної людини. У структурі загальної смертності домінують чоловіки репродуктивного віку, а з настанням менопаузи - жінки. Це спонукає до активного вирішення питання статевих відмінностей у розвитку захворювань тих органів, які не належать до репродуктивної системи, і стало основою для формування гендерних підходів до їх профілактики та лікування [Швед та ін., 2001; Гафаров і др., 2006; Барна, 2008; Барна, 2009], а також сприяє дослідженню ролі статевих гормонів у реалізації як патогенних, так і захисних впливів на міокард. У переліку потенційних кардіопротекторів активно вивчають гормон шишкоподібної залози мелатонін, який є антиоксидантом, і саме йому притаманна антистресова, антиангінальна та антиішемічна активність [Арушанян, 2005; Анисимов, 2007; Oхенkrug et al., 2001].

**Метадослідження:** встановити ступінь кардіопротекторної ефективності мелатоніну залежно від статі та рівня статевих гормонів.

## Матеріали та методи

Досліди провели на статевозрілих самцях і самицях шурів, у котрих відтворювали некротичний процес (НП) в міокарді шляхом введення адреналіну (1 мг/кг). За 1 год до цього вводили мелатонін (5 мг/кг). Морфометрично оцінювали кількісно ступінь морфоструктурних змін в міокарді. У 20 випадково вибраних полях зору у зрізах міокарда шлуночків (5-6 мкм), забарвлених за Гейденгайном, обраховували кількість кардіоміоцитів, забарвлених у чорний колір. При проведенні підрахунків використовували окулярну вимірювальну вставку з десятима рівномірно віддаленими вертикальними і горизонтальними лініями. Суму обрахованих клітин ділили на 20, визначаючи відсоток незворотно ушкоджених (некротизованих) кардіоміоцитів [Автандилов, 1990].

Для оцінки участі статевих гормонів у досліджува-

них явищах досліди провели також на гонадектомованих тваринах (ГЕ), котрих брали до основного експерименту через 4 тижні після двобічного видалення гонад, а також тих, що отримували замісну терапію статевими гормонами (ЗТСГ): самцям вводили по 2 мг/кг тестостерону щоденно упродовж 4 тижнів, самицям - по 0,1 мг/кг гексестролу та 5 мг/тварина прогестерону. Групою порівняння були тварини зі збереженими гонадами (ЗГ). Експеримент та евтаназію тварин проводили згідно положень "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), що відповідало "Загальним етичним принципам експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

## Результати. Обговорення

Отримані результати показали, що застосування мелатоніну сприяло кардіопротекції. Про це свідчив суттєво менший об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів (табл. 1). Так в самців на 1 год розвитку НП ця різниця становила 47%, через 24 год НП - 26%, через 3 доби - 41%, через 7 дб - 10%. У самиць аналогічне порівняння показало відмінність, яка становила відповідно 71, 54, 20 та 25%. Як показує даний аналіз найбільш ефективно в якості кардіопротектора мелатонін проявив себе на ранніх етапах розвитку НП, що є закономірним з огляду на його антиоксидантні властивості [García et al., 2014] та найбільшу інтенсивність руйнівних процесів, спровокованих адреналіном, на ранніх етапах реалізації пошкоджувальних ефектів катехоламіну. Отримані результати показали більшу чутливість до позитивного впливу мелатоніну особин жіночої статі, що можна пояснити антиоксидантними властивостями естрогенів. Це підтверджувалося достовірною меншим відсотком некротизованих кардіоміоцитів в міокарді шлуночків самиць в обох застосованих моделях НП.

**Таблиця 1.** Об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів міокарда шлуночків при пошкодженні адреналіном на тлі мелатоніна.

Стать	Контроль	A 1 год	A 24 год	A 3 доби	A 7 дб
♂	0,56±0,04	15,80±0,19*	23,63±0,22*	27,80±0,29*	20,18±0,50*
♀	0,61±0,01	9,27±0,16*#	16,25±0,36*#	18,97±0,38*#	14,97±0,40*#
	Мел	Мел+A 1 год	Мел+A 24 год	Мел+A 3 доби	Мел+A 7 дб
♂	0,46±0,02	10,77±0,25^^	18,80±0,26^^	19,73±0,50^^	18,37±0,50*
♀	0,39±0,02^	5,43±0,19*#^	10,52±0,35*#^	15,80±0,39*#^	11,97±0,23*#^

**Примітки:** \* - достовірна відмінність відносно контролю ( $p < 0,05$ ); # - між самцями та самицями; ^ - відносно тварин, які не отримували мелатонін.

**Таблиця 2.** Об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів міокарда шлуночків при пошкодженні адреналіном на тлі мелатоніну за умов порушення гормонопродукуючої функції гонад.

	К	А 1 год	А 24 год	Мел	А+Мел 1 год	А+Мел 24 год
Тварини зі збереженими гонадами						
♂	0,56±0,04	15,80±0,19	23,63±0,22	0,46±0,02	10,77±0,25 <sup>^</sup>	18,80±0,26 <sup>^</sup>
♀	0,61±0,01	9,27±0,16#	16,25±0,36#	0,39±0,02 <sup>^</sup>	5,43±0,19 <sup>^</sup> #	10,52±0,35 <sup>^</sup> #
Гонадектомовані тварини						
♂	1,49±0,01*	17,34±1,85*	30,26±3,45*#	1,32±0,29*	13,07±1,25 <sup>^^</sup>	18,14±2,11 <sup>^^</sup> #
♀	1,68±0,03*	16,31±2,75*	20,95±1,31*	0,57±0,10 <sup>^</sup> #	9,70±1,36 <sup>^^</sup> #	13,78±3,32 <sup>^^</sup>
Тварини, які отримували замісну терапію статевими гормонами						
♂	0,69±0,05#	16,28±0,77#	20,81±2,23*	0,71±0,17*	7,18±0,49 <sup>^^</sup>	11,45±1,47 <sup>^^</sup>
♀	0,98±0,04*	10,79±2,32	16,31±0,96	0,83±0,18*	8,56±2,02 <sup>^^</sup>	9,67±2,94 <sup>^</sup>

**Примітки:** \* - достовірна ( $p < 0,05$ ) відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами; # - між самцями та самицями; ^ - відносно тварин, які не отримували мелатонін.

Для підтвердження ролі статевих гормонів у формуванні кардіопротекторних ефектів мелатоніну наступний етап досліджень провели на ГЕ тваринах. Отримані результати, подані в таблиці 2, показали, що абсолютні значення об'ємного відсотка некротизованих кардіоміоцитів були достовірно меншими, ніж у ЗГ тварин, лише на епіаті початкового некрозоутворення, тобто на 1 год розвитку НП. У самиць ця різниця становила 79%, а в самців - 21%. Проте, порівняно з ГЕ самцями, які такого виду корекції не отримали, можна було говорити не лише про збереження, але й посилення ефективності мелатоніну. На 24 год розвитку НП досліджуваний показник був менший, ніж за відсутньої корекції відповідно на 67% проти 26% у ЗГ тварин. У самиць за аналогічним порівнянням такої залежності не встановили, що свідчило про збереження ефективності препарату на попередньому рівні, незважаючи на різке зниження рівня естрогенів у крові. Проведений аналіз та його результати довели більшу залежність ефектів мелатоніну від рівня андрогенів.

Застосування ЗТСГ сприяло зростанню порівняно із ГЕ тваринами ефективності мелатоніну. Цікавими виявилися результати дослідження самців. В особин, які отримували ЗТСГ через 1 та 24 год розвитку НП об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів був не лише менший, ніж в ГЕ особин, що склало відповідно 82 та 58%, але й тих, що мали збережені гонади, відповідно на 50 та 64%. Це свідчило про зростання кардіопротекторної ефективності препарату на тлі тестостерону та могло бути результатом сумачії антиоксидантних властивостей андрогену [Sadowska-Krepa et al., 2013]. У

самиць, на відміну від самців, за умов ЗТСГ ефективність корекції на 1 год розвитку НП була дещо меншою, адже об'ємний відсоток ушкоджених клітин міокарда був більший, ніж в ЗГ самиць, які отримували мелатонін. Такої різниці не було на етапі максимального некрозоутворення (24 год розвитку НП), що можна пояснити недостатньою ефективністю естрогенів уведених ззовні. Загалом отримані результати показали суттєву залежність кардіопротекторної ефективності мелатоніну від статі та рівня статевих гормонів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

На моделі адреналінового пошкодження міокарда доведено залежність ступеня кардіопротекторної ефективності мелатоніну від тривалості спостереження, статі та гормонопродукуючої активності гонад.

Кардіопротекторна ефективність мелатоніну є найбільшою на ранніх етапах розвитку некротичного процесу, викликаного адреналіном. За збережених гонад найбільш чутливими до коригуючого впливу мелатоніну є самиці шурів.

За відсутніх гонад та застосування замісної терапії статевими гормонами мелатонін уведений із зовні краще захищає від пошкодження адреналіном серце самців шурів.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні генезу виявлених закономірностей, зокрема шляхом дослідження особливостей холінергічних процесів, які передбачають обмеження реалізації некрозогенних ефектів адреналіну.

### Список літератури

- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство /Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 1990.- 383с.
- Анисимов В.Н. Мелаксен в комплексному лікуванні ішемічної хвороби /В.Н.Анисимов //Мелатонін, роль в організмі, використання в клініці.- 2007.- С.32-33.
- Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности /Э.Б.Арушанян //Русский мед. журнал.- 2005.- Т.13, №26.- С.1755-1761.
- Барна О.М. Гендерна медицина проєкція на серцево-судинну фармакотерапію /О.М.Барна //Ліки України.- 2008.- №4.- С.165-171.
- Барна О.М. Статеві відмінності ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією /О.М.Барна //Превентивна медицина.- 2009.- №3 (59).- С.76-81.
- Изучение факторов риска возникновения инфаркта миокарда по программе

- ВОЗ "Monica-psychosocial" / В.В.Гафаров, Е.А.Громова, И.В.Гагулин [и др.] //Клин. медицина.- 2006.- №6.- С.24-27.
- Клінічна гетерогенність хворих на інфаркт міокарда: проблеми діагностики / М.І.Швед, М.В.Гребеник, О.М.Барна [та ін.] //Вісник наукових досліджень.- 2001.- №1.- С.15-17.
- Diverging oxidative damage and heat shock protein 72 responses to endurance training and chronic testosterone propionate treatment in three striated muscle types of adolescent male rats / E.Sadowska-Krepa, B.Klapcinska, S.Jagsz [et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2013.- Vol.64 (5).- P.639-647.
- Oxenkrug G. Antioxidant and antiaging activity of N-acetylserotonin and melatonin in the in vivo models / G.Oxenkrug, P.Requintina, S.Bachurin //Ann. N.Y.Acad. Sci.- 2001.- Vol.939.- P.190-199.
- Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review /J.J.García, L.López-Pingarrón, P.Almeida-Souza [et al.] //J. Pineal Res.- 2014.- Vol.56 (3).- P.225-237.

**Khara M.R., Shkumbatyuk O.V., Kuchyrka L.I.**

#### ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА АДРЕНАЛИНОМ У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НАБЛЮДЕНИЯ И УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

**Резюме.** На модели адреналинового некроза миокарда изучено кардиопротекторную эффективность мелатонина в зависимости от длительности наблюдения, пола и уровня половых гормонов. Исследовали половозрелых самцов и самок. Было установлено, что адреналин в дозе 1 мг/кг вызывает более интенсивное повреждение миокарда желудочков самцов независимо от уровня половых гормонов. С увеличением длительности наблюдения пророст количества некротизированных кардиомиоцитов уменьшается. Использование мелатонина (5 мг/кг за 1 час до введения адреналина) с целью кардиопротекции у животных с сохраненными гонадами способствует лучшему сохранению миокарда самок крыс, при отсутствии гонад и использовании гормональной заместительной терапии - у самцов.

**Ключевые слова:** миокард, некроз, мелатонин, пол, половые гормоны.

**Khara M.R., Shkumbatyuk O.V., Kuchyrka L.I.**

#### DESCRIPTION OF A LEVEL OF THE MYOCARDIAL INJURY BY ADRENALINE IN FEMALE AND MALE RATS IN CORRELATION WITH LONGEVITY OF OBSERVATION AND THE LEVEL OF THE SEX HORMONES

**Summary.** Cardioprotective abilities of melatonin, in correlation with longevity and the levels of sex hormones, were studied on the model of adrenaline necrosis of the myocardium in rats. The gender mature female and male rats were considered. It was concluded, that adrenaline in a dose of 1 mg/kg causes more intensive damage of the myocardium of the ventricles in rats and not influenced by the level of the sex hormones. With an increase of longevity of observation the number of damaged cardiomyocytes is decreasing. The usage of melatonin (5mg/kg 1 hour before the adrenaline injection) with a goal of cardioprotection in these animals, with functional and intact gonads, increases the repairing and self preserving abilities of the myocardium in the mature female rats; where is in the mature male rats with absent gonads those abilities also observed with the usage of hormone replacement therapy.

**Key words:** myocardium, necrosis, melatonin, gender, sex hormones.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Khara Марія Романівна - д. мед. н., професор кафедри валеології, фізичної реабілітації та безпеки життєдіяльності Тернопільського національного педагогічного університету імені В.Гнатюка; +38 096 455-55-10; Khara\_m@list.ru  
Шкумбатюк Олена Василівна - ст. лаб. кафедри терапевтичної стоматології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського; ol.shkumb@gmail.com  
Кучирка Леся Ігорівна - асистент кафедри дитячої стоматології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського; kuchyrka\_lesya@mail.ru

© Полінкевич С.Г.

УДК: 616.36-002.2:591.436:599.323.4

Полінкевич С.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРИ ПЕЧІНКИ МОЛОДИХ

### СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

**Резюме.** В статті наведено дані дослідження ультраструктури печінки молодих статевонезрілих щурів при хронічному токсичному гепатиті методом електронної мікроскопії. В результаті проведеного дослідження виявлено, що в умовах дії пошкоджуючого чинника для клітин печінки характерна загибель як шляхом апоптоза, так і некроза.

**Ключові слова:** апоптоз, некроз, електронна мікроскопія, щурі, гепатит.

#### Вступ

Останніми роками знання про клітинні та молекулярні механізми фіброзу печінки значно розширились. На експериментальних модельних системах було продемонстровано фази запалення та репарації печінки, показано взаємодію між ендотеліальними клітинами,

запальними медіаторами, міофібробластиками, компонентами позаклітинного матриксу в процесі регенерації тканини печінки. На сьогодні відомо, що перебіг фіброзу печінки залежить як і від генетичних факторів, так і від чинників навколишнього середовища [Бабак та ін., 2009].



Фіброзні зміни виникають при більшості хронічних форм патології печінки, таких як вірусні гепатити В та С, аутоімунний гепатит, алкогольна хвороба печінки (жирова дистрофія, алкогольний гепатит), первинний біліарний цироз печінки, спадковий гемахроматоз, хвороба Вілсона, вроджений фіброз печінки, медикаментозні враження печінки, хронічна серцево-судинна недостатність. При тяжкому перебігу, який не піддається лікуванню, фіброз має прогресуючий перебіг та з часом переходить у цироз печінки [Ющук и др., 2003; Bedossa, 2010].

Активізація процесів фіброгенезу супроводжується зменшенням ознак запалення та призводить до порушення сполучнотканинного каркасу печінки внаслідок накопичення та відкладання колагену I, III, IV типів, ламініну, фібронектину, глікозаміногліканів, протеогліканів, еластину в просторі Діссе, що визначає функціональну неспроможність наступних процесів регенерації паренхіми печінки з розвитком псевдодольок та, як наслідок, розвиток цирозу печінки. [Павлов и др., 2005, 2008; Фадеєнко, Кравченко, 2010].

Вивчення ролі апоптоза, його інгібіторів, а також механізмів його порушень при ряді захворювань печінки є доволі актуальним с точки зору, як клінічної так і експериментальної медицини [Митрикова и др., 2003].

Інформація про апоптоз гепатоцитів доволі обмежена. На даний момент відомо, що в нормі апоптоз виникає в гепатоцитах, що оточують центральну вену, де у людини виявлено до 80%, а в щурів до 95% апоптично змінених клітин. Така локалізація апоптоза може бути розглянута як підтвердження концепції "проточної печінки", згідно якої гепатоцити мігрують від перипортальної зони, де вони утворюються шляхом ділення, до перичентральної, де підлягають знищенню [Залесский, Великая, 2002].

На сьогоднішній день доведено, що апоптозу належить провідна роль у розвитку алкогольних ушкоджень

печінки, гострих та хронічних гепатитів, морфогенезі первинного біліарного цирозу, атрофії печінки, аутоімунних гепатитів та інших станів [Аруин, 2000; Залесский, Великая, 2002; Швембергер, Гинкул, 2002]. Наприклад, тільки за рахунок апоптоза можна дати пояснення добре відомим проявам активного хронічного гепатиту, які позначаються як східчастий некроз. Саме за рахунок цього пояснюється відсутність некротизованих гепатоцитів та лейкоцитарної інфільтрації при даному типі "некроза" [Аруин, 2000].

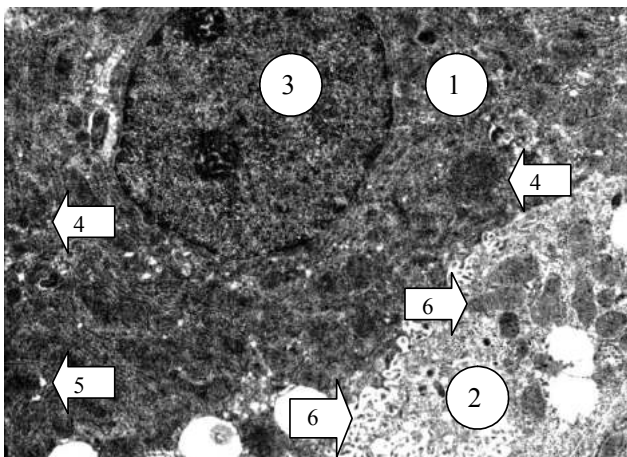
**Мета:** вивчити у молодих статевонезрілих щурів вікові особливості структурних змін тканини печінки як компенсаторно-приспосувальної реакції на хронічне ураження.

### Матеріали та методи

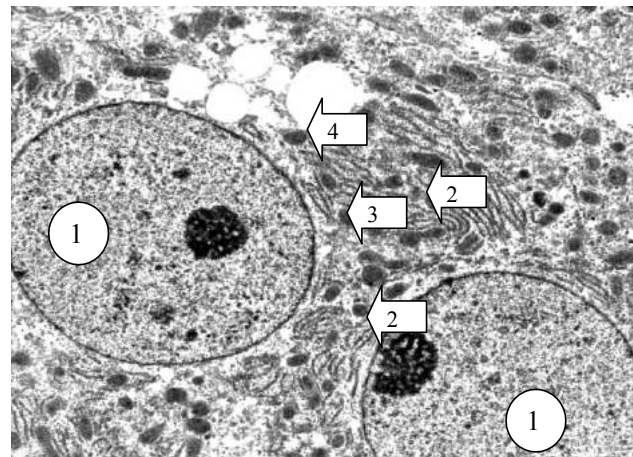
Дослідження виконали на 30 щурах. Основну групу дослідження склали 15 щурів, які були поділені на наступні групи: група молодих статевонезрілих щурів - 5 тварин, віком 2 міс. (група ХТГ №1), група молодих статевозрілих щурів - 5 тварин, віком 6 міс. (група ХТГ №2), група старих щурів - 5 щурів, віком 18-20 міс. (група ХТГ №3). Контроль - 15 інтактних щурів, які також були поділені на три групи, аналогічних за віком.

Експериментальну модель ХТГ на щурах основної групи відтворили за допомогою інтрагастрального введення 20% олійного розчину  $CCl_4$  із розрахунку 0,1 мл/100 г маси тварини тричі на тиждень у поєднанні з 5% розчином етанолу в якості пиття протягом десяти тижнів [Рикало та ін., 2008; патент України №43704].

Матеріалом для електронно-мікроскопічного дослідження були фрагменти печінки, які одразу після забору фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1% розчині чотирьох окису осмія за Millonig та 1% розчині чотири окису осмія на веронал-ацетатному буфері за Колфільдом. Зневоднювали у спиртах 70%, 80%, 90%, 100%



**Рис. 1.** Гепатоцити щура групи контролю №1. 1- темний гепатоцит; 2- світлий гепатоцит; 3- ядро; 4- мітохондрія; 5- каналці гранулярної ендоплазматичної сітки; 6 - міжклітинний контакт. x4800.



**Рис. 2.** Світлий гепатоцит щура з групи контролю №1. 1- ядро; 2- мітохондрія; 3- каналці гранулярної ендоплазматичної сітки; 4- ліпідні включення. x6400.

концентрації та ацетоні. Заливали в суміш епон-аралдит згідно загальноприйнятої методики. Напівтонкі та ультратонкі зрізи з отриманих блоків виготовляли на ультратомах LKB III (Швеція) та Reihart (Швеція). Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім, толуїдиновим синім, основним фуксином за методом Nayat та досліджували під світловим мікроскопом. Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином ураніацетату та цитратом свинцю. Препарати досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К.

### Результати. Обговорення

У молодих статевонезрілих щурів з групи контролю у кожному полі зору наявні як темні, так і світлі гепатоцити (рис. 1). Темні гепатоцити мають електроннощільну цитоплазму та містять ядро помірної електронної щільності з одним або двома ядерцями, велику кількість мітохондрій та каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, які утворюють "функціональні

блоки", контактують з сусідніми клітинами (див. рис. 1). Враховуючи вищезазначене, такі темні гепатоцити не можна вважати апоптозними або такими, що знаходяться на тій чи іншій стадії будь-якого іншого виду клітинної смерті, а лише такими, що перебувають в іншій фазі функціональної активності, порівняно із світлими гепатоцитами.

Світлі гепатоцити, яких переважна кількість, містять часто по 2 світлих ядра з ядерцями. Цитоплазма таких клітин електронносвітла, спостерігається велика кількість поліморфних мітохондрій, каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, зустрічаються електроннопрозорі ліпідні включення (рис. 2). "Функціональні блоки" з мітохондрій та гранулярної ендоплазматичної сітки в світлих гепатоцитах менш виражені.

Між гепатоцитами наявна велика кількість жовчних капілярів з добре вираженими ворсинками на внутрішній поверхні (рис. 3).

Перисинусоїдні простори не розширені, ендотелі-

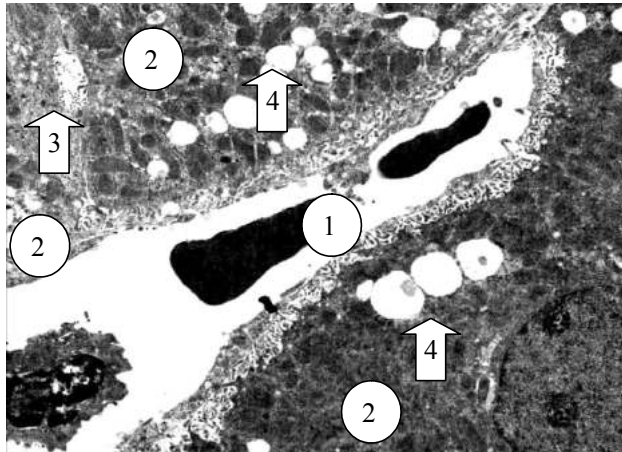


Рис. 3. Фрагмент печінки щура з групи контролю №1. 1 - венула; 2 - ліпоцит; 3 - жовчний капіляр; 4- ліпідні включення. x8000.

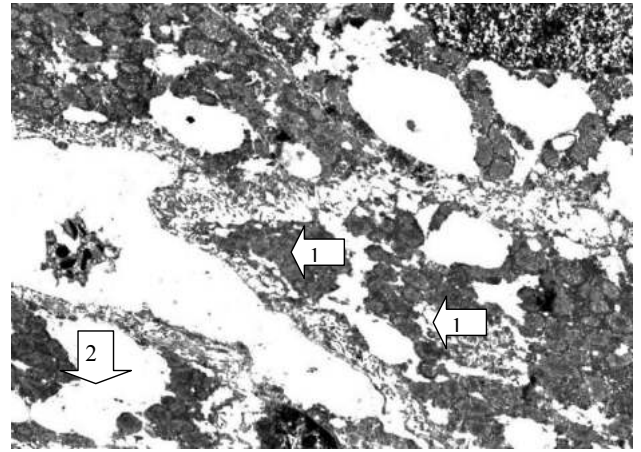


Рис. 4. Печінка щура з групи ХТГ №1. 1 - фрагменти гепатоцитів; 2 - ділянки розширення в перисинусоїдному просторі. x9600.

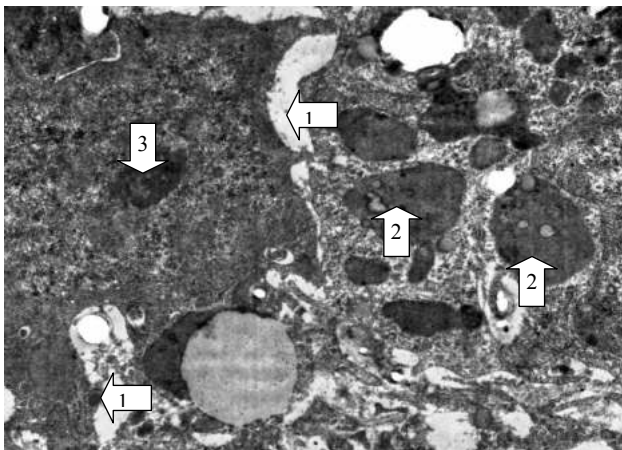


Рис. 5. Темні гепатоцити у печінці щурів з групи ХТГ №1. 1 - порушені міжклітинні контакти; 2 - гранули ліпофусцину; 3 - ущільнене ядро. x8000.

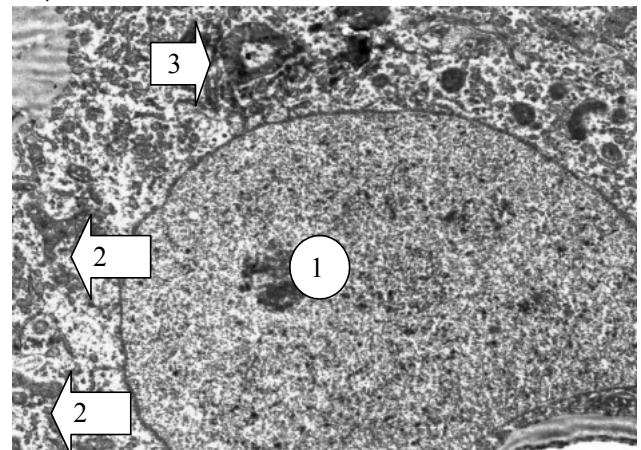
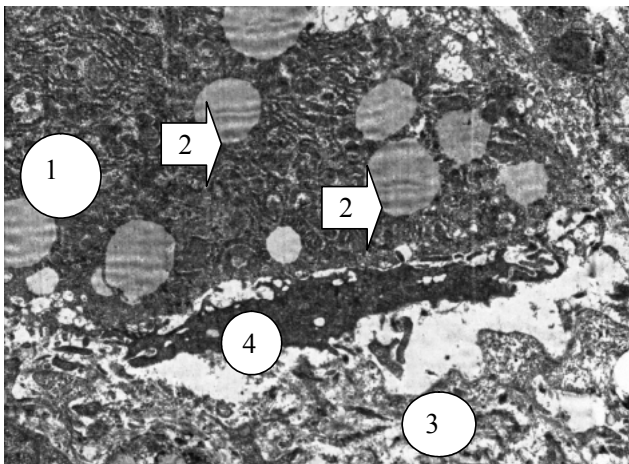
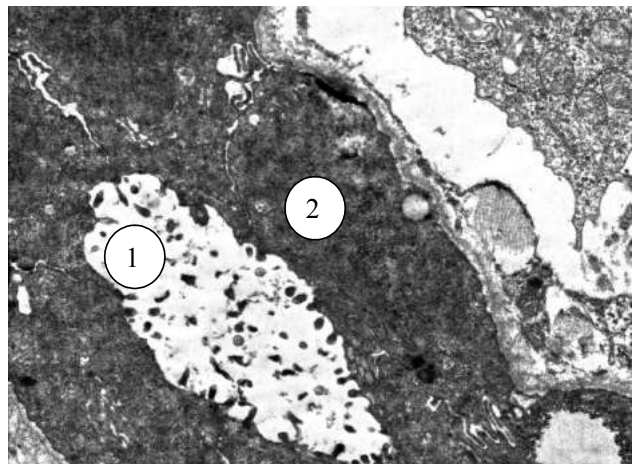


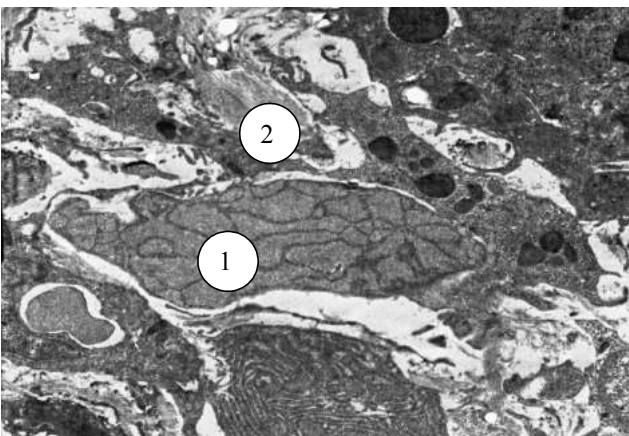
Рис. 6. Світлий гепатоцит у щура з групи ХТГ №1. 1 - ядро; 2 - лізис цитоплазми у навколоядерному просторі; 3 - фрагментовані каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. x6400.



**Рис. 7.** Печінка щура групи ХТГ №1. 1 - ліпоцит; 2 - ліпідні гранули; 3 - просвіт синусоїдного гемокапіляру; 4 - шоківий ендотеліоцит. x4800.



**Рис. 8.** Печінка щура з групи ХТГ №1. 1 - розширений жовчний капіляр, 2 - темний гепатоцит. x8000.



**Рис. 9.** Печінка щура з групи ХТГ №1. 1- плазматична клітина; 2- ділянка відкладення колагену в перисинусоїдному просторі. x4800.

альна вистилка синусоїдів не порушена, вони без ознак стазу та будь-яких інших структурно-функціональних змін. У перисинусоїдальному просторі розташовується значна кількість ліпоцитів (див. рис. 3), поодинокі фібробласти, плазмоцити.

При проведенні дослідження у молодих статевонезрілих щурів з хронічним токсичним гепатитом у печінці спостерігаються значні ультраструктурні зміни. Більшість гепатоцитів втрачають класичну полігональну форму, порушуються міжклітинні контакти, розширюються перисинусоїдні простори, наявні ділянки, заповнені фрагментованими гепатоцитами (рис. 4).

Темні гепатоцити практично не містять органел, втрачають контакти з сусідніми клітинами. Натомість у деяких із них з'являються гранули ліпофусцину, що свідчить про передчасне старіння клітин під дією пошкоджуючого фактору. Кількість мітохондрій у темних гепатоцитах та інших мембранних органел значно зменшена або вони практично відсутні (рис. 5, 6). Окремі темні гепатоцити містять ущільнене (пікнотичне)

ядро (рис. 6).

У світлих гепатоцитах під дією пошкоджуючого чинника з'являються ознаки дистрофії - лізис цитоплазми та деструкція органел у навколядерному просторі (рис.6), або суцільна деструкція цитоплазми та порушення структури клітинної мембрани - деструкція латеральної поверхні (ознаки некрозу клітин). Наявна значна кількість фрагментованих канальців ендоплазматичної сітки (рис. 7). Типові для гепатоцитів мітохондріально-ендоплазматичні комплекси практично не спостерігаються. Кількість мітохондрій менша, ніж у контролі цієї самої вікової групи, вони містять переважно електроннощільний матрикс, втрачають кристи.

У перисинусоїдному просторі підвищується кількість жировмісних елементів (переважно ліпоцитів). Електронна щільність ліпідних гранул у них вища, ніж у щурів групи контролю цього ж віку (рис. 7). Ендотеліальна вистилка синусоїдів стоншена, зустрічаються "шоківі" (апоптотні) ендотеліоцити (див. рис. 7).

Жовчні капіляри переважно розширені, що є ознакою холестазу. Біліарна поверхня гепатоцитів містить значно меншу кількість ворсинок, ніж у щурів групи контролю такого ж віку (рис. 8).

Спостерігається підвищена кількість плазмоцитів в перисинусоїдному просторі, а також ділянки відкладення колагену (рис. 9), що є ознаками хронічного запального процесу.

Таким чином, слід відмітити, що у молодих статевонезрілих щурів переважають ознаки дистрофії у світлих гепатоцитах. Загалом слід відмітити, що світлі гепатоцити переважно гинуть шляхом некрозу, тоді як для темних більш характерний апоптоз. Також відмічаються зміни збоку синусоїдів: їх розширення, стоншення ендотеліальної вистилки, що свідчить про порушення внутрішньосекреторної функції печінки при дії ушкоджуючого чинника. Стосовно зовнішньосекреторної функції для молодих статевонезрілих щурів характерні лише ознаки холестазу.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Порушення зовнішньосекреторної функції печінки у молодих статевонезрілих щурів проявляється холестаазом.

2. Для гепатоцитів молодих статевонезрілих щурів

на тлі хронічного токсичного гепатиту характерна загибель як шляхом апоптоза, так і некрозу.

У подальшому дослідження особливостей репаративної регенерації дозволить поглибити знання щодо механізмів розвитку хронічних уражень печінки.

**Список літератури**

- Арун Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения / Л.И.Арун //Клин. медицина.- 2000.- №1.- С.5-10.
- Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я.Бабак, Е.В.Колесникова, Н.А.Кравченко //Сучасна гастроентерол.- 2009.- №2.- С.5-17.
- Залесский В.Н. Механизмы апоптоза при заболеваниях печени (обзор) / В.Н.Залесский, Н.В.Великая //Соврем. проблемы токсикол.- 2002.- №4.- С.27-32.
- Исследование показателей Fas- зависимого апоптоза в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами А и В /Л.Ц.Митрикова, Е.А.Климова, Н.Д.Юшук [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.- 2003.- №2.- С.59-63.
- Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч.С.Павлов, Д.В.Глушков, В.Т.Ивашкин //Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2008.- Т.18, №4.- С.43-52.
- Павлов Ч.С. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С.Павлов, В.Б.Золотаревский, Ю.О.Шульпекова //Клин. медицина: научно-практ. журнал.- 2005.- №12.- С.58-60.
- Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом гепатите С /Н.Д.Юшук, О.О.Знойко, Н.Х.Сафиуллина [и др.] //Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.- 2002.- № 1.- С.9-16.
- Фадеев Г.Д. Патогенетические механизмы фиброза печени. Инновационные диагностические и прогностические критерии /Г.Д.Фадеев, Н.А.Кравченко //Укр. терапевтический журнал.- 2010.- №1.- С.19-26.
- Швембергер И.Н. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии / И.Н.Швембергер, Л.Б.Гинкул // Вопр. онкологии.- 2002.- №2.- С.153-158.
- Bedossa P. Harmony in liver fibrosis / P.Bedossa //J. of Hepatology.- 2010.- Vol.52, Is.3.- P.313-314.

*Полинкевич С.Г.*

**ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ МОЛОДЫХ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

**Резюме.** В статье приведены данные исследования ультраструктуры печени молодых неполовозрелых крыс при хроническом токсическом гепатите методом электронной микроскопии. В результате проведенного исследования выявлено, что при воздействии повреждающего фактора для клеток печени характерна гибель по механизмам как апоптоза, так и некроза.

**Ключевые слова:** апоптоз, некроз, электронная микроскопия, крысы, гепатит.

*Polinkevich S.G.*

**FEATURES OF THE LIVER ULTRASTRUCTURE AT THE YOUNG IMMATURE RATS WITH CHRONIC TOXIC HEPATITIS**

**Summary.** The article contains data of the study of the ultrastructure of the liver of the young immature rats with chronic toxic hepatitis by electron microscopy. As the result of the conducted research we found that during the action of the pathogenic factor at the liver cell death characterized by apoptosis as well as necrosis.

**Key words:** apoptosis, necrosis, electron microscopy, rats, hepatitis.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2014 р.

*Полинкевич Сергій Геннадійович* - асистент кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова

© Куш О.Г., Волошин Н.А., Васильчук Н.Г.

УДК: 611.428.018.1-053.31+[618.29+618.33]-097.1

*Куш О.Г., Волошин М.А., Васильчук Н.Г.*

Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 24, м.Запоріжжя, 69035, Україна)

**РОЗПОДІЛ НРА<sup>+</sup>-ІНТЕРДИГІТУЮЧИХ КЛІТИН В ПАРАКОРТИКАЛЬНІЙ ЗОНІ МЕДІАСТИНАЛЬНОГО ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА В НОРМІ ТА В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Резюме.** За лектингістохімічним методом досліджено топографію і розподіл НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин у паракортикальній зоні медіастинального лімфатичного вузла. За морфологією НРА<sup>+</sup>-клітини мають зірчасту форму і утворюють ланцюжок клітин вздовж паракортикальної зони. Внутрішньоплідне введення антигенів призводить до активації морфофункціонального стану НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин. Введення вакцини "Ваксігрип" призводить до більш виражених змін у порівнянні з імуноглобуліном.

**Ключові слова:** медіастинальний лімфатичний вузол, паракортикальна зона, лімфоцит, НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючі клітини, антиген.

## Вступ

Зростання кількості порушень імунної системи на ранніх етапах її розвитку в результаті дії різних факторів ставить актуальне питання про реактивність органів імунологічного контролю, найважливішим з яких є лімфатичний вузол [Алиева, 2012]. Інтерес до виявлення та корекції імунопатологій різного генезу спонукав до вивчення механізмів деградації і презентації антигенів у макрофагах та інших антиген-презентуючих клітинах [Choi et al., 2009; Nonnenmacher, Weber, 2012].

Як відомо, одну з ключових ролей у процесах морфогенезу відіграють вуглеводні залишки цитоплазматичних рецепторів клітини і забезпечують міжклітинні та клітинно-матриксні взаємодії. Зміна вуглеводного компонента мембранного та цитоплазматичного рецепторного апарату клітин може призводити до морфофункціональних змін [Волошин и др., 2004].

Не є винятком і клітини імунних органів. Вивчення процесу глікозилування та з'ясування причин його порушення дозволяє судити не тільки про морфологію і ступінь диференціювання імунокомпетентних клітин, а й про рівень їх функціональної активності та здатності до міграції [Ященко та ін., 2005].

Мембранні рецептори імунокомпетентних клітин представлені поліпептидами, які виконують функцію скелета, до якого приєднані олігосахаридні ланцюжки. Ланцюжки олігосахаридів, в залежності від комбінацій, побудовані з п'яти основних класів вуглеводнів: L-фруктози, D-галактози, N-ацетил-D-глюкозаміну, N-ацетилгалактозаміну і сілової кислоти. Вуглеводна специфічність може бути використана у якості критерію функціональної класифікації рецепторів до лектинів і, відповідно, морфофункціонального стану лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин [Куш, Волошин, 2010].

На сьогоднішній день не достатньо вивчено розподіл і кількість НРА<sup>+</sup>-антигенпрезентуючих клітин в паракортикальній зоні медіастенального лімфатичного вузла, що і послужило приводом для проведення нашого дослідження.

*Мета* дослідження: вивчити кількість і топографію НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин в паракортикальній зоні медіастенального лімфатичного вузла у щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та в експерименті.

## Матеріали та методи

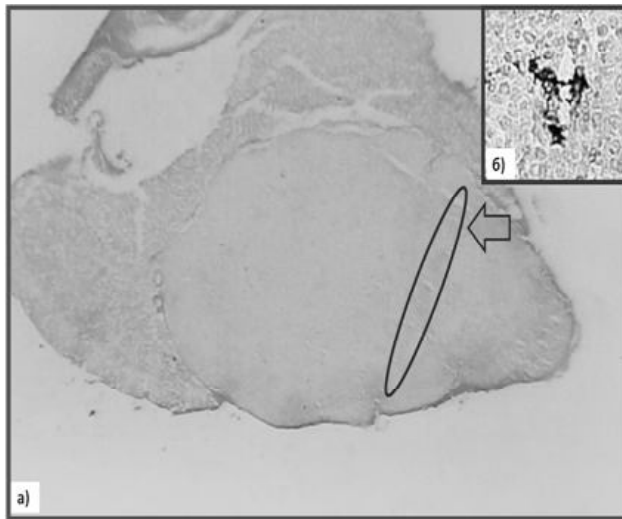
В експерименті використовували 3 групи білих щурів лінії Вістар: перша - інтактні (норма) щури (n=58); друга група - експериментальні тварини, яким вводили препарат "γ-імуноглобулін людини нормальний" внутрішньоплідно на 18-у добу внутрішньоутробного розвитку в кількості 0,165мг білка в 0,05мл (n=54); третя група - щури, яким вводили інактивована

ну спліт-вакцину "Ваксігрип" (Sanofi pasteur S.A., Франція), що містить гемаглютиніни вірусних штамів грипу (1:20) в сумарній дозі 45 мкг (n=54). Введення антигенів плодам здійснювалося лапаротомічно, шляхом кризьматочної ін'єкції об'ємом 0,05 мл кожному плоду за способом, розробленим М.А.Волошином зі співавторами [Волошин и др., 2006]. Експеримент було виконано з дотриманням діючих біоетичних норм. Матеріал для досліджень забирали шляхом декапітації щурів під тіопенталовим наркозом на 1, 3, 7, 11, 14, 21, 30, 45 та 60 добу після народження. Приготування гістологічних препаратів здійснювалося відповідно до загальноприйнятих методик роботи з лімфоїдними органами [Волошин и др., 2010]. Вивчали топографію і динаміку кількості НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин в паракортикальній зоні медіастенального лімфатичного вузла. Специфічність лектину до термінальних нередукованих моносахаридних залишків глікокон'югатів визначалася відповідно до даних Антонюк В.О. [2005]. Глікополімери рецепторів НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин виявляли шляхом обробки зрізів лектином виноградного слимака (НРА) специфічного до термінальних залишків N-ацетил-D-галактозаміну кон'югованих з пероксидазою хрому. Препарати обробляли із застосуванням стандартних наборів НПК "Лектинотест" (м.Львів) у розведенні лектину 1:50. [Луцик и др., 1989]. Візуалізацію ділянок зв'язування лектину проводили в системі діамінобензидин-перекис водню. Ядра клітин дофарбовували метиленовим зеленим. На умовній одиниці площі 1000 мкм<sup>2</sup> проводили підрахунок НРА<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин паракортикальної зони медіастенального лімфатичного вузла. Скорочене найменування лектину наведено згідно з міжнародною номенклатурою лектинів [Lectin biology ... , 1983].

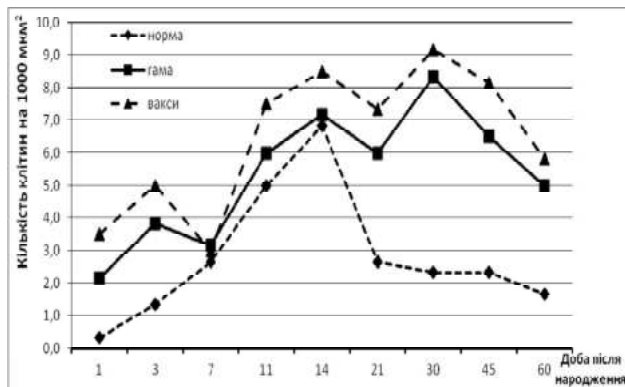
## Результати. Обговорення

Відомо, що в процесі розвитку, функціональних змін клітин синтез і накопичення глікокон'югатів у клітинних структурах тканин послідовно змінюється і перерозподіляється. Рядом авторів зазначено, що вивчення в динаміці розподілу глікокон'югатів у клітинних структурах сприяє більш глибокому розумінню гістогенетичних процесів, хронології клітинних реакцій при формуванні лімфоїдних органів та становленні їх функцій [Сырцов и др., 2011]. У наших дослідженнях емпіричним шляхом встановлено, що лектин виноградного слимака (НРА), є лігандом до залишків αNAcDGal, специфічно виявляє антигенпрезентуючі (інтердигітуючі) клітини [Патент .. , 2013].

Досліджуючи структуру лімфатичного вузла на гістологічних препаратах після постановки лектингістохімічної реакції встановлено, що у перші 2 тижні післянатального розвитку щурів кіркова і мозкова зони медіастенального лімфатичного вузла не чітко ди-



**Рис. 1.** Медіастинальний лімфатичний вузол на 14 добу після народження щурів інтактної групи: а) паракортикальна зона x100; б) HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючі клітини x1000. Виявлення рецепторів до лектину слимака. Дофарбовування ядер метиленовим-зеленим.



**Рис. 2.** Динаміка кількості HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин у паракортикальній зоні медіастинального лімфатичного вузла в нормі та після антигенної стимуляції.

ференціюється і мають однотипний світлий відтінок. Розрізняються вищезазначені зони по наявності синусів у мозковій частині лімфатичного вузла. Паракортикальна зона має знаходитися на межі з мозковою зоною. Вздовж цієї межі, розташованої трохи нижче середньої лінії лімфатичного вузла, в зоні товщиною 10-15 мкм, у вигляді ланцюжка виявлені HPA<sup>+</sup>-клітини, що ніби маркують паракортикальну зону. HPA<sup>+</sup>-клітини мають розміри соми до 7-9 мкм з 4-7 звивистими відростками (рис. 1). Саме наявність відростків є морфологічним проявом тісної взаємодії HPA<sup>+</sup>-клітин з їх мікрооточенням - лімфоцитами. Відкладення бензидинові мітки відбувалося на поверхні цитоплазматичної мембрани, надаючи клітинам в основному темно-коричневого, але інколи і світло-коричневого кольору. Дофарбовані ядра HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин мали світло-зелений відтінок, нерівну форму з хвилеподібною поверхнею та розміри 5-6 мкм. Клітини розташовувалися одна від іншої на відстані до 10-15 мкм, контактуючи за допомогою латеральних відростків. Глікокалікс HPA<sup>+</sup>-клітин утримує на собі кінцеві залишки N-ацетил-D-галактозаміну, що може бути основою молекулярного механізму розпізнавання чужорідних макромолекул, як циркулюючих ізольовано в складі тканинної рідини, так і розташованих на поверхні HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин, сприяючи презентації антигенів лімфоцитам [Павлова, 1978].

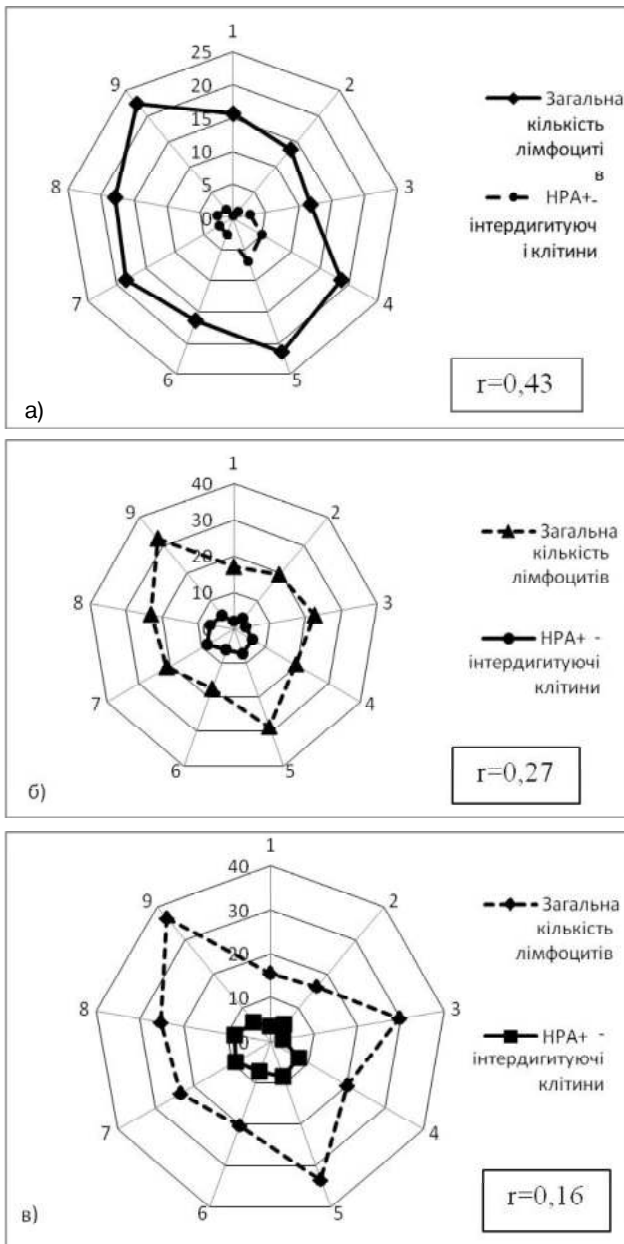
Окрім інтердигітуючих HPA<sup>+</sup>-клітин в стромі медіастинального лімфатичного вузла виявлені також позитивні до лектину виноградної слимака HPA<sup>+</sup>-макрофаги. Протягом першого тижня життя щурів цей тип клітин виявлявся в основному у підкапсулярному синусі та мав типову морфологію. Бензидинові мітки у цих клітинах відкладались як на поверхні цитоплазматичної мембрани, так і в цитоплазмі, надаючи клітинам світло-коричневого забарвлення. Починаючи з 11 доби післянатального розвитку гігантські (25-30 мкм) HPA<sup>+</sup>-макрофаги виявляються також і у паракортикальній зоні медіастинального лімфатичного вузла.

Динаміку змін кількості HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин на одиниці площі 1000 мкм<sup>2</sup> в залежності від характеру антигену представлено на рисунку 2. Згідно дослідження встановлено, що на 1 добу після народження у тварин інтактної групи кількість інтердигітуючих клітин становить  $0,33 \pm 0,21$ . Максимальна кількість HPA<sup>+</sup>-клітин (у середньому 6-8) виявлена на 14 добу післянатального розвитку. HPA<sup>+</sup>-клітини паракортикальної зони медіастинального лімфатичного вузла мали морфологічні ознаки чи макрофагів світло-коричневого кольору або інтердигітуючих клітин зірчастої форми темно-коричневого забарвлення.

У попередніх авторських роботах було вивчено загальну кількість лімфоцитів в паракортикальній зоні медіастинального лімфатичного вузла [Куц, Васильчук, 2014]. Встановлено, що існує прямий кореляційний зв'язок між загальною кількістю лімфоцитів і кількістю HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин в нормі, який становить  $r=0,43$  (рис. 3а).

Вплив антенатальної антигенної стимуляції імунної системи щурів  $\gamma$ -імуноглобуліном людини, проявляється достовірним збільшенням щільності інтердигітуючих клітин паракортикальної зони медіастинального лімфатичного вузла, порівняно з нормою. Максимальна кількість HPA<sup>+</sup>-інтердигітуючих клітин виявлена на 14 ( $7,16 \pm 0,47$ ) та 30 ( $8,33 \pm 0,33$ ) добу після народження (рис. 2). За морфологією вони також мали зірчасту форму та контактували з мікрооточенням за допомогою відростків, як і в нормі. Кількість HPA<sup>+</sup>-макрофагів в паракортикальній зоні достовірно не відрізнялась від аналогічного показника у групі інтактних щурів.

Кореляційний аналіз показав зменшення показника коефіцієнту кореляції ( $r=0,27$ ) між кількістю HPA<sup>+</sup>-



**Рис. 3.** Діаграма щодо кореляційного зв'язку між кількістю HPA<sup>+</sup>-інтердигтуючих клітин і загальною кількістю лімфоцитів пара кортикальної зони медіастинального лімфатичного вузла: а) в нормі; б) після внутрішньоплідного введення  $\gamma$ -імуноглобуліну; в) після внутрішньо плідного введення вакцини "Ваксігрип".

### Список літератури

Алиева Е.Г. Особенности развития центрального брыжеечного лимфатического узла крыс первого месяца жизни в норме и после антенатального антигенного воздействия /Е.Г. Алиева //Патологія.- 2012.- №1.- С.95-97.  
 Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела /В.О.Антонюк.- Львів: ПП "Кварт", 2005.- 554с.

Волошин М.А. Основи імунології /М.А. Волошин, Ю.Б.Чайковський, О.Г. Куц.- (Навчально-методичний посібник).- Запоріжжя-Київ, 2010.- 170с.  
 Внутрішньоплідна антигенна стимуляція як модель для изучения морфогенеза органів /Н.А.Волошин, Е.А.Григорьева, О.Г.Куц [и др.] // Морфологические ведомости.- №1-

2, прил. №1.- 2006.- С.57-59.  
 Волошин Н.А. Использование методов лектиновой гистохимии в морфологии /Н.А.Волошин, Е.А.Григорьева, М.А.Довбыш //Таврический медико-биол. вестник.- 2004.- Т.7, №4, Ч.1.- С.40-41.  
 Куц О.Г. Вплив пренатальної антигенної стимуляції на структуру медіастинального лімфатичного вузла пло-

клітин та загальною кількістю лімфоцитів у експериментальній групі в порівнянні з нормою (рис. 3б).

У проведених нами морфологічних дослідженнях виявлені також особливості реакції медіастинального лімфатичного вузла на природу антигену, що антенатально вводився щурам. Так, імунізація спліт-вакциною "Ваксігрип" сприяла ще більш вираженому і достовірному (починаючи з 3 доби) збільшенню щільності HPA<sup>+</sup>-інтердигтуючих клітин паракортикальної зони медіастинального лімфатичного вузла, порівняно з нормою. Найбільша кількість лектинпозитивних клітин виявлена на 14 та 30 добу, складаючи відповідно  $8,50 \pm 0,42$  та  $9,16 \pm 0,54$  HPA<sup>+</sup>-клітин (див. рис. 2). Проведення кореляційного аналізу виявило зменшення коефіцієнту кореляції, порівняно з попередньою експериментальною групою до ( $r=0,16$ ) між кількістю HPA<sup>+</sup>-клітин та загальною кількістю лімфоцитів (рис. 3в). Щодо морфологічних особливостей, виявлені певні відмінності з інтактною групою. Збільшилась кількість відростків, їх довжина та товщина збільшилась у HPA<sup>+</sup>-інтердигтуючих клітин, що вказує на підвищення їх функціональної активності. Також зросла інтенсивність накопичення рецепторів до лектину слимака, що помітно по інтенсивності забарвлення HPA<sup>+</sup>-клітин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. HPA<sup>+</sup>-інтердигтуючі клітини медіастинального лімфатичного вузла локалізуються в пара кортикальній зоні. Максимальна кількість їх в ранньому післянатальному періоді в нормі припадає на 14 добу після народження і становить  $6,83 \pm 0,40$  на умовну площу.

2. Внутрішньоутробне введення антигенів призводить до змін у морфофункціональному стані HPA<sup>+</sup>-клітини (зростає кількість відростків, їх товщина та довжина). Зростає кількість та щільність рецепторів до лектину слимака на цитоплазматичній мембрані HPA<sup>+</sup>-інтердигтуючих клітин.

3. Найбільш виражені морфофункціональні зміни у стані HPA<sup>+</sup>-інтердигтуючих клітин виявляються після внутрішньоплідного введення вакцини "Ваксігрип".

У перспективі подальших досліджень постане питання вивчення динаміки антигенпрезентуючих клітин в стромі медіастинального лімфатичного вузла за допомогою імуногістохімічного методу.

- ду /О.Г.Куш, Н.Г.Васильчук //Світ медицини та біол.- 2014.- №2 (44).- С.134-139.
- Куш О.Г. Методика вивчення популяції  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів із використанням панелі лектинів /О.Г.Куш, М.А.Волошин //Вісник морфології.- 2010.- №16 (1).- С.76-80.
- Луцик А.Д. Лектины в гистохимии /А.Д.Луцик, Е.С.Детюк, М.Д.Луцик.- Львов: Вища школа.- 1989.- 140с.
- Павлова И.Г. Современные данные о строении и функции паракортикальной зоны лимфатического узла /И.Г.Павлова //Арх. анатомии, гистол. и эмбриол.- 1978.- Т.LXXV, №12.- С.85-92.
- Патент. України UA 85720 У МПК Цитотопографія рецепторів лектинів у (2013.01) Спосіб виявлення антигенпрезентуючих клітин в паракортикальній зоні лімфовузла / Куш О.Г., Волошин М.А., Васильчук Н.Г.; патентовласник Запорізький державний медичний університет. - № у 2013 07666; заявл. 17.06.2013; опубл. 25.11.2013., Бюл. № 22.
- Сырцов В.К. Лектин-гистохимическое исследование периферических органов иммунной системы человека в пренатальном периоде онтогенеза / В.К.Сырцов, Е.Г.Алиев, Е.И.Потоцкая. [та ін.] //Матер. Конф.: Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики.- 2011.- Т.XXIV, №1.- С.42-44.
- структурних компонентів органів імунотенезу /А.М.Ященко, В.О.Антонюк, О.В.Наконечна [та ін.] // Львівський мед. часопис.- 2005.- Т.11, №3.- С.96-100.
- Identification of antigen-presenting dendritic cells in mouse aorta and cardiac valves /J.H.Choj, Y.Do, C.Cheong [et al.] //J. Exp. Med.- 2009.- P.497-505.
- Lectin biology, biochemistry, clinical biochemistry (eds. T.C.Bog-Hansen & G.A.Spengler). Proc. V lectin meeting.- Berlin.- 1983.- Vol.3.- P.87-415.
- Nonnenmacher M Intracellular transport of recombinant adeno-associated virus vectors /M.Nonnenmacher, T.Weber /Gene Ther.- 2012.- №19(6).- P.649-658.

Патент. України UA 85720 У МПК Цитотопографія рецепторів лектинів у

Куш О.Г., Волошин Н.А., Васильчук Н.Г.

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НРА<sup>+</sup>-ИНТЕРДИГИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК В ПАРАКОРТИКАЛЬНОЙ ЗОНЕ МЕДИАСТИНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА В НОРМЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** С помощью лектингистохимического метода исследовано топографию и распределение НРА<sup>+</sup>-интердигитирующих клеток в паракортикальной зоне медиастинального лимфатического узла. Морфологически НРА<sup>+</sup>-клетки имеют звездообразную форму и образуют цепочку клеток вдоль паракортикальной зоны. Внутриплодное введение антигенов приводит к активации морфофункционального состояния НРА<sup>+</sup>-интердигитирующих клеток. Введение вакцины "Ваксигрип" приводит к более выраженным изменениям по сравнению с  $\gamma$ -иммуноглобулином.

**Ключевые слова:** медиастиальный лимфатический узел, паракортикальная зона, лимфоцит, НРА<sup>+</sup>-интердигитирующие клетки, антиген.

**Kushch O.G., Voloshin M.A., Vasylychuk N.G.**

#### NRA<sup>+</sup>-INTERDIGITATING CELLS DISTRIBUTION IN PARACORTICAL REGION OF MEDIASTINAL LYMPH NODE UNDER NORMAL CONDITIONS AND IN EXPERIMENTS

**Summary.** The topography and distribution of HPA<sup>+</sup>-interdigitating cells in paracortical region of mediastinal lymph nodes were investigated by lectin-histochemical method. In its morphology, HPA<sup>+</sup>-cells are star-shaped and form a chain along paracortical region. Fetal administration of antigens leads to activation of the morphofunctional state of the HPA<sup>+</sup>-interdigitating cells. The vaccine "Vaccigrip" administration leads to more frank changes in comparison with  $\gamma$ -immunoglobulin.

**Key words:** mediastinal lymph node, paracortical region, lymphocyte, HPA<sup>+</sup>-interdigitating cells, antigen.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2014 р.

Куш Оксана Георгіївна - д. біол. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету

Волошин Микола Анатолійович - д. мед. н., зав. кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету

Васильчук Наталія Григорівна - асистент кафедри медичної біології, паразитології та генетики Запорізького державного медичного університету; +38 050 90-37-847; Vasilchuknata@mail.ru

© Лапікова-Бригінська Т.Ю., Гончаров С.В., Портніченко Г.В., Тумановська Л.В., Портніченко А.Г., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.

УДК: 612.172: 616.12-008.46: 612.67

Лапікова-Бригінська Т.Ю., Гончаров С.В., Портніченко Г.В., Тумановська Л.В., Портніченко А.Г., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, відділ загальної та молекулярної патофізіології (вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, Україна)

## ВІКОВІ ЗМІНИ СТРУКТУРИ І ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ У СПОНТАННО ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ

**Резюме.** Проведено порівняльне дослідження структури й функції серця у щурів-самців лінії SHR та Wistar передстаречого віку. У щурів лінії SHR виявлено зниження кардіогемодинамічних показників: ударного об'єму в 2 рази, фракції викиду в 1,8 рази, ударної роботи у 5 разів, кінцево-діастолічного об'єму на 17%, кінцево-систоличного тиску у 1,27 рази, а також зростання артеріальної жорсткості в 1,4 рази. Це супроводжувалося морфологічними змінами, фіброз становив 18,1% від площі лівого шлуночка в порівнянні з 1,8% у щурів лінії Wistar, проте виявлявся адаптивний ангіогенез, що забезпечував посилення кровопостачання міокарда. Таким чином, у щурів лінії SHR передстаречого віку спостерігається розвиток перших



стадій патологічного ремоделювання з гіпертрофією, фіброзом міокарда, а також насосною та діастолічною дисфункцією.

**Ключові слова:** спонтанно-гіпертензивні щури, старіння, ремоделювання міокарда, кардіогемодинаміка, фіброз.

## Вступ

Серцева недостатність (СН) характеризується патологічними змінами структури і функції серця та може бути наслідком хронічної артеріальної гіпертензії. Через це розвиток СН у спонтанно-гіпертензивних щурів (SHR) може розглядатися як модель відповідних патологічних процесів у людини. При дослідженні SHR спостерігали розвиток СН у віці 22-26 місяців, встановлено патогенетичну роль порушень обміну  $Ca^{2+}$ , продукції оксиду азоту,  $\beta$ -адренергічних, ангіотензин- та брадикінін-залежних механізмів [Zhou et al., 2007; Karup et al., 2010; Chan et al., 2011; Nurmi et al., 2012]. В той же час, значну цікавість викликають механізми розвитку серцевого ремоделювання та можливість їх корекції на ранніх стадіях патологічних змін, що досліджено недостатньо.

Метою дослідження було встановити характер і ступінь розвитку серцевого ремоделювання у щурів SHR передстаречого віку порівняно з щурами лінії Вістар.

## Матеріали та методи

Експерименти проводили на щурах-самцях 18-місячного віку, лінії SHR масою  $359 \pm 7,0$  г з систолічним тиском понад 150 мм.рт.ст. (n=8) і лінії Wistar масою  $379 \pm 15,0$  г з нормальним систолічним тиском (n=9). Артеріальний тиск вимірювали неінвазивним методом у хвостовій артерії з використанням комплексу Sphygmomanometer S-2 ("HSE", Німеччина), частоту пульсу реєстрували за допомогою осцилоскопа HM303-4 ("HAMEG GmbH", Німеччина).

Щурів наркотизували уретаном (1,5 г/кг). Через праву сонну артерію у лівий шлуночок ретроградно вводили стандартний 2F катетер для реєстрації тиску (SPR-838; Millar Instruments, США), реєстрували показники кардіогемодинаміки за допомогою програми ChartTM v.5.4.2 (ADInstruments, Millar Instruments). Співвідношення тиску і об'єму лівого шлуночка аналізували за допомогою пакета програм PVAN 3.6 (ADInstruments, Millar Instruments) з конвертацією відносних одиниць об'єму (RVU) в абсолютні (за формулою  $\text{slope } 20,25 \cdot \text{RVU} - \text{intercept } 29,05$ ). Насосну функцію оцінювали за комплексом показників: фракція викиду, ударний об'єм, ударна робота, частота серцевих скорочень. Діастолічну функцію аналізували за швидкістю зниження тиску в лівому шлуночку ( $dp/dt \text{ min}$ ) та активним розслабленням Tau за методом Glantz (регресія  $dP/dt \text{ min}$  за тиском) [Barbier et al., 1999] і методом Weiss (регресія логарифму тиску за часом) [Weiss et al., 1976]. Скорочувальну активність оцінювали за максимальною швидкістю збільшення тиску в лівому шлуночку ( $dp/dt \text{ max}$ ). Для дослідження скоротливої функції серця здійснювали тимчасову оклюзію нижньої порожнистої вени через невеликий розріз нижче мечоподібного відростка.

Для оцінки розвитку гіпертрофії шлуночків серця

визначали індекси маси шлуночків (маса шлуночка (мг) / маса тіла (г)). Для визначення фібротичних змін у міокарді лівого шлуночка використовували заморожені поперечні зрізи товщиною 10 мкм, із чотирьох ділянок серця, які фарбували за методом Ван Гізон із застосуванням фуксин-пікринової кислоти.

Для ультраструктурних досліджень застосовували рутинний метод заливки експериментального матеріала в епоксидні смоли з попередньою фіксацією в глютаральдегіді та оксиді осмію. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю по Рейнольдсу та в подальшому вивчали за допомогою електронного мікроскопу JEOL 100 CX (Японія).

Обробку результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Кількісні показники були проаналізовані на нормальність розподілу за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова, відхилені від нормального розподілу даних не спостерігали ( $p > 0,05$ ). Для оцінки значимості статистичних показників використовували критерій t Стьюдента.

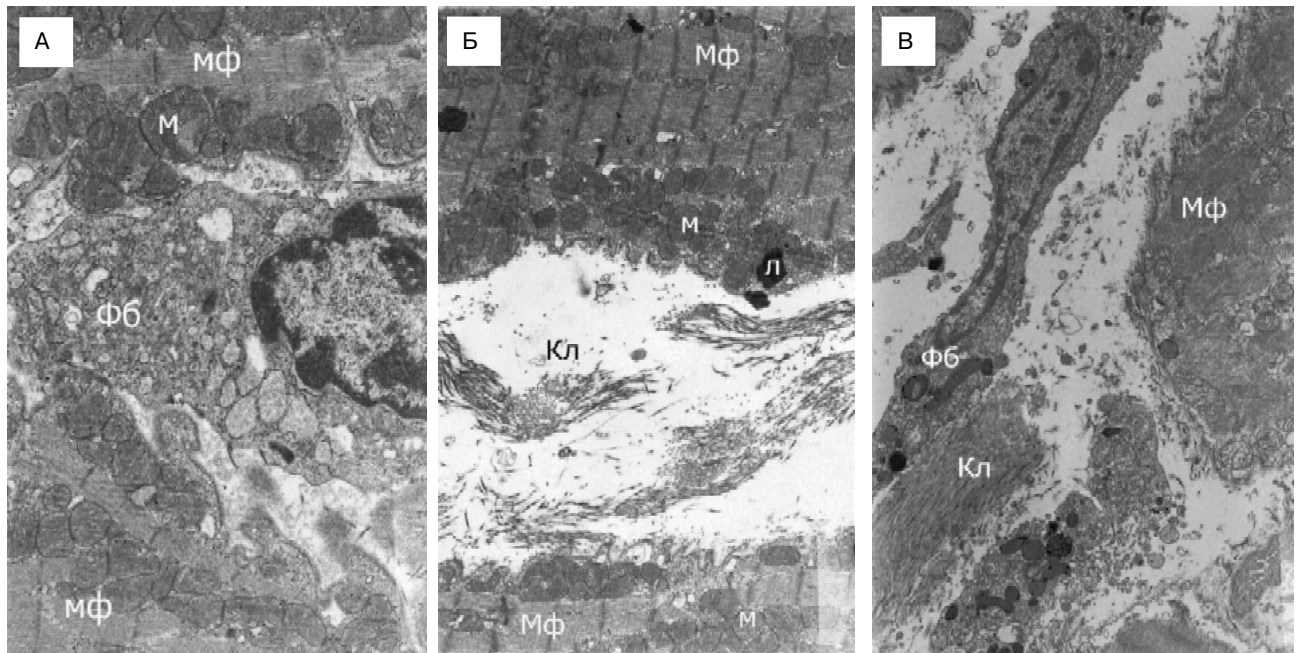
## Результати. Обговорення

При визначенні кардіогемодинамічних показників було встановлено суттєві відмінності у досліджуваних групах тварин (табл. 1). Показники насосної функції у групі щурів лінії SHR були значно нижчими, ніж у щурів лінії Wistar: ударний об'єм у 2 рази ( $p < 0,001$ ), фракція викиду в 1,8 разів ( $p < 0,001$ ), ударна робота в 5 разів

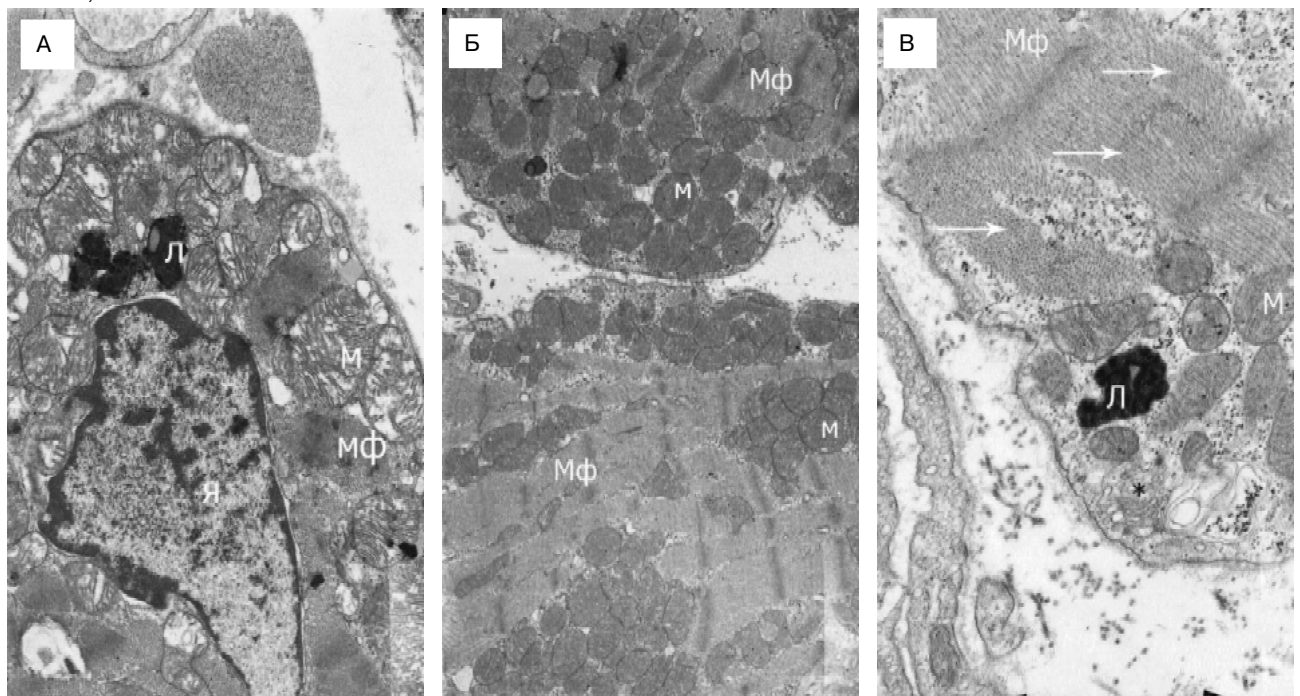
**Таблиця 1.** Показники кардіогемодинаміки у щурів різних ліній,  $M \pm m$ .

Показник	Wistar (n=9)	SHR (n=8)
Ударна робота, мм рт.ст. мкл	$5194 \pm 273,01$	$944 \pm 82,88^*$
Ударний об'єм, мкл	$86 \pm 2,24$	$40 \pm 1,38^*$
Серцевий викид, мл/хв.	$30,1 \pm 0,79$	$12,57 \pm 0,48^*$
Кінцево-діастолічний об'єм, мкл	$348 \pm 6,40$	$290 \pm 8,10^*$
Кінцево-систолічний об'єм, мкл	$284 \pm 5,70$	$291 \pm 8,30$
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	$5,4 \pm 0,39$	$4,7 \pm 0,37$
Кінцево-систолічний тиск, мм рт.ст.	$111 \pm 36,01$	$81 \pm 0,37^*$
Фракція викиду, %	$24 \pm 0,45$	$13 \pm 0,29^*$
Артеріальна жорсткість, мм рт.ст./мкл	$1,77 \pm 0,06$	$2,5 \pm 0,08^*$
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	$353 \pm 2,30$	$340 \pm 3,20^*$
$dP/dt \text{ max}$ , мм рт.ст./сек	$12527 \pm 207,48$	$4065 \pm 119,05^*$
$dP/dt \text{ min}$ , мм рт.ст./сек	$-7502 \pm 41,96$	$-4204 \pm 110,89^*$
Tau W, мс	$9,77 \pm 0,09$	$21,6 \pm 3,68^*$
Tau G, мс	$12 \pm 0,15$	$24 \pm 2,91^*$

**Примітки:** \*  $P < 0,05$  при порівнянні груп щурів Wistar і SHR.



**Рис. 1.** А, Б - міокард щура лінії Wistar, В - міокард щура групи SHR. Наявність фіброblastів в міжклітинному просторі та великої кількості колагенових включень. Мф. - міофіламенти, М. - мітохондрії, Фб. - фіброblast, Кл. - колаген. А - x5800, Б - x3600, В - x3600.

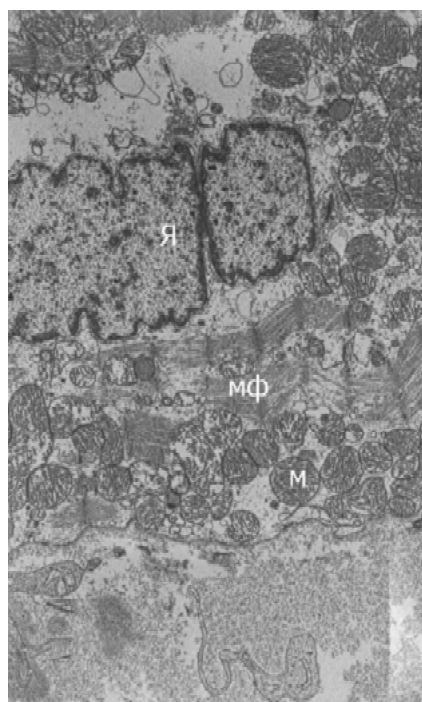


**Рис. 2.** Міокард щура лінії Wistar. Зміщення ядра (А), мітохондрій (Б) та апарату Гольджі (В) на периферію кардіоміоцита. Л. - лізосоми, стрілки вказують на прояви порушення просторової орієнтації міофіламентів. А - x5800, Б - x3600, В - x10000.

( $p < 0,001$ ). Показники діастолічної функції серця у SHR також були нижчими, ніж у Wistar: кінцево-діастолічний об'єм на 17% ( $p < 0,001$ ),  $dP/dt \text{ min}$  в 1,8 разів ( $p < 0,001$ ),  $\text{Tau W}$  в 2,2 рази ( $P < 0,001$ ),  $\text{Tau G}$  у 2 рази ( $p < 0,001$ ). Кінцево-систолічний тиск та  $dP/dt \text{ max}$  були нижчими у SHR, ніж у Wistar, у 1,27 ( $p < 0,001$ ) та 3 рази ( $p < 0,001$ ), відповідно. Ці зміни можна пояснити зростанням арте-

ріальної жорсткості у SHR в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з даними у щурів лінії Wistar (табл. 1), що свідчить про переважання післянавантаження серцевого м'яза, а також фібротичними змінами.

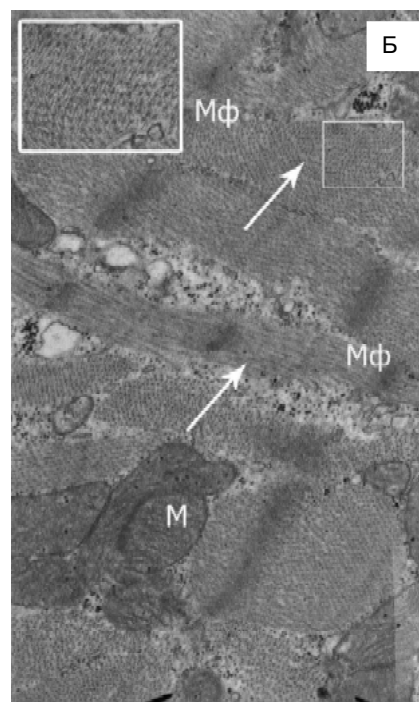
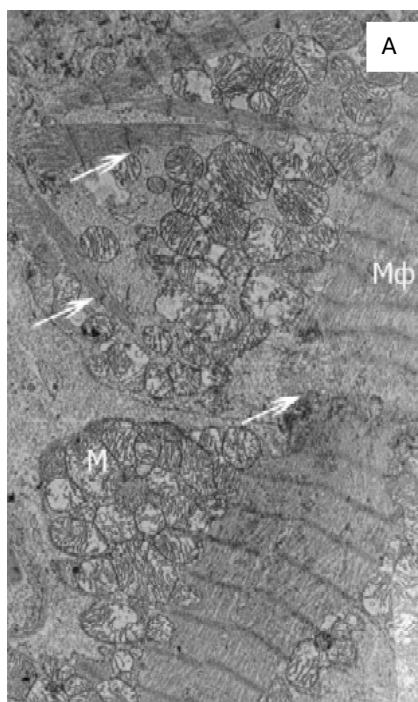
Індекс маси лівого шлуночка у щурів лінії SHR був вищим, ніж у щурів Wistar ( $3,18 \pm 0,20$  та  $2,05 \pm 0,11$ , відповідно;  $p < 0,001$ ). Також відрізнявся індекс маси правого



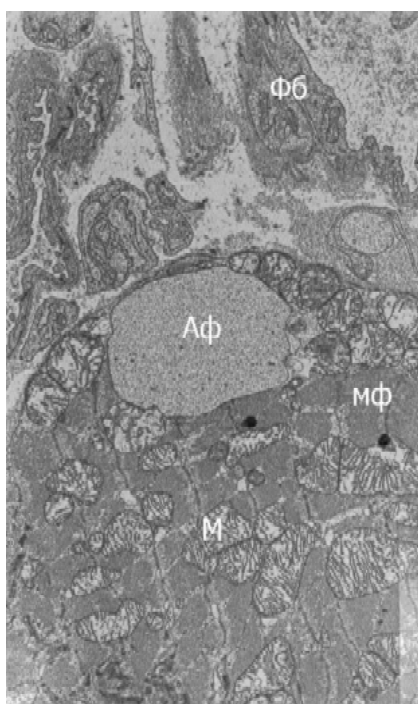
**Рис. 3.** Міокард щура лінії SHR. Перинуклеарний набряк, лізис міофіламентів дезорганізація в різній мірі пошкоджених мітохондрій.  $\times 3600$ .

шлуночка:  $0,61 \pm 0,03$  та  $0,45 \pm 0,04$  у щурів ліній SHR та Wistar, відповідно ( $p < 0,01$ ). При розрахунку співвідношення між масами лівого і правого шлуночків у щурів лінії SHR був вищим на 15% відсотків ( $4,69 \pm 0,44$  та  $5,39 \pm 0,52$ ).

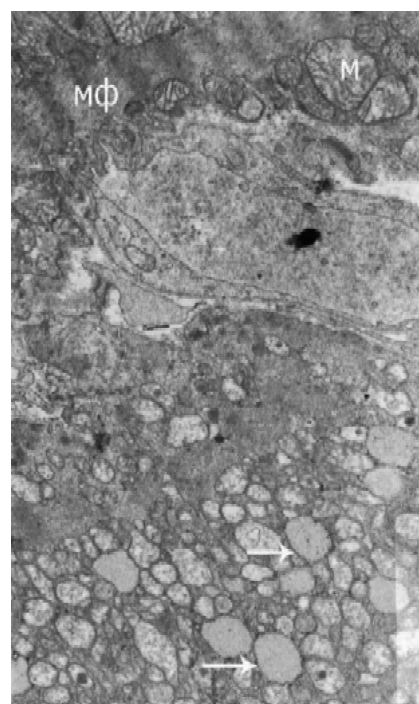
З віком у серці щурів лінії SHR розвивався значний фіброз, який становив 18,1% від площі лівого шлуночка в порівнянні з 1,8% у щурів лінії Wistar ( $p < 0,05$ ) та локалізувався переважно в області ендокарда. Ультраструктурні дослідження підтвердили розвиток фібротичних змін в тканинах серця в обох дослідних групах (особливо у тварин лінії SHR), на це вказувала наявність локальних масивів колагенових волокон, фіброцитів та фібробластів у міжклітинному та перикапілярному просторі. Цитоплазма цих клітин була заповнена мембранами гранулярної ендоплазматичної сітки з різко розширеними каналцями з помірно електронно щільним вмістом (рис. 1). Необхідно відмітити більші розміри зон, наповнених клітинами сполучної тканини в міокарді лівого шлуночка групи SHR (рис. 1в).



**Рис. 4.** А - міокард щура лінії SHR. Б - міокард щура лінії Wistar. Стрілки вказують на ділянки кардіоміоцитів, що містять прояви "disarray". А -  $\times 3600$ , Б -  $\times 10000$ .



**Рис. 5.** Міокард щура лінії Wistar. В цитоплазмі клітини велика аутофагосома, заповнена електронно щільним матеріалом.  $\times 3600$ .



**Рис. 6.** Міокард щура групи SHR  $\times 5800$ . Поряд з кардіоміоцитом з вираженими контрактурами міофіламентів розташований кардіоміоцит, заповнений вакуолями, деякі з них (стрілки) є аутофагосомами.

Як в одній, так і в другій групі тварин виявлялась гіпертрофія кардіоміоцитів зі значними змінами архітекtonіки клітин. Зокрема, в групі Wistar ядра часто

зміщувались на периферію клітин, мали значний набряк і містили вздовж внутрішньої ядерної мембрани конденсований хроматин (рис. 2А). В субсарколемальну область зміщувався і апарат Гольджі (рис. 2В). Мітохондрії, розміри яких в значній мірі різнилися, знаходились в різних стадіях пошкодження (внутрішні мембрани деформовані, простір між кристами розширений, в окремих клітинах виражений набряк мітохондрій з вакуолізацією та повною деструкцією внутрішніх мембран), втрачали міжмітохондріальні зв'язки і характерну міжфібрилярну ланцюгову орієнтацію та скучувались в субсарколемальній або в перинуклеарній зоні (рис. 2Б, 3). Загальними для обох груп проявами були вогнищеві зміни скорочувальної системи міокарда. Локально виявляли ділянки лізису та перескорочення міофіламентів. В окремих клітинах спостерігалася втрата орієнтації міофіламентів в просторі (dysarray) (рис. 4). Необхідно відмітити активацію лізосомального апарату в обох дослідних групах. Кардіоміоцити містили багато лізосом в різних станах (як первинних, так і вторинних), а також аутофагічні вакуолі, наповнені дебрисом і навіть цитоплазматичними органелами (рис. 5, 6).

Одержані результати відповідають даним інших досліджень з використанням ехокардіографії, мікроелектродних досліджень одиничних міокардіоцитів. За даними [Qiu et al., 2012], SHR з розвитком СН характеризувалися значним зменшенням фракції викиду лівого шлуночка, зростанням кінцево-діастолічного діаметра

лівого шлуночка та його об'єму.

Результати [Chan et al., 2011] свідчать про прогресування гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка, пролонгацію потенціалу дії, зростання жорсткості міокарда у SHR при старінні. Порівняно з цим, наші результати вказують на відсутність дилатації лівого шлуночка у щурів у передстаречому віці. При морфологічних дослідженнях також показано пошкодження міофібрил, вакуолізацію мітохондрій та набряк саркоплазматичного ретикулу, розвиток фіброзу міокарда [Chan et al., 2011; Qiu et al., 2012], що відповідає нашим результатам і може бути підставою систолічної, діастолічної та ендотеліальної дисфункції серця і судин у щурів SHR.

### Висновки та перспективи подальших розробок

У передстаречому віці щури лінії SHR характеризуються наявністю змін структури і функції серця, які відповідають розвитку перших стадій патологічного ремоделювання з переважаючим гіпертрофією, фіброзу міокарда, насосної та діастолічної дисфункції. Разом із тим, у щурів лінії SHR виявляється адаптивний ангиогенез, що забезпечує посилення кровопостачання міокарда.

Дослідження ремоделювання міокарда у щурів SHR передстаречого віку може бути використано в подальшому як модель початкової стадії розвитку серцевої недостатності при артеріальній гіпертензії.

### Список літератури

- Chronic  $\beta$ -adrenoceptor antagonist treatment controls cardiovascular remodeling in heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat / V.Chan, A.Fenning, A.Hoey [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2011.- Vol.58, №4.- P.424-431.
- Early development of intracellular calcium cycling defects in intact hearts of spontaneously hypertensive rats / S.Kapur, G.L.Aistrup, R.Sharma [et al.] //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2010.- Vol.299, №6.- P.H1843-H1853.
- Downregulation of Bradykinin type 2 receptor expression in cardiac endothelial cells during senescence / L.Nurmi, H.M.Heikki, H.Vapaatalo [et al.] //J. Vasc. Res.- 2012.- Vol.49, №1.- P.13-23.
- Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function /P.Barbier, S.B.Solomon, N.B.Schiller [et al.] //Circulation.- 1999.- №100.- P.427-436.
- Rosuvastatin-attenuated heart failure in aged spontaneously hypertensive rats via PKC $\alpha$ / $\beta$ 2 signal pathway /Qiu Z., Zhang W., Fan F. [et al.] //J. Cell. Mol. Med.- 2012.- 16, №12.- P.3052-3061.
- Weiss J.L. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure /Weiss J.L., Frederiksen J.W., Weisfeldt M.L. //J. Clin. Invest.-1976.- 58, №3.- P. 751-760.
- Zhou X. Analogy of cardiac and renal complications in essential hypertension and aged SHR or L-NAME/SHR / Zhou X., Frohlich E.D. //Med. Chem.- 2007.- Vol. 3, №1.- P.61-65.

*Лапикова-Бригинская Т.Ю., Гончаров С.В., Портниченко Г.В., Тумановская Л.В., Портниченко А.Г., Досенко В.Е., Мойбенко А.А.*

### ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СЕРДЦА У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

**Резюме.** Проведено сравнительное исследование структуры и функции сердца крыс-самцов линий SHR и Wistar предстарческого возраста. У крыс линии SHR обнаружено снижение кардиогемодинамических показателей: ударного объема в 2 раза, фракции выброса в 1,8 раза, ударной работы в 5 раз, конечно-диастолического объема на 17%, конечно- систолического давления в 1,3 раза, а так же увеличение артериальной жесткости в 1,4 раза. Это сопровождалось морфологическими изменениями, фиброз составлял 18,1% от площади левого желудочка в сравнении с 1,8% у крыс линии Wistar, но обнаружен адаптивный ангиогенез, который обеспечивал усиление кровообращения миокарда. Таким образом, у крыс линии SHR предстарческого возраста наблюдалось развитие первых стадий патологического ремоделирования с гипертрофией, фиброзом миокарда, а также насосной и диастолической дисфункцией.

**Ключевые слова:** спонтанно-гипертензивные крысы, старение, ремоделирование миокарда, кардиогемодинамика, фиброз.

*Lapikova-Bryginska T.Y., Goncharov S.V., Portnichenko G.V., Tumanovska L.V., Portnychenko A.G., Dosenko V.E., Moybenko O.O.*

### AGE-DEPENDENT CHANGES IN STRUCTURE AND FUNCTIONS OF HEARTS IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

**Summary.** In presenile male SHR and Wistar rats, the comparative study of heart structure and function were performed. The

decrease of cardiohemodynamic parameters in SHR was shown: stroke volume by 2 times, ejection fraction by 1.8 times, stroke work by 5 times, end-diastolic volume on 17%, end-systolic volume by 1.3 times. Also increase of arterial rigidity by 1.4 times was observed. Other morphological changes were revealed: fibrosis compiled by 18.1% in the left ventricle area in comparing with 1.8% in Wistar rats but on the other hand adaptive angiogenesis, providing myocardial blood supply, was detected. Thus presenile SHR show first stages of pathological heart remodeling with fibrosis and pump dysfunction.

**Key words:** spontaneously hypertensive rats, aging, heart remodeling, cardiohemodynamics, fibrosis.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Лапікова-Бригінська Тетяна Юріївна - аспірант відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 093 642-50-43; toffi\_tani@bigmir.net

Гончаров Сергій Вікторович - м. н. с. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-81; sergei\_goncharov@bigmir.net

Портніченко Георгій Володимирович - інженер відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-81; krissaegrim1@gmail.com

Тумановська Леся Володимирівна - н. с. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-81

Портніченко Алла Георгіївна - д. мед. н., ст. н. с. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-22-61; port@biph.kiev.ua

Досенко Віктор Євгенович - д. мед. н. професор, пров. н. с. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-81; dosenko@biph.kiev.ua

Мойбенко Олексій Олексійович - академік НАН України, д. мед. н., професор, завідуючий відділом загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; +38 044 253-61-51

© Мальченко О.А., Анисимова Л.В., Кубышкин А.В.

УДК: 616.718+616.005+616-008.64:616-092.4

**Мальченко О.А., Анисимова Л.В., Кубышкин А.В.**

ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского", кафедра патологической физиологии (бульв. Ленина 5/7, г.Симферополь, 295006, Крым)

## ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РЕПЕРФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ

**Резюме.** В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что развитие реперфузионного синдрома в мышечной ткани сопровождается активацией неспецифических протеиназ при снижении контроля их ингибиторов. Выраженность локального дисбаланса протеиназ и их ингибиторов мышечной ткани нарастает при трансформации ишемического повреждения в реперфузионное и зависит от сроков реперфузии.

**Ключевые слова:** реперфузионный синдром, мышечная ткань, протеолиз.

### Введение

Реперфузионный синдром, сопровождающийся повреждением мышечной ткани, достаточно часто встречается при инфаркте миокарда, хирургии сердца и сосудов, трансплантации [Гринев, Гринев 2010; Гриценко и др., 2012], реплантации конечностей и ряде других состояний [Криворучко и др., 2012]. Ключевым патогенетическим звеном при развитии реперфузионного синдрома следует считать изменения, происходящие в ишемизированных тканях с возрастанием тяжести последствий ишемии после восстановления кровотока [Новикова и др., 2011]. Последующее развитие системных осложнений, включающих формирование тяжелой полиорганной недостаточности, нередко резистентной к существующим методам лечения, приводит к увеличению летальности [Гринев, Гринев, 2010]. Особенно ярко реперфузионный синдром проявляется в тех случаях, когда ишемии-реперфузии подвергается мышечная ткань, что связано с высокой чувствительностью мышц к гипоксии [Бойко и др., 2011].

В настоящее время выделяют два уровня осложнений, следующих за восстановлением кровотока в ранее ишемизированных органах и тканях: местный, в результате которого усугубляется местное повреждение, и системный, проявляющийся во вторичной недостаточности органов и тканей, удаленных от ишемизированных. Следует отметить, что если изучению системного уровня осложнений уделяется много внимания, то местные изменения, от которых в первую очередь зависит характер и степень выраженности осложнений, изучаются гораздо менее интенсивно. Немногочисленные исследования, посвященные изучению местной реакции тканей, вовлеченных в реперфузионное повреждение, посвящены поиску вариантов их протекции [Гринев, Гринев 2010; Федосов, 2012].

Одним из наиболее существенных факторов тканевого и клеточного повреждения считаются неспецифические протеиназы. Избыточная активация протеиназ является важным патогенетическим звеном в

развитии ряда деструктивных и воспалительных реакций организма [Смолиенко и др., 2013; Анисимова, 2014]. А основная функция ингибиторов протеолиза заключается в блокировании нарастающей активности протеаз, непосредственно участвующих в развитии тканевой деструкции. Состояние неспецифических протеиназ и их ингибиторов может оказывать существенное влияние на повреждение мышечной ткани при реперфузионном синдроме, а следовательно и на развитие системных осложнений.

*Целью* проведенной работы явилось установить характер изменений неспецифических протеиназ и их ингибиторов в мышечной ткани ранее ишемизированной конечности крыс и их роль в патогенезе развивающегося реперфузионного синдрома.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования были проведены на 59 белых крысах-самцах линии "Вистар" массой 180-210 г в соответствии с принципами биоэтики. Синдром ишемии-реперфузии моделировали путём наложения резиновых жгутов на обе задние конечности на уровне паховой складки сроком на 6 часов. Ширина пережатия тканей составила 2-3 мм. Показателем правильности наложения жгута являлось отсутствие отёка конечностей и бледность их окраски. Забой животных осуществляли под тиопенталовым наркозом через 6 часов после наложения жгутов, и через 6, 12, 24 и 48 часов после реперфузии.

Материалом для исследования служил супернатант гомогената скелетных мышц крыс, который получали следующим образом. Кусочки мышцы, полученные из мышечной ткани ниже места наложения жгута промывали в охлажденном физиологическом растворе, после чего обсушивали фильтровальной бумагой, очищали от жира и соединительной ткани и тщательно измельчали ножницами в кашицу. Навеску этой массы (1-2 г) помещали в ступку с кварцевым песком и тщательно растирали до получения гомогенной массы. После этого добавляли 10 объемов физиологического раствора (10 мл на 1 г ткани) и перемешивали стеклянной палочкой. Полученный экстракт мышц фильтровали через четыре слоя влажной марли и центрифугировали в течении 15 мин при 1500g. Надосадочную жидкость (супернатант) использовали для биохимических исследований.

Определение активности компонентов протеиназ-ингибиторной системы проводили с использованием энзиматических методов [Кубишкін та ін., 2010] на спектрофотометре "Biomat 5" (Великобритания). Трипсиноподобную активность (ТПА) определяли по скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- $\alpha$ -Benzoil-L-arginine ethyl ester hydrochloride (BAEE) (Sigma). Определение эластазоподобной активности (ЭПА) проводили на основании изучения скорости гидролиза синтетического субстрата

Boc-L-alanine-4-nitrophenil ester (Boc-Ala-ONp) (Sigma). Определение концентрации альфа-1-ингибитора протеиназ (АТА) проводили на основании торможения расщепления трипсином BAEE. Аналогично определяли активность кислотостабильных ингибиторов (КСИ) после предварительной подготовки сыворотки путём прогревания в кислой среде. Общий белок исследовали спектрофотометрическим методом по Лоури.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принимали разность средних значений при  $p < 0,05$ .

### Результаты. Обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что при моделировании синдрома ишемии-реперфузии происходили изменения компонентов протеиназ-ингибиторной системы, проявляющиеся активацией протеиназ в гомогенатах скелетных мышц ранее ишемизированных конечностей. Так, после 6 часов ишемии в тканях не происходило активации протеиназ, а отмечалось даже снижение их активности на 7% относительно группы контроля (табл. 1). Однако уже через 6 часов после реперфузии ЭПА достоверно увеличилась относительно контроля на 23%, а относительно группы перенесшей только 6-часовую ишемию на 48%. В группе животных, перенесших 12 часов реперфузии, ЭПА гомогенатов скелетных мышц стала статистически еще более достоверно выше, превысив уровень контроля на 58,5%, а показатель группы с 6-часовой ишемией на 70%. В дальнейшем показатели эластазоподобной активности оставались достоверно более высокими. В экспериментальной группе, перенесшей 24 часа реперфузии, показатели ЭПА гомогенатов скелетных мышц оставались на уровне группы с 12-ти часовой реперфузией. В группе экспериментальных животных, перенесших 48 часов реперфузии, ЭПА увеличилась относительно контроля на 68%, а по сравнению группой, перенесшей только 6-ти часовую ишемию, - на 80%.

Аналогичные изменения выявлены при исследовании ТПА в гомогенатах скелетных мышц конечностей экспериментальных животных. Так, после 6 часов ишемии ТПА относительно контроля снизилась на 8%, однако эти изменения были статистически недостоверны. У экспериментальных животных через 6 часов после реперфузии ТПА в гомогенатах скелетных мышц конечностей увеличилась на 7% по сравнению с контрольной группой животных, а по сравнению с группой, перенесшей только 6-часовую ишемию - на 71%. В группе животных, перенесших 12-часовую реперфузию ТПА гомогенатов скелетных мышц конечностей увеличилась по сравнению с контролем на 62,6%, по сравнению с группой, перенесшей только 6-часовую ишемию - на 77%. У экспериментальных животных,

**Таблиця 1.** Активність протеолітичних ферментів і їх інгібіторів в гомогенатах скелетних м'язів кінцівок в умовах моделювання ішемії-реперфузії ( $M \pm m$ ).

Група	ЭПА	ТПА	АТА	КСИ
	(мкМ/мл-мин)		(ЕД/мл)	
Контрольна група (n=11)	34,20±1,42	7,41±0,67	0,07±0,023	1,51±0,19
6 часів ішемії (n=10)	31,90±1,1	6,80±0,58	0,09±0,006	0,21±0,027***
6 часів після реперфузії (n=9)	47,20±4,3 ***;###	11,62±1,05***;###	0,19±0,012***;###	0,52±0,034 ***;###
12 часів після реперфузії (n=10)	54,20±3,91***;###	12,04±1,02***;###	0,17±0,19 ***;###	0,51±0,074***;###
24 часів після реперфузії (n=8)	54,08±3,91***;###	11,49±1,29**;###	0,20±0,02***;###	0,46±0,022 ***;###
48 часів після реперфузії (n=11)	57,38±3,03***;###	12,00±0,57***;###	0,17±0,017***;###	0,19±0,02 ***;###

**Примечание:** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , по сравнению с группой контроля; # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$  по сравнению с группой перенесшей 6-ти часовую ишемию.

перенесших 24 часа реперфузії, ТПА гомогенатів скелетних м'язів кінцівок статистично достовірно збільшилась на 55% відносно контролю, а відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію - на 67%. ТПА гомогенатів скелетних м'язів кінцівок тварин, перенесших 48 часову реперфузію збільшилась на 62,% відносно контролю, а відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію - на 76%.

Дослідження інгібіторної активності гомогенатів скелетних м'язів кінцівок крыс з моделлю синдрому ішемії-реперфузії показали, що у експериментальних тварин спостерігалося підвищення рівня АТА по відношенню до контрольної групи і до групи перенесшої тільки 6-ти часову ішемію. В експериментальній групі, яку склали тварини, перенесші тільки 6 часів після ішемії, АТА в гомогенатах скелетних м'язів кінцівок збільшилась на 20,3% відносно контролю, однак ці зміни були статистично недостовірні. У тварин перенесших 6-ти часову реперфузію АТА гомогенатів скелетних м'язів кінцівок достовірно збільшилась відносно контролю на 161,42%, а відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію - на 117%. В групі експериментальних тварин після 12 часів реперфузії АТА гомогенатів скелетних м'язів кінцівок зросла, по відношенню до контролю, в 2,3 рази, по відношенню до групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію - на 94%. АТА гомогенатів скелетних м'язів кінцівок у групи з 24-х часовою реперфузією збільшилась - в 2,8 рази відносно тварин з групи контролю, відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію - на 133%. А у тварин з групи, перенесших 48-ми часову реперфузію АТА збільшилась відносно контролю в 2,4 рази, а відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію, - майже в 2 рази.

Активність КСИ в гомогенатах скелетних м'язів кінцівок експериментальних тварин з моделлю синдрому ішемії-реперфузії, знизилась відносно тварин, що склали контрольну групу, але перевищала показники групи, перенесшої тільки 6-ти

ти часову ішемію. Так у тварин через 6 часів після ішемії активність КСИ знизилась відносно контролю на 86%. В групі експериментальних тварин після 6-ти часовою реперфузії активність КСИ гомогенатів скелетних м'язів кінцівок була на 66% нижче, ніж в групі контролю, але на 146% вище по відношенню до групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію. Практично аналогічні показники активності КСИ гомогенатів скелетних м'язів кінцівок спостерігались у експериментальних тварин з 12-ти часовою реперфузією. У групі тварин перенесших 24-х часову реперфузію рівень активності КСИ відносно контролю знизився на 70%, і був на 119% вище відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію. В групі експериментальних тварин після 48 часів реперфузії активність КСИ гомогенатів скелетних м'язів кінцівок знизилась на 87% нижче, ніж у тварин контрольної групи і на 8%, ніж у групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію.

Проведені нами дослідження стану протеїназ-інгібіторної системи в гомогенатах скелетних м'язів кінцівок у крыс з моделлю синдрому ішемії-реперфузії показали, що максимальне збільшення ЭПА відбувалося у групі тварин з 48-ми часовою реперфузією, а ТПА максимально збільшувалась вже після 12-ти часовою реперфузії як по відношенню до групи контролю, так і відносно групи, перенесшої тільки 6-ти часову ішемію. Найбільше збільшення антитриптичної активності гомогенатів скелетних м'язів кінцівок спостерігалося у тварин після 24-х часів реперфузії. В той же час рівень КСИ знизився відносно контролю, досягаючи максимального дефіциту при 48-ти часовою реперфузією.

Як видно з представлених даних, розвиток експериментального синдрому ішемії-реперфузії супроводжується зміною активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів в м'язовій тканині. Реперфузійні порушення характеризуються накопленням трипсино- і еластазоподібних протеїназ, які здатні спричинити подальшу деградацію і розру-

шению мышечной ткани. Причем, при активации протеиназ происходит снижение локального антипротеиназного потенциала, в первую очередь за счет уменьшения синтеза местносинтезируемых кислотостабильных ингибиторов протеиназ. Выраженность локального дисбаланса протеиназ и их ингибиторов мышечной ткани нарастает при трансформации ишемического повреждения в реперфузионное и зависит от сроков реперфузии.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Экспериментальная шестичасовая ишемия нижних конечностей крыс приводит к угнетению синтеза

и секреции кислотостабильных ингибиторов протеиназ, но не сопровождается активацией трипсино- и эластазоподобных протеиназ.

2. Реперфузия мышечной ткани после ишемии приводит к выраженной активации неспецифических протеиназ и угнетению местносинтезируемых ингибиторов, которые зависят от срока формирования реперфузии.

Локальный дисбаланс с нарастанием протеиназной активности в мышечной ткани может способствовать усилению деструкции и свидетельствует о целесообразности целенаправленной коррекции выявленных нарушений, что требует дальнейшего изучения.

### Список литературы

- Анисимова Л.В. Неспецифические протеиназы как диагностический и прогностический маркер развития синдрома остро поврежденного легкого /Л.В. Анисимова //Укр. мед. альманах.- 2014.- №1.- С.129-131.
- Гриценко С.Н. Гемодинамика и кислородный режим при реперфузии печеночного трансплантата /С.Н.Гриценко, В.А.Собакар, В.В.Саленюк //Досягнення біол. та мед.- 2012.- №1(19).- С.38-42.
- Гринев М.В. Цитокин-ассоциированные нарушения микроциркуляции (ишемически-реперфузионный синдром) в генезе критических состояний /М.В.Гринев, К.М.Гринев //Хирургия.- 2010.- №12.- С.70-76.
- Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах (методичні рекомендації) /А.В.Кубишкін, В.З.Харченко, П.Ф.Семенич [та ін.]- Київ, 2010.- 28с.
- Новикова Н.А. Возможности реперфузионной терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST /А.Н.Новикова, М.Ю.Гиляров, А.Л.Сыркин //Болезни сердца и сосудов.- 2011.- №3.- С.8-10.
- Патогенетическое значение протеолитических и цитокиновых механизмов при реперфузионном синдроме /М.И.Федосов, И.И.Фомочкина, А.В.Кубышкин [и др.] //Таврический медико-биол. вестник.- 2012.- №3.- С.354-357.
- Роль процессов протеолиза в развитии трофических язв при варикозной болезни /В.Н.Смолиенко, Л.В.Анисимова, О.А.Питуло [и др.] //Акт. пробл. транспортной медицины.- 2013.- №2.- С.57-60.
- Состояние монооксигеназной системы печени крыс при синдроме ишемии/реперфузии тонкой кишки /И.А.Криворучко, В.И.Жуков, Ю.В.Иванова [и др.] //Харківська хірургічна школа.- 2012.- №6.- С.36-39.
- Бойко В.В. Ультраструктура гладких миоцитов мышечного слоя кишечника экспериментальных животных с моделированной гипоксией /В.В.Бойко, В.Г.Грома, В.П.Невзоров //Експерим. і клін. медицина.- 2011.- №3.- С.22-25.

**Мальченко О.О., Анисимова Л.В., Кубишкін А.В.**

### ЗМІНИ АКТИВНОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ІНГІБІТОРІВ У М'ЯЗОВІЙ ТКАНИНІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ РЕПЕРFUZІЙНОМУ СИНДРОМІ

**Резюме.** В результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що розвиток реперфузійного синдрому у м'язовій тканині супроводжується активацією неспецифічних протеїназ при зниженні контролю з боку їх інгібіторів. Виразність локального дисбалансу протеїназ та їх інгібіторів м'язової тканини наростає при трансформації ішемічного ушкодження у реперфузійне і залежить від термінів реперфузії.

**Ключові слова:** реперфузійний синдром, м'язова тканина, протеоліз.

**Malchenko O.A., Anisimova L.V., Kubyshekin A.V.**

### CHANGES ACTIVITY OF NONSPECIFIC PROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN RATS MUSCLE TISSUE WITH EXPERIMENTAL REPERFUSION SYNDROME

**Summary.** As the result of experimental studies has shown that the development of reperfusion syndrome is accompanied by the changes in the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in muscle tissue. The severity the local imbalance of proteases and their inhibitors, of muscle tissue increases in transformation of ischemic damage in to the reperfusion and depends on the time of reperfusion.

**Key words:** reperfusion syndrome, muscle tissue proteolysis.

Статья поступила в редакцию 23.04.2014 г.

Мальченко Ольга Анатоліївна - судинний лікар-хірург відділення судинної хірургії КРЗ "КТМО Університетська клініка"; +38 095 815-02-02; kamastra-mal@rambler.ru  
 Анисимова Людмила Василівна - к. мед. н., доцент кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету; +38 050 961-22-35; anisanisl@mail.ru  
 Кубишкін Анатолій Володимирович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету імені С.І.Георгієвського; +38 050 294-14-44; anatoly2802@gmail.com



© Кулик Я.М., Рауцкієне В.Т., Гаврилюк А.О., Борейко М.Р.

УДК: 616.12:616.24: 611.018.1: 632.954

**Кулик Я.М., Рауцкієне В.Т., Гаврилюк А.О., Борейко М.Р.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТУЧНИХ КЛІТИН ЛЕГЕНЬ ТА СЕРЦЯ ПРИ ДОВГОТРИВАЛІЙ ДІЇ ГЕРБИЦИДІВ ДИПИРИДИЛФОСФАТУ ТА РАУНДАПУ В МАЛИХ ДОЗАХ

**Резюме.** Тучні клітини легень та серця реагують на довготривалу (на протязі 6 місяців) дію малих доз гербицидів дипиридилфосфату та раундапу збільшення їх кількості та підвищення функціональної активності, що проявляється нерівномірним посиленням дегрануляції. Гістологічно доказано, що ці процеси корелюють із підвищенням активності моноамінооксидази, особливо в місцях де скупчуються тучні клітини та активні фібробласти.

**Ключові слова:** тучні клітини, легені, серце, гербициди дипиридилфосфат, раундап.

### Вступ

Тучні клітини (ТК) (лаброцити, мастоцити, тканинні базофіли) - постійні клітини сполучної тканини, які містять в цитоплазмі гранули, що фарбуються метакроматично аніліновими фарбниками і вперше були описані в 1877 році Ерліхом. Не дивлячись на те, що вони давно відомі, питання про їх походження дискутується до цього часу. Одні автори [Гасюк, 1998] вважають, що вони диференціюються з гістіоцитів, фібробластів та адвентиціальних клітин, інші [Гавришева, Ткаченко, 2003; Яглова, 2009], що вони мають гематогенне походження і диференціюються з камбіальних клітин кісткового мозку [Яглова, Яглова, 2013].

Тучні клітини - це гетерогенний пул поліфункціональних клітин сполучної тканини, які володіють певною автономією і на рівні органу, тканини регулюють метаболізм і підтримують стабільність гомеостазу. Вони виявляються, найбільш постійно периваскулярно та вздовж нервових закінчень практично у всіх органах. Їх вважають одноклітинними залозами, представниками APUD системи Яглова [Лузгина и др., 2013]. Виконуючи антагоністичні функції за принципом "зворотніх зв'язків" ТК синтезують протилежні за механізмом дії субстанції [Серов, Шехтер, 1981].

Найбільш відомими є: біологічно активні моноаміни (адреналін, норадреналін, серотонін, гепарин, гістамін, допамін і інші); ферменти (триптаза, синтетаза, еластаза, колагеназа і інші); широкий спектр цитокінів (інтерлейкіни, фактори росту клітин); рецептори до IgE, які фіксуються на зовнішній мембрані ТК і зумовлюють синтез повільно реагуючої субстанції анафілаксії та розвиток гіперчутливості негайного типу [Яглова, 2009]. Через опосередкований вплив на інші клітини (колагеногенез фібробластів, міграцію еозинофілів, скорочувальну чутливість гладеньких м'язів, апоптоз паренхіматозних клітин) ТК приймають участь в формуванні і порушенні клітинного імунітету [Гавришева, Ткаченко, 2003].

Кількість ТК непостійна і залежить від багатьох впливів зовнішнього та внутрішнього походження і особливо від умов місцевого характеру, від клітинного оточення. Активація однієї із клітинних популяцій ТК будь-якими факторами включає цілий каскад клітинних

взаємодій, специфічних і неспецифічних реакцій, спрямованих на дезактивацію негативного фактора та нормалізацію місцевого та загального гомеостазу. Продукуючи гепарин та вазоактивні речовини ТК регулюють проникливість стінки кровоносних судин мікроциркуляції, впливають на структурно-функціональний стан позаклітинного матриксу, на синтез колагену або на його лізис [Агафонов и др., 2006].

Активність ТК оцінюють за кількістю метакроматичних гранул та за рівнем їх дегрануляції. Щодо механізмів секреції ТК, то на основі даних літератури [Жданов и др., 2006], можна констатувати наявність: а) голокринових механізмів, коли при дегрануляції ТК руйнується повністю; б) апокринових, коли руйнується якась частина цитоплазми; в) еккринових (мерокринових), коли клітина зберігається повністю, а відбувається екзоцитоз певної субстанції; г) паракринових, коли активні субстанції в мізерній кількості стимулюють до підвищення функції інших клітин, які розміщені поряд; д) ендокринові, коли активні речовини з ТК потрапляють безпосередньо у кров. Структурно-функціональна гетерогенність ТК відображається різними розмірами, різною кількістю, якістю і ступенем метакроматизації гранул. Характеристика складу та активності ферментів деякими авторами використовується для їх класифікації [Гасюк, 1998; Гавришева, Ткаченко, 2003; Смирнова, 2005; Жданов и др., 2006; Ефимова, Лузикова, 2012]. Актуальність теми пов'язана з надзвичайно широким застосуванням пестицидів у сільському господарстві та наявністю їх в допустимих дозах у продуктах харчування. Вплив їх на ауторегуляцію, на компенсаторно-приспосувальні процеси в доклінічній стадії інтоксикації, та на структурно-функціональні зміни ТК у таких умовах вивчені недостатньо.

Метою нашого дослідження стало вивчення компенсаторно-приспосувальних реакцій ТК легень та серця в умовах довготривалої дії малих доз гербицидів дипиридилфосфату та раундапу.

### Матеріали та методи

Для експерименту були використані 25 білих щурів лінії Вістар з масою тіла 130-150 гр., котрі були розді-

лені на 2 експериментальні групи - по 10 тварин у кожній, плюс 5 щурів контрольних. Тваринам I групи щоденно перорально вводили 0,0125% водний розчин дипіридилфосфату - 1 мл на 100 гр. маси тіла щура, що складає 1/100 ЛД50 згідно даним В.М.Маковського, опублікованим у 1972 році. Тваринам II групи аналогічним чином вводили 0,01% розчин раундапу (концентрація допустима в харчових продуктах). Контролем служили 5 щурів, котрі знаходились на звичайному режимі віварію.

Через 6 місяців від початку експериментів всіх щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Шматочки тканини легень та серця фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів і заключали в парафін за загально визнаною методикою. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, а також за ван-Гізеном. Крім того, у зрізах, виготовлених у кріостаті зі свіжої тканини вказаних органів шляхом фарбування 1% водним розчином толуїдинового синього і альціанового синього, вивчали кількісні та структурно-функціональні зміни ТК, завдяки реакції метахромазії.

Вивчення структурних механізмів ауторегуляції регіонального гомеостазу передбачає не тільки дослідження синтетичної активності ТК, особливо біогенних амінів, а й механізмів їх детоксикації і нормалізації, для чого гістохімічно тетразолієвим методом Гленнера нами досліджена активність моноамінооксидази у зрізах свіжозамороженої тканини легень і серця з використанням в якості МАО субстрату соляно-кислого триптаміну.

### Результати. Обговорення

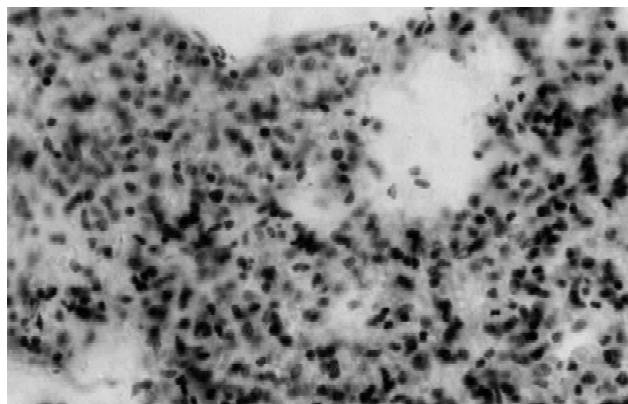
У легенях щурів, котрим на протязі 6 місяців перорально вводили щоденно гербіцид дипіридилфосфат у дозі 1/100 ЛД50 або раундап 0,01% розчин, мікроскопічно виявлено осередки запальної інфільтрації макрофагами, лімфоцитами та фіброblastами міжальвеолярних перетинок, внаслідок чого вони були значно

потовщеними (рис. 1). Трапляється вогнищевий склероз із обтурацією септальних капілярів та ателектаз окремих прилеглих альвеол. Має місце помірно виражена панацінарна вогнищева емфізема. У бронхах нестійно виявляється набухання слизової оболонки. Звертає на себе увагу виражена гіперплазія перибронхіальної лімфоїдної тканини у порівнянні із контролем. Лімфоїдна інфільтрація досить помітна і навколо замикаючих артерій.

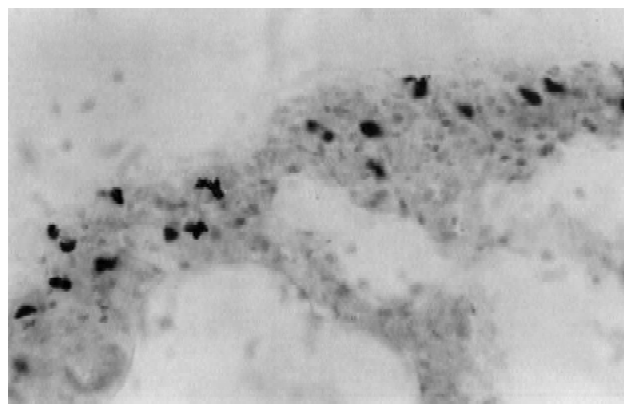
При фарбуванні зрізів тканини легень толуїдиновим та альціановим синім в міжальвеолярних перетинках виявляється нерівномірно розподілена значна кількість клітин з ознаками метахромазії. За розмірами вони переважають інші клітини інфільтратів і в цитоплазмі вміщують різну кількість метахроматичних гранул.

Про високу секреторну активність ТК свідчить дегрануляція, яка іноді супроводжується повною втратою структури клітини - гологеновий тип секреції [Гасюк, 1998; Ефимова, Лузикова, 2012]. Гранули різних розмірів і форми мають коричневий або червоний різних відтінків колір. Найбільша кількість ТК визначається в плеврі при введенні дипіридил фосфату (рис. 2). Необхідно підкреслити, що вказані гістологічні і гістохімічні зміни в легенях при введенні обох гербіцидів подібні, але при пероральному введенні гербіциду раундапу значно менше виражені і нестійні.

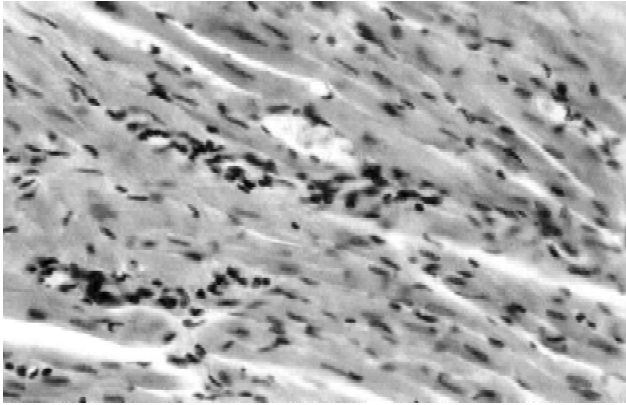
При мікроскопічному дослідженні серця всіх експериментальних тварин звертає увагу помірна гіпертрофія міокардіоцитів та деяке пожвavlення проліферації ендотеліоцитів та інших клітин строми міокарда. Трапляються непоширені периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати (рис. 3). Міокардіоцити зафарбовані еозином з різною інтенсивністю, а в деяких осередках виявляються ознаки зернистої дистрофії, що свідчить про напруження компенсаторно-приспосувальних процесів і посилення структурно-функціональної гетерогенності міокарда. При фарбуванні зрізів альціановим та толуїдиновим синім у нижніх фіброзних прошарках сполучної тканини і, особливо, периваскулярно та в перикарді



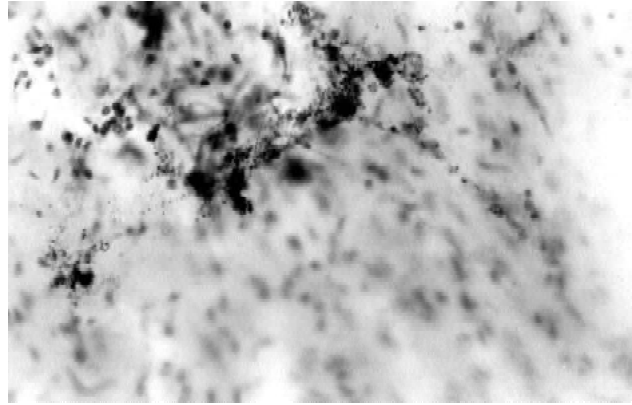
**Рис. 1.** Потовщення міжальвеолярних перетинок легень внаслідок проліферації макрофагів, фіброblastів, лімфоцитів. ДПФ. Ван-Гізон. x400.



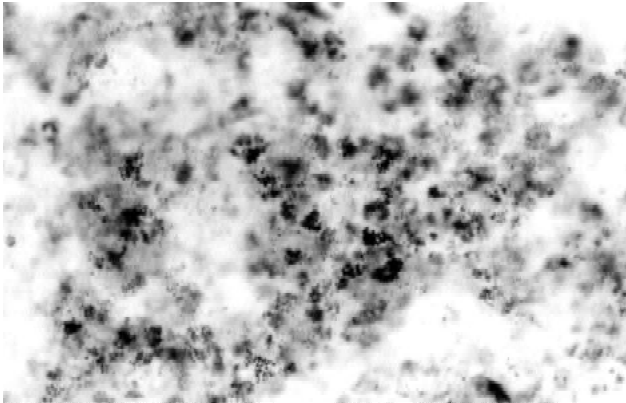
**Рис. 2.** Велика кількість тучних клітин різного ступеня метахромазії в плеврі. ДПФ. Альціановий синій. x400.



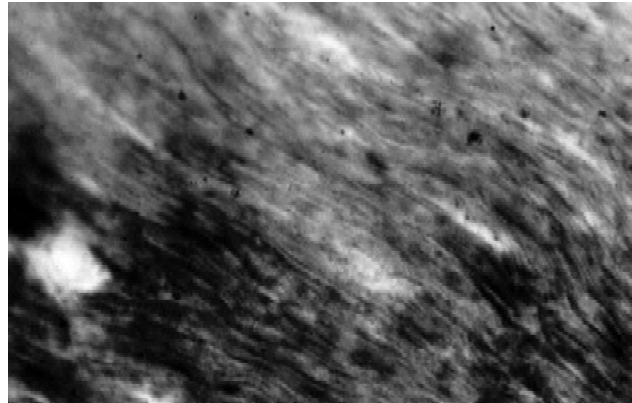
**Рис. 3.** Дрібні мононуклеарні інфільтрати навколо кровоносних судин серця. Раундап. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 4.** Дегрануляція тучних клітин в міокарді. ДПФ. Толуїдиновий синій. x400.



**Рис. 5.** Нерівномірний розподіл MAO в міокарді. Обробка зрізів за Гленнером. Раундап. x400.



**Рис. 6.** Висока активність MAO в проліферуючих клітинах міжальвеолярних перетинок легень. ДПФ. Обробка зрізів за Гленнером. x400.

визначається значне збільшення кількості ТК у порівнянні з контролем. Іноді вони знаходяться в стані активної дегрануляції (рис. 4), іноді в стані вакуолізації чи з незначною кількістю коричневого або червоного кольору гранул в цитоплазмі, що свідчить про те, що вони функціонують із різною активністю і неодноразово, завдяки чому, регулюючи метаболізм на рівні регіону, сприяють адаптації та посиленню структурно-функціональної гетерогенності паренхіматозних елементів органа. Враховуючи, що ТК найбільш активно продукують біологічно активні моноаміни, які детоксуються моноамінооксидазами (MAO), при гістохімічному дослідженні активності даного ферменту в легенях і міокарді нами встановлена нерівномірність її розподілу. В клітинах інфільтратів міжальвеолярних перетинок вона була високою в макрофагах і фібробластах (рис. 5). В серці найвищу активність MAO проявляли ті міокардіоцити, які локалізовані периваскулярно та у вогнищах проліферативного запалення, що особливо демонструвало

структурно-функціональну гетерогенність міокарда, тому що поряд виявлялись групи, іноді великі поля міокардіоцитів із низькою активністю MAO (рис. 6).

### Висновки та перспективи подальших розробок

Під впливом малих доз гербицидів дипіридилфосфату та раундапу в легенях та серці посилюються компенсаторно-приспосувальні процеси, які відзеркалюються збільшенням ролі ТК. Посилюючи свою функцію вони регулюють метаболізм на регіональному рівні, в тому числі опосередковано впливають на структурно-функціональний стан позаклітинного матриксу та паренхіматозних елементів вчасності не активність MAO в міокардіоцитах.

Встановлення взаємозв'язків між синтетичною та дегрануляційною функцією ТК і активністю MAO в міокардіоцитах передбачає перспективу пошуку факторів впливу на ці процеси.

### Список літератури

Морфофункціональна характеристика тучних кліток и слизистых оболочек воздухопроводящих путей при проведении специфической гипосенсибилизации на эксперименталь-

ной модели /В.Е.Агафонов, В.Е.Митерева, О.В.Макарова [и др.] //Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунологии.- 2006.- №2.- С.61-65. Гавришева А. Тучные клетки сердца в

норме и при патологии /А.Гавришева, С.Б.Ткаченко //Кардиология.- 2003.- Т.43, №6.- С.59-65.

Гасюк Ю.А. Структурно-функциональные особенности лейкоцитов в слизистой

- оболочке гайморової пазухи / Ю.А.Гасюк //Вісник морфології.- 1998.- Т.4., №1.- С.22-23.
- Жданов В.С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интимах аорты и легочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В.С.Жданов, И.П.Дробкова, П.В.Чумаченко //Архив патологии.- 2006.- №2.- С.19-23.
- Ефимова О.А. Половой диморфизм тучных клеток красного костного мозга крыс в норме и под влиянием препарата "Эндорфаин" /О.А.Ефимова, Е.М.Лузикова //Бюлл. эксперим. биол. и медицины.- 2012.- Т.153, №3.- С.330-332.
- Лузгина Н.Г. Структурно-функциональные особенности тучных клеток кожи при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Г.Лузгина, О.В.Потапова, В.А.Шкурпий //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2010.- Т.150, №12.- С.616-618.
- Мамедов Р.А. Тучно-клеточный аппарат у больных с желудочно-кишечными кровотечениями /Р.А.Мамедов //Вестник хирургии им.И.И.Грекова.- 2004.- Т.163, №1.- С.41-42.
- Серов В.В. Соединительная ткань / В.В.Серов, А.Б.Шехтер.- М.: Медицина, 1981.- 315с.
- Смирнова И.О. Фотостарение кожи и базальноклеточный рак: роль тучных клеток /И.О.Смирнова //Клин. медицина.- 2005.- №7.- С.55-58.
- Яглова Н.В. Ультраструктурные проявления молекулярного способа выделения секреторного материала тучными клетками щитовидной железы при воздействии липополисахарида /Н.В.Яглова, В.В.Яглова //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2013.- Т.155, №2.- С.229-232.
- Яглова Н.В. Тучные клетки и врожденный иммунитет /Н.В.Яглова //Иммунология.- 2009.- Т.30, №2.- С.139-143.

**Кулик Я.М., Рауцкиєне В.Т., Гаврилюк А.А., Борейко М.Р.**

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГКИХ И СЕРДЦА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ ГЕРБИЦИДОВ ДИПИРИДИЛФОСФАТА И РАУНДАПА В МАЛЫХ ДОЗАХ

**Резюме.** Тучные клетки легких и сердца реагируют на длительное, на протяжении 6 месяцев, действие малых доз гербицидов дипиридилфосфата и раундапа увеличением их количества и повышением функциональной активности, что проявляется неравномерным усилением дегрануляции. Гистохимически доказано, что эти процессы коррелируют с повышением активности моноаминоксидазы, особенно в местах, где скапливаются тучные клетки и активные фибробласты.

**Ключевые слова:** тучные клетки, легкие, сердце, гербициды дипиридилфосфат, раундап.

**Kulik Y.M., Rautskyene V.T., Gavrilyuk A.A., Boreyko M.R.**

### MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN LUNG AND HEART MAST CELLS DURING LONG-TERM ACTION OF SUCH HERBICIDES AS DIPYRIDYL PHOSPHATE AND RAUNDAP IN SMALL DOSES

**Summary.** The mast cells of lungs and heart have the reaction on the long, during 6 months, action of small doses of herbicides of dipyridylphosphate and roundup with the increase of their number and the increase of their functional activity, that become apparent uneven rise of degranulation. It is histochemical proved that these processes make correlation from the rise activity of monoamine oxidase, especially to the places where mast cells accumulate and there are active fibroblasts.

**Key words:** mast cells, lungs, heart, herbicides, dipyridylphosphate, roundup.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Кулик Ярослава Михайлівна - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 43-77-85

Рауцкієне Варвара Тихонівна - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

Гаврилюк Алла Олександрівна - д. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

Борейко Микола Романович - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

© Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.О., Мостовой Ю.М., Братусь О.В., Дзюблик Я.О.

УДК: 616.211/.232.98-085:615.33.015.8

**Фещенко Ю.І.<sup>1</sup>, Дзюблик О.Я.<sup>1</sup>, Перцева Т.О.<sup>2</sup>, Мостовой Ю.М.<sup>3</sup>, Братусь О.В.<sup>2</sup>, Дзюблик Я.О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДУ "Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського НАМН України" (вул. Миколи Амосова, 10, м.Київ, 03680, Україна); <sup>2</sup>ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49044, Україна); <sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ S.PNEUMONIAE ТА H.INFLUENZAE, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У 2010-2012 РР. В УКРАЇНІ

**Резюме.** Вперше в Україні проведений багатоцентровий мікробіологічний скринінг частоти і структури резистентності штамів S.pneumoniae та H.influenzae, виділених від хворих з негоспітальними інфекціями дихальних шляхів. Встановлено, що частота нечутливих до пеніциліну штамів S.pneumoniae становила 12,7%. Частота нечутливих до ампіциліну штамів H.influenzae становила 6%. Абсолютну активність по відношенню до обох збудників продемонстрували амоксициліну клавуланат, левофлоксацин і цефтриаксон. Отримані дані можуть бути використані для внесення змін до національних рекомендацій із лікування хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів.

**Ключові слова:** S.pneumoniae, H.influenzae, антибіотикорезистентність, негоспітальні інфекції дихальних шляхів.

## Вступ

Однією із заперук ефективного лікування хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів є знання регіонального профілю антибіотикорезистентності ключових патогенів. Відсутність регулярного мікробіологічного моніторингу в Україні змушувала використовувати дані, отримані у сусідніх країнах, зокрема Росії, і країнах Східної Європи, що створювало певну похибку і не відповідало сучасним вимогам до антибіотикотерапії.

З метою отримання власних достовірних даних щодо структури і частоти антибіотикорезистентності *S.pneumoniae* і *H.influenzae* в Україні в межах міжнародного дослідження SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance) за фінансової підтримки фармацевтичної компанії GSK, Велика Британія було проведено багатоцентрове клініко-мікробіологічне скринінгове дослідження.

## Матеріали та методи

Вивчення частоти і структури резистентності даних патогенів до найбільш вживаних антибіотиків було побудоване за схемою багатоцентрального порівняльного контрольованого дослідження штамів, виділених у географічно різних регіонах країни. Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків визначали централізовано у референс-лабораторії (м.Дніпропетровськ, завідувача -

к.м.н. Братусь О.В.). Перелік клінічних центрів, в яких було організовано взяття лабораторних зразків у хворих наведений у таблиці 1.

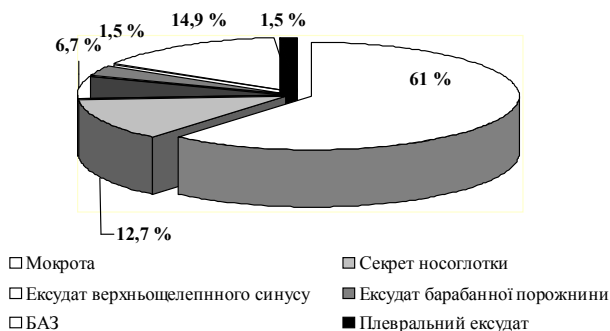
В якості матеріалу для мікробіологічного дослідження використовували мокроту, бронхо-альвеолярні змиви, секрет носової порожнини, секрет глотки, ексудат придаткових синусів носу, ексудат барабанної порожнини вуха.

Основним джерелом *S. pneumoniae* слугувала мокрота, з якої було виділено 82 (61,2%) штами (рис. 1). Далі у порядку зменшення питомої частоти: бронхо-альвеолярний змив (БАЗ) - 20 (14,9%), секрет носоглотки - 17 (12,7%), ексудат верхньощелепного синусу - 9 (6,7%), ексудат барабанної порожнини середнього вуха - 4 (3,0%), ексудат плевральної порожнини - 2 (1,5%) штамі; 83,6% штамів *H. influenzae* було виділено із мокроти пацієнтів. Із БАЗ та пунктату придаткових синусів носу виділили відповідно 10, 4 і 6% штамів збудника (рис. 2).

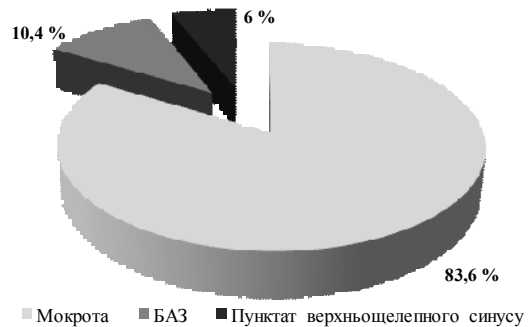
З метою одержання достовірних результатів мікробіологічного обстеження всі клінічні центри керувались інструкціями щодо правил отримання і збереження клінічного матеріалу хворих. Дослідження проводили до призначення антибактеріальної терапії та, за показаннями у процесі проведення лікування. Термін доставки матеріалу до лабораторії не перевищував 1,5-2

**Таблиця 1.** Перелік клінічних центрів-учасників програми вивчення резистентності.

Місто	Назва лікувально-профілактичного закладу	Відділення	Відповідальний дослідник
Дніпропетровськ	Міська клінічна лікарня № 6	Терапевтичне	чл.-кор. НАМН України, проф. Перцева Т.О.
Івано-Франківськ	Обласний фтизіо-пульмонологічний центр	Пульмонології	проф. Островський М.М.
Київ	ГВКГ МО України	Пульмонології	проф. Дзюблик О.Я.
Київ	Міська клінічна лікарня № 17	Пульмонології	проф. Дзюблик О.Я.
Київ	ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України"	Пульмонології	проф. Дзюблик О.Я.
Вінниця	Міська клінічна лікарня № 1	Пульмонології	проф. Мостовий Ю.М.
Запоріжжя	Дитяча клінічна лікарня № 5	ЛОР	доц. Вертегел А.О.
Симферопіль	Міська клінічна лікарня № 7	Пульмонології	к.м.н. Захарова М.О.
Львів	КЗ Львівська обласна клінічна лікарня "ОХМАТДИТ"	ЛОР	Юрочко Ф.Б.



**Рис. 1.** Розподіл штамів *S.pneumoniae* за матеріалом, із якого їх було виділено.



**Рис. 2.** Розподіл штамів *H.influenzae* за матеріалом, із якого їх було виділено.

години від моменту його отримання. При цьому допускалося зберігання матеріалу у холодильнику протягом 24 годин при температурі не вищій за +4°C. За неможливості отримання мокроти, або у випадках, коли проведення інвазивних обстежень було викликано клінічною необхідністю, досліджували бронхо-альвелярні змиви (БАЗ), або промивні води бронхів. У випадках, які диктували необхідність виконання плеврального пункту, проводили дослідження плеврального ексудату. Оскільки у дослідженні приймали участь оториноларингологічні центри, то важливим матеріалом мікробіологічного дослідження слугували також виділення з носоглотки, ексудат барабанної порожнини середнього вуха та верхньощелепного синусу. Оториноларингологічні інвазивні методи отримання матеріалу застосовували виключно за клінічними показаннями.

На першому етапі мікробіологічного обстеження проводили фарбування зразків за Грамом. Мікроскопія пофарбованих мазків дозволяла підтвердити якість патологічного матеріалу та скласти уявлення щодо характеру та кількості бактерій в матеріалі. Критерієм придатності мокроти для мікробіологічного дослідження вважали наявність не менш ніж 25 сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів та не більше ніж 10 епітеліальних клітин у полі зору при перегляді як мінімум 20 полів зору із збільшенням в 100 разів. За наявності менш ніж 25 сегментоядерних лейкоцитів і більше ніж 10 епітеліальних клітин, культуральне дослідження зразку не проводили, оскільки в такому випадку вірогідною була контамінація матеріалу вмістом ротової порожнини.

Мазки з БАЗ та інших біологічних проб робили з матеріалу, що підлягав центрифугуванню. БАЗ вважали репрезентативним, якщо при мікроскопії виявляли менше 1% епітеліальних клітин.

Посів мокроти на селективні поживні середовища проводили за наступною методикою. Спочатку матеріал проходив попередню підготовку, яка полягала у його гомогенізації. Потім готували 10-кратні серійні розведення розчину для кількісної оцінки результатів. Гомогенізацію мокроти проводили із використанням 0,5% розчину ацетилцистеїну. Із отриманої емульсії мокроти (1:9) готували серійні десятикратні розведення до 10<sup>7</sup>.

БАЗ у вигляді гомогенної суспензії умовно приймали за розведення 1:10, а серійні розведення готували до концентрації 10<sup>5</sup>.

Посів матеріалу здійснювали у зворотному порядку по 0,1 мл із розведень 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-1</sup> (для мокроти) та 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-1</sup> (для БАЗ і ексудату) на чашки із кров'яним агаром. Потім, починаючи із найбільшого розведення, рівномірно шпателем розподіляли матеріал по поверхні агару. Чашки поміщали у CO<sub>2</sub>-термостат (або ексикатор, у якому горіла свічка) і проводили інкубацію протягом 18-24 годин при температурі 37°C. У разі відсутності росту інкубацію чашок Петрі продовжували ще на 24 години. Посіви на селективні середовища робили із розведення 10<sup>-1</sup> та інкубували 18-24 годин при

температурі 37°C.

При посіві 0,1 мл вихідного розведення 1:10 на агарі виростили колонії, концентрація яких у матеріалі була кратною 10<sup>2</sup>/мл. Концентрацію бактерій визначали за максимальним розведенням матеріалу, у якому знаходились колонії даного виду, і кількість колоній, які виростили, множать наступні розведення матеріалу. Виділення пневмококів із мокроти у концентрації 10<sup>6</sup> колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 мл і більше, а з промивних вод бронхів - у 10<sup>4</sup> КУО/мл і більше, вважали діагностично значущими.

Мікробіологічна ідентифікація *S. pneumoniae* проводилася на основі наступних параметрів: морфологічних особливостей росту колоній; фенотипічних особливостей; антигенної структури (із застосуванням серологічного методу).

З метою уніфікації виділення первинних культур пневмококів всі локальні лабораторії-учасники дослідження отримали однакові поживні середовища (колумбійський агар), диски із оптохіном, а також модифіковане середовище Дорсе для відправлення виділених штамів до центральної референс-лабораторії.

У центральній референс-лабораторії для субкультування *S. pneumoniae* використовували колумбійський агар ("Oxoid", Велика Британія) з додаванням 5% дефібринованої кінської крові. Інкубацію проводили у атмосфері із підвищеним вмістом CO<sub>2</sub> (5%) при температурі 35°C на протязі 24 год, використовуючи методи, які було описано вище. Після реідентифікації штами зберігали у пробірках із триптазно-соевим бульйоном ("bioMerieux", Франція) із додаванням 30% стерильного гліцерину ("Sigs", США) при температурі -70°C.

Визначення чутливості *S. pneumoniae* до антибіотиків проводили відповідно рекомендаціям CLSI (2013) методом мікророзведень у катіон-збалансованому бульйоні Мюлера-Хінтона ("BBL", США), в який додавали лізовану кінську кров (в кінцевій концентрації 5%). Для приготування бактеріальної суспензії чисту добову культуру мікроорганізмів розводили у стерильному 0,9% розчині натрію хлориду до мутності 0,5 по Мак-Фарланду. Отриману суспензію вносили у лунки мікротитрувальних планшетів за допомогою багатоканальної піпетки. Мікротитрувальні планшети інкубували при температурі 35°C на протязі 20-24 годин у звичайній атмосфері.

Визначали чутливість *S. pneumoniae* до 11 антибактеріальних препаратів: пеніциліну, амоксициліну, клавуланату, цефуроксиму, цефтриаксону, цефіксиму, азитроміцину, кларитроміцину, еритроміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазол). У тестуванні використовували подвійні серійні розведення перерахованих антибіотиків ("Oxoid", Велика Британія).

Для виділення гемофільної палички використовували кров'яний агар виробництва Oxoid, Велика Британія. Інкубацію культур *H. influenzae* проводили у во-

логії атмосфері з високим вмістом CO<sub>2</sub> (5-10%) і температурі 35-37°C. Ідентифікацію гемофільної палички проводили із урахуванням морфологічних особливостей колоній та використання наступних тестів: тест зі сапоніном, або тест на здатність до сателітного росту (метод "голівниць"); виявлення β-галактозидази; визначення потреби у X та V факторах росту.

Методика проведення дослідження чутливості гемофільної палички базувалась на рекомендаціях CLSI (2013), США. Використовували метод серійних розведень у НТМ-бульйоні (основа - бульйон Мюлера-Хінтона із стабілізованим катіонним складом (по іонах кальцію та магнію), до якого додавали дріжджовий екстракт та фактори V і X).

Тестування проводили в об'ємі 1 мл кожного із розведень антибіотику із кінцевою концентрацією гемофільної палички приблизно 5 x 10<sup>5</sup> КУО/мл. Серійні розведення антибіотику готувались із стартового розчину на НТМ-бульйоні, який потім розливали по 0,5 мл у кожну пробірку. У подальшому під час внесення культури гемофільної палички концентрація антибіотику зменшувалась вдвічі. Таким чином утворювався ряд пробірок із розчином антибіотику об'ємом по 0,5 мл, концентрації в яких із кроком у 2 рази відрізнялися одна від одної. Одночасно готували ряди розведень антибіотику для тестування контрольних штамів гемофільної і кишкової паличок.

Для приготування інокулюму використовували добу культуру *H. influenzae* на шоколадному агарі. Утворювали суспензію колоній мікроорганізму у фізіологічному розчині натрію хлориду до мутності 0,5 по стандарту Мак-Фарланда. Подальше розведення у 100 разів даної суспензії готували на НТМ-бульйоні, після чого концентрація гемофільної палички становила приблизно 5 x 10<sup>6</sup> КУО/мл. По 0,5 мл інокулюму вносили в пробірки із 0,5 мл розчину антибіотику та в 2 пробірки з бульйоном без антибіотиків (негативний контроль і контроль росту).

Далі проводили облік результатів за допомогою візуальної оцінки наявності росту шляхом порівняння кожної тестової пробірки із пробіркою "негативний контроль". МПК визначали по найменшій концентрації антибіотику, яка пригнічувала видимий ріст *H. influenzae*.

Визначали чутливість *H. influenzae* до 10 антибактеріальних препаратів, а саме: ампіциліну, амоксициліну, клавуланату, цефуроксиму, цефтриаксону, цефіксиму, азитроміцину, кларитроміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, триметоприм/сульфаметоксазолу. У тестуванні використовували подвійні серійні розведення перерахованих антибіотиків (*Oxoid*, Великобританія).

Для визначення характеристики штаму як "чутливого", "помірно резистентного" або "резистентного" використовували міжнародні критерії інтерпретації чутливості мікроорганізмів в лабораторних умовах, а саме стандарти CLSI (2013).

Введення, зберігання та обробка даних дослідження

проводили з використанням програми Microsoft Excel (2007).

### Результати. Обговорення

Під час проведення дослідження в період з 14 жовтня 2010 р. по 30 травня 2012 р. в усіх центрах було зібрано 134 штами *S. pneumoniae* і 67 штамів *H. influenzae*. Результати визначення чутливості до антибіотиків представлені в таблицях 2 і 3.

Встановлено, що пеніцилін зберігав значний рівень активності відносно пневмококів - 87,3%. Кількість нечутливих штамів (помірно резистентних та резистентних) складала 12,7%. Серед нечутливих штамів *S. pneumoniae* домінували помірно резистентні: співвідношення між помірно стійкими і стійкими було 16:1. Абсолютну активність проти *S. pneumoniae* продемонстрували захищені амінопеніциліни. Так, 100% про-

**Таблиця 2.** Результати визначення чутливості штамів *S. pneumoniae* до антибіотиків, CLSI (2009).

Антибіотик	Кількість чутливих штамів		Кількість резистентних штамів		Кількість помірнорезистентних штамів	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пеніцилін	117	87,3	1	0,8	16	11,9
Амоксицилін/клавуланат	134	100	0	0	0	0
Цефуроксим	128	95,5	2	1,5	4	3,0
Цефтриаксон	134	100	0	0	0	0
Цефіксим	119	88,8	10	7,5	5	3,7
Азитроміцин	118	88,1	14	10,4	2	1,5
Кларитроміцин	118	88,1	16	11,9	0	0
Еритроміцин	118	88,1	16	11,9	0	0
Ципрофлоксацин	120	89,5	0	0	14	10,5
Левофлоксацин	134	100	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	14	10,4	66	49,3	54	40,3

**Таблиця 3.** Результати визначення чутливості штамів *H. influenzae* до антибіотиків, CLSI (2013).

Антибіотик	Кількість чутливих штамів		Кількість резистентних штамів		Кількість помірнорезистентних штамів	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампіцилін	63	94	3	4,5	1	1,5
Амоксицилін/клавуланат	67	100	0	0	0	0
Цефуроксим	67	100	0	0	0	0
Цефтриаксон	67	100	0	0	0	0
Цефіксим	67	100	0	0	0	0
Азитроміцин	67	100	0	0	0	0
Кларитроміцин	67	100	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	67	100	0	0	0	0
Левофлоксацин	67	100	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	40	59,7	5	7,5	22	32,8

тестованих штамів були чутливими до амоксициліну/клавуланату. Активність цефалоспоринів зберігалася досить високою. Так, чутливими до цефуроксиму, цефіксиму та цефтриаксону, відповідно, були 95,5%, 88,8% та 100% штамів *S.pneumoniae*. В той же час зустрічалися штами з досить високим рівнем резистентності до деяких цефалоспоринів - 4 і 8 мг/л.

Результати проведених досліджень продемонстрували стабільно високу *in vitro* активність макролідних антибіотиків в Україні. Показник чутливості до даної групи препаратів знаходився на рівні 88,1% для еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину, тобто доля нечутливих штамів *S.pneumoniae* не перевищувала 12%.

Щодо представників групи фторхінолонів було встановлено, що доля стійких штамів *S.pneumoniae* до ципрофлоксацину складала 10,5%, при чому всі 14 виділених штамів були помірнорезистентними. Всі 100% штамів *S.pneumoniae* були чутливими до левофлоксацину.

Впровадження у клінічну практику і широке застосування ко-тримоксазолу призвело до значного зростання стійкості до даного антибіотику в цілому світі. Більш того, остання корелює із динамікою резистентності до пеніциліну і макролідів. Результати проведеного дослідження підтвердили факт несприятливого стану стійкості пневмококів до ко-тримоксазолу в Україні. Чутливість до даного препарату виявилась дуже низькою - 9,7%. З усіх пневмококів, котрі були виділені під час дослідження, полірезистентність (тобто стійкість до 3 і більше класів антибіотиків) виявлена у 4 штамів (3,0%). При цьому всі полірезистентні штами зберігали чутливість до захищених амінопеніцилінів та респіраторних фторхінолонів.

У таблиці 3 представлені результати дослідження чутливості штамів *H.influenzae*.

Було виявлено, що бета-лактамі антибіотики зберігають високу активність відносно гемофільної палички. Стійкими до ампіциліну були лише 6% штамів збудника. У 3 резистентних штамів рівень стійкості був дуже високим - мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) становила 128 мг/л. У проведеному дослідженні не було виявлено штамів *H.influenzae*, резистентних до амоксициліну/клавуланату. Чутливість штамів *H.influenzae* до представників групи цефалоспоринів (цефуроксиму, аксетилу, цефіксиму і цефтриаксону), а також класу макролідних антибіотиків (азитроміцину і кларитроміцину) складала 100%. Аналогічну ситуацію встановлено для представників фторхінолонів (ципрофлоксацину і левофлоксацину), чутливість до яких *H.influenzae* складала 100%.

Незадовільним слід вважати рівень резистентності гемофільної палички до ко-тримоксазолу. Кількість нечутливих (помірнорезистентних і резистентних) штамів складала близько 40%. Враховуючи такий рівень стійкості *H.influenzae* до ко-тримоксазолу даний препарат не може бути рекомендований для використання у лікуванні НІДШ, викликаних цим патогеном.

У дослідженні не було виявлено жодного полірезистентного штаму *H.influenzae*, тобто стійкого до трьох або більше класів антибіотиків.

Встановлений рівень нечутливості *S.pneumoniae* до пеніциліну (12,7%) свідчив про відсутність в Україні клінічно значущої проблеми з пеніцилінорезистентністю. Така ситуація має суттєві відмінності у порівнянні зі США, де частота пеніцилінорезистентних штамів пневмококу сягає 21,2%, країнами південної Європи (25% і більше) та південно-східної Азії (близько 60%) [Harrison, 2009; Sun, 2009; Liñares et al., 2010; ECDC Antimicrobial ..., 2011]. Українські дані є дуже близькими до результатів моніторингу пеніцилінорезистентності в Росії, де остання коливається на рівні 11% [Козлов и др., 2010].

Згідно існуючих рекомендацій з антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію серед препаратів першого ряду розглядаються і цефалоспорини II-III поколінь (цефуроксим, цефотаксим і цефтриаксон). Це положення повністю підтверджується результатами даного дослідження для нашої країни: переважна більшість штамів пневмококу була чутливою до антибіотиків цієї групи. Проте, для представника пероральних цефалоспоринов - цефіксиму, який широко впроваджується в медичну практику останнім часом, частота нечутливих штамів складала 11,2%. Даний факт не виключає можливості призначення його для терапії нетяжких інфекцій, викликаних *S.pneumoniae*. В той же час, цефіксим повинен розглядатися як препарат другого ряду.

Унікальні фармакокінетичні властивості та чудовий профіль безпеки макролідів традиційно визначають їх широке застосування в лікуванні хворих із НІДШ усіх вікових груп. За останнє десятиліття резистентність до макролідів в світі значно поширилася і в окремих регіонах стала значною загрозою для їх ефективності. За даними дослідження *PROTECT* резистентність пневмококів до еритроміцину у США складала 29,3%, в Іспанії - 81,3%, в Японії - 81,9% [Jenkins, Farrell, 2009]. Щодо сусідніх країн, то в Росії стійкість до еритроміцину складала 8,2% [Козлов и др., 2010]. У проведеному дослідженні лише 11,9% штамів пневмококу були стійкими до еритроміцину, що свідчить про історично детерміновану спільність підходів до антибіотикотерапії в наших країнах. Сучасні представники макролідних антибіотиків (кларитроміцин та азитроміцин) переваги над еритроміцином не мали.

Дані, отримані в результаті вивчення антибіотикорезистентності, свідчать про високу ефективність *in vitro* респіраторних фторхінолонів і певні проблеми із чутливістю пневмококів до ципрофлоксацину. Респіраторні фторхінолони можуть і повинні використовуватися в лікуванні хворих з пневмококовими інфекціями, особливо у випадках резистентності збудника до препаратів інших класів. Проте рішення про їх призначення має бути збалансованим, особливо в окремих клінічних випадках (наприклад, диференціальна



діагностика неспецифічних інфекцій легень із туберкульозом), та враховувати можливість виникнення тяжких побічних ефектів.

Слід відзначити встановлений факт дуже високого рівня стійкості *S.pneumoniae* до ко-тримоксазолу (90,3%), що дає підстави говорити про необхідність повної відмови від емпіричного застосування цього препарату у хворих із НІДШ.

Дані щодо профілю резистентності гемофільної палички по відношенню до основних представників антимікробних хіміопрепаратів, отримані в результаті першого в Україні мікробіологічного скринінгу, є надзвичайно важливими. Найсуттєвішим здобутком необхідно вважати виявлення того факту, що попри збільшення розповсюдженості стійких до антибіотиків штамів цього збудника в світі, ситуація в Україні поки що залишається досить сприятливою. Відсутність у ізолятів *H.influenzae* значущої стійкості до бета-лактамів дозволяє продовжити клінічне використання цих антибіотиків, в першу чергу, амінопеніцилінів. Згідно даних аналогічного дослідження ПЕГАС-II (2004-2005 рр.), проведеного у Росії, рівень резистентності збудника до ампіциліну складав 5,4% [Страчунский, 2002]. Як бачимо, результати є досить близькими, що відбиває історичну спільність систем охорони здоров'я наших країн. Так само, як і російські колеги, ми виявили практично абсолютну активність амоксициліну/клавуланату, цефалоспоринів (за виключенням цефуроксиму, проте цей факт має певні методологічні підстави), макролідів та фторхінолонів.

Наслідком необґрунтовано широкого використання ко-тримоксазолу у клінічній практиці на території нашої країни наприкінці ХХ сторіччя став високий рівень стійкості *H.influenzae* по відношенню до даного препарату. Зважаючи на цей факт, ко-тримоксазол не

може більше використовуватися в лікуванні хворих на НІДШ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлений у дослідженні рівень нечутливості *S. pneumoniae* до пеніциліну (12,7%) свідчить про відсутність в Україні клінічно значущої проблеми з пеніцилінорезистентністю.

2. Отримані дані свідчать про високу ефективність *in vitro* респіраторних фторхінолонів і певні проблеми із чутливістю пневмококів до ципрофлоксацину. Респіраторні фторхінолони можуть і повинні використовуватися у лікуванні хворих з пневмококовими інфекціями, особливо у випадках резистентності збудника до препаратів інших класів, проте рішення про їх призначення має бути збалансованим, особливо в окремих клінічних випадках (наприклад, диференціальна діагностика неспецифічних інфекцій легень із туберкульозом), та враховувати можливість виникнення тяжких побічних ефектів.

3. Дуже високий рівень стійкості *S. pneumoniae* до ко-тримоксазолу (90,3%) свідчить про необхідність повної відмови від емпіричного застосування цього препарату у хворих із НІДШ.

4. Встановлено практично абсолютну активність амоксициліну/клавуланату, цефалоспоринів (за виключенням цефуроксиму), макролідів та фторхінолонів.

Отримані нами дані на даний час вказують на відсутність значних загроз, пов'язаних з антибіотикорезистентністю *S.pneumoniae* та *H.influenzae* в Україні. Проте, незважаючи на це, вкрай необхідним є в подальшому проведення постійного мікробіологічного моніторингу стійкості даного збудника на території нашої країни.

### Список літератури

- Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг / Р.С.Козлов, О.В.Сивая, О.И.Кречикова, Н. В. Иванчик //Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.- 2010.- Т.12.- С.329-341.
- Страчунский Л.С. Чувствительность к антибиотикам *H. influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов / Л.С.Страчунский //КМАХ.- 2002.- Т.4., №1.- С.33-41.
- ECDC Antimicrobial resistance surveillance report 2011 [електронний ресурс].
- Режим доступу: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
- Jenkins S.G. Increase in pneumococcus macrolide resistance in United States / S.G.Jenkins, D.J.Farrell //Emerg. Infect. Dis.- 2009.- Vol.15, S.8.- P.1260-1264.
- Changes in antimicrobial resistance, serotypes, and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a thirty-year period /J.Liñares, C.Ardanuy, R.Pallares [et al.] //Clin. Microbiol. Infect.- 2010.- Vol.16 (5).- P.402-410.
- Sun H.L. Resistance study of community respiratory pathogens isolated in China from 2005 to 2007 /H.L.Sun // Zhonghua Yi Xue Za Zhi.- 2009.- Vol.17, №89.- P.2983-2987.
- Harrison C.J. Susceptibilities of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and Moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics / C.J.Harrison //J. Antimicrob. Chemother.- 2009.- Vol.63, S.3.- P.511-519.

**Фещенко Ю.И., Дзюблик А.Я., Перцева Т.А., Мостовой Ю.М., Братусь Е.В., Дзюблик Я.А.**  
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ *S. PNEUMONIAE* И *H. INFLUENZAЕ*, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В 2010-2012 ГГ. В УКРАИНЕ

**Резюме.** Впервые в Украине был проведен многоцентровой микробиологический скрининг частоты и структуры резистентности штаммов *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, выделенных у больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей. Установлено, что частота нечувствительных к пенициллину штаммов *S.pneumoniae* составила 12,7%. Частота нечувствительных к ампициллину штаммов *H.influenzae* составила 6%. Абсолютную активность в отношении обоих возбудителей

телей продемонстрували амоксициліна клавуланат, левофлоксацин и цефтриаксон. Полученные данные могут быть использованы для внесения изменений в национальные рекомендации по лечению больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей.

**Ключевые слова:** *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, антибиотикорезистентность, внебольничные инфекции дыхательных путей.

**Feshchenko Yu.I., Dziublyk O.Ya., Pertseva T.O., Mostovoy Yu.M., Bratus O.V., Dziublyk Ya.O.**  
**SURVEY OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF S.PNEUMONIAE TA H.INFLUENZAE STRAINS, ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DURING 2010-2012 YEARS IN UKRAINE**

**Summary.** A multicenter antibiotic resistance survey of *S.pneumoniae* та *H.influenzae* strains, isolated from the patients with respiratory tract infections was first conducted in Ukraine. It was established that 12,7% of pneumococci were not susceptible to penicillin. 6% of *H.influenzae* strains were resistant to ampicillin. Amoxicillin/clavulanate, levofloxacin and ceftriaxone preserved absolute activity against both pathogens. The results of current survey may be used for amendment of national guidelines for the management of patients with respiratory tract infections.

**Key words:** *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, antibiotic resistance, community-acquired respiratory tract infections.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Фещенко Юрій Іванович - академік НАМН України, директор ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"; +38 044 275-04-02; admin@ifp.kiev.ua

Дзюблик Олександр Ярославович - професор, завідувач відділом технологій лікування НЗЛ, ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України"; +38 044 275-20-04; oleksandr@d pulmon.kiev.ua

Перцева Тетяна Олексіївна - чл.-кор. НАМН України, проректор ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; +38 056 713-52-57; tpertseva@dma.dp.ua

Мостовой Юрій Михайлович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України; +38 0432 52-32-86; mostvin@mail.ru

Братусь Олена Василівна - к. мед. н, завідувача мікробіологічною лабораторією; +38 0562 36-19-50; elenabratus@ama.dp.ua

Дзюблик Ярослав Олександрович - ст. наук. сп. клініко-функціонального відділення, ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського НАМН України"; +38 044 275-20-04; dzublik@yahoo.com

© Федонюк Л.Я., Семенюк Т.О., Туманова О.А.

УДК: 611.126:611.1-053.3

**Федонюк Л.Я.<sup>1</sup>, Семенюк Т.О.<sup>2</sup>, Туманова О.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України", кафедра медичної біології (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна); <sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології (пл.Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна)

## МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

**Резюме.** Проведене дослідження було спрямоване на те, щоб вивчити мікроскопічну будову стулок/заслінок клапанів серця дітей до 1 року та створити модель тривимірної організації ділянок прикріплення сухожилкових струн до стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця. Для дослідження були використані макроскопічний метод, метод світлової мікроскопії та метод 3-D реконструкції. Результати проведених досліджень свідчать про те, що стулки передсердно-шлуночкових клапанів утворені пухкою неоформленою сполучною тканиною та не мають пошарової будови на відміну від заслінок шлуночково-судинних клапанів, які утворені як пухкою неоформленою, так і щільною сполучною тканинами, що визначають їх пошарову будову. В складі стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця виявлена поперечно-посмугована серцева м'язова тканина. Кровоносні судини траплялись як в основі стулок/заслінок клапанів серця, так і ближче до вільного краю. В основі спостерігали судини макро- та мікроциркуляторного русла, тоді як ближче до вільного краю були виявлені лише судини мікроциркуляторного русла. У складі сухожилкових струн до стулки клапана прямує від 2 до 5 магістральних кровоносних судин, які, прямуючи до стулок, не галузяться, а у місці з'єднання сухожилкової струни зі стулкою передсердно-шлуночкових клапанів розгалужуються та утворюють капілярні сітки. Вивчення морфології та особливостей кровопостачання, клапанів серця в нормі дозволить з нових позицій висвітлити структурно-тканинний потенціал, що може бути використано в сфері тканинної інженерії з метою удосконалення біопротезів клапанів серця. Отримані дані є підґрунтям для розуміння патогенезу та пояснення морфологічних змін, що відбуваються у клапанах при набутих вадах серця.

**Ключові слова:** клапан серця, кровопостачання клапана, 3-D реконструкція, стулка, заслінка, передсердно-шлуночковий, шлуночково-судинний.

### Вступ

У сучасній клінічній медицині спостерігаються аномалії розвитку клапанів серця та їх структурних компонентів, які діагностуються як вроджені та набуті вади розвитку [Кнышов, 2003]. Опису клапанного апарату серця присвячено безліч фундаментальних робіт, як вітчизняних [Соколов, 2003; Орловский и др., 2007], так і закор-

донних авторів [Miesfield, Sievers, 2007; Sacks, Yoganathan, 2007; Tilea et al., 2010]. Але на сьогоднішній день мають місце досить суперечливі думки щодо присутності кровоносних судин у клапанах серця, їх походження та морфологічних особливостей будови [Соколов, 2003; Яковець та ін., 2010; Riley, Smart, 2011; Weind et al., 2002].

Якщо дотримуватися думки ряду авторів минулих століть, що стулки клапанів представлені двома щільно розташованими один до одного шарами ендокарду, то в такому випадку про присутність кровоносних судин у них стверджувати неможливо. Якщо у стулках присутні волокна поперечно-посмугованої м'язової тканини, прошарки пухкої волокнистої сполучної тканини [Соколов, 1970; Яковець та ін., 2010], або товщина стулки більша за 0,5 мм [Weind et al., 2002], то в такому разі неможливо не сказати про присутність у стулках кровоносних судин. Деякі автори стверджують, що кровоносні судини в стулках клапанів з'являються лише при патології серця, а в нормі протягом онтогенезу відсутні [Swanson et al., 2010].

Таким чином, присутність суперечливих поглядів щодо будови та кровопостачання клапанів серця зумовлюють необхідність вивчення ангіоархітекtonіки та морфології клапанів серця.

*Метою* даного дослідження було вивчити мікроскопічну будову стулок/заслінок клапанів серця дітей до 1 року та створити модель тривимірної організації ділянок прикріплення сухожилкових струн до стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця.

### Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження послужили 29 клапанів сердець дітей до 1 року, з них мітральних - 10, тристулкових - 10, аортальних - 5, легеневого стовбура - 4. Для дослідження були використані макроскопічний метод, метод світлової мікроскопії та метод 3-D реконструкції.

### Результати. Обговорення

При макроскопічному дослідженні передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей до 1 року чітко ідентифікувались стулки, які мали вигляд ніжних, тонких, напівпрозорих пластинок, що проявляли пластичність при русі. Стулки мітрального клапана мали значно чіткі форми та краї, ніж стулки тристулкового, у складі якого ми спостерігали більш неправильні форми, що були зумовлені фестончатими краями стулок. Стулки передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей до 1 року з'єднувались зі соскоподібними м'язами за допомогою сухожилкових струн. Останні, фіксуючись до шлуночкової поверхні стулки клапана, робили її нерівною на відміну від передсердної поверхні стулки клапана, яка була гладкою. На передсердній поверхні стулки передсердно-шлуночкових клапанів серця відзначалась незначна складчастість стулки, яка більше проявлялась у ділянках ближче до вільного краю.

При макроскопічному дослідженні шлуночково-судинних клапанів встановлено, що заслінки даних клапанів серця мали форму кишень. Кількість заслінок складала по три для кожного клапана аорти та клапана легеневого стовбура. Заслінки клапанів були тонкими та напівпрозорими, їх пластичність була краще виявлена в клапанах аорти. Зі сторони судини спостерігалась

дрібно рельєфна ребристість. На стінках аорти візуалізувались отвори вінцевих артерій.

При світлоопічному дослідженні стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей до 1 року встановлено, що поверхні стулок вкриті одним шаром плоских за формою клітин - ендотеліоцитів. Стулки утворені пухкою неоформленою сполучною тканиною, в складі якої спостерігались клітини фібробластичного ряду та міжклітинна речовина, у якій домінував аморфний ркомпонент. Колагенові волокна дуже добре візуалізувались у ділянці стулок передсердно-шлуночкових клапанів, де зі сторони шлуночкової поверхні прикріплювались сухожилкові струни (рис. 1).

За допомогою методу забарвлення за пікро-Малорі у складі стулок виявлено волокна поперечно-посмугованої м'язової тканини, які острівцями розташовувались у товщі стулок клапанів серця (рис. 2).

Світлоопічне дослідження заслінок клапанів аорти та легеневого стовбура дітей до 1 року показали, що вони представляють собою сполучнотканинні пластинки, які з обох боків укриті ендотелієм. Сполучна тканина у складі заслінок клапанів має пошарове розташування. Розрізняли наступні шари: фіброзний, спонгіозний та шлуночковий (рис. 3).

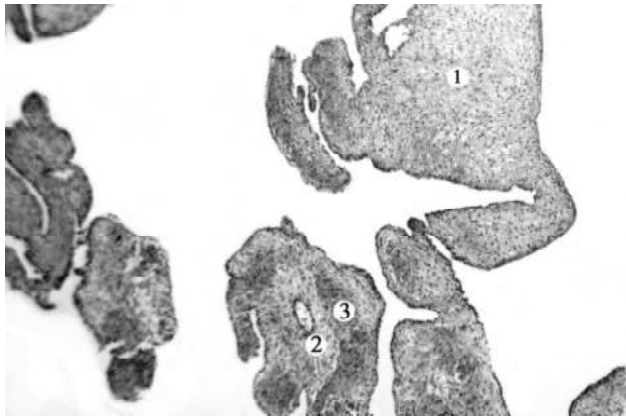
Колагенові волокна у складі фіброзного шару, який локалізувався зі сторони стінки судини та візуалізувався найщільнішим шаром у заслінці, були продовженням колагенових волокон стінки судини. Таким чином було розцінено напрямом колагенових волокон із формуванням "кола". В свою чергу, колагенові волокна щільно розташовувались одне до одного та мали один напрямок. Між пучками волокон у невеликій кількості розташовувались клітини фібробластичного ряду.

Спонгіозний шар заслінок шлуночково-судинних клапанів займав середнє положення та був утворений пухкою неоформленою сполучною тканиною. У складі даного шару спостерігались чисельні клітини фібробластичного ряду, серед яких переважали фібробласти. У складі тонкого шлуночкового шару заслінки клапанів, що був обернутий в сторону шлуночка серця, крім колагенових волокон у значній кількості виявлялись еластичні волокна, які розташовувались між щільними пучками колагенових волокон.

У результаті проведених нами світлоопічних досліджень у складі заслінок шлуночково-судинних клапанів були виявлені кровоносні судини, які частіше траплялись у складі заслінок клапана аорти (рис. 4). Ми спостерігали кровоносні судини мікроциркуляторного русла, а саме вени та артеріоли у місцях прикріплення заслінки до стінки судини, а також гемо капіляри, що локалізувались безпосередньо у заслінці.

У разі розташування кровоносних судин у заслінці клапана, вони локалізувались у спонгіозному шарі, що утворений пухкою неоформленою сполучною тканиною.

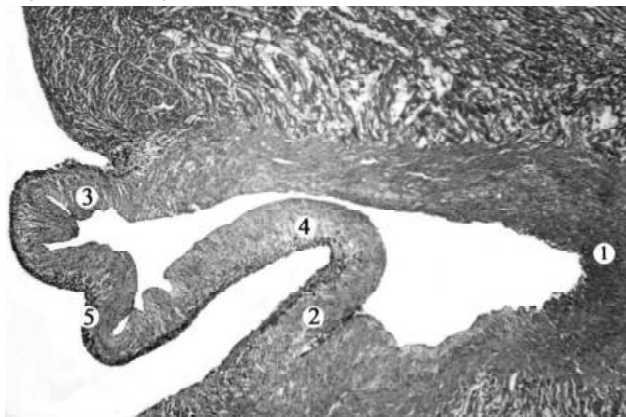
У результаті проведення 3D моделювання сухожилкової струни передсердно-шлуночкового клапана сер-



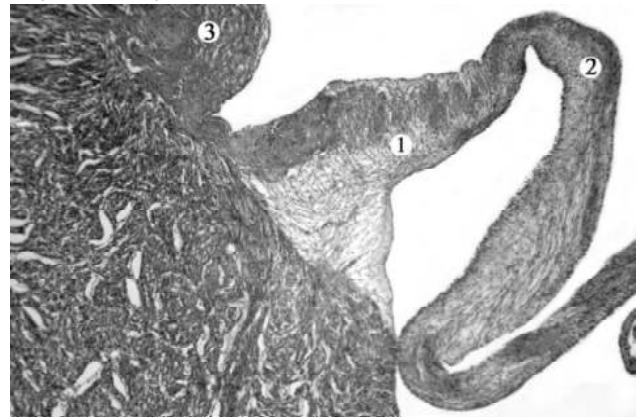
**Рис. 1.** Фрагмент стулки тристулкового клапана в ділянці ближче до вільного краю дитини грудного віку. Гематоксилін-еозин. Мікрофотографія. x100. 1 - сполучна тканина; 2 - венула; 3 - колагенові волокна.



**Рис. 2.** Фрагмент стулки мітрального клапана дитини грудного віку. Забарвлення пікро-Малорі. Мікрофотографія. x100. 1 - сполучна тканина стулки; 2 - острівець поперечно-посмугової серцевої м'язової тканини.



**Рис. 3.** Клапан легеневого стовбура новонародженої дитини. Гематоксилін-еозин. Мікрофотографія. x100. 1 - стінка легеневого стовбура; 2 - заслінка клапана легеневого стовбура; 3 - фіброзний шар; 4 - спонгіозний шар; 5 - шлуночковий шар.



**Рис. 4.** Заслінка аортального клапана дитини грудного віку. Гематоксилін-еозин. Мікрофотографія. x100. 1 - заслінка; 2 - капіляри; 3 - стінка аорти.

ця дітей до 1 року було виявлено, що у складі сухожилкової струни мітрального клапана до стулки прямує до 5 кровоносних судин (рис. 5).

При проведенні аналізу відносних площ структур сухожилкової струни мітрального клапана встановлено, що на відстані 3-4 мм від стулок мітрального клапана площа центрального колагенового стрижня у струні в напрямку до стулки клапана зменшується від 70,3% до 58,3%; площа периферійно розташованої пухкої сполучної тканини збільшується від 24,4% до 35,8%; площа кровоносних судин практично не змінюється та складає від 5,3% до 5,9%.

У складі сухожилкової струни тристулкового клапана до стулки прямує не більше двох кровоносних судин, які є артеріальними судинами магістрального типу та, прямуючи до стулок клапанів, не галузяться (рис. 6).

При проведенні аналізу відносних площ структур сухожилкової струни тристулкового клапана у серійних зрізах встановлено, що на відстані 3-4 мм від стулок тристулкового клапана площа центрального колагенового стрижня у струні в напрямку до стулки клапана змен-

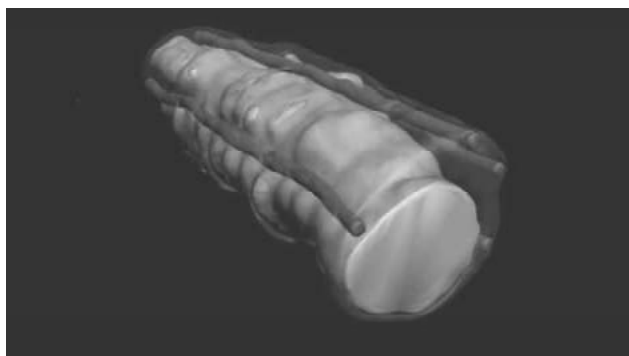
шується від 68,8% до 59,3%; площа периферійно розташованої пухкої сполучної тканини навпаки збільшується від 28,4% до 37,4%; площа кровоносних судин практично не змінюється і складає від 2,8% до 3,3%.

Встановлено, що кровоносні судини сухожилкових струн розташовуються у своєрідних "футлярах", в яких відсутні клітинні елементи.

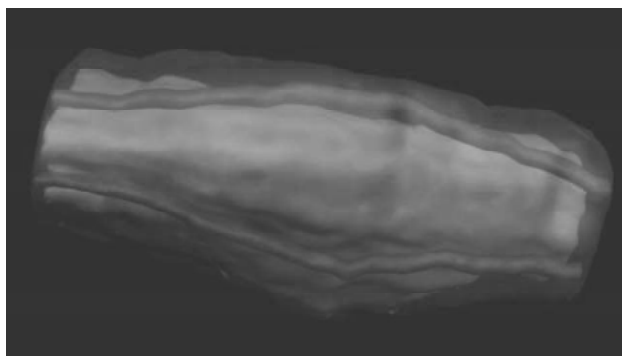
Досягаючи стулки мітрального або тристулкового клапанів серця, кровоносні судини, розгалужуються та утворюють капілярні сітки безпосередньо у стулках клапанів (рис. 7).

При проведенні аналізу відносних площ структур сухожилкових струн у місцях їх з'єднання з стулкою мітрального клапана встановлено, що площа центрального колагенового стрижня струни у стулці практично не змінюється та становить від 56,6% до 56%; площа периферійно розташованої пухкої сполучної тканини зменшується від 37,1% до 28,9%; площа судин у стулці збільшується практично в 2 рази і складає від 6,3% до 15,1%.

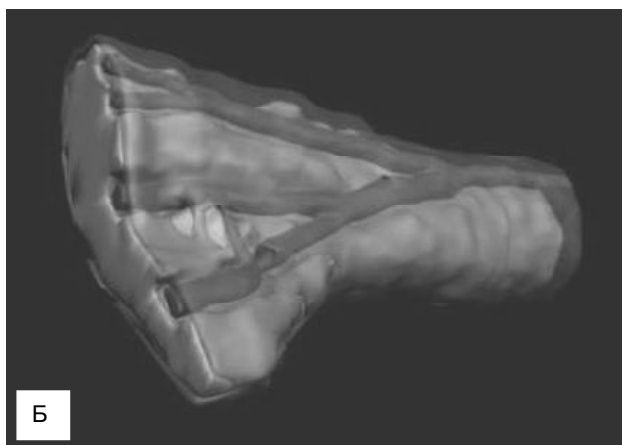
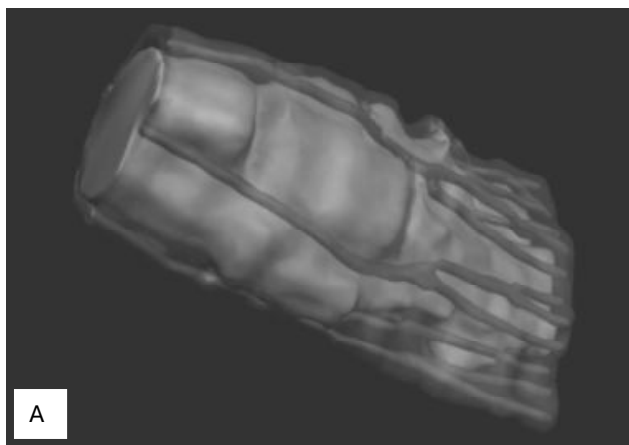
При проведенні аналізу відносних площ структур сухожилкової струни у місцях їх з'єднання з стулкою трис-



**Рис. 5.** Тривимірна модель сухожилкової струни мітрального клапана на відстані 3-4 мм від стулки клапана. Зелений колір - колагеновий стрижень сухожилкової струни; червоний - кровоносні судини сухожилкової струни; світло-блакитний - пухка периферія сухожилкової струни.



**Рис. 6.** Тривимірна модель сухожилкової струни тристулкового клапана на відстані 3-4 мм від стулки клапана. Зелений колір - колагеновий стрижень сухожилкової струни; червоний - кровоносні судини сухожилкової струни; світло-блакитний - пухка периферія сухожилкової струни.



**Рис. 7.** Тривимірна модель сухожилкової струни в ділянці з'єднання зі стулкою мітрального (А) та тристулкового (Б) клапанів серця. Зелений колір - колагеновий стрижень сухожилкової струни; червоний - кровоносні судини сухожилкової струни; світло-блакитний - пухка периферія сухожилкової струни.

тулкового клапана встановлено, що площа центрального колагенового стрижня сухожилкової струни у стулці зменшується від 60,4% до 53,5%; площа периферійно розташованої пухкої сполучної тканини збільшується від 38,1% до 40,2%; площа судин у стулці збільшується практично в 4 рази і складає від 1,5% до 6,3%.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати проведених досліджень свідчать про те, що стулки передсердно-шлуночкових клапанів утворені пухкою неоформленою сполучною тканиною та не мають пошарової будови на відміну від заслінок шлуночково-судинних клапанів, які утворені як пухкою неоформленою, так і щільною сполучною тканинами, що визначають пошарову будову заслінок клапанів серця. В складі стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця візуалізувалась поперечно-посмугована серцева м'язова тканина. Кровоносні судини траплялись як в

основі стулок/заслінок клапанів серця, так і ближче до вільного краю. В основі спостерігали судини макро- та мікроциркуляторного русла, тоді як ближче до вільного краю були виявлені лише судини мікроциркуляторного русла.

2. У складі сухожилкових струн до стулки клапана прямує від 2 до 5 магістральних кровоносних судин, які, прямуючи до стулок, не галузяться, а у місці з'єднання сухожилкової струни зі стулкою передсердно-шлуночкових клапанів розгалужуються та утворюють капілярні сітки.

Вивчення морфології та особливостей кровопостачання, стулок/заслінок клапанів серця в нормі дозволить з нових позицій висвітлити структурно-тканинний потенціал, що може бути використано в сфері тканинної інженерії з метою удосконалення біопротезів клапанів серця. Отримані дані є підґрунтям для розуміння патогенезу та пояснення морфологічних змін, що відбуваються у клапанах при набутих вадах серця запального та незапального генезів.

### Список літератури

Искусственные клапаны сердца под редакцией академика РАМН Ю.Л. -

Шевченко /[П.И. Орловский, В.В. Гриценко, А.Д. Юхнев и др.]; под

ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко.- СПб.: ЗАО "ОЛМА Медиа

- Групп", 2007.- 448 с.
- Кнышов Г.В. Кардиохирургия в Украине: прошлое, настоящее, будущее / Г.В.Кнышов //Серце і судини.- 2003.- №1.- С.8-14.
- Соколов В.В. Сравнительная морфология клапанов сердца /Соколов В.В.- Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского гос. медунивер., 2003.- 250с.
- Соколов В.В. О кровоснабжении и строении клапанов сердца позвоночных животных и человека: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.751 /Соколов В.В.- Ростов-на-Дону, 1970.- 31с.
- Яковець О.О. Ембріогенез судин клапанного апарату серця людини / О.О.Яковець, О.С.Снісар, Г.О.Козловська //Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: мат. симпозиума "Морфогенез органов и тканей под влиянием экзогенных факторов", 7-9 окт. 2010 г.- Симферополь, 2010.- Т.146, Ч.VI.- С.97.
- Anatomy and function of normal aortic valvular complex /I.Tilea, H.Suciu, V.Tilea [et al.] //Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.5772/53403>.
- Misfeld M. Heart valve macro- and microstructure /M.Misfeld, Hans-Hinrich Sievers //Phil. Trans. R. Soc. B.- 2007.- 362.- P.1421-1436.
- Riley P.R. Vascularizing the heart / P.R.Riley, N.Smart //Cardiovascular Research.- 2011.- 91.- P.260-268.
- Sacks M.S. Heart valve function: a biomechanical perspective /M.S.Sacks, A.P.Yoganathan //Phil. Trans. R. Soc. B.- 2007.- 362.- P.1369-1391.
- Swanson Julia C. Characterization of mitral valve anterior leaflet perfusion / J.C.Swanson, L.R.Davis, Koji Arata [et al.] //J. Heart Valve Dis.- 2010.- 10p.
- Weind K.L. Aortic valve cusp vessel density: relationship with tissue thickness / K.L.Weind, C.G.Ellis, D.R.Boughner //The J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery.- 2002. - 123. - P. 333-340. - Режим доступу до журн.: <http://jtc.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/123/2/333>.

**Федонюк Л.Я., Семенюк Т.О., Туманова О.А.**

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Проведенное исследование было направлено на то, чтобы изучить микроскопическое строение створок клапанов сердца детей до 1 года и создать модель трехмерной организации участков прикрепления сухожильных хорд к створкам предсердно-желудочковых клапанов сердца. Для исследования были использованы макроскопический метод, метод световой микроскопии и метод 3-D реконструкции. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что створки предсердно-желудочковых клапанов образованы рыхлой неоформленной соединительной тканью и не имеют послойного строения в отличие от створок желудочково-сосудистых клапанов, которые образованы как рыхлой неоформленной, так и плотной соединительными тканями, которые определяют их послойное строение. В составе створок предсердно-желудочковых клапанов сердца выявлена поперечно-исчерченная сердечная мышечная ткань. Кровеносные сосуды встречались как в основе створок клапанов сердца, так и ближе к свободному краю. В основе встречали сосуды макро- и микроциркуляторного русла, тогда как ближе к свободному краю были обнаружены только сосуды микроциркуляторного русла. В составе сухожильных хорд к створке клапана направляется от 2 до 5 магистральных кровеносных сосудов, которые, в направлении к створке не ветвятся, а в местах соединения сухожильной хорды со створкой предсердно-желудочковых клапанов разветвляются и образуют капиллярные сети. Изучение морфологии и особенностей кровоснабжения клапанов сердца в норме позволит охарактеризовать структурно-тканевую потенциал, который может быть использован в области тканевой инженерии с целью усовершенствования биопротезов клапанов сердца. Полученные результаты являются основой для понимания патогенеза и объяснения морфологических изменений, которые происходят в клапанах при приобретенных пороках.

**Ключевые слова:** клапан сердца, кровоснабжение клапана, 3-D реконструкция, створка, предсердно-желудочковый, желудочково-сосудистый.

**Fedoniuk L.Y., Semeniuk T.A., O.A. Tumanova**

### THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC AND PECULIARITIES OF THE BLOOD SUPPLY OF THE HEART VALVES IN INFANTS

**Summary.** The direction of our investigation was to study the microscopic structure of leaflets of heart valves in children of 1 year of old and to make the model of three dimensional organizations of the portions of leaflets of atria-ventricular valves were the chordae tendinea are attached to them. The macroscopic method, light microscopy and method of 3-D reconstruction were used for investigation. The results of investigation showed that, the leaflets of the atria-ventricular valves are made of loose connective tissue and have not the layered organization. Comparatively, the leaflets of the ventriculo-vascular valves have as loose as dense connective tissues which detect the layers within the leaflets. The striated cardiac muscle tissue was found within the leaflets of atria-ventricular heart valves. The blood vessels were found as in the base as toward to the free regions of the heart valves. The macro- and microcirculatory blood vessels were found in the basal region of the heart valves. In the free region were detected the microcirculatory vessels only. The chordae tendinea carry from 2 till 5 main blood vessels toward the leaflet of valve. These blood vessels don't give branches within the chordae tendinea. They give branches with formation of the capillary network when the blood vessels reach the leaflets of the atria-ventricular valves. To study the morphology and peculiarities of the blood supply of the heart valves will provide to characterize the structural-tissue potential, which possible to be used for tissue engineering to do the modern bioprosthesis of heart valves. The results which we get are the basis for to understand the pathogenesis and morphological changes that are happed within the valves in the acquired defects.

**Key words:** heart valve, blood supply, 3-D reconstruction, leaflet, atria-ventricular, ventriculo-vascular.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Федонюк Лариса Ярославівна - д. мед. наук, професор, завідувач кафедри медичної біології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" Fedonyuk-Larisa@yandex.ru; +38 0352 25-25-84

Семенюк Тетяна Олексіївна - асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету; +38 0352, 52-53-42; tstefanet@yahoo.com

Туманова Олена Анатоліївна - студентка III курсу медичного факультету ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; +38 0352 51-38-74; 73oksana@gmail.com

© Анчева І.А.

УДК: 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

Анчева І.А.

Одеський національний медичний університет, кафедри акушерства та гінекології №1 (пров. Валіховський, 2, м.Одеса, 65082, Україна)

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ СУБСТРАТ ПРОГРЕСУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ З ПРОЯВАМИ СИДЕРОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ

**Резюме.** Метою дослідження була оцінка функціонального стану рецепторів до естрогенів та прогестерону в плаценті жінок, що страждали протягом вагітності на дисфункцію плаценти та/або залізодефіцитну анемію. Показано, що експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію та дисфункцію плаценти достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшується, при цьому змінюється експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону у плаценті жінок, що під час вагітності мали прояви залізодефіцитної анемії та дисфункції плаценти, тісно корелювали зі вмістом відповідних гормонів у сироватці крові. Обговорюється зв'язок патогенетичних механізмів порушення гормональної регуляції у вагітних з дисфункцією плаценти із вираженістю патоморфологічних змін на тканинному, клітинному та субклітинному рівні.

**Ключові слова:** дисфункція плаценти, залізодефіцитна анемія, рецептори, гормони, імуногістохімія.

### Вступ

Плацента, яка виступає основною ланкою взаємозв'язку між організмами матері і плоду являє собою одну з найбільш складних тканин людини [Baschat et al., 2007; Longtine, Nelson, 2011]. Цей, наймолодший в еволюційному ряду орган, відрізняється від інших, перш за все тим, що за невеликий період часу зазнає швидкий розвиток, досягає повної зрілості і, на думку ряду дослідників, частково "старіє". Такий темп розвитку, зростаючі потреби плоду, висувають особливі вимоги до метаболічних процесів, які лежать в основі функціональної діяльності плаценти: вони повинні володіти високою пластичністю, а регулюючи їх механізми мати широкі можливості диференціального контролю [Longtine, Nelson, 2011; Барінова, Котов, 2013].

Важливою є роль плаценти у функціонуванні біологічної системи "мати - плацента - плід", участь її в інтеграції обмінних процесів між організмами матері і плоду обумовлює неослабний інтерес до вивчення біохімії та гістохімії цього органу. Дисфункція плаценти нерідко призводить до переривання вагітності і супроводжується хронічною гіпоксією та/або гіпотрофією плода. Вона висуває однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Частота цієї патології при звичному невиношуванні коливається від 50 до 77% , при гестозах вона становить 30-35% , при екстрагенітальній патології 24-45% [Baschat et al., 2007; Longtine, Nelson, 2011; Барінова, Котов, 2013; Stanek et al., 2014].

Часто дисфункція плаценти виникає у вагітних, у котрих розвинулися анемічні стани різної етіології, серед яких найбільш часто зустрічається залізодефіцитна анемія [Дворецкий, Заспа, 2008]. Відповідно до даних літератури частота маніфестного дефіциту заліза у вагітних у світі коливається від 25 до 50% [Анчева, 2013]. В Україні та інших країнах СНД за останні 10 років відзначається значне збільшення частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних [Малкох и др., 2013]. За нашими даними у 2009 - 2013 роках частота анемії вагітних зростає з 15,0% до 22,6%. У кожному другому випадку причиною анемії у вагітних є залізодефіцит, а у 22,4% жінок

прояви помірної анемії відзначаються вже на ранніх термінах вагітності [Анчева, 2013].

Метою дослідження була оцінка функціонального стану рецепторів до естрогенів та прогестерону в плаценті жінок, що страждали протягом вагітності на дисфункцію плаценти та/або залізодефіцитну анемію.

### Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі міського пологового будинку №2 протягом 2013 р. Обстежено 30 вагітних з проявами анемії та дисфункції плаценти у терміні вагітності 28-36 тижнів відповідно до наказів МОЗУ №782 від 29.12.2005 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" та №417 від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні" [Наказ МОЗУ №782 ... , 2005; Наказ МОЗУ №417..., 2011].

Всі вагітні були рандомізовано розподілені на три групи: I (контрольну) групу склали жінки з фізіологічним перебігом вагітності та пологів - 10 спостережень. II групу склали жінки, що страждали на анемію вагітності, III групу - жінки з дисфункцією плаценти і анемією. Після пологів в усіх жінок були одержані плаценти, які підлягали органометричному, макроскопічному, загальногістологічному, гістохімічному та імуногістохімічному методу.

Рівень експресії рецепторів до естрогенів (RE) та прогестерону (RP) оцінювали за допомогою непрямого стрептавідин-пероксидазного методу. Протокол забарвлення: депарафінізували шматочки тканини на скло, блокували ендogenous пероксидазу 3% розчином пероксиду водню, обробляли предметне скло водою, блокували неспецифічні протеїнові сполуки двома краплями 1% BSA, промивали у PBS-буфері, наносили первинні антитіла до рецепторів естрогенів або прогестерону (фірма DAKO, Данія) на 1 годину. Після промивки в PBS-буфері наносили вторинні антитіла. Надалі проводили промивку в PBS-буфері, наносили 2 краплі комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубували на протязі 30 хв., у подальшому промивали та наносили

АЕС - хромоген - розчин - проводили інкубацію від 5 до 20 хвилин до появи коричневого забарвлення;

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість: 0 - немає забарвлення; 1 - менше 10% позитивно забарвлених клітин; 2 - більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин; 3 - гомогенне забарвлення більше 50% клітин;

б) інтенсивності реакції: 0 - немає видимого забарвлення; 1 - слабе забарвлення; 2 - помірне забарвлення; 3 - виразне забарвлення.

При характеристиці плацентарної недостатності відмічали ступінь компенсації хронічної недостатності (компенсована, субкомпенсована, декомпенсована). Відсутність морфологічних ознак плацентарної недостатності розцінювали як компенсований стан плаценти. Імуноморфологічні дослідження проводили у спеціалізованій лабораторії ДУ "ПАГ НАМНУ" (м.Київ).

Діагностику дисфункції плаценти проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних - естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, а також специфічних маркерів ферокінетичного статусу - феритину та трансферину - проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА "Хема", Росія). При проведенні доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік з використанням імпульсної доплерометрії та кольорового доплерівського картування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [Боровиков, 2003].

### Результати. Обговорення

Середній вік обстежених склав  $26,9 \pm 0,2$  років. У 80,0% вагітних II групи та 50,0% - III, вагітність була першою. Всі вагітні мали середню освіту та були заміжні. При оцінці особливостей перебігу вагітності встановлено, що в одному випадку відзначалося багатоводдя, у трьох - маловоддя. Низька плацентажія відзначалася у одної пацієнтки. На момент пологів дистрес плода визначався у 60,0% вагітних.

При оцінці експресії рецепторів прогестерону та естрогенів були одержані наступні результати (рис. 1).

Як видно з наведеного рисунку, для вагітних з комбінацією залізодефіцитної анемії та дисфункції плаценти (III група) є характерним різке зниження експресії рецепторів до естрогенів (до  $1,1 \pm 0,1$  балів) у децидуальних клітинах та повної відсутності експресії у клітинах ворсин хоріону. Зниження активності експресії рецепторів до естрогенів у хворих на анемію (II група) було менш вираженим - на рівні  $1,1 \pm 0,1$  балів для децидуальних клітин та на рівні  $0,8 \pm 0,1$  балів у клітинах ворсин

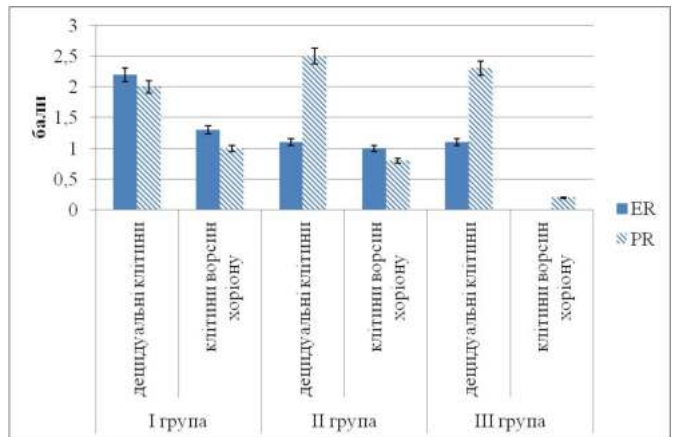


Рис. 1. Експресія рецепторів до статевих гормонів у досліджених плацентах.

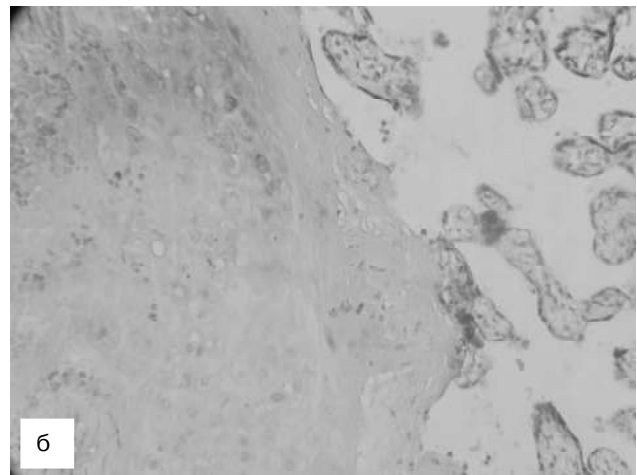
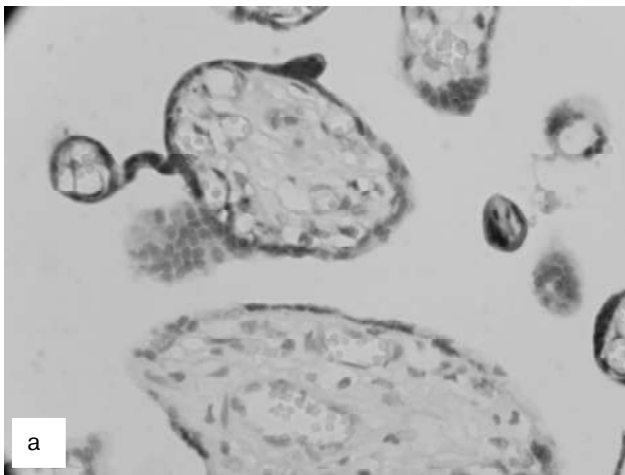
хоріону. Для порівняння - у контрольній групі значення відповідних показників склали, відповідно,  $2,2 \pm 0,2$  та  $1,3 \pm 0,1$  балів. Від зазначеного розподілу активності експресії рецепторів до естрогенів відрізнялися дані щодо експресії рецепторів до прогестерону. Вимагає пояснення та обставина, що активність експресії PR знизилася у клітинах ворсин хоріону до  $0,2 \pm 0,04$  балів.

Як видно з рисунку 2, у пацієнтів із ЗДА відзначається зниження розповсюдженості реакції (менше 10% позитивно забарвлених клітин) та послаблення інтенсивності експресії МКАТ до рецепторів естрогенів в ядрах синцитія ворсинок. При наявності ендотеліальної дисфункції (рис. 2б) - експресія взагалі не визначалася.

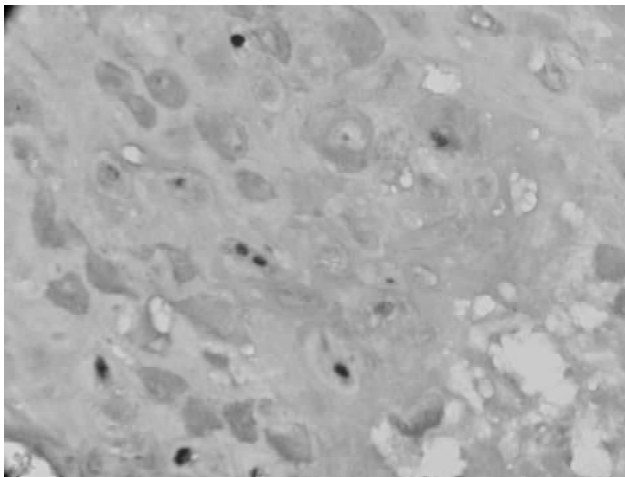
Аналогічно змінюються й показники розповсюдженості та інтенсивності реакції рецепторів прогестерону - до  $0,2 \pm 0,06$  балів у клітинах ворсин хоріону при сполученні залізодефіцитної анемії та дисфункції плаценти (рис. 3). Описані відмінності є статистично значущими ( $p < 0,05$ ). У зв'язку із цим являють інтерес результати дослідження гормонального профіля вагітних, що прийняли участь у дослідженні. Дослідження гормональної функції плаценти показало, що у 25 (83,3%) вагітних мало місце деяке зниження рівня прогестерону у сироватці крові -  $229,4 \pm 12,5$  нмоль/л ( $364,7 \pm 13,3$  нмоль/л при неускладненому перебігу гестаційного процесу;  $p < 0,05$ ). Вміст естріолу склав у контрольній групі  $3,5 \pm 0,3$  нмоль/л, у II групі -  $2,6 \pm 0,3$  нмоль/л, а у III групі -  $2,3 \pm 0,2$  нмоль/л. Таким чином, зміни експресії рецепторів до статевих гормонів у плаценті тісно корелювали зі вмістом відповідних гормонів у сироватці крові ( $r = 0,68$  та  $r = 0,65$ ).

Зниження експресії рецепторів статевих гормонів у тканині може пояснюватися як прямим впливом гіпоксії, так і порушенням функціонування нитрергічних систем організму. Такої думки, зокрема, дотримуються Ramirez-Velez R. зі співавторами [2013], втім ця гіпотеза потребує ретельної перевірки. Не можна виключати й того, що наявність зниження експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону у вагітних, хворих на залізодефіцитну анемію, сприяє розвитку дисфункції плаценти. В





**Рис. 2.** Зниження (а) та відсутність (б) інтенсивності експресії МКАТ до рецепторів естрогенів в ядрах синцитія ворсинки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ до рецепторів естрогенів (імуногістохімічне дослідження). Ок. 10, Об.20.



**Рис. 3.** Плацента жінки 2 групи. Зниження інтенсивності експресії МКАТ до рецепторів прогестерону у клітинах дециду. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з МКАТ до рецепторів прогестерону (імуногістохімічне дослідження). Ок. 10, Об.20.

одній із відомих робіт Bukovsky A. зі співавторами [2003] вказують на те, що рецептори до статевих стероїдних гормонів розташовані як у цитоплазмі, так і в ядрах клітин плацентарної тканини. При цьому їх експресія може варіювати в залежності від вираженості клітинної проліферації та ступеня диференціації тканини [Bukovsky et al., 2003]. На нашу думку, зниження експресії рецепторів все ж є вторинним й обумовлено, перш за все, метаболічними змінами, обумовленими гемічною та тканинною гіпоксією, притаманною залізодефіцитній анемії, при якій реалізуються наступні патогенетичні механізми.

Недостатність гемового заліза призводить до гемічної гіпоксії, тому що знижується здатність еритроцитів до зв'язування і транспорту кисню. Зниження транспортної функції крові призводить до посилення роботи серця. Підвищення ударного об'єму і частоти серцевих скорочень призводить до збільшення хвилинного об-

'єму крові, що частково компенсує нестачу кисню. Цей механізм стає недостатнім при вираженій анемії й розвивається тканинна гіпоксія. Гіпоксія призводить до порушення метаболізму та розвитку ацидозу. Зменшення синтезу міоглобіну призводить до м'язової гіпотонії та дистрофії. Виснаження клітинних ферментів, що беруть участь в основних видах обміну, призводить до порушення трофіки клітин і тканин, їх дегенеративних змін. Недостатнє надходження заліза в кістковий мозок обумовлює порушення еритропоезу, що веде до посилення вираженості анемії. При виснаженні клітинного заліза у внутрішній обмін набуває залізо запасів. Таким чином, в результаті перерахованих механізмів розвивається сидеропенія - збіднення залізом клітин. На тлі описаних змін відбувається зміна експресії багатьох специфічних білків клітини, в тому числі рецепторів до статевих стероїдних гормонів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію та дисфункцію плаценти достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшується у порівнянні з контрольними значеннями.

2. Зміни експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону у плаценті жінок, що під час вагітності мали прояви залізодефіцитної анемії та дисфункції плаценти, тісно корелювали з вмістом відповідних гормонів у сироватці крові ( $r = 0,68$  та  $r = 0,65$ ).

3. Патогенетичні механізми порушення гормональної регуляції у вагітних з дисфункцією плаценти тісно пов'язані з вираженістю патоморфологічних змін, які, зокрема, проявляються змінами експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою патогенетично обґрунтованої комплексної терапії ЗДА у жінок з проявами дисфункції плаценти на різних етапах гестації.

## Список літератури

- Анчева І.А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження /І.А.Анчева / Вісник проблем біол. і мед.- 2013.- Т.2 №3.- С.112-114.
- Барінова І.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного /И.В.Барінова, Ю.Б.Котов //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2013, №4.- С.22-26.
- Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П.Боровиков.- СПб.: Питер, 2003.- 688с.
- Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике акушера-гинеколога /Л.И.Дворецкий, Е.А.Заспа // РМЖ.- 2008.- Т.16(29).- С.898-906.
- Малкоч А.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста /А.В.Малкоч, Л.А.Анастасевич, Н.Н.Филатова //Лечащий врач.- 2013.- №4.- С.37.
- Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні". Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua
- Наказ МОЗУ № 782 від 29.12.2005 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua
- Effect of exercise training on Enos expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta /Ramirez-Volez R., Bustamante J., Czerniczyniec A. [et al.] //PLoS One.- 2013.- Vol.8(11).- e80225.
- Longtine M. S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition /M.S. Longtine, D.M.Nelson //Semin Reprod. Med.- 2011.- Vol.29(3).- P.187-196.
- Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant - comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells /Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M. [et al.] //Reprod. Biol. Endocrinol.- 2003.- Vol.1.- P.36.
- Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction /A.A.Baschat, E.Cosmi, C.M.Bilardo [et al.] //Obstet. Gynecol.- 2007.- Vol.109 (2 Pt 1).- P.253-261.
- Stanek J. Clinicoplacental phenotypes vary with gestational age: an analysis by classical and clustering methods / J.Stanek, J.Biesiada, M.Trzeszcz // Acta Obst. Gynecol. Scand.- 2014.- Vol.93(4).- P.392-398.

**Анчева І.А.**

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИДЕРОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

**Резюме.** Целью исследования была оценка функционального состояния рецепторов к эстрогенам и прогестерону в плаценте женщины, страдавшей во время беременности дисфункцией плаценты и/или железодефицитной анемией. Показано, что экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону у беременных, страдающих железодефицитной анемией и дисфункцией плаценты достоверно ( $p < 0,05$ ) снижается, при этом изменения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в плаценте женщин, которые во время беременности имели проявления железодефицитной анемии и дисфункции плаценты, тесно коррелировали с содержанием соответствующих гормонов в сыворотке крови. Обсуждается связь патогенетических механизмов нарушения гормональной регуляции у беременных с дисфункцией плаценты с выраженностью патоморфологических изменений на тканевом, клеточном и субклеточном уровне.

**Ключевые слова:** дисфункция плаценты, железодефицитная анемия, рецепторы, гормоны, иммуногистохимия.

**Ancheva I.A.**

**PATHOLOGIC SUBSTRATE OF PROGRESSION OF DYSFUNCTION OF THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH SIGNS SYDEROPENIC SYNDROME**

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the functional state of receptors for estrogen and progesterone in the placenta of women who suffered during pregnancy on placental dysfunction and / or iron deficiency anemia. It is shown that expression of receptors of estrogen and progesterone in pregnant women suffering from iron deficiency anemia and placental dysfunction was significantly ( $p < 0,05$ ) decreased, while changing the expression of receptors for estrogen and progesterone in the placenta of women have been had the manifestations of iron anemia and placental dysfunction during pregnancy is closely correlated with the contents of hormones in serum ( $r = 0,68$  and  $r = 0,65$ ). The connection between pathogenetic mechanisms of hormonal regulation in pregnant women with placental dysfunction severity of pathological changes at the tissue, cellular and subcellular level is discussed.

**Key words:** placental dysfunction, iron deficiency, receptors, hormones, immunohistochemistry.

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Анчева Ірина Анатоліївна - к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології №1ОНМедУ; irina.an-va@rambler.ru

© Дзісь Н.П.

УДК: 618.146-007.17-055.26

**Дзісь Н.П.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра акушерства гінекології №2 (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**ВСТАНОВЛЕННЯ ЙМОВІРНИХ ПРИЧИН ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РАНЬОГО ТА СЕРЕДЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

**Резюме.** Проаналізовані результати обстеження 59 пацієток раннього та середнього репродуктивного віку з дисплазією шийки матки. Встановлено високий відсоток мікробного навантаження в поєднанні з вірусами, хламідіями, уреоплазмою та

мікоплазмою на тлі порушення регуляції менструальної функції, кіст яєчників, фонових захворювань шийки матки в розвитку передракової патології шийки матки. Отримані результати вказують на доцільність проведення планових комплексних цитологічних, молекулярно-генетичних, гормональних та морфологічних досліджень у жінок з дисплазією шийки матки раннього та середнього репродуктивного віку для розробки індивідуальних підходів до методів лікування та надійних критеріїв прогнозу клінічного перебігу захворювання.

**Ключові слова:** репродуктивний вік, дисплазія шийки матки, мікробіоценоз піхви, вірус папіломи людини, діагностика, кольпоскопія.

## Вступ

Проблема інфекційних захворювань уrogenітального тракту досить актуальна за рахунок високого рівня захворюваності, а також їх наслідків для репродуктивного та генетичного здоров'я нації. На даний час в структурі всіх інфекційно-запальних захворювань жіночих статевих органів провідне місце займають інфекції піхви, які рідко викликаються одним збудником. Змішані інфекції, що розвиваються при дисбалансі вагінального мікробіоценозу складають 25-30% у структурі інфекційних захворювань нижнього відділу статевих шляхів. Порушення вагінальної мікрофлори у жінок має особливу значимість в акушерстві та гінекології, так як зміни мікробіоценозу ведуть до зниження неспецифічної резистентності організму та виникнення запальних процесів [Вітришак, 2001; Ромашенко та ін., 2005].

Належним чином приділяється увага вірусним інфекціям, що передаються статевим шляхом та входять до групи ризику розвитку хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів, які продовжують збільшуватись в усьому світі та складають одну із основних соціальних та медичних проблем. За даними ВОЗ найбільш частими збудниками вірусних уrogenітальних інфекцій є вірус простого герпесу та вірус папіломи людини високого канцерогенного ризику, які нерідко сприяють розвитку диспластичних змін в шийці матки. Герпетична інфекція є найбільш розповсюдженою вірусною інфекцією людини, яка характеризується латентним перебігом і часто сприяє виникненню патології вагітності, пологів, асфіксії плода та генералізованої інфекції новонароджених дітей. Вірус папіломи людини займає одне з перших місць в генезі раку шийки матки та розглядається як причина дистрофічних та злоякісних захворювань вульви, піхви, шийки матки. Розповсюдженість його серед сексуально активного населення планети складає від 20% до 60%. Ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів стають провокуючим фактором ризику виникнення інфікування жіночих статевих органів [Буянова, 2013; Вязовая и др., 2013; Качалина и др., 2013; Соловьев, Логвинова, 2013].

Розвитку та прогресуванню патологічних змін в ділянці шийки матки сприяють порушення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи організму жінки, зміна імунного статусу, біоценозу піхви, стану поверхневого епітелію, що сприяє проникненню вірусів в клітини та адгезії бактеріальної мікрофлори [Роговская, Липовая, 2014].

Враховуючи вищевикладене метою нашої роботи стало встановлення етіологічних чинників розвитку дис-

пластичних змін шийки матки у жінок раннього та середнього репродуктивного віку.

## Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 59 пацієнток репродуктивного віку умовно поділених на 2 клінічні групи: першу (основну групу) склали 39 жінок, у яких за даними цитологічного дослідження встановлено дисплазію шийки матки легкого та середнього ступеню важкості, до 2 (контрольної групи) входило 20 соматично здорових жінок. Загально клінічне обстеження проводили за стандартною схемою, яка враховувала скарги пацієнток, дані анамнезу, об'єктивний огляд, гінекологічне обстеження, певний спектр лабораторних досліджень.

Цитологічне дослідження проводили методом мікроскопії покращеного мазка на склі за Папаніколау. ПАП - тест на основі рідинної цитології визначали шляхом цитоцентрофугування з послідуною окраскою по методу Папаніколау та мікроскопією препарата. Хламідійну, уреоплазменну, мікоплазменну інфекцію досліджували проведенням ПЛР - діагностики уrogenітального зшкрібка (якісний аналіз) проведенням реакції ампліфікації з детекцією продуктів ПЛР "по конечной точке" із використанням тест - системи ДНК - технологія (Росія). Вірус папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛВКР) всіх типів з генотипуванням визначали проведенням ПЛР зшкрібка епітелію цервікального каналу. Методом одночасної ампліфікації (мультиплекс- ПЛР) в одній пробірці ділянок ДНК трьох типів ВПЛ і ділянки ДНК  $\beta$ -глобінового гена, який використовується в якості ендogenousного внутрішнього контролю з використанням тест - системи АпліСенс (Росія). Бактеріологічне дослідження уrogenітальної мікрофлори проводили класичними методами дослідження, які включали - виділення чистих культур, їх ідентифікацію та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. Результати обстеження оброблені методом варіаційної статистики, а відмінності між групами оцінені за критерієм Ст'юдента, вважаючи їх достовірними при  $p < 0,05$ .

## Результати. Обговорення

У результаті проведеного дослідження було отримано наступні результати: вік пацієнток коливався в межах від 18 до 35 років, що складає період максимальної реалізації репродуктивної функції жінки.

Встановлено, що дисплазія шийки матки у жінок раннього репродуктивного віку спостерігалася дещо в меншому відсотку (41%) на відміну від пацієнток серед-

нього репродуктивного віку (59%), що, можливо, пояснюється відсутністю в анамнезі більшості обстежених, втручань з приводу акушерської або гінекологічної патології, особливостями статевої поведінки (табл. 1).

Необхідно відмітити, що дисплазію шийки матки у всіх пацієнок основної групи було діагностовано вперше. Легка ступінь дисплазії в жінок основної групи спостерігалася у 71,8% пацієнок, середня - у 28,2%. При цитологічному дослідженні жінок групи контролю в 13 (65%) - діагностовано I тип мазка, тобто вони були практично здоровими, в 7 (35%) мав місце II (запальний) тип. Диспластичні зміни в шийці матки спостерігалися частіше на фоні ектопії або ерозії шийки матки (табл. 2).

Основними скаргами пацієнок основної групи були виділення зі статевих шляхів слизово-гнійного характеру, рідше з неприємним запахом, свербіж та печію у ділянці піхви і зовнішніх статевих органів. Скарг у жінок контрольної групи не було.

При вивченні гінекологічного анамнезу жінок основної групи порушення менструального циклу по типу опсоменореї мало місце в 7 (17,9%), метрорагії - у 4 (10,3%) випадках. Щодо контрольної групи, то патологічних змін менструальної функції виявлено не було. Кісти яєчників спостерігалися в 6 (15,4%) жінок із дисплазією шийки матки, мультифолікулярна структура яєчників - у 4 (10,3%), аномалій розвитку жіночих статевих органів не було виявлено в жодному випадку, ерозія шийки матки мала місце у 8 (20,5%) хворих, наботіві кісти шийки матки - в 9 (23,1%), поліпи шийки матки в 2 (5,13%), у 5 (12,8%) хворих спостерігався гострий аднексит, який ускладнився гідросальпінксом у 2 (5,13%) випадках. В структурі гінекологічних захворювань жінок контрольної групи у 3 (15%) обстежених спостерігався цервіцит, у 5 (25%) - ерозія шийки матки. При дослідженні акушерського анамнезу два і більше аборти було в 2 (5,1%) пацієнок основної групи, замерлих вагітностей у 3 (7,7%), самовільних викиднів до 12 тижнів вагітності в 6 (15,4%) випадках. В контрольній групі мали місце аборти, які були в 4 (20%) жінок. Первинне безпліддя мало місце у 4 (10,26%) пацієнок із дисплазією шийки матки, вторинне - у 1 (2,56%). У жінок контрольної групи не спостерігалось порушень репродуктивної функції. При вивченні паритету досліджуваних груп встановлено, що 35% пацієнок основної групи та 43,6% жінок групи контролю мали строкові пологи. Больовий синдром в гіпогастральній ділянці був відсутній у жінок обох досліджуваних груп. При вагінальному дослідженні болючості в ділянці матки та придатків матки в основній групі жінок та в групі контролю виявлено не було.

Для оцінки стану мікробіоценозу піхви обстежених жінок нами було проведено дослідження якісного та кількісного складу вагінального біотопу за допомогою бактеріоскопічного та бактеріологічного методів.

Аналізуючи результати бактеріоскопічного дослідження у пацієнок основної групи в 31 (79,5%) випадку мала місце IV ступінь чистоти, тобто мав місце вираже-

**Таблиця 1.** Розподіл жінок досліджуваних груп за віком.

Репродуктивний вік	Групи жінок			
	Основна група (n=39)		Контрольна група (n=20)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
ранній	16	41,0*	9	45,0
середній	23	59,0*	11	55,0

**Примітка:** \* - основна група/ контрольна група ( $p>0,05$ ).

**Таблиця 2.** Показники типів цитологічних мазків при первинному огляді у жінок досліджуваних груп.

Тип мазка	Групи жінок			
	Основна група (n=39)		Контрольна група (n=20)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
I	-	-	13	65,0
II	-	-	7	35,0
III а	28	71,8	-	-
III б	11	28,2	-	-

**Таблиця 3.** Характеристика мікробіоценозу піхви жінок досліджуваних груп за ступенем чистоти.

Ступінь чистоти	Групи жінок			
	Основна група (n=39)		Контрольна група (n=20)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
I	-	-	-	-
II	-	-	3	15
III	8	20,5*	15	75,0
IV	31	79,5*	2	10,0

**Примітка:** \* - основна група/ контрольна група ( $p<0,05$ ).

ний запальний процес, тоді як в контрольній групі переважала III ступінь чистоти (75%) вагінального мазка (табл. 3).

При проведенні поглибленого аналізу мікробіоценозу піхви за допомогою бактеріологічного дослідження у пацієнок із дисплазією шийки матки в значних концентраціях встановлено підвищення кількісних показників контамінації піхви умовно патогенними мікроорганізмами відносно діагностичного рівня. До спектру виділеної мікрофлори входили кокки (*Staphylococcus aureus*  $10^4$  КУО/мл - 9 (23,1%), *Staphylococcus haemolyticus*  $10^5$  КУО/мл - 2 (5,1%), *Staphylococcus saprophyticus*  $10^4$  КУО/мл - 4 (10,3%), *E. coli*  $10^5$  КУО/мл - 8 (20,5%), *Enterococcus faecalis*  $10^6$  КУО/мл - 6 (15,4%), *Candida albicans*  $10^5$  КУО/мл - 11 (28,2%), *Candida krusei*  $10^3$  КУО/мл - 2 (5,1%), *Gardnerella vaginalis*  $10^7$  КУО/мл - 13 (33,3%), *Proteus mirabilis*  $10^6$  - 1 (2,5%) та *Klebsiella pneumoniae*  $10^6$  - 2 (5,1%) (табл. 4).

У жінок контрольної групи, на відміну від пацієнок із дисплазією шийки матки, в 17 (85%) випадках висівали лактобактерії, в 5 (25%) зустрічався епідермальні стафілококи, котрі є представниками нормальної мікрофлори піхви.

Необхідно зазначити, що у пацієнок основної групи зареєстровано високу частоту інфекційних агентів нового покоління. Так, хламідіоз діагностовано в 6 (15,4%)

**Таблиця 4.** Склад мікробіоценозу піхви у жінок досліджуваних груп.

Таксон мікроорганізмів, КУО/мл	Основна група (n=39)		Контрольна група (n=20)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Lactobacterium 10 <sup>6</sup>	7	17,9*	17	85,0
Staphylococcus epidermidis 10 <sup>3</sup>	4	10,3*	5	25,0
Staphylococcus aureus 10 <sup>4</sup>	9	23,1	-	-
Staphylococcus haemolyticus 10 <sup>5</sup>	2	5,1	-	-
Staphylococcus saprophyticus 10 <sup>4</sup>	4	10,3	-	-
E. coli 10 <sup>5</sup>	8	20,5	-	-
Enterococcus faecalis 10 <sup>6</sup>	6	15,4	-	-
Candida albicans 10 <sup>5</sup>	11	28,2*	3	15,0
Candida krussei 10 <sup>4</sup>	2	5,1	-	-
Gardnerella vaginalis 10 <sup>7</sup>	13	33,3a	8	40,0
Proteus mirabilis 10 <sup>6</sup>	1	2,5	-	-
Klebsiela pneumonia 10 <sup>6</sup>	2	5,1	-	-

**Примітка:** \* - основна група/контрольна група ( $p < 0,05$ ), а - основна група/контрольна група ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 5.** Склад інфекційних агентів нового покоління у жінок досліджуваних груп.

Мікроорганізм	Групи жінок			
	Основна група (n=39)		Контрольна група (n=20)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Mycoplasma hominis	5	12,8	-	-
Ureaplasma species (parvum, urealyticus)	22	56,4*	3	15,0
Chlamydia trachomatis	6	15,4	-	-
ВПГ1/2 типу	3	7,7	-	-

**Примітка:** \* - основна група/ контрольна група ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 6.** Типи вірусів папіломи людини у жінок досліджуваних груп.

Тип вірусів папіломи людини	Групи жінок			
	Основна група (n=39)		Контрольна група (n=20)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
16	3	7,7	-	-
18	2	5,1	-	-
31	3	7,7	-	-
33	3	7,7	-	-
39	2	5,1	-	-
45	5	12,8	-	-
51	6	15,4	-	-
56	5	12,8	-	-
58	3	7,7	-	-

випадків, мікоплазмоз у 5 (12,8%), а уреаплазмоз було виявлено в 22 (56,4%), ВПГ1/2 типу в 7 (7,7%) жінок. У пацієнок контрольної групи діагностовано лише уреаплазмоз у 3 (15%) обстежених жінок, що за кількісними показниками відповідає сумнівному результату (табл. 5).

Особливу увагу звертають на себе результати про-

ведення ідентифікації ДНК вірусів папіломи людини. Необхідно зазначити, що в основній групі пацієнок вони були виявлені в 82% випадках. Так, найбільший відсоток, у хворих із дисплазією шийки матки, приходився на віруси папіломи людини 51 (15,4%), 45 та 56 (12,8%) типів, рідше зустрічалися віруси 16, 31, 33, 58 (7,7%) та 18 і 39 (5,1%) типів відповідно. Поєднання різних типів вірусів папіломи людини спостерігалось в 17,9% жінок основної групи (табл. 6).

При проведенні кольпоскопічного дослідження поля дисплазії діагностовано у 15,4% пацієнок основної групи, проста лейкоплакія та поодинокі конділоми в 10,2% обстежених, ектопія призматичного епітелію в 35% жінок, ендocerвіцит у 23% і ацетобілий епітелій у 12,8% досліджуваних.

Таким чином, дисплазію шийки матки у жінок раннього та середнього репродуктивного віку діагностовано на тлі дисгормональних порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, запальних захворювань піхви та шийки матки, які викликані як умовно-патогенною мікрофлорою так і інфекційними агентами нового покоління та вірусами папіломи людини, найбільший відсоток яких приходився на 51, 46 та 56 типи. У зв'язку з цим постає питання про необхідність проведення планомірних комплексних цитологічних, молекулярно-генетичних, гормональних та морфологічних досліджень у жінок із дисплазією шийки матки раннього та середнього репродуктивного віку для розробки індивідуальних підходів до методів лікування та надійних критеріїв прогнозу клінічного перебігу захворювання.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. У жінок із дисплазією шийки матки раннього та середнього репродуктивного віку виявлено порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції у вигляді змін менструального циклу по типу опсоменореї (17,9%), метрорагії (10,3%), кіст яєчників (15,4%), мультифолікулярної структури яєчників (10,3%).

2. Дисплазію шийки матки у жінок основної групи діагностовано на фоні ерозії (20,5%), наботкових кіст (23,1%), поліпів шийки матки (5,13%) та гострого аднекситу (12,8%).

3. Встановлено важливу роль поєднання мікробного та вірусного факторів у виникненні дисплазії шийки матки у жінок раннього та середнього репродуктивного віку.

Особливості клінічного перебігу та показники лабораторних методів дослідження вказують на необхідність включення до програми скрінінгового обстеження жінок з дисплазією шийки матки гормональних, імунологічних, молекулярно-генетичних, цитологічних та морфологічних досліджень для оптимізації тактики лікувальних заходів, що і є перспективою наших подальших досліджень.

## Список літератури

- Вітрищак С. В. Інфекційно-запальний процес як наслідок дії бактерій / С.В.Вітрищак //Укр. мед. альманах.- 2001.- Т.4.- С.35-39.
- Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразно-цепной реакции при поражении цервикального эпителия /А.А. Вязовая, Д.А. Кувейда, О.Б.Трофимова, О.Ю.Шипулина [и др.] //Клин. лабораторная диагностика.- 2013.- №8.- С.24-26.
- Определение онкобелка E7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов при цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста /О.В.Качалина, Л.Д.Андосова, Д.Д.Елисеєва [и др.] //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2013.- Т.13, №3.- С.27-32.
- Соловьев А.М. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.М.Соловьев, Д.В.Логвинова //Лечащий врач.- 2013.- №3.- С.37-42.
- Стан місцевого імунітету статевих та човивідних шляхів у жінок в нормі та наявності інфекційної патології / О.В.Ромашенко, А.В.Руденко, Я.О.Лебідь [та ін.] //Педіатрія, акуш. та гінекол.- 2005.- №5.- С.93-97.
- Буянова Н. Заболевания шейки матки: современные представления /Н. Буянова //Врач.- 2013.- №9.- С.16-18.
- Шейка матки, влагалище, вульва физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция /под ред. С.И.Роговской, Е.В.Липовой // Status Praesens.- 2014.- 830с.

**Дзись Н.П.**

#### УСТАНОВЛЕНИЕ ВЕРОЯТНЫХ ПРИЧИН ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАННЕГО И СРЕДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Проанализированы результаты обследования 59 пациенток раннего и среднего репродуктивного возраста с дисплазией шейки матки. Установлен высокий процент микробной нагрузки в сочетании с вирусами, хламидиями, уреоплазмой и микоплазмой на фоне нарушения регуляции менструальной функции, кист яичников, фоновых заболеваний шейки матки в развитии предраковой патологии шейки матки. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения плановых комплексных цитологических, молекулярно-генетических, гормональных и морфологических исследований у женщин с дисплазией шейки матки раннего и среднего репродуктивного возраста для разработки индивидуальных подходов к методам лечения и надежных критериев прогноза клинического течения заболевания.

**Ключевые слова:** репродуктивный возраст, дисплазия шейки матки, микробиоценоз влагалища, вирус папилломы человека, диагностика, кольпоскопия.

**Dzis N.P.**

#### THE IDENTIFY OF POSSIBLE CAUSES OF CERVICAL DYSPLASIA OF EARLY AND MID-REPRODUCTIVE AGE WOMEN

**Summary.** The survey results of 59 patients of early and mid-reproductive age with cervical dysplasia are analyzed. There is a high percentage of microbial load in conjunction with viruses, chlamydia, ureaplasma and mycoplasma to the damage regulation of the menstrual function, ovarian cysts, background diseases of cervical precancerous cervical pathology. These received results indicate the feasibility of the planned complex cytological, molecular, genetic, hormonal and morphological studies of early and mid-reproductive years old women with cervical dysplasia to develop individual approaches to treatments and reliable criteria for the clinical course of the disease.

**Key words:** reproductive age, dysplasia of the cervix, vagina microbiocenocys, human papilloma virus, diagnosis, colposcopy.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

*Дзись Наталія Петрівна* - д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 986-18-82

© Запорожченко М.Б.

УДК: 618.14-006.363.03-02-092:546.41

**Запорожченко М.Б.**

Кафедра акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (пров. Валіховський, 2., м.Одеса, 65023, Україна)

#### РОЛЬ ФАКТОРУ РОСТУ І КАЛЬЦІЮ В ПАТОГЕНЕЗІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**Резюме.** Обстежено 327 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на групи: група I - контрольна - 21 практично здорова жінка, II - 102 жінки з простою лейоміомою, III - 204 жінки з проліферуючою лейоміомою. Проводили кількісне визначення вмісту кальцію в суцільній та менструальній крові атомно-абсорбційним методом, частоти алелей поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту - методом полімеразної ланцюгової реакції. Сумарна частота поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту при простій лейоміомі склала 91,2%, при лейоміомі проліферативного типу - 90,7% з величиною співвідношень шансів (oddsratio, OR) 1,9; 2,0 і знаходились у межах довірчого інтервалу (CI) - 0,53-2,19; P=0,95. При лейоміомі проліферуючого типу відмічалось достовірне зниження вмісту кальція у суцільній крові у 1,1 рази у порівнянні до норми, зростання у менструальній крові у 3,3 рази, ніж у суцільній крові (p<0,001).

**Ключові слова:** фактор росту, кальцій, лейоміома матки, проліферативний тип.

## Вступ

Лейоміома матки представляє серйозну проблему в медицині і залишається в центрі уваги науковців світу [Буянова и др., 2008]. Це обумовлено зростом частоти зустрічаємості патології та її ускладненнями, особливо у жінок репродуктивного віку. Згідно сучасним уявленням, лейоміома матки представляє собою моноклональний проліферат. Одна із сучасних теорій виникнення клітини- попередника лейоміоми матки базується на утворенні дефекту клітини в період онтогенетичного розвитку матки [Косей, 2009]. Мутантний міоцит є наслідком соматичної мутації. Кожна лейоміома розвивається з однієї звичайної м'язової клітини (міоцита) і є моноклональною. Мезенхімальні пухлини матки виникають з міометрія і ендометріальної строми. Міометрій починає розвиток з латеральної частини мезодермальної стінки міулерових проток. Ендометріальна строма розвивається з їхньої медіальної частини [Ибрагимова, Доброхотова, 2011].

Останніми роками визначено понад 100 генів, що регулюють ріст клітин міоми, включаючи гени фактора росту. Незважаючи на значні досягнення у вивченні етіологічних чинників, патогенетичних механізмів розвитку лейоміоми матки, ряд важливих питань залишаються відкритими. Залишається відкритим питання патогенетичного механізму росту лейоміоми простого та проліферативного типу тощо [Косей, 2009].

В організмі людини існує єдина система факторів росту, що відіграє головну роль в процесах росту і диференціювання тканин, міжклітинної кооперації, гемопоезі, ангиогенезі тощо.

Фактори росту координуються системою клітинних реакцій, які регулюються локальними медіаторами - цитокінами і стероїдними гормонами. Ступінь змін в міометрії залежить від рівня естрогенів та факторів росту [Ахметов, Хакимуллина, 2010].

Основну роль у проліферації клітинних компонентів ендотелію судин відіграє васкулярно-ендотеліальний фактор. У генезі васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) певну роль має поліморфізм 1154 G/A гена VEGF, який представлений 2 алелями: G - нормальний варіант і A - мутантний варіант. У гомозигот A/A рівень VEGF у крові достовірно нижчий, ніж у індивідів з генотипом G/G, що свідчить про вплив даного поліморфізму на експресію гена VEGF і клінічно проявляється виникненням мутантного міоцита, розвитком неконтрольованого неоангіогенезу, лейоміоми. При лейоміомі, особливо проліферативного типу, рівень васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) знижений у 2 рази, а частота алеля 1154 A гена VEGF достовірно вище 1,5 рази, ніж у групі контролю [Stevens et al., 2003].

Надлишок, дефіцит, дисбаланс вмісту кальцію призводить до розвитку мікроелементозу. Кальцій здатний пошкоджувати структуру гена VEGF, негативно впливати на процеси мітозу, диференціювання, апоп-

тозу, що має принципове значення при дослідженні патогенетичних механізмів розвитку лейоміоми [Кудрин, Громова, 2006].

Дисбаланс обміну кальцію змінює склад крові, призводить до підвищення швидкості агрегації тромбоцитів, збільшення вмісту фібриногену, зниження кількості еритроцитів, порушення процесів мікроциркуляції [Мищенко, Руденко, 2009].

Виходячи з вище сказаного, метою нашої роботи є дослідження ролі макроелемента кальцію і молекулярно-генетичних особливостей в патогенезі лейоміоми матки у жінок з поліморфними алелями гена васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A).

## Матеріали та методи

Обстежено 327 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на групи: група I групи (контрольну) склали 21 практично здорові жінки, II - 102 жінки з простою лейоміомою, III - 204 жінки з проліферуючою лейоміомою.

Кількісно визначили вміст кальцію в суцільній крові та менструальній крові на атомно-абсорбційному спектрофотометрі "Сатурн-3" у полум'ї ацетилен-повітря і "AAS-3" при наявності електротермічного атомізатора "Графіт-3" з використанням калібровочних розчинів, розроблених в ФХІ АН України ім. А.В.Богацького.

Визначення частоти алелей поліморфізму 1154 G/A гена васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) проводили методом ПЛР на дослідженні підготовлених препаратів ДНК з венозної крові вагітних. Кількість виділених препаратів ДНК оцінювали методом електрофорезу в агарозному гелі (система відеодOCUMENTАЦІЇ Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech). Реакцію ампліфікації проводили в об'ємі 20 мкл з відповідними праймерами на ампліфікаторі PRIMUS (MWG-biotech, Germany). За допомогою градієнтного блоку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Icycler, Bio-Rad) визначали наявність та вид досліджуваних генотипів.

Для гена гена васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) визначали частоту генотипів G/G, A/A, G/A. Крім частоти поліморфізму, визначали величину співвідношення шансів (oddsratio, OR) - показник, який показує, у скільки разів можливість розвитку лейоміоми матки у досліджуваних групах вагітних відрізняється від такої у групі здорових пацієнтів. Довірчий інтервал CI - 0,53 - 2,69; P=0,95. У межах довірчого інтервалу - шанс позитивний. Формула для визначення OR: вид  $OR = (A/B) : (C/D)$ , де A - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів, B - % або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів у контрольній групі. C - %, або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів, D - %, або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів у групі спостереження.

### Результати. Обговорення

За участі факторів росту відбувається пара-, аутокринна регуляція і контроль за проліферацією клітин, регуляція міжклітинних взаємодій. Результати визначення частоти поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у жінок з лейоміомою матки представлені в таблиці 1.

У групі I частота нормального гомозиготного генотипу G/G складає 14 (66,7%). Гомозиготний поліморфний генотип 1154 A/A гена VEGF у контрольній групі визначено в 1 випадку (4,8%), G/A - у 6 (28,6%). Для європейської раси показники контрольної групи не виходили за межі популяційних даних.

У групі II частота нормального гомозиготного генотипу G/G гена VEGF визначена у 8,8% випадків, поліморфного гомозиготного генотипу 1154 A/A гена VEGF - у 63,7%, різниця з контрольною групою була достовірною ( $p < 0,001$ ), гетерозиготного варіанту G/A - у 27,5%.

У групі III частота генотипів G/G, A/A, G/A відповідно склала 9,3%; 65,7%; (різниця з контрольною групою достовірною -  $p < 0,001$ ), 25,0% випадків.

Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) за групами II і III склала, відповідно, 1,9; 2,0. Шанси розвитку лейоміоми матки знаходились в межах довірчого інтервалу (CI) - 0,53 - 2,19;  $P = 0,95$ .

Сумарна частота поліморфізму гомозиготного генотипу G/G і гетерозиготного варіанту G/A по алелі A гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у групі II при простій лейоміомі склала 91,2%, у групі III при лейоміомі проліферативного типу - 90,7%.

Серед факторів міжклітинних взаємовідносин важливе місце належить обміну кальція, якому властива роль порушувати функцію різних генів. Кальцій приймає участь у процесах програмування смерті клітини, апоптозу.

**Таблиця 1.** Частота поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у жінок з лейоміомою матки.

Генотипи	Групи					
	I, n-21		II, n-102		III, n-204	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
G/G	14	66,7	9	8,8*	19	9,3*
A/A	1	4,8	65	63,7*	134	65,7*
G/A	6	28,6	28	27,5	51	25,0

**Примітка:** \* -  $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи.

**Таблиця 2.** Вміст кальцію у суцільній та менструальній крові у досліджуваного контингенту (ммоль/л).

Кров	Групи		
	I, n-21	II, n-102	III, n-204
Суцільна	3,03±0,01	3,02±0,01	2,88±0,01#
Менструальна	6,13±0,12*	8,2±0,11*#	9,6±0,11*#

**Примітки:** 1. \* $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи I та групи II; 2. \* $p < 0,001$  по відношенню до вмісту у суцільній крові.

Вміст кальцію у суцільній та менструальній крові у досліджуваного контингенту наводиться у таблиці 2.

У суцільній крові жінок групи I (контрольної) вміст Ca склав 3,03±0,01 ммоль/л. Матка, як орган, має властивість накопичувати кальцій у клітинах та у позаклітинному просторі тканин міометрію, ендометрію, про що свідчить рівень кальцію у менструальній крові, де вміст Ca склав 6,13±0,12 ммоль/л, що у 2,0 рази більше, ніж у суцільній крові ( $p < 0,001$ ) і що узгоджується з регіональними показниками норми.

У жінок групи II з простою лейоміомою матки у суцільній крові вміст Ca дорівнював склав 3,02±0,01 ммоль/л, що достовірно не відрізнялось від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). В той же час, у менструальній крові концентрація кальція досягла 8,2±0,11 ммоль/л, що у 2,6 рази більше, ніж у суцільній крові та у 1,3 рази по відношенню до вмісту у менструальній крові контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

При лейоміомі проліферуючого типу у групі жінок III відмічалось достовірне зниження вмісту кальція у суцільній крові у 1,1 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до контрольної групи (2,88±0,01 ммоль/л). У менструальній крові концентрація кальція достовірно зростала до 9,6±0,11 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), що було у 3,3 рази більше, ніж у суцільній крові та у 1,6 рази більше у порівнянні зі вмістом у менструальній крові жінок групи I.

Вміст кальція в міометрії, ендометрії та міоматозних вузлах при лейоміомі матки, про який з певною мірою можна судити по вмісту Ca у менструальній крові, дозволяє припустити, що при лейоміомі матки характерним є розвиток дисмікроелементозу кальція у вигляді субклінічної гіпокальціємії та субклінічного гіперкальцінозу у тканинах матки.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Поліморфізм гена васкулярно-ендотеліального фактору росту є патогенетичним ланцюгом розвитку лейоміоми матки, механізм дії якого відбувається в наслідок пара-, аутокринної регуляції і контролю за проліферацією клітин, регуляції міжклітинних взаємодій, про що свідчить частота його визначення (90,7% - 91,2%).

2. Вміст кальцію в суцільній та менструальній крові підтверджує його прогностичну значимість, як ланцюга процесу апоптозу, дозволяє виявити розвиток дискальцінозу у вигляді субклінічної гіпокальціємії та субклінічного гіперкальцінозу у тканинах матки, що клінічно проявляється розвитком простої, або лейоміоми проліферативного типу в залежності від ступеня виразності дискальціноза.

Подальші дослідження направлені прогнозування розвитку гінекологічних ускладнень у жінок з міомою матки з застосуваннями молекулярно-генетичних предикторів їх виникнення.



## Список літератури

- Ахметов И.И. Роль полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов в ремоделировании сердечно-сосудистой системе спортсменов /И.И.Ахметов, А.М.Хакимулина //Казанский мед. журнал.- 2010.- №4.- С.66-69.
- Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки /С.Н.Буянова, М.В.Мгелишвили, С.А.Петракова //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2008.- Т.8, №6.- С.45-51.
- Ибрагимова Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д.М.Ибрагимова, Ю.Э.Доброхотова //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2011.- №2.- С.37-43.
- Косей Н.В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д. мед. н.: спец. 14.01.01 /Н.В.Косей.- К., 2009.- 36с.
- Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии /А.В.Кудрин, О.А.Громова.- М.; ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 304с.
- Мищенко В.П. Вміст мікро-, макроелементів в тканинах плацент матерів, що мали дітей з природженими вадами розвитку /В.П.Мищенко, І.В.Руденко //Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України.- К.: "Інтермед", 2009.- С.403-404.
- Haplotype Analysis of the Polymorphic Human Vascular Endothelial Growth Factor Gene Promoter /A.Stevens, J.Soden, P.E.Bronchley [et al.] // Cancer Reseach.- 2003.- Vol.63.- P.812-816.

**Запорожченко М.Б.**

**РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА И КАЛЬЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ТИПА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

**Резюме.** *Обследовано 327 женщин репродуктивного возраста, которые были распределены на группы: группа I ? контрольная - 21 практически здоровая женщина, II - 102 женщины с простой лейомиомой, III - 204 женщины с пролиферирующей лейомиомой. Проводили количественное определение содержания кальция в цельной и менструальной крови атомно-абсорбционным методом, частоту аллелей полиморфизма гена васкулярно-эндотелиального фактора роста определяли методом полимеразной цепной реакции. Суммарная частота полиморфизма гена васкулярно-эндотелиального фактора роста при простой лейомиоме составила 91,2%, при лейомиоме пролиферативного типа - 90,7% с величиной соотношений шансов (odds ratio, OR) 1,9; 2,0 и находилась в пределах доверительного интервала (CI) - 0,53 - 2,19; P=0,95. При лейомиоме пролиферативного типа отмечалось достоверное снижение содержания кальция в цельной крови в 1,1 раза по сравнению с нормой и увеличение в 3,3 раза в менструальной крови, чем в цельной крови (p<0,001).*

**Ключевые слова:** фактор роста, кальций, лейомиома матки, пролиферативний тип.

**Zaporozhchenko M.B.**

**GROWTH FACTOR AND CALCIUM ROLE IN A PATHOGENY LEIOMYOMA OF PROLIFERATIVE TYPE AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

**Summary.** *327 women of reproductive age who were examined and divided into the groups: group I - control group - 21 almost healthy women, II - 102 women with simple leiomyoma, III - 204 women with leiomyoma of proliferative type. The quantitative definition of the maintenance of calcium in integral and menstrual blood an atomic absorption method were made, frequencies of alleles of polymorphism of a gene vascular-endotelial factor of growth was made with a method of polymerase chain reaction. The total frequency of polymorphism of a gene vascular-endotelial factor of growth at simple leiomyoma compounded 91.2%, at leiomyoma of proliferative type - 90,7% with size of interrelations of chances (odds ratio, OR) 1,9; 2,0 also was in confidence interval limits (CI) - 0,53 - 2,19; P=0,95. At leiomyoma of proliferative type authentic decrease in the maintenance of calcium in integral blood in 1,1 times in comparison with norm and augmentation by 3,3 times in menstrual blood, than in integral blood (p<0,001) was marked.*

**Key words:** growth factor, calcium, leiomyoma, uterus, proliferative type.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Запорожченко Марина Борисівна - к. мед. н., докторант кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, завідувачка гінекологічним відділенням Одеського медичного центру; +38 067 749-67-58

© Петров В.А., Гоженко А.І.

УДК: 616-092.19

**Петров В.А.<sup>1</sup>, Гоженко А.І.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Чернівецька обласна психіатрична лікарня (вул. Мусоргського 2, м. Чернівці, 58000, Україна); <sup>2</sup>ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту" (вул. Канатна 92, м.Одеса, 65039, Україна)

**РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ ТА ЕКЗОГЕННИХ РИТМІВ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВІДМІНИ ВНАСЛІДОК ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ**

**Резюме.** *У статті наведені результати досліджень щодо використання показників біоритмів людини та показників космічної погоди у прогнозуванні розвитку та важкості алкогольного делірію. Вегетативна дисфункція визначалася методом оцінки варіабельності серцевого ритму в пацієнтів зі станом відміни внаслідок вживання алкоголю в умовах реанімаційного відділення. Отримані дані порівнювалися з варіантами норми відповідних показників варіабельності серцевого ритму. Отримані результати свідчать про залежність ступеню вираженості деліріозних розладів від фази ендогенних та екзогенних ритмів.*

**Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, вегетативна дисфункція, біоритм, космічна погода, делірій.

## Вступ

Проблема гострих алкогольних психозів залишається в центрі уваги сучасних дослідників. Це обумовлено великою кількістю хворих на алкогольну залежність, частотою алкогольних психозів (2,16 на 10000 населення в Україні в 2000 р.) та високою - до 4% - смертністю пацієнтів, що поступають у спеціалізований стаціонар у стані алкогольних психозів. На смертність до 5% від алкогольного делірію вказують іноземні автори [Кузьминов, 2002; National institute of Alcoholism ... , A Guide for ... , 2006; National institute of Alcoholism ... , A Pocket Guide for ... , 2006].

У науковій літературі давно описаний токсичний вплив алкоголю на організм, зокрема на вегетативну та серцево-судинну систему. В результаті дії алкоголю на вегетативну нервову систему прискорюються ЧСС та пульс, знижується сила і швидкість скорочення міокарда. Також доведено, що після прийому алкоголю в крові значно зростає концентрація адреналіну та норадреналіну, що також вказує на стан порушення діяльності вегетативної нервової системи та серця. Звертають на себе увагу наступні фактори, що сприяють розвитку алкогольного делірію: аліментарний дефіцит біологічно активних речовин, які необхідні для функціонування нервової тканини, ексайтоксичні ефекти збуджуючих амінокислот (глутамату та аспартату), знижений вміст ГАМК ( $\gamma$ -аміномасляна кислота) у центральній нервовій системі, зміни активності ацетилхоліну та моноамінів, пряма нейротоксична дія етанолу та його метаболітів, ураження печінки, зниження її функції [Москвичев и др., 2005].

Хронічна алкогольна інтоксикація обумовлює тяжкі порушення функціонування мозку, які особливо яскраво проявляються в перші дні після відміни зловживання спиртними напоями. Основу цих уражень складають зміни практично всіх видів нейромедіації: обміну катехоламінів (перш за все дофаміну та серотоніну) та функціонування опіоїдної та ГАМК - ергічної ферментних систем [Альтшулер, 2005].

Функціональний стан вегетативної нервової системи у пацієнтів із алкогольним делірієм та прогнозування ступеню важкості деліріозних розладів вивчені недостатньо, значною мірою через відсутність методу, який би дозволяв визначати кількісні показники вегетативної активності в залежності від споживання алкоголю.

Сьогодні одним з найбільш перспективних методів кількісної оцінки стану вегетативної нервової системи є варіабельність серцевого ритму. Його перевага полягає в тому, що методи дослідження вегетативного статусу пацієнтів шляхом огляду є достатньо суб'єктивними та залежать від сприйняття дослідника, а опитувальники не завжди можуть бути застосовані через стан алкогольного сп'яніння чи втрату свідомості пацієнтом [Коркушко и др., 2002].

Варіабельність ритму серця (BPC) - це природні зміни інтервалів часу між серцевими скороченнями (тривалості кардіоциклів) нормального синусового рит-

му серця. Даний метод заснований на тому, що послідовний ряд кардіоінтервалів має характерну хвилювув структуру, яка відображає регуляторні впливи на синусний вузол серця з боку вегетативної нервової системи [Вейн, 2003; Кириачков и др., 2000].

За останні 2 десятиріччя виявлений суттєвий взаємозв'язок стану вегетативної нервової системи і смертності від серцево-судинних захворювань. Експериментальні підтвердження зв'язку між схильністю до летальних аритмій і ознак підвищеної симпатичної або зниженої вагусної активності стимулювали розвиток в області досліджень кількісних показників вегетативної активності. Таким чином було доведено, що BCP - це стійкий і незалежний предиктор можливої раптової смерті [Земцовский и др., 2004].

Методи досліджень, що використовуються в умовах відділень інтенсивної терапії, повинні бути високочутливими, мобільними та інформативними. Особливо цінними є методи, в яких простота отримання інформації поєднується з швидким отриманням повних і різноманітних даних про нейрогуморальну регуляцію фізіологічних функцій та адаптаційні реакції цілісного організму. Комбінація своєчасного прогнозування розвитку патологічного стану в поєднанні з методами динамічної оцінки стану пацієнтів є однією з умов надання якісної медичної допомоги.

Метою дослідження було вивчення ролі космічної погоди та фаз біоритму у прогнозуванні розвитку синдрому відміни внаслідок вживання алкоголю.

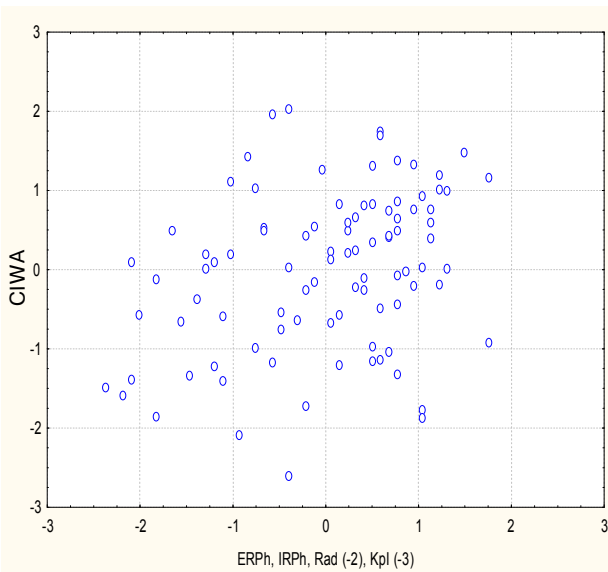
## Матеріали та методи

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії Чернівецької обласної психіатричної лікарні 35 пацієнтів із діагнозом "Стан відміни внаслідок вживання алкоголю з делірієм" (надалі - кластер D+) і 58 пацієнтів із станом відміни внаслідок вживання алкоголю без деліріозних порушень (кластер D-). Оцінка стану внаслідок відміни алкоголю проведена за шкалою CIWA-Ag. Для кластера D+ індекс склав  $41,6 \pm 1,4$ , для кластера D-:  $23,9 \pm 0,8$ . Пацієнтам вимірювали артеріальний тиск і забирали кров для біохімічного дослідження.

Вегетативну дисфункцію оцінювали за параметрами варіабельності ритму серця (BPC) ("КардиоСпектр", в-ва АТ "Сольвейг"). Ретроспективно розраховували фази фізичного, емоційного і інтелектуального біоритмів (<http://bio.bip.ru>) в день госпіталізації, а також потік радіовипромінювання і планетарні Ар- та Кр-індекси (запит по FTP із Світового Центру Даних С1, Російський УКВ портал, сайт Измиран) в день госпіталізації та за 1-3 дні до нього.

## Результати. Обговорення

Методом канонічного кореляційного аналізу виявлено, що індекс CIWA-Ag помірно, але статистично зна-



$CIWA = 27,1 + 0,034 \cdot ERPh - 0,016 \cdot IRPh + 0,064 \cdot Rad(-2) - 1,769 \cdot Kpl(-3)$

$R = 0,33; F_{(4,9)} = 2,7; \chi^2_{(4)} = 10,2; p = 0,037$

**Рис 1.** Канонічна кореляція між фазами емоційного (ERPh) і інтелектуального (IRPh) біоритмів в день госпіталізації, потоком радіовипромінювання (Rad) за 2 дні і планетарним Кр-індексом за 3 дні до госпіталізації (вісь X) та CIWA-Аr (вісь Y).

чимо детермінується фазою емоційного і інтелектуального біоритмів в день госпіталізації, а також потоком радіовипромінювання за 2 дні до госпіталізації і планетарним Кр-індексом за 3 дні до госпіталізації (рис. 1).

З метою виявлення параметрів, за сукупністю яких два кластери осіб суттєво між собою відрізняються, проведено процедуру дискримінантного аналізу (метод forward stepwise). Програмою "Statistica 5.5" включено у модель 10 параметрів, інформація про які сконденсована у єдиному канонічному радикалі (табл. 1).

Як бачимо, пацієнти кластера D+ характеризуються, порівняно з пацієнтами кластера D-, вищими величинами стрес-індексу, частоти ритму серця і сечовини плазми та нижчими величинами потужності спектральної щільності дуже низькочастотної компоненти ВРС, некон'югованого білірубіну і креатиніну плазми. Попри те, що серед обстеженого контингенту жінок було лише 6, що цілком природно, доля їх в кластері D- виявилась значуще більшою.

Було виявлено, що делірій закономірно частіше виникає у осіб, котрі знаходяться у позитивній фазі емоційного біоритму, натомість знаходження у негативній фазі емоційного біоритму, як правило, запобігає розвитку делірію. Стосовно фаз інтелектуального і фізичного біоритмів значущих відмінностей не виявлено ( $-14,9 \pm 12,4$  v  $+5,3 \pm 9,5$  і  $+12,9 \pm 12,0$  v  $+5,1 \pm 8,7$  відповідно). Не виявлено значущих розбіжностей і стосовно потоку радіовипромінювання та планетарного Ар-індексу як на день поступлення, так і за 1-3 дні до нього.

**Таблиця 1.** Підсумки дискримінантного аналізу початкових показників пацієнтів з делірієм (D+) і без делірію (D-).

N <sub>λ</sub> r	Дискримінантна змінна	Група Параметр	D+	D-	Критерії Wilks'	
			n=35	n=58		
1. 0,61	Стрес-індекс Баєвського, од.	X±m RCCDF CoeCF	1013±75 0,002 0,0075	435±20 0,002 0,0011	Λ F p	0,523 83,0 <10 <sup>-6</sup>
2. 0,46	Частота ритму серця, уд/хв	X±m RCCDF CoeCF	118±2 0,038 0,5439	97± 0,038 0,4240	Λ F p	0,476 49,6 <10 <sup>-6</sup>
4. 0,20	Фаза емоційного біоритму, од.	X±m RCCDF CoeCF	20,1±11,1 0,007 0,0094	-25,4±9,6 0,007 -0,0117	Λ F p	0,396 33,5 <10 <sup>-6</sup>
6. 0,06	Сечовина плазми, мМ/л	X±m RCCDF CoeCF	5,2±0,5 0,348 2,143	4,7±0,3 0,348 1,029	Λ F p	0,353 26,3 <10 <sup>-6</sup>
5. -0,37	VLF HRV, мс <sup>2</sup>	X±m RCCDF CoeCF	59±8 - 0,003 0,0108	201±19 -0,003 0,0207	Λ F p	0,370 29,6 <10 <sup>-6</sup>
3. -0,17	Білірубін некон'югований плазми, мкМ/л	X±m RCCDF CoeCF	16,1±1,6 -0,056 0,0865	20,5±1,3 -0,056 0,2668	Λ F p	0,433 38,9 <10 <sup>-6</sup>
8. -0,07	Секс-індекс (Ч=1; Ж=2)	X±m RCCDF CoeCF	1,03±0,03 -0,950 14,87	1,09±0,04 -0,950 17,91	Λ F p	0,298 24,7 <10 <sup>-6</sup>
10. -0,04	Планетарний Кр-індекс за 3 дні до обстеження	X±m RCCDF CoeCF	1,82±0,18 0,146 0,7090	1,97±0,16 0,146 0,2401	Λ F p	0,289 20,1 <10 <sup>-6</sup>
9. -0,03	Планетарний Кр-індекс за 2 дні до обстеження	X±m RCCDF CoeCF	1,62±0,14 -0,209 0,8168	1,70±0,14 -0,209 1,4852	Λ F p	0,293 22,2 <10 <sup>-6</sup>
7. -0,02	Креатинін плазми, мкМ/л	X±m RCCDF CoeCF	82±5 -0,020 -0,1042	84±6 -0,020 -0,0407	Λ F p	0,311 26,9 <10 <sup>-6</sup>
r*=0,843; Wilks' Λ=0,289; χ <sup>2</sup> <sub>(10)</sub> =106,6; p<<10 <sup>-6</sup>		ConDF	-2,646	-2,646	D <sup>2</sup> <sub>M</sub> =10,5; F <sub>(10,8)</sub> =20,1; p<10 <sup>-6</sup>	
		ConCF	-48,34	-38,10		
		Root	+1,99	-1,20		

**Примітки:** 1. N<sub>λ</sub> - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії; 2. r - структурний коефіцієнт (кореляція між дискримінантною змінною і канонічним радикалом); 3. X±m - середнє значення змінної та її стандартна похибка; 4. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції; 5. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції; 6. ConDF - константа дискримінантної функції; 7. ConCF - константа класифікуючої функції; 8. Root - середня величина канонічної змінної; 9. r\* - коефіцієнт канонічної кореляції між кластерами і дискримінантною функцією; 10. D<sup>2</sup><sub>M</sub> - віддаль Mahalanobis між кластерами.

Натомість розвитку делірія передуює принаймні за 3-2 дні (але не 1-0 днів) нижчий планетарний Кр-індекс порівняно з таким для осіб лише із загрозою делірія.

За сукупністю перелічених розпізнавальних показників обидва кластери суттєво відрізняються один від одного (дискримінуються), що документується квадратом віддалі Mahalanobis між кластерами.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вираженість синдрому відміни після вживання алкоголю закономірно детермінується фазою ендоген-

них і екзогенних (геліомагнітних) ритмів.

2. Алкогольний делірій закономірно частіше виникає у осіб, котрі знаходяться у позитивній фазі емоційного біоритму.

3. Знаходження у негативній фазі емоційного біоритму, як правило, запобігає розвитку алкогольного делірію.

4. Розвитку алкогольного делірію передують принаймні

за 3-2 дні (але не 1-0 днів) нижчий планетарний Кр-індекс порівняно з таким для осіб із загрозованим делірієм.

Подальше вивчення ролі екзогенних та ендогенних ритмів у розвитку стану відміни внаслідок вживання алкоголю дозволить більш точно прогнозувати клінічний початок важких деліріозних розладів та своєчасно надати медичну допомогу при даних патологічних станах.

#### Список літератури

- Альтшулер В.Б. Противосудорожные препараты в фармакотерапии алкогольных психозов /В.Б.Альтшулер /Трудный пациент.- 2005.- №10-11.- С.48-52.
- Vegetativnye rasstroystva: Klinika, diagnostika, lechenie /под. ред. А.М. Вейна.- М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003.- 752с.
- Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы / [Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Рева С.В., М.М.Демидова].- С-Пб.: ИНКАРТ, 2004.- 80с.
- Кириачков Ю.Ю. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение /Ю.Ю.Кириачков, Я.М.Хмельевский, Е.В.Воронцова // Анестезиология и реаниматология.- 2000.- №2.- С.56-63.
- Коркушко О.В. Суточные ритмы изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции при старении /О.В.Коркушко, А.В.Писарук, В.Ю.-Лишневецкая //Журнал Акад. мед. наук України.- 2002.- Т.8, №1.- С.180-190.
- Кузьминов В.Н. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и лечения алкогольного делирия /В.Н.Кузьминов /Международ. мед. журнал.- 2002.- Т.8, №1-2.- С.75-78.
- Москвичев В.Г. Лечение алкогольного делирия в стационаре /В.Г.Москвичев, Р.Ю. Волохова, М.А.Зиновьева //Лечащий врач.- 2005.- №6.- С.65-69.
- National institute of Alcoholism and Alcohol Abuse. A Guide for Clinicians and Researchers.- Assesed October 3.- 2006.- P.295-300.
- National institute of Alcoholism and Alcohol Abuse. A Pocket Guide for Alcohol Screening and Brief Intervention.- Assesed October 3.- 2006.- P.356-371.

**Петров В.А., Гоженко А.И.**

#### РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ РИТМОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОТМЕТЫ В СЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

**Резюме.** В статье приведены результаты исследований по использованию показателей биоритмов человека и показателей космической погоды в прогнозировании развития и тяжести алкогольного делирия. Вегетативная дисфункция определялась методом оценки вариабельности сердечного ритма у пациентов в состоянии отмены вследствие употребления алкоголя в условиях реанимационного отделения. Полученные данные сравнивались с вариантами нормы соответствующих показателей вариабельности сердечного ритма. Полученные результаты свидетельствуют о зависимости степени делириозных нарушений от фазы эндогенных и экзогенных ритмов.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, вегетативная дисфункция, биоритм, космическая погода, делирий.

**Petrov V.A., Gozhenko A.I.**

#### THE ROLE OF ENDOGENOUS AND EXOGENOUS RHYTHMS IN PREDICTION OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

**Summary.** The article represents the results of studies for the use of the indicators of human biorhythms and space weather in prediction of evolution and severity of Delirium Tremens. Autonomic dysfunction was determined by heart rate variability in patients with alcohol withdrawal syndrome in intensive care department. The data obtained were compared with the corresponding rates of heart rate variability. The results are indicate of a depending delirious violations with endogenous and exogenous rhythms.

**Key words:** heart rate variability, dysfunction of the autonomic nervous system, alcohol withdrawal syndrome, biorhythm, space weather, delirium.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Петров Володимир Андрійович - лікар, Чернівецька обласна психіатрична лікарня; +38 095 497-26-83

Гоженко Анатолій Іванович - д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки та техніки України, директор ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту" МОЗ України; +38 048 722-53-64

© Пилипонова В.В.

УДК: 612.6.057:616-073.7:572.7(477.44)

**Пилипонова В.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

#### ОСОБЛИВОСТІ СТАТЕВОГО ДИМОРФІЗМУ КОРЕЛЯЦІЙ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПОСОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ ЕКТО-МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПУ

**Резюме.** У практично здорових юнаків і дівчат Подільського регіону України екто-мезоморфного соматотипу проведено оцінку кореляцій показників КІГ та антропо-соматотипологічних параметрів тіла. Встановлені виражені прояви статевого диморфізму статистично значущих зв'язків як за кількістю і силою, так і за напрямком.

**Ключові слова:** статевий диморфізм, кардіоінтервалографія, здорові юнаки і дівчата, екто-мезоморфний соматотип, антропометрія.

### Вступ

Наукові дослідження в останні десятиліття були спрямовані на пошук, розробку і обґрунтування об'єктивних методів дослідження, що дозволяють оцінювати стан організму, причому з урахуванням достатньої обмеженої кількості показників, і отримати відповідь про роботу адаптаційно-приспосувальних механізмів, завдяки яким оптимізуються взаємини між органами і системами, а також організму з навколишнім середовищем [Баевский, 2004; Николаев, 2005].

Метод кардіоінтервалографії дозволяє отримати об'єктивну інформацію про стан неспецифічних механізмів, спрямованих на підтримку гомеостазу [Жарінов, 2007; Коркушко, 2009; Voss, 2013].

У комплексі конституціональних ознак достатньо високу генетичну обумовленість відіграє соматотип, що характеризує особливості конституції. Логічно припустити, що стан серцево-судинної системи істотно залежить від конституціональних особливостей людини [Горст, Голубев, 2004; Николаев, 2005; Назаренко, 2006].

Відомості про особливості вегетативної регуляції організму у представників різних соматотипів як і інформація про залежність характеристик регулювання серцево-судинної системи від віку, статі та відповідного соматотипу залишаються досить обмеженими. Тому метою нашого дослідження було встановлення проявів статевого диморфізму зв'язків між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у юнаків і дівчат Поділля різних соматотипів.

### Матеріали та методи

На базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова в рамках загально-університетської наукової тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення (юнацький вік, серцево-судинна система)" проведено комплексне обстеження міських 16-20-річних дівчат і 17-21-річних юнаків. Внаслідок проведеного анкетування, скринінг-оцінки стану здоров'я та детального клініко-лабораторного дослідження було відібрано 134 здорових дівчини та 133 юнаки, яким провели дослідження кардіоінтервалографії та антропометричне обстеження.

За допомогою кардіологічного діагностичного комплексу, згідно рекомендацій Європейської та Північно-американської кардіологічної асоціації [Вариабельность сердечного ритма ..., 1999], були визначені показники варіаційної пульсометрії (ВП), статистичні і спектральні показники ВСР. Серед статистичних показників ВСР

визначали: стандартне відхилення довжини нормальних R-R інтервалів (SDNN, мс); квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів (RMSSD, мс); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів (PNN50, %). Серед показників варіаційної пульсометрії визначали: середнє значення R-R інтервалу (NNM, мс); моду ( $M_0$ , мс) - значення R-R інтервалу, що найбільш часто зустрічається (відповідає максимуму гістограми); амплітуду моди ( $A_{M_0}$ , %) - кількість R-R інтервалів, що відповідають моді; мінімальний R-R інтервал ( $M_{in}$ , мс) (аномальні R-R інтервали виключали); максимальний R-R інтервал ( $M_{ax}$ , мс) (аномальні R-R інтервали виключали); варіаційний розмах (VAP, мс) - вираховують як різницю між  $M_{ax}$  і  $M_{in}$ . За допомогою формул визначали наступні показники вегетативного гомеостазу (ВГ) за методом Р.М.Баєвського [2004]: індекс вегетативної рівноваги  $IVP = A_{M_0}/VAP$ ; індекс напруги регуляторних систем ( $IN = A_{M_0}/(2 \times VAP \times M_0)$ ); вегетативний показник ритму ( $VPR = 1/(M_0 \times VAP)$ ). При спектральному аналізі ВСР весь спектр розбивали на загальноприйняті частотні діапазони: низькочастотний (VLF, 0,003-0,04 Гц), середньочастотний (LF, 0,04-0,15 Гц) і високочастотний (HF, 0,15-0,4 Гц). Для кожного діапазону визначали потужність сигналу і відсоток кожної коливальної складової у загальну потужність спектру. Також вираховували показник відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот (LF/HF).

Антропометричне дослідження проведено за методикою В.В.Бунака [1941], що включало визначення тотальних (довжини і маси тіла), парціальних (поздовжніх, обхватних, поперечних, передньо-задніх) розмірів та товщини шкірно-жирових складок. Соматотип визначений за методикою J.Carter і В.Heath [Carter, 2003]. Компонентний склад маси тіла - за методикою J.Matiegka [1921].

Статистична обробка отриманих результатів проведена в статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім.М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХR910A374605FA). Зв'язки між показниками КІГ та антропо-соматотипологічними параметрами визначали за допомогою статистики Пірсона.

### Результати. Обговорення

При аналізі статистично значущих зв'язків статистичних показників КІГ з конституціональними параметрами у юнаків і дівчат екто-мезоморфного соматотипу встановлено: у юнаків показник SDNN мав сильний зво-

ротній зв'язок з ТШЖС під лопаткою ( $r=-0,63$ ), середньої сили зворотній зв'язок з ендоморфним компонентом соматотипу ( $r=-0,58$ ) та середньої сили прями зв'язки з масою тіла, площею поверхні тіла, висотою лобкової точки, обхватом стегна, гомілки у верхній третині, шиї та стегон, сагітальним розміром грудної клітки, м'язовою масою тіла за Матейко ( $r=$  від 0,41 до 0,56). У дівчат показник SDNN мав зв'язки середньої сили прями з обхватом грудної клітки на вдиху і на видиху, з поперечним середньогрудинним розміром ( $r=$  від 0,53 до 0,58).

В юнаків зафіксовано сильні зворотні зв'язки показника *RMSSD* з ТШЖС під лопаткою, ендоморфним компонентом соматотипу ( $r=$  від -0,62 до 0,66) та середньої сили з ТШЖС на грудях, жировою масою тіла за Д. Матейком ( $r=$  від -0,43 до 0,48). У дівчат показник *RMSSD* мав сильні прями зв'язки з обхватом грудної клітки на вдиху, з поперечним середньогрудинним розміром та середньої сили - з обхватом грудної клітки в спокійному стані, ТШЖС на животі ( $r=$  від 0,54 до 0,61);

В юнаків встановлені сильні зворотні зв'язки показника *PNN50* з ТШЖС під лопаткою ( $r= -0,62$ ) та середньої сили з ТШЖС на передпліччі, ТШЖС на грудях, ендоморфним компонентом соматотипу, жировою масою тіла за Матейком ( $r=$  від -0,45 до -0,56). У дівчат отримано статистично значущі сильні прями зв'язки показника *PNN50* з поперечним середньогрудинним розміром та середньої сили прями зв'язки- з обхватом грудної клітки на вдиху і в спокійному стані, ТШЖС на животі, силою стискання лівої кисті ( $r$  від = 0,54 до 0,63)

Аналізуючи показники *варіаційної пульсометрії* у юнаків і дівчат екто-мезоморфного соматотипу встановлено наступні статистично значущі зв'язки: у юнаків показник моди мав прями середньої сили зв'язки з поперечним нижньогрудинним розміром ( $r=0,53$ ) та зворотні середньої сили - з обхватом стопи, ТШЖС на передпліччі і на грудях ( $r=$  від -0,43 до -0,48); показник *амплітуди моди* - прями середньої сили зв'язки з ТШЖС під лопаткою і з ендоморфним компонентом соматотипу ( $r=$  від 0,40 до 0,53) та зворотні з висотою лобкової точки, обхватами стегна, стегон, гомілки у верхній і у нижній третині, шиї, м'язовою масою тіла за Д. Матейком ( $r=$  від -0,42 до 0,57). У дівчат встановлені сильні прями зв'язки показника *моди* з ТШЖС на боці, з силою стискання лівої кисті ( $r=$  від 0,65 до 0,69) та середньої сили прями зв'язки з ТШЖС на животі, ендоморфним компонентом соматотипу, силою стискання правої кисті ( $r=$  від 0,54 до 0,59); показник *амплітуди моди* у дівчат корелював з мезоморфним компонентом соматотипу ( $r=0,54$ ).

В юнаків виявлено середньої сили прями зв'язки показника *середнього значення R-R інтервалу* з поперечним нижньогрудинним розміром та середньої сили зворотні зв'язки з ТШЖС на передпліччі, на грудях і на животі ( $r=$  від -0,40 до 0,43). У дівчат показник *се-*

*реднього значення R-R інтервалу* мав сильні прями зв'язки з ТШЖС на боці, силою стискання правої і лівої кистей ( $r=$  від 0,60 до 0,67) та середньої сили прями зв'язки з шириною плечей, ТШЖС на животі, ендоморфним компонентом соматотипу ( $r=$  від 0,54 до 0,57).

Показник *максимального значення R-R інтервалу* у юнаків корелював з ЩДЕ правого стегна, обхватом передпліччя у верхній третині, поперечним нижньогрудинним розміром, кістковою масою тіла за Д. Матейком ( $r=$  від 0,40 до 0,42) та мав середньої сили зворотні зв'язки з ТШЖС на передній поверхні плеча, на передпліччі, на грудях і на животі ( $r=$  від 0,42 до -0,54). У дівчат для показника *максимального значення R-R інтервалу* зафіксовано сильні прями кореляції з силою стискання правої ( $r=0,73$ ) і лівої ( $r=0,62$ ) кистей та зв'язки середньої сили з ТШЖС на животі ( $r=0,53$ ).

В юнаків показник *мінімального значення R-R інтервалу* мав середньої сили зворотні зв'язки з обхватом стопи, з ТШЖС на передній поверхні плеча й на животі ( $r=$  від 0,41 до -0,42). У дівчат зафіксовані середньої сили прями зв'язки показників *мінімального значення R-R інтервалу* з силою стискання правої кисті (0,53).

Встановлена в юнаків наявність достовірних середньої сили зворотних зв'язків показника *варіаційного розмаху R-R інтервалу* - з ТШЖС на передпліччі ( $r= -0,46$ ) і під лопаткою ( $r= -0,53$ ). У дівчат слід відзначити недостовірні середньої сили зв'язки показника *варіаційного розмаху R-R інтервалу* прями ( $r=$  від 0,30 до 0,49) з обхватом стегна, поперечним нижньогрудинним розміром, шириною плечей, зовнішньою кон'югатою, ТШЖС на передпліччі, силою стискання лівої кисті, а також зворотній ( $r= -0,38$ ) з мезоморфним компонентом соматотипу.

При аналізі взаємозв'язків показників *вегетативного гомеостазу за методом Р.М.Баєвського та спектральних показників КІГ* з конституціональними параметрами встановлено: у юнаків виявлені статистично значущі зв'язки показника *IBP*: середньої сили прями - з ТШЖС під лопаткою ( $r=0,59$ ), ендоморфним компонентом соматотипу ( $r= 0,48$ ); середньої сили зворотні - з висотою лобкової точки, обхватом стегна, гомілки у верхній третині, шиї, талії й стегон, м'язовою масою тіла за Д. Матейком ( $r=$  від - 0,44 до -0,57). У дівчат привертають до себе увагу недостовірні середньої сили зв'язки показника *IBP* - прями ( $r=$  від 0,31 до 0,52) з ЩДЕ правого стегна, обхватом кисті, мезоморфним компонентом соматотипу, а також зворотні ( $r=$  від -0,30 до -0,46) з висотою верхньогрудинної, лобкової і плечової точок, ЩДЕ правого плеча, обхватом стегна, обхватами грудної клітки на вдиху і на видиху, поперечним середньогрудинним розміром, шириною плечей, зовнішньою кон'югатою, ектоморфним компонентом соматотипу, м'язовою масою тіла за Д.Матейко.

В юнаків встановлено достовірні взаємозв'язки показника *ІН регуляторних систем*: середньої сили прями - з ТШЖС на передпліччі і під лопаткою, ендоморф-

ним компонентом соматотипу ( $r =$  від 0,47 до 0,58); середньої сили зворотні - з обхватом стегна, гомілки у верхній третині, шиї й стегон, м'язовою масою тіла за Д. Матейком ( $r =$  від -0,46 до -0,57). У дівчат *ІН регуляторних систем* мав прямі ( $r =$  від 0,35 до 0,49) з ШДЕ правого стегна, екоморфним компонентом соматотипу, силою стискання правої і лівої кисті, а також зворотні ( $r =$  від -0,37 до -0,47) з обхватом стегна, грудної клітки (на вдиху, на видиху і в спокійному стані), поперечними середньогрудинним і нижньогрудинним розмірами, шириною плечей, зовнішньою кон'югатою, мезоморфним компонентом соматотипу.

У юнаків зафіксовані достовірні взаємозв'язки *ВПР*: середньої сили прямі - з ТШЖС на передпліччі, під лопаткою і на грудях ( $r =$  від 0,48 до 0,54) та кореляції середньої сили зворотні з обхватом стегна ( $r = -0,50$ ). У дівчат зафіксовані статистично значущі сильні зворотні зв'язки між *ВПР* і силою стискання лівої кисті ( $r = -0,63$ ), недостовірні середньої сили зворотні ( $r =$  від -0,31 до -0,51) з обхватом передпліччя у верхній третині, стегна, гомілки у верхній третині, грудної клітки (на вдиху, на видиху і в спокійному стані), поперечними середньогрудинним і нижньогрудинним розмірами, шириною плечей, зовнішньою кон'югатою, ТШЖС на боці, екоморфним компонентом соматотипу, жировою масою тіла за Д. Матейком, силою стискання правої кисті.

Серед групи *спектральних показників КІГ у юнаків і дівчат екто-мезоморфного соматотипу* встановлені наступні статистично значущі зв'язки: *показник сумарної потужності запису в усіх діапазонах* у юнаків мав зв'язки середньої сили: прямі - з масою, площею поверхні тіла, висотою лобкової точки, обхватом стегна, гомілки у верхній третині, шиї, талії, стегон і стопи, сагітальним розміром грудної клітки, м'язовою масою тіла за Д. Матейком ( $r =$  від 0,42 до 0,56); зворотні - з ТШЖС під лопаткою і екоморфним компонентом соматотипу ( $r =$  від -0,55 до -0,58). У дівчат встановлені середньої сили прямі зв'язки між силою стискання правої кисті і *показником сумарної потужності запису в усіх діапазонах* ( $r = 0,53$ ).

*Показник потужності в діапазоні дуже низьких частот* у юнаків мав: сильний прямий зв'язок з обхватом талії ( $r = 0,63$ ); середньої сили прямі кореляції ( $r =$  від 0,40 до 0,58) - з масою, довжиною й площею поверхні тіла, висотою верхньогрудинної, лобкової, плечової й пальцевої точки, обхватом плеча в напруженому стані, стегон, кисті, стопи, грудної клітки на вдиху і в спокійному стані, поперечним середньогрудинним розміром, сагітальним розміром грудної клітки, міжвертлюговим розміром таза, жировою масою тіла за Д. Матейком; середньої сили зворотній ( $r = -0,45$ ) - з ТШЖС на животі. У дівчат виявлені середньої сили прямі зв'язки між силою стискання правої кисті і *показником і потужності в діапазоні дуже низьких частот* ( $r = 0,53$ ).

У юнаків встановлені середньої сили прямі зв'язки *показника потужності в діапазоні низьких частот* лише з обхватом стопи ( $r = 0,48$ ) та з сагітальним розміром груд-

ної клітки ( $r = 0,44$ ). Показник *потужності в діапазоні високих частот* у юнаків мав статистично значущі зв'язки: сильний прямий - з обхватом гомілки у верхній третині ( $r = 0,63$ ); сильний зворотній - з ТШЖС під лопаткою ( $r = -0,72$ ) і з екоморфним компонентом соматотипу ( $r = -0,62$ ); середньої сили прямі - з висотою лобкової точки, обхватом стегна, шиї й обхватом стегон, м'язовою масою тіла за Д. Матейком ( $r =$  від 0,48 до 0,58).

Зафіксований достовірний середньої сили зворотній зв'язок *показника відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот* з обхватом шиї ( $r = -0,50$ ) у юнаків та сильний зворотній зв'язок з ТШЖС на животі ( $r = -0,60$ ) у дівчат.

Таким чином, аналіз взаємозв'язків показників КІГ з антропометричними, соматотипологічними показниками й показниками динамометрії правої й лівої кисті у здорових міських юнаків і дівчат Поділля дозволив встановити такі особливості: у юнаків екто-мезоморфного соматотипу при зростанні сили зв'язків з більшими показниками тотальних, поздовжніх, обхватних розмірів і м'язової маси тіла спостерігається зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджується численними прямими зв'язками з SDNN, варіаційним розмахом, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот, а також численними зворотніми зв'язками з амплітудою моди, ІВР і ІН регуляторних систем); однак при паралельному зростанні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС, екоморфного компонента соматотипу й жирової маси тіла спостерігається зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджується прямими зв'язками з амплітудою моди й усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Р.М.Баєвського, а також численними зворотніми зв'язками з SDNN, модою, варіаційним розмахом, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот).

У дівчат екто-мезоморфного соматотипу при зростанні сили зв'язків з більшими показниками обхватів грудної клітки, поперечних розмірів тулуба та динамометрії правої й лівої кисті спостерігається зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджується численними прямими зв'язками з усіма статистичними показниками КІГ, модою, показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і в діапазоні високих частот, а також, за винятком показників динамометрії кистей, численними зворотніми зв'язками з амплітудою моди й усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Р.М.Баєвського);

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. При аналізі кореляцій між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами тіла практично здорових юнаків і дівчат Подільського регіону України екто-мезоморфного соматотипу соматотипу встановили виражені прояви стате-

вого диморфізму статистично значущих зв'язків як за кількістю і силою, так і , в деяких випадках, за напрямком.

2. У юнаків екто-мезоморфного соматотипу зростання сили зв'язків із більшими показниками ТШЖС і жирової маси тіла характеризувало більшу активність симпатичного відділу АНС. При паралельному зростанні сили зв'язків з більшими показниками тотальних, позовжніх, обхватних розмірів і м'язової маси тіла характеризувало збільшення активності парасимпатичного відділу АНС.

3. При зростанні сили зв'язків у *дівчатекто мезоморфів* із більшими показниками обхватних розмірів тіла, поперечних розмірів тулуба й показників динамометрії

кистей характеризувало більшу активність парасимпатичного відділу АНС.

Отримані внаслідок проведеного дослідження результати дають можливість визначити, що виявлені у юнаків і дівчат Поділля регіональні особливості показників кардіоінтервалографії та їх взаємозв'язки з антропо-соматотипологічними параметрами у представників різних соматотипів дозволять більш коректно оцінити стан серцево-судинної й автономної нервової системи у здорових юнаків і дівчат та вказують на необхідність проведення подальших досліджень, необхідних для коректної фізіологічної і клінічної інтерпретації показників КІГ та визначення предикторів патологічних відхилень даної системи.

### Список літератури

- Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика /Р.М.Баевский //Клин. информатика и телемедицина.- 2004.- №1.- С.54-64.
- Бунак В.В. Антропометрия /В.В.Бунак. М.: Учмедгиз Нарком проса РСФСР, 1941.- 368с.
- 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.
- Горст Н.А. Формула морфотипа - новый инструмент оценки конституциональных свойств человека /Н.А. Горст, А.М.Голубев //Южно-Российский мед. журнал.- 2004.- №5-6.- С.7-9.
- Жарінов О.Й. Дослідження варіабельності ритму серця: чи з'являться нові узгоджені рекомендації? /О.Й.Жарінов, У.П.Черняга-Ройко //Укр. кардіол. журнал.- 2007.- №6.- С.98-102.
- Коркушко О.В. Значение анализа вариабельности ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты /О.В. Коркушко, А.В.Писарук, В.Б.Шатило //Кровообіг та гемостаз.- 2009.- №1/2.- С.127-139.
- Назаренко С.Ю. Оценка вариабельности сердечного ритма у подростков Архангельской области: дисс. канд. мед. наук /С.Ю.Назаренко.- Архангельск.- 2006.- 143с.
- Николаев В.Г. Конституциология и со-временная биомедицинская антропология /В.Г.Николаев //Акт. пробл. морфологии /под ред. проф. Н.С.Горбунова. Красноярск: Изд-во КрасГМА. 2005.- С.12-18.
- Carter J. The Heath-Carter antropometric somatotype. Instruction manual /Carter J. ; [revised by J.E.L.Carter].- Department of Exercise and Nutritional Sciences San Diego State University. CA. U.S.A., March 2003.- 26p.
- Influence of age and gender on complexity measures for short term heart rate variability analysis in healthy subjects /A.Voss, R.Schroeder, C.Fischer [et al.] //Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.- 2013.- P.5574-5577.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency /J.Matiegka //Amer. J. Phys. Antropol.- 1921.- Vol.101, №3.- P.25-38.

**Пилипонова В.В.**

#### ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ И АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ПОДОЛЬЯ ЭКТО-МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПА

**Резюме.** У практически здоровых юношей и девушек Подольского региона Украины экто-мезоморфного соматотипа проведена оценка корреляций показателей КИГ и антропо-соматотипологических параметров тела. Установлены выраженные проявления полового диморфизма статистически значимых связей как по количеству и силе, так и по направлению.

**Ключевые слова:** экто-мезоморфный соматотип, кардиоинтервалография, половой диморфизм, здоровые юноши и девушки, антропометрия.

**Piliponova V.V.**

#### MANIFESTATION OF SEXUAL DIMORPHISM CORRELATION BETWEEN CARDIOINTERVALOGRAPHY AND ANTHROPO-SOMATOTIPOLOGICAL PARAMETERS IN YOUNG PEOPLE PODILLYA ECTO-MESOMORPHIC SOMATOTYPE

**Summary.** In practically healthy boys and girls of Podolsk region of Ukraine of ecto-mesomorphic somatotype there were evaluated correlations indicators cardiointervalography and anthropo-somatotypological parameters of the body. There were found out expressed manifestations of sexual dimorphism of statistically significant relationships both by number and strength, and direction.

**Key words:** sexual dimorphism, cardiointervalography, healthy young men and women, ecto-mesomorphic somatotype, anthropometry.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Пилипонова Вікторія Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; piliponova1977@mail.ru



© Смолко Д.Г.

УДК: 616.89-008.19-053.9

Смолко Д.Г.

Кафедра нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 109, м.Вінниця, 21005, Україна,)

## КОРЕКЦІЯ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ

**Резюме.** Обстежені 142 пацієнта від 53 до 72 років з I-II стадіями хронічної ішемії головного мозку; 64 хворих основної групи отримували антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (венлафаксин), 78 хворих контрольної групи - тільки базисну терапію. Початково і через 3 місяці лікування у хворих оцінювали скарги, неврологічний статус, рівень тривожно-депресивних розладів, якість життя за опитувальником SF-36. Після лікування у пацієнтів основної групи в порівнянні з контрольною достовірно знизився рівень депресії, ситуаційної та особистісної тривожності, покращилася якість життя.

**Ключові слова:** хронічна ішемія головного мозку, депресивні розлади, лікування, венлафаксин, якість життя.

### Вступ

Неврологічні, когнітивні й емоційні розлади є результатом структурних змін головного мозку при хронічній ішемії головного мозку (ХІМ) та складають ядро клінічної картини захворювання [Huang et al., 2011]. Ризик захворюваності на депресію в похилому віці значно підвищується внаслідок наявності соматичних захворювань, певного фізіологічного дефіциту інтелектуальних функцій.

Y.Winter зі співавторами [2011] виявили наявність достовірного прямого зв'язку важкості депресивних розладів із старечим віком, чоловічою статтю й зворотного зв'язку - з вираженістю когнітивних порушень. Порушення емоційної сфери у вигляді тривоги та депресії різного ступеня вираженості визнані однією з провідних детермінант негативної динаміки якості життя цих хворих [Сальникова, 2003; Сосницкая, Байдина, 2012; Winter et al., 2010]. У зв'язку з цим покращення якості життя пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку є дуже важливим компонентом лікування і може розглядатися як проміжна кінцева точка оцінки ефективності лікування хворих даної категорії.

**Мета роботи** - дослідити ефективність застосування препарату венлафаксин для лікування тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з ХІМ.

### Матеріали та методи

Виходячи з мети дослідження нами було проведено нерандомізоване відкрите контрольоване клінічне випробування. У ньому взяли участь 142 (59 чоловіків, 83 жінок) хворих з I-II стадією ХІМ, котрих спостерігали і лікували у КЗ "Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні ім. акад. О.І.Ющенко". Вік пацієнтів коливався від 53 до 72 років (середній вік склав  $61,49 \pm 6,13$  роки;  $M \pm StD$ ). Медіана віку склала 61,5 роки. Критеріями включення до дослідження були: 1) наявність клінічних ознак ХІМ [Гусев і др., 2009]; 2) наявність лакунарних та/або територіальних інфарктів або дифузних змін білої речовини (лейкоареозу) на МРТ; 3) наявність критеріїв депресивного розладу за МКБ-10; 4) оцінка за Шкалою короткого дослідження психічного статусу (Mini Mental

State Examination - MMSE) від 30 до 24 балів; 5) інформована згода хворого на участь в дослідженні.

У відповідності з метою та основними завданнями роботи нами були виділені 2 клінічні групи. Першу групу (контроль) склали 78 хворих з ХІМ, котрим проводилось тільки базисне лікування. До другої (основної) групи увійшли 64 хворих, які, крім базисного (стандартного) лікування, отримували антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (венлафаксин) початковою добовою дозою 75 мг з наступним індивідуальним підбором дозування. Хворим з ХІМ, котрі відповідали критеріям включення у дослідження, було запропоновано пройти інтерв'ювання (анамнез життя, анамнез теперішнього захворювання, сімейний анамнез), стандартне клініко-неврологічне та психометричне обстеження.

Для виявлення тривожно-емоційних розладів та їх динаміки в процесі лікування ми використали батарею стандартизованих тестів, оскільки існує ряд відмінностей між ними за цими показниками, що можуть вплинути на результати дослідження. Всі використані тести мали найбільш високі характеристики валідизації та надійності, що підтверджують численні дослідженнями.

Емоційні порушення (кількісна вираженість тривоги і депресії) оцінювали до курсового лікування і після його закінчення із застосуванням: шкали оцінки вираженості депресії Центра епідеміологічних досліджень США (Center for Epidemiological Studies Depression Scale - CESD); шкали оцінки вираженості депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS); шкали депресії Монтгомері-Асберг (Montgomery-Asberg Depression Scale - MADRS), госпітальної шкали оцінки тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS); шкали вираженості тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale - HARS); шкали тривожності Спілбергер-Ханіна (The Spielberger-Hanin Test).

Усім пацієнтам проведено визначення показників якості життя за допомогою Короткої Версії Опитувальника Здоров'я-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey - SF-36). Цей опитувальник містить 36 питань,

котрі згруповані у 8 основних аспектів здоров'я: фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування (РФФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗСЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ), емоційний стан та психічне здоров'я (ПЗ).

Обстеження, ідентичне первинному, проводили через 3 місяці. Всі пацієнти завершили дослідження згідно запланованого протоколу.

Результати дослідження аналізувались за допомогою статистичних методів, з використанням пакету програм SPSS 13 (©SPSS Inc.). Статистично значущими вважались відмінності при  $p < 0,05$  (95%-й рівень значущості).

### Результати. Обговорення

Емоційні порушення є стійкими супутніми розладами, властивими ХІМ. Важкість депресії у більшості досліджуваних хворих (72,5%) відповідала легкому та помірному ступеням за критеріями МКХ-10. Коморбідність депресивної симптоматики та тривожних розладів виявлена в 68 (47,9%) випадках.

Згідно результатів попередніх наших досліджень, зростання вираженості тривожно-депресивних порушень (шкала HADS) асоціюється з негативною динамікою якості життя у хворих з ХІМ, зниженням не лише психічних її складових, а й фізичних показників (рис. 1-А, Б), що співвідноситься з даними інших дослідників [Сальникова, 2003; Сосницькая, Байдина, 2012; Winter et al., 2010].

Як видно з рисунку 1, збільшенням рівня тривожно-депресивних розладів до клінічно значущого рівня супроводжується тенденцією до істотного погіршення оцінки якості життя практично за всіма компонентами, котрі складають концепцію "якості життя" протоколу SF-36.

Учасники нашого дослідження були розділені на 2 групи, котрі були зіставними за віком, статтю, стадіями ХІМ. Не виявлено достовірної різниці між групами щодо частоти артеріальної гіпертензії, перенесеного інфаркту міокарда, інсульту, минулого порушення мозкового кровообігу в анамнезі, цукрового діабету 2 типу, застосування статинів або інших ліпідознижуючих препаратів ( $p > 0,05$ ), вираженістю когнітивного розладу за MMSE (табл. 1), а також оцінками психічного статусу показниками якості життя (табл. 2, 3).

При порівнянні даних психометричного дослідження до курсового лікування і після його закінчення в основній групі, котра отримувала венлафаксин за допомогою тесту Вілкохон для 2 залежних вибірок доведено значущі відмінності щодо ступеня вираженості депресивної та тривожної симптоматики за CESD ( $|z|=2,7$ ;  $p=0,007$ ); шкалою депресії Гамільтона ( $|z|=2,29$ ;  $p=0,022$ ); за шкалою депресії Монтгомері-Асберг ( $|z|=2,7$ ;  $p < 0,001$ ); за HADS ( $|z|=2,02$ ;  $p=0,043$ ); шка-



Рис. 1. Вихідні показники якості життя (опитувальник SF-36) хворих з хронічною ішемією мозку в залежності від наявності та ступеня вираженості тривожності (А) та депресії (Б) (шкалою HADS).

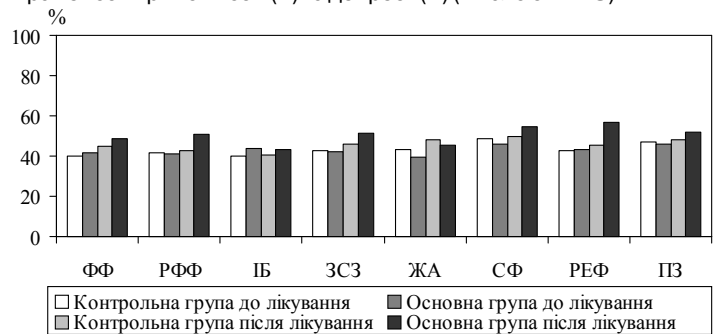


Рис. 2. Порівняння динаміки показників якості життя (опитувальник SF-36) хворих з хронічною ішемією мозку до і після лікування в основній ( $n=64$ ) та контрольній ( $n=78$ ) групі.

лою тривоги Гамільтона ( $|z|=2,21$ ;  $p=0,027$ ) (табл. 2). Достовірно знизився рівень ситуаційної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у хворих основної групи після проведеного лікування із застосуванням базисної терапії та венлафаксина ( $|z|=2,35$ ;  $p=0,004$  та  $|z|=1,97$ ;  $p=0,037$  відповідно). При застосуванні тільки базисної терапії у хворих контрольної групи достовірної зміни зазначених показників після лікування не відмічалось (табл. 3).

У процесі порівняння отримано значущі відмінності кінцевих і початкових показників за цими шкалами у пацієнтів з контрольної групи, котрим проводили тільки базисне (стандартне) лікування, та основної групи, яка, крім базисної терапії отримувала венлафаксин (див. табл. 2).

На тлі лікування венлафаксином в основній групі хворих зниження показників як ситуаційної, так і особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна також було достовірно значущим, порівняно з контрольною групою ( $p=0,008$  та  $p=0,046$  відповідно) (табл. 3).

Аналіз результатів, отриманих через 3 місяці в основній групі хворих, показав виразне підвищення суб'єктивного відчуття якості життя в порівнянні з попереднім станом та усіх показників якості життя, за винят-

**Таблиця 1.** Порівняльна характеристики досліджуваних груп.

Характеристика хворих	Контрольна група (n=78)	Основна група (n=64)
Вік, років	62,8±10,4	61,5±9,3
Стать, ч/ж	33/45	26/38
Стадії ХІМ, ІІ/ІІІ	37/41	29/35
Інсульт, минуле порушення мозкового кровообігу в анамнезі, %	48 (61,5%)	35 (54,7%)
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	11 (14,1%)	17 (26,6%)
Цукровий діабет 2-го типу, %	8 (10,3%)	11 (17,2%)
Супутні захворювання, %	61 (78,2%)	47 (73,4%)
Артеріальна гіпертензія чи застосування гіпотензивних препаратів, %	49 (62,8%)	39 (60,9%)
Підвищення тригліцеридів у плазмі крові ≥1,7 ммоль/л, %	31 (39,7%)	20 (31,2%)
Зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності: чоловіки <1 ммоль/л, жінки <1,3 ммоль/л, %	37 (47,4%)	24 (37,5%)
Підвищення рівня глюкози у плазмі крові натще ≥5,6 ммоль/л або застосування гіпоглікемічних препаратів, %	32 (41,0%)	28 (43,7%)
Застосування статинів або інших ліпідознижуючих препаратів, %	24 (30,8%)	19 (29,7%)
MMSE, % легкі когнітивні порушення помірні когнітивні порушення початкова деменція	45 (57,7%) 29 (37,2%) 4 (5,1%)	37 (57,8%) 26 (40,6%) 1 (1,6%)

**Примітка.** У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (δ).

ком ФФ та ІБ, які достовірно не змінилися. Найбільш значуще покращення показників якості життя зафіксовано у ЗСЗ ( $|z|=2,7$ ;  $p=0,007$ ), СФ ( $|z|=2,8$ ;  $p=0,01$ ) та РЕФ ( $|z|=2,7$ ;  $p<0,001$ ) (збільшення відповідно на 18,1; 18,7 та 23,6%), котрі характеризують переважно психічний компонент здоров'я. В контрольній групі достовірно значуще покращення спостерігалось тільки за субшка-

лами ФФ ( $|z|=2,02$ ;  $p=0,041$ ), ( $|z|=3,5$ ;  $p=0,017$ ) та ЗСЗ ( $|z|=2,21$ ;  $p=0,023$ ).

За більшістю компонентів, котрі складають концепцію "якості життя" протоколу SF-36, після проведеного лікування показники в основній групі хворих були вищими за відповідні показники контрольної групи, які не отримували венлафаксин. Так, при оцінці фізичного компонента здоров'я по завершенню курсу лікування виявлені достовірні відмінності за такими показниками: ФФ (основна група - 48,9±10,4; контрольна група - 44,8±13,2;  $p=0,045$ ) і РЕФ (основна група - 50,6±12,5; контрольна група - 42,5±13,0;  $p<0,001$ ). ЗСЗ, тобто оцінка хворим свого стану здоров'я на теперішній момент і перспектив лікування, також була достовірно вищою в основній групі хворих: 51,4±12,8 проти 46,2±12,4 в групі контролю,  $p=0,016$ .

Застосування венлафаксину у складі комплексної терапії призвело до більш виразного збільшення компонентів психічного компонента здоров'я а саме: СФ (основна група - 54,8±9,4; контрольна група - 49,7±14,4;  $p=0,018$ ) і РЕФ (основна група - 56,9±10,4; контрольна група - 45,4±13,0;  $p<0,001$ ). В основній групі з'ясовано більш значущу зміну психічного компоненту здоров'я (ПКЗ), ніж фізичного (ФКЗ): показники ПКЗ склали 33,9±9,6% на початку терапії та 38,4±9,2% після лікування ( $p=0,011$ ); показники ФКЗ - відповідно 34,8±7,2% та 37,9±9,1% ( $p=0,034$ ). Позитивна динаміка ФКЗ і ПКЗ в основній групі була більш вираженою (37,9±9,1% і 38,4±9,2%), ніж в контрольній (35,1±7,6% і 35,3±8,9%).

Таким чином, для хворих з ХІМ, особливо пацієнтів старших вікових категорій, емоційні порушення є стійкими супутніми розладами, властивими [Копчак, 2012; Barnes et al., 2006; Huang et al., 2011; Winter et al., 2011], котрі відіграють певну патогенетичну роль у клінічному оформленні цереброваскулярної патології та негативно впливають на перебіг останньої. Якість життя таких хворих є зниженою, при цьому, згідно наших даних, такі показники, як фізичне функціонування, рольове (фізичне) функціонування, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, психічне здоров'я, рольове (емоційне) функціонування є значно гіршими при триповно-депресивній симптоматиці, що підтверджують і

**Таблиця 2.** Динаміка показників депресії та тривоги досліджуваних груп (батарея тестів).

Тривожно-депресивні розлади	Контрольна група (n=78)			Основна група (n=64)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
	M±δ	M±δ		M±δ	M±δ	
CESD, бали	23,9±6,1	22,7±3,7	0,07	24,1±6,4	21,5±5,3*	0,007
HDRS, бали	13,1±7,9	11,6±4,0	0,07	12,6±9,39	9,4±7,1*	0,022
MADRS, бали	18,5±4,8	18,3±2,9	0,38	17,3±4,4	16,2±2,6**	<0,001
HADS, бали	10,1±6,3	8,7±4,2	0,05	9,3±7,9	7,2±5,4 *	0,043
HARS, бали	12,7±5,9	11,3±4,9	0,06	12,3±9,8	9,3±6,7 *	0,027

**Примітки:** 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартне квадратичне відхилення (δ); 2. Рівень значущості відмінностей показників після проведеного лікування порівняно з контрольною групою: \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ .

Таблиця 3. Динаміка рівня тривожності досліджуваних груп за шкалою Спілбергера-Ханіна.

Тривожність, бали	Контрольна група (n=78)			Основна група (n=64)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
	M±δ	M±δ		M±δ	M±δ	
Ситуаційна	48,6±11,8	46,4±9,1	0,59	47,7±11,5	41,9±10,9 **	0,004
Особистісна	46,1±12,4	45,8±8,1	0,86	46,6±10,7	42,2±13,1 *	0,037

**Примітки:** У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартне квадратичне відхилення (δ); 1. Рівень значущості відмінностей показників після проведеного лікування порівняно з контрольною групою: \* - p<0,05; \*\* - p<0,001.

результати інших дослідників [Сальникова, 2003; Winter et al., 2010; Сосницкая, Байдина, 2012].

Використана нами батарея міжнародних психологічних шкал показала, що в результаті застосування венлафаксина ступінь тривожно-депресивних розладів у хворих з I-II стадіями ХІМ достовірно знижувалась. Практично за всіма позиціями клінічних проявів тривоги та депресії відмічена достовірна динаміка покращення стану пацієнтів, порівняно з хворими, які приймали тільки базисну терапію. Найбільш значущі результати, як і в дослідженні ефективності препарату "Тенотен" [Доронин, Грибачева, 2009], отримані нами при використанні шкали Монтгомери - Асберг, котра призначена для моніторингу динаміки помірних проявів депресії при спостереженні за хворими (для основної групи p<0,001; для контрольної групи p=0,38).

Ефективний вплив на тривожно-депресивну симптоматику сприяв покращенню якості життя хворих з I-II ХІМ, особливо значно зниженого на початку дослідження психічного показника здоров'я. Отримані дані дозволяють рекомендувати лікування препаратом венлафаксин тривожно-депресивних станів у хворих з I-II стадіями ХІМ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявність тривожно-депресивних розладів у хворих з ХІМ сприяє виникненню та поглибленню негатив-

ної динаміки якості життя цих хворих.

2. Корекцію тривожно-депресивних розладів у хворих з I-II стадіями ХІМ ефективно забезпечує препарат венлафаксин початковою добовою дозою 75 мг з наступним індивідуальним підбором дозування.

3. Ефективний вплив на тривожно-депресивну симптоматику сприяв покращенню якості життя хворих з I-II ХІМ: достовірно збільшилися усі показники, що вивчали, за винятком фізичного функціонування та інтенсивності болю, котрі достовірно не змінилися. Найбільш значущі покращення показників якості життя зафіксовано в оцінці загального стану здоров'я (p=0,007), соціальному функціонуванні (p=0,01) та рольовому емоційному функціонуванні (p<0,001) (збільшення, відповідно, на 18,1; 18,7 та 23,6%), котрі характеризують переважно психічний компонент здоров'я. Більш значущими були зміни психічного компоненту здоров'я ніж фізичного.

4. Лікування тривожно-депресивних розладів у пацієнтів із ХІМ має бути включене до низки обов'язкових заходів для корекції якості життя.

Отримані висновки та рекомендації мають стати підґрунтям для подальших досліджень можливості впливу на якість життя хворих з ХІМ. Це, в свою чергу, дозволить визначити напрямки удосконалення клінічного ведення хворих даної категорії та розробити медичну, соціальну й психотерапевтичну програму реабілітації відповідно до потреб конкретного пацієнта.

### Список літератури

- Доронин Б.М. Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II степени при лечении препаратом "Тенотен" /Б.М.Доронин, И.А.Грибачева //Лечащий врач.- 2008.- №6.- С.23-25.
- Копчак О.О. Особливості депресивних розладів та когнітивних порушень у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією /О.О.Копчак //Укр. мед. часопис.- 2012.- №6.- С.129-132.
- Неврология: национальное руководство /под ред. Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, В.И.Скворцовой, А.Б.Гехт.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 1040с.
- Сальникова Г.С. Факторы, определяющие качество жизни у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 /Сальникова Галина Сергеевна; Рос. гос. мед. ун-т.- Москва, 2003.- 24с.
- Сосницкая Д.М. Особенности депрессивного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста / Д.М. Сосницкая, Т.В. Байдина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2012.- Т. 2, № 92.- С. 643-645.
- Association of depressed mood and mortality in older adults with and without cognitive impairment in a prospective naturalistic study /H.Lavretsky, L.Zheng, M.W.Weiner [et al.] //Am. J. Psychiatry.- 2010.- Vol.167, №5.- P. 589-597.
- Cognitive function and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature /C.Q.Huang, Z.R.Wang, Y.H.Li [et al.] //Int. Psychogeriatr.- 2011.- Vol.23, №4.- P.516-525.
- Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life / Y.Winter, A.Korchounov, T.V.Zhukova[et al.] //J. Neurosci. Rural Pract.- 2011.- Vol.2, №1.- P.27-32.
- Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study /D.E.Barnes, G.S.Alexopoulos, O.L.Lopez [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry.- 2006.- Vol.63, №3.- P.273-279.
- Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany /Y.Winter, M.Balzer-Geldsetzer, A.Spotte [et al.] //Eur. J. Neurol.- 2010.- Vol.17, №9.- P.1156-1163.

**Смолко Д.Г.**

### КОРРЕКЦІЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНИХ РАССТРОЙСТВ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

**Резюме.** *Обследованы 142 пациента от 53 до 72 лет с I-II стадиями хронической ишемии головного мозга. 64 больных основной группы получали антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин); 78 больных контрольной группы - только базисную терапию. Исходно и через 3 месяца лечения у больных оценивали жалобы, неврологический статус, уровень тревожно-депрессивных расстройств, качество жизни по опроснику SF-36. После лечения у пациентов основной группы по сравнению с контрольной достоверно снизился уровень депрессии, ситуационной и личностной тревожности, улучшилось качество жизни.*

**Ключевые слова:** *хроническая ишемия головного мозга, депрессивные расстройства, лечение, венлафаксин, качество жизни.*

**Smolko D.G.**

### CORRECTION OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS AND THEIR INFLUENCE ONTO THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

**Summary.** *142 patients, aged from 53 to 72 years, with the 1st and 2nd stages of chronic cerebral ischemia have been investigated. 64 of the main group received an antidepressant from the group of selective serotonin reuptake inhibitors and norepinephrine (venlafaxine) and 78 patients of the control group received only basic treatment. The following characteristics were assessed at baseline and after 3 months of treatment: complaints, neurological status, anxiety and depression level, quality of life (SF-36). To the end of treatment, there were the significant decrease of depression, state and trait anxiety, improvement of quality of life.*

**Key words:** *chronic cerebral ischemia, depressive disorders, treatment, venlafaxine, quality of life.*

*Стаття надійшла до редакції 21.05.2014 р.*

*Смолко Дмитро Геннадійович - к. мед. н, доцент кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 066 410-18-01; psychvin@gmail.com*

© Цибульська В.П.

УДК: 617.559 - 009.76:616 - 08

**Цибульська В.П.**

Кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

### ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СЕНСОРНО-АФЕКТИВНІ СКЛАДОВІ ЗАГОСТРЕННЯ ПОПЕРЕКОВОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ В СТАЦІОНАРІ

**Резюме.** *Представлена оцінка сенсорних та афективних складових больових відчуттів та якості життя пацієнтів під впливом комплексного лікування загострення поперекового больового синдрому з використанням препарату катадолон.*

**Ключові слова:** *біль в спині, катадолон, ефективність, якість життя.*

#### Вступ

В Україні, як і в усьому світі, біль у спині залишається провідною причиною звернення за медичною допомогою [Товажнянская, Михайлов, 2010]. Цей синдром через значну поширеність, суттєве погіршення працездатності та якості життя пацієнта представляє, як і раніше, велике медичне та соціальне значення [Centers for Disease Control and Prevention, 2009].

У різних країнах частота хронічного болю у спині становить від 35 до 80% [Aartun et al., 2014]. У віці від 30 до 45 років болю в спині є однією з найбільш частих причин втрати працездатності. Так, у 10-20% хворих розвиваються хронічний біль та інвалідизація. Ця група пацієнтів має несприятливий прогноз для одужання. При цьому до 80% витрат охорони здоров'я припадає на лікування болів у спині [Ной et al., 2014]. Більш ніж 40% людей, що страждають хронічним болем у спині, вказують на те, що біль серйозно знижує їх якість життя [Adorno, Brasil-Neto, 2013]. При хронічному болю в спині

ступінь вираженості больових відчуттів, інвалідизація і больова поведінка часто не відповідають об'єктивним порушенням, котрі можуть бути представлені лише мінімально. Хронічний біль та інвалідизація в значній мірі пов'язані з емоційним дистресом, депресією, невдалим лікуванням і "адаптацією до ролі хворого" [Воробьева, Акарачкова, 2004].

Патогенетичними засобами лікування гострого і хронічного болю, пов'язаного з тканинним пошкодженням і запаленням, є нестероїдні протизапальні препарати. На сьогодні на фармацевтичному ринку представлені не-селективні інгібітори циклооксигенази - ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (диклофенак, ібупрофен, лорноксикам, ін.), селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби: целекоксиб, еторикоксиб, вальдекоксиб, ін.; мелоксикам, німесулід, набуметон, етодолак) та селективний інгібітор ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах) [Товажнянская, 2013].

Особливе значення в патогенезі болю поперекової

локалізації надається патологічному м'язовому напруженню. Для купірування м'язового спазму використовують місцеві відволікаючі засоби, фізіотерапевтичні методи впливу, голкорексфотерапія, масаж і лікувальні блокади.

Таким чином, патогенетичні механізми формування хронічного больового синдрому, як вважають, є неоднорідними, а швидше за все - чисельними, що можуть мати місце в комбінації і тому ефективність лікування в ряді випадків є доволі помірною [Барінов, 2012].

Е цьому аспекті уваги заслуговує знеболюючий препарат з групи селективних активаторів нейрональних калієвих каналів - катадолон. Катадолон містить флупіртин - неопіоїдний анальгетик центральної дії. Препарат катадолон не викликає розвитку залежності і звикання. Флупіртин крім анальгетичної дії виявляє міорелаксуючий і нейропротективний ефект.

Анальгетична дія препарату базується як на модуляції механізмів болю, котрі пов'язані з впливом на ГАМК-ергічні системи, так і на непрямому антагонізмі флупіртина до NMDA-рецепторів. Міорелаксуючий ефект катадолона реалізується за рахунок блокування передачі збудження на проміжні та мотонейрони, що призводить до зняття м'язового напруження. Нейропротекція обумовлена захистом нервових структур від негативного впливу високих концентрацій іонів внутрішньоклітинного кальцію.

Мета роботи - вивчення клінічної ефективності комплексного лікування загострення поперекового больового синдрому з використанням препарату катадолон.

### Матеріали та методи

До дослідження були включені 46 (17 чоловіків, 29 жінок) пацієнтів із загостренням поперекового больового синдрому, середній вік яких становив  $47,5 \pm 12,27$  років (21-74 років). Дослідження проводили на базі відділення №3 КЗ "Обласна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І.Ющенка". Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської Декларації 1983 року. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Методи дослідження включали клініко-неврологічне обстеження з визначенням інтенсивності больового синдрому (сенсорної складової больових відчуттів) за допомогою візуальної аналогової шкали - ВАШ, психоемоційного стану (афективної складової болю) - за шкалою депресії Бека, функціонального стану хребта - за тестами Шобера, Томайера, суб'єктивної оцінки результатів лікування, а також якості життя - за допомогою опитувальника SF-36. Коротка Версія Опитувальника Здоров'я - 36 (SF-36) має вісім шкал, що відображають фізичне (PF), рольове (RP), соціальне (SF), емоційне функціонування (RE), загальне (GH) і психологічне (MH) здоров'я, життєздатність (VT) та больовий синдром (BP). Поряд із цим враховували два інтегральних

показника ("фізичний" (PCS) і "психічний" (MCS) компоненти здоров'я).

Пацієнти отримували стандартну комплексну терапію (судинні препарати, вітаміни, фізіопроцедури, масаж, ін.). На фоні базової терапії призначали препарат катадолон дозою 100 мг (1 капс.) 3-4 рази на добу перорально впродовж 5-7 днів. Досліджувані клінічні дані та показники якості життя хворих фіксували двічі: до початку і після завершення лікування.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS20 (©SPSSInc.). Усі отримані кількісні дані оброблені методами варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені: середнє значення (M), середнє квадратичне відхилення (Std); для якісних даних - частоти. Для порівняння 2-х незалежних вибірок застосовували U-критерій Манна-Уїтні, для порівняння зв'язаних вибірок - критерій Вілкоксона.

### Результати. Обговорення

Клініко-неврологічне обстеження пацієнтів показало, що рефлекторний м'язово-тонічний синдром у вигляді напруження та болючості при пальпації паравертебральних м'язів, а в деяких випадках і грушоподібного м'яза, спостерігався в 100% випадків. У 9 (19,6%) хворих поряд з м'язово-тонічним синдромом виявлено клінічні ознаки радикулопатії корінців L5 і S1 у вигляді випадання колінного або ахіллового сухожилкових рефлексів, зниження больової й тактильної чутливості в зоні іннервації відповідного корінця, парестезії, слабкості в м'язах стопи (3 випадки).

В середньому за ВАШ інтенсивність больового синдрому характеризувалася як помірна -  $51,06 \pm 12,33$  (від 25 до 72) мм; м'язово-тонічний синдром був виражений досить сильно - 7,3 (від 4 до 10) бали. Результати тестів Шобера та Томайера ( $13,42 \pm 0,88$  і  $3,57 \pm 5,11$  см відповідно) вказували на зниження рухливості поперекового відділу хребта.

Симптоми депресивного кола спостерігалися у 26 (56,5%) пацієнтів, що дозволило клінічно діагностувати депресію у цієї категорії хворих. За рівнем депресії пацієнти розподілилися наступним чином: відсутність клінічно значущої депресії - 10 (21,7%) (менше 9 балів

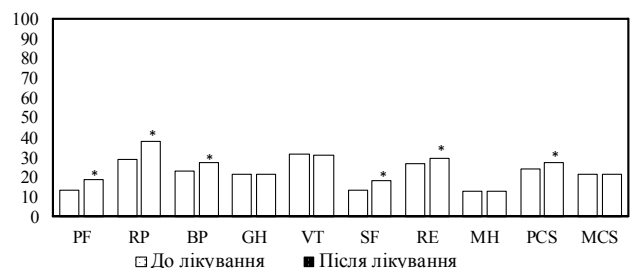


Рис. 1. Динаміка показників якості життя у хворих із загостренням поперекового больового синдрому (n=46) на фоні терапії (опитувальник SF-36): \* - рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з вихідними даними  $p < 0,05$ .

**Таблиця 1.** Динаміка клінічних показників у хворих із загостренням поперекового больового синдрому (n=46) в процесі стаціонарного лікування.

	Динаміка показників, M±StD			
	Біль за ВАШ, мм	Тест Шобера, см	Тест Томайера, см	Депресія за шкалою Бека, бали
До лікування	51,06±12,33	13,42±0,88	3,57±5,11	15,63±6,55
Після лікування	27,87±7,02*	9,62±0,74*	10,15±7,26*	12,43±5,97*

**Примітки:** 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (StD); 2. \* - рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з вихідними даними  $p < 0,01$ .

**Таблиця 2.** Вплив вираженості депресії на ефективність лікування загострення поперекового больового синдрому та динаміку якості життя.

	Клінічно не виражена депресія (< 15 балів за шкалою Бека) (n=30)		Клінічно виражена депресія (≥ 15 балів за шкалою Бека) (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біль за ВАШ, мм	52,6±12,69	25,93±7,59*	48,19±11,47	31,5±8,26*#
"Фізичний" компонент здоров'я за SF-36	24,43±0,95	29,72±1,07*	23,68±1,13#	24,87±1,32*#
"Психічний" компонент здоров'я за SF-36	22,32±1,04	23,21±1,17*	21,49±1,15#	22,01±1,53#
Відмінний ефект, n (%)	-	29 (96,7%)	-	11 (68,8%)#
Задовільний ефект, n (%)	-	1 (3,3%)	-	5 (31,2%)#

**Примітки:** 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (StD); 2. \* - рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з вихідними даними  $p < 0,05$ ; 3. # - рівень значущості відмінностей показників між групами  $p < 0,05$ .

за шкалою Бека), м'яка депресія - 9 (19,6%) (від 10 до 15 балів за шкалою Бека), депресія середнього ступеня - 11 (23,9%) (від 15 до 19 балів за шкалою Бека) та важка депресія - 16 (34,8%) пацієнтів (>19 балів за шкалою Бека).

За даними літератури [Adorno, Brasil-Neto, 2013] і нашими попередніми даними, загострення поперекового больового синдрому асоціюється зі зниженням профілю якості життя за всіма компонентами, котрі складають концепцію "якості життя" протоколу SF-36. Причому, як показали результати нашого попереднього дослідження, зниження якості життя у цієї категорії хворих досягається як за рахунок показників фізичного здоров'я (PCS), так і соціального функціонування й життєвої активності.

Динаміка основних клінічних показників при застосуванні комплексного лікування з використанням препарату катадолон представлена в таблиці 1, з якої видно, що через 7 днів лікування хворих з загостренням поперекового больового синдрому спостерігалось достовірне зниження вираженості болю за ВАШ на 45,4% ( $p < 0,001$ ) та збільшення об'єму рухів в поперековому відділі хребта ( $p < 0,01$ ). Динаміка вираженості депресивних розладів (шкала Бека) на фоні призначеної терапії також мала статистично значущий характер, до 7 доби лікування порівняно з вихідним рівнем вираженість депресії зменшилась з 15,63±6,55 до 12,43±5,97 балів (на 20,5%,  $p < 0,001$ ).

За результатами анкетування хворих з використанням опитувальника SF-36 були отримані оцінки якості життя в балах від 0 до 100. Чим більше обмежень мав хворий в повсякденному житті, тим більш низькі

показники демонстрував даний опитувальник.

При оцінці якості життя за шкалою SF-36 серед досліджуваних хворих до початку лікування найбільш низькими були значення за шкалами "фізичне функціонування" (PF) - 13,55±2,31%, "соціальне функціонування" (SF) - 13,66±0,49% та "психологічне здоров'я" (MH) - 12,88±1,69%. Через 7 днів відмічалось достовірне покращення показників практично за всіма шкалами. При цьому ця динаміка була більш вираженою за шкалами "фізичне функціонування" (PF) ( $p = 0,005$ ), "рольове фізичне функціонування" (RP) ( $p = 0,009$ ) та "оцінка больового синдрому" (BP) ( $p = 0,011$ ), що призвело до достовірного збільшення інтегрального показника "фізичний" компонента здоров'я (PCS) ( $p = 0,039$ ).

Суб'єктивна оцінка результатів лікування в цілому була позитивною; негативну оцінку результатів лікування не дав жоден пацієнт, задовільно лікування оцінили - 6 (13,0%), добре - 11 (23,9%), дуже добре - 15 (32,6%) і відмінно - 14 (30,4%) осіб.

Як показали результати проведеного дослідження, найбільш на результати лікування впливали психологічні особливості пацієнтів. Так, у пацієнтів з клінічно вираженою депресією результати комплексного лікування з використанням препарату катадолон були гіршими, нижчою якість життя та працездатність (табл. 2). Гірші показники якості життя групи хворих з клінічно вираженою депресією (>15 балів за шкалою Бека) підтверджують відомий факт, що саме депресія, а не важкість соматичного статусу неврологічного дефекту, визначає порушення функціонування хворого [Воробьева, Акарачкова, 2004].

Звертає увагу, що тільки у 56,5% пацієнтів спосте-

рігалися психічні симптоми депресії, а при додатковому використанні психометричних тестів депресія була діагностована у 78,3% хворих. Таким чином, підтверджено, що депресивні розлади є надзвичайно поширеними серед хворих із загостренням поперекового больового синдрому, а також являються важливим фактором, що впливає на перебіг больового синдрому, якість життя та ефективність лікування цих пацієнтів. Цей факт необхідно враховувати при лікуванні хворих даної категорії та призначати пацієнтам комбіновану терапію, що включає поряд із медикацією анальгетичної спрямованості й психотропні засоби.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування препарату із групи селективних активаторів нейрональних калієвих каналів (катадолон) у комплексній терапії хворих із загостренням поперекового больового синдрому має високу ефективність щодо зниження сенсорної та афективної складових болю, а результат оцінюється пацієнтами (86,9%) як добрий, дуже добрий та відмінний.

2. Комплексне лікування загострення попереково-

го больового синдрому з використанням препарату катадолон забезпечує виражену знеболюючу дію на 5-7-й день терапії, що призводить до збільшення рухливості в поперековому відділі хребта та покращенню якості життя пацієнтів.

3. Депресивні розлади надзвичайно поширені (78,3%) серед хворих із загостренням поперекового больового синдрому. Вони негативно впливають на сенсорну складову больових відчуттів, знижуючи якість життя хворого.

Емоційний стан пацієнта має істотний вплив на ефективність лікування і сприяє хронізації патологічного процесу. Це необхідно враховувати в комплексному лікуванні больових синдромів різної етіології та поряд із анальгетичними та протизапальними засобами призначати психотропні препарати. В зв'язку з цим перспективою подальших розробок, на наш погляд, повинно бути вивчення впливу антидепресантної медитації на перебіг захворювання, а також дослідження можливостей впливу на якість життя пацієнтів із загостренням поперекового больового синдрому, що дозволить визначити напрямки удосконалення клінічного ведення хворих цієї категорії.

### Список літератури

- Баринів А.Н. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли /А.Н.Баринів //Врач.- 2012.- №5.- С.17-23.
- Воробьева О.В. Роль депрессии в хронизации дорсалгии: подходы к терапевтической коррекции /О.В.Воробьева, Е.С.Акарачкова //Журнал неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2004.- №8.- С.46-50.
- Товажнянская О.Л. Психодіагностичні особливості депресивних розладів серед хворих працездатного віку із захворюваннями хребта /О.Л.Товажнянская, В.Б.Михайлов //Международ. журнал.- 2010.- №4.- С.45-49.
- Товажнянская Е.Л. Болевые синдромы в области спины: современные направления рациональной фармакотерапии /Е.Л.Товажнянская //Міжн. неврол. журнал.- 2013.- №2 (56).- С.149-154.
- Adorno M.L. Assessment of the quality of life through the SF-36 questionnaire in patients with chronic nonspecific low back pain /M.L.Adorno, J.P.Brasil-Neto //ActaOrtop Bras.- 2013.- Vol.21, №4.- P.202-207.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and most common causes of disability among adults - United States, 2005 /Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb. Mortal.Wkly Rep.- 2009.- Vol.58, №16.- P.421-426.
- Spinal pain in adolescents: prevalence, incidence, and course: a school-based two-year prospective cohort study in 1,300 Danes aged 11-13 /E.Aartun, J.Hartvigsen, N.Wedderkopp [et al.] // BMC Musculoskelet Disord.- 2014.- Vol.15, №1.- P.187.
- The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study /D.Hoy, L.March, P.Brooks[et al.] //Ann. Rheum. Dis.- 2014.- Vol.73, №6.- P.968-974.

**Цибульская В.П.**

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СЕНСОРНО-АФФЕКТИВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ОБОСТРЕНИЯ ПОЯСНИЧНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ В СТАЦИОНАРЕ

**Резюме.** Представлена оценка сенсорных и аффективных составляющих болевых ощущений и качества жизни пациентов под влиянием комплексного лечения обострения поясничного болевого синдрома с использованием препарата катадолон.

**Ключевые слова:** боль в спине, катадолон, эффективность, качество жизни.

**Tsybulska V.P.**

### QUALITY OF LIFE, SENSORY AND AFFECTIVE COMPONENTS OF LOW BACK PAIN EXACERBATIONS DURING TREATMENT IN HOSPITAL

**Summary.** There is assessment of sensory and affective components of painful sensations and quality of life of patients with exacerbations of low back pain under the impact of catadolon.

**Key words:** low back pain, catadolon, efficiency, quality of life.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2014 р.

Цибульська Віта Павлівна - аспірант кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 098 803-25-54; viktoria866@mail.ru



© Зяблицев Д.С., Пищулина С.В., Кишеня М.С., Чернобривцев А.П.

УДК: 618.173: 616.71-007.234]-053.9+612.015.6

**Зяблицев Д.С., Пищулина С.В., Кишеня М.С., Чернобривцев А.П.**

Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького, кафедра патологической физиологии (пр. Ильича, 16, г.Донецк, 83003, Украина)

## ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОДЕФИЦИТА У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

**Резюме.** У женщин в постменопаузальном периоде без остеопороза генотипы С/С и А/А полиморфных локусов +61968С/Т и -3731А/Г гена VDR встречались в 3,4 и 2,9 раза чаще и их наличие снижало риск развития заболевания в 5,5 и в 5,3 раза, соответственно. Генотипы Т/Т и G/G выявлены в 3,4 и в 5,4 раза чаще у женщин с остеопорозом, при этом риск развития заболевания был выше в 5,4 и в 8 раз, соответственно. Установлено, что полиморфизм +61968Т гена VDR оказывал влияние на повышение уровня в крови цитокина 1β и снижение концентрации тестостерона. Полиморфизм 3731G гена VDR ассоциирован с уменьшением в крови концентраций тестостерона и кальция, а также увеличением содержания паратгормона, фосфора, магния и повышенной активностью щелочной фосфатазы. Оба полиморфизма влияли на тяжесть остеопороза. Полученные результаты подтверждают воздействие аллельных полиморфизмов гена VDR на патогенез постменопаузального остеопороза, вероятнее всего, вследствие вызванных ими нарушений механизмов генной регуляции процессов ремоделирования костной ткани.

**Ключевые слова:** полиморфизм, ген VDR, остеопороз, постменопаузальный период.

### Введение

Остеопороз (ОП) в виде остеопении (Оп) и остеопороза (ОП) - прогрессирующее системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением остеомикроархитектоники, приводящими к снижению прочности и повышению риска переломов костей [Шуба, 2008]. Значительные медико-социальные и экономические проблемы общества связаны с развитием ОП у женщин в климактерическом периоде, которые связаны с возрастными нарушениями регуляции процессов костного ремоделирования и ведущих к потере минеральной плотности кости (МПК) [Hernandez et al., 2008; Ahn, Song, 2009]

Можно предположить, что общие и местные нарушения в системе регуляции костеобразования и резорбции костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде, которые оказывают влияние на степень выраженности ОП прямо или косвенно зависят от структурной полноценности генов, связанных с минеральным обменом. Ведущую роль среди них отводят гену рецептора витамина D (VDR) с хромосомной локализацией 12q13.11. Ген VDR кодирует ядерный гормональный рецептор витамина D<sub>3</sub>, который связывает кальцитриол. Последующие мишени рецептора регулируют активность генов минерального обмена, секрецию паратгормонного гормона, контролируют гомеостаз кальция и фосфора [Hausler et al., 2013].

Полиморфизм +61968С/Т (Таq1) в 9 экзоне гена VDR во многих популяциях ассоциирован с показателями минеральной плотности кости (МПК), риском возникновения переломов и остеопороза (ОП). Полиморфизм 3731А/Г в сайте связывания с транскрипционным фактором Cdx2 в промоторной области гена VDR ассоциирован с уровнем всасывания кальция в кишечнике и с активностью рецептора к витамину D [Мишен-

ко, 2005; Uitterlinden et al., 2004].

**Цель:** изучить влияние полиморфизмов +61968С/Т и 3731А/Г гена VDR на тяжесть ОП, содержание в крови остеоассоциированных (ОАГ) и половых гормонов (ПГ), провоспалительных цитокинов и минеральных элементов в крови у женщин с ОП в постменопаузальном периоде.

### Материалы и методы

Исследованы 37 женщин, в менопаузальном периоде. Среди них 15 пациенток (40,5%) без ОП составили контрольную группу исследований. В опытную группу наблюдений включены 22 женщины с явлениями ОП (59,5%), причем Оп обнаружена у 15 женщин (40,5%), а ОП - у 7 (18,9%).

Степень ОП оценивали по индексу МПК рассчитанного по результатам двухэнергетической рентгеноденситометрии проксимального отдела бедренной кости (аппарат "QDR-4500-Delphi-Hologic", США). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание кальция (Са), фосфора (Ph) и магния (Mg) в крови определяли на биохимическом анализаторе "BS-200" (Китай) реактивами фирмы "LaChema" (Чехия). Иммуноферментным методом (ридер "PR2100", Франция) исследовали содержание в сыворотке крови ОАГ: паратирин (ПТ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК), инсулина (И), кортизола (КР), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4); половых гормонов (ПГ): эстрадиола (Э2), тестостерона (ТС) и прогестерона (П); провоспалительных цитокинов: IL1β и TNFα (реагенты "ВекторБест", РФ и "DRG", США).

Полиморфизмы +61968С/Т и 3731А/Г гена VDR выявляли после фенол-хлороформной экстракции ДНК из цельной крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикционным гидролизом и последующей электрофоретической детекцией продуктов ам-

плификации в акриламидном геле (реагенты "Алкор-Био", РФ).

Статистические расчеты осуществляли с использованием программы "STATISTICA 10" (StatSoft, Inc.). Оценку различий в распределении частот встречаемости генотипов между группами осуществляли точным методом Фишера. Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами, а также соответствие распределения данных закону Харди-Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипа и аллелей с наличием ОД рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (CI=95%). Достоверность влияния полиморфных генотипов и аллелей на содержание в крови ОАГ, ПГ, цитокинов, МПК выявляли однофакторным дисперсионным анализом по критерию F.

### Результаты. Обсуждение

Анализ распределения частот генотипов показал (рис. 1), что полиморфизм +61968С/Т гена VDR в гомозиготном варианте С/С встречался в группе женщин без ОД в 46,7% случаев, а при наличии ОД - в 13,6% ( $p=0,03$ ). В тоже время, вариант генотипа Т/Т встречался чаще у женщин с ОД - 45,3%, чем без такового - 13,3% ( $p=0,04$ ).

Характер распределения частот генотипов полиморфизма 3731А/Г гена VDR был аналогичным. Гомозиготный вариант А/А встречался чаще у женщин без ОД (53,3% случаев), и реже - при наличии ОД (18,2% случаев) ( $p=0,02$ ). Напротив, генотип G/G при наличии ОД регистрировали в 36,4% случаев, а в группе без ОД - в 6,7% ( $p=0,04$ ). Частоты в распределении гетерозиготных генотипов С/Т и А/Г в исследуемых группах не отличались между собой (рис. 1).

Анализ таблиц сопряженности (табл. 1) показал, что частоты распределения генотипов полиморфизма +61968С/Т гена VDR достоверно различались в группах женщин с наличием и без ОД ( $\chi^2=6,44$ ;  $p=0,04$ ), при соблюдении HWE для каждой группы:  $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,96$  и  $\chi^2=0,15$ ;  $p=0,97$ , соответственно. Расчёт OR выявил, что генотип Т/Т предрасполагал к развитию ОД и повышал риск развития заболевания более чем в 5 раз (OR=5,42; CI=0,98-29,92), тогда как генотип С/С имел протективный эффект в отношении развития ОД и определял снижение риска в 5,5 раза (OR=0,18; CI=0,04-0,88). Анализ величин OR для аллелей определил, что наличие аллели Т повышало риск развития ОД почти в 4 раза (OR=3,87; CI=1,45-10,33).

Распределение частот генотипов полиморфизма 3731А/Г гена VDR (табл. 2), так же достоверно различалось между группами женщин в зависимости от наличия или отсутствия у них ОД ( $\chi^2=6,44$ ;  $p=0,04$ ). HWE для групп с ОД и без токовой соблюдался, поскольку:  $\chi^2=0,08$ ;  $p=1,00$  и  $\chi^2=0,01$ ;  $p=1,04$ , соответственно.

Наличие генотипа А/А снижало риск развития ОД в

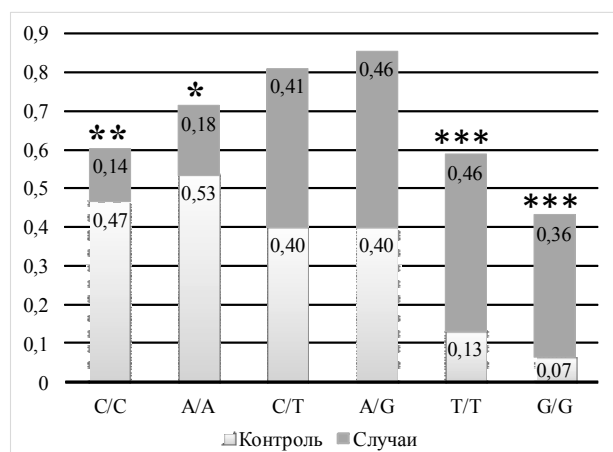


Рис. 1. Частоты распределения генотипов С/С, С/Т, Т/Т полиморфизма +61968С/Т и генотипов А/А, А/Г, G/G полиморфизма 3731А/Г гена VDR.

Примечание: достоверность различий частот между группами (по точному методу Фишера): \* -  $p=0,02$ ; \*\* -  $p=0,03$ ; \*\*\* -  $p=0,04$ .

Таблица 1. Достоверность различий в распределении частот ( $\chi^2$  и  $p$ ) и величины отношения шансов (OR) между группами женщин с наличием и без ОД в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма +61968С/Т гена VDR.

Генотипы/аллели	Контроль	Случаи	$\chi^2$	$p$	OR	95% CI
CC	7	3	6,44	0,040	0,18	0,04-0,88
CT	6	9			1,04	0,27-3,96
TT	2	10			5,42	0,98-29,92
C	20	15	7,59	0,006	0,26	0,10-0,69
T	10	29			3,87	1,45-10,33

Таблица 2. Достоверность различий в распределении частот ( $\chi^2$  и  $p$ ) и величины отношения шансов (OR) между группами женщин с наличием и без ОД в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма 3731А/Г гена VDR.

Генотипы/аллели	Контроль	Случаи	$\chi^2$	$p$ ( $\chi^2$ )	OR	95% CI
AA	8	4	6,49	0,040	0,19	0,04-0,86
AG	6	10			1,25	0,33-4,73
GG	1	8			8,00	0,88-72,70
A	22	18	7,55	0,006	0,25	0,09-0,69
G	8	26			3,97	1,45-10,88

5,3 раза (OR=0,19; CI=0,04-0,86), тогда как генотип G/G ассоциировался с увеличением риска развития ОД в 8 раз (OR=8,00; CI=0,88-72,70). Соответственно, наличие аллели А имело 4-х кратный защитный эффект в отношении развития ОД (OR=0,25; CI=0,09 - 0,69), тогда присутствие аллели G, напротив, способствовало развитию заболевания, увеличивая его риск почти в 4 раза (OR=3,97; CI=1,45-10,88).

Достоверность влияния полиморфных генотипов на содержание в крови ОАГ, цитокинов и МПК приведены в табл. 3.

Установлено воздействие генотипов полиморфиз-

**Таблиця 3.** Влияние генотипов полиморфизмов +61968C/Т и 3731A/G гена VDR на клинико-лабораторные показатели женщин с ОД (по критериям дисперсионного анализа F и p).

Показатели	VDR (+61968C/Т)		VDR ( 3731A/G)	
	F	p	F	p
Паратирин <sup>2</sup>	3,23	0,06	6,18	<0,01
Кальцитонин	0,19	0,82	0,39	0,68
Остеокальцин	2,81	0,08	2,97	0,07
Эстрадиол	2,10	0,15	1,36	0,28
Прогестерон <sup>2</sup>	0,36	0,70	10,99	<0,01
Тестостерон <sup>1,2</sup>	3,54	0,04	5,27	0,03
Кортизол	0,62	0,54	1,67	0,22
Инсулин	0,26	0,77	1,29	0,29
T4	0,70	0,51	0,27	0,77
T3	2,27	0,13	2,17	0,14
IL1β <sup>1</sup>	3,64	0,04	2,37	0,12
TNF1α	2,22	0,14	0,74	0,51
Щелочная фосфатаза <sup>2</sup>	0,82	0,82	13,85	<0,01
Кальций <sup>2</sup>	2,48	0,11	8,55	<0,01
Фосфор <sup>2</sup>	2,66	0,09	6,62	<0,01
Магний <sup>2</sup>	0,39	0,60	5,44	0,01
МПК <sup>1, 2</sup>	7,20	<0,01	6,65	<0,01

**Примечание:** 1 - достоверное влияние генотипов полиморфизма +61968C/Т гена VDR на клинико-лабораторные показатели (p<0,05); 2 - достоверное влияние генотипов полиморфизма 3731A/G гена VDR на клинико-лабораторные показатели (p<0,05).

ма +61968C/Т гена VDR на содержание в крови ТС (F=3,34; p=0,048), IL1β (F=3,64; p=0,040), а также на величину МПК (F=7,20; p=0,005). При этом наличие в генотипе аллели Т влияло на повышение уровня в крови IL1β, снижение концентрации ТС и увеличение индекса МПК. В тоже время варианты генотипов полиморфизма -3731A/G гена VDR, в свою очередь, оказывали воздействие на содержание в крови ПТ (F=6,18; p=0,0095), П (F=10,99; p=0,0006), ТС (F=5,27; p=0,015),

ЩФ (F=13,85; p=0,00014), Са (F=8,55; p=0,002), Ph (F=6,62; p=0,0065), Mg (F=5,44; p=0,013) и величину индекса МПК (F=6,65; p=0,0064). Генотипы, содержащие аллель G, были ассоциированы с уменьшением в крови концентраций ТС и Са, а также увеличением содержания ПТ, Ph, Mg, повышенной активностью ЩФ и увеличенным индексом МПК.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. У женщин в постменопаузальном периоде без ОД генотипы С/С и А/А полиморфных локусов +61968C/Т и 3731A/G гена VDR встречались в 3,4 и 2,9 раза чаще и их наличие снижало риск развития ОД в 5,5 и в 5,3 раза, соответственно. Генотипы Т/Т и G/G выявлены в 3,4 и в 5,4 раза чаще у женщин с ОД, при этом риск развития заболевания был выше в 5,4 и в 8 раз соответственно.

2. Установлено, что полиморфизм +61968Т гена VDR оказывал влияние на повышение уровня в крови IL1β и снижение концентрации ТС. Полиморфизм 3731G гена VDR ассоциирован с уменьшением в крови концентраций ТС и Са, а также увеличением содержания ПТ, Ph, Mg и повышенной активностью ЩФ. Оба полиморфизма влияли на тяжесть остеопороза.

3. Полученные результаты подтверждают воздействие аллельных полиморфизмов гена VDR на патогенез постменопаузального остеопороза, вероятнее всего в следствие вызванных ими нарушений механизмов генной регуляции процессов ремоделирования костной ткани.

Перспективным направлением современной остеологии является дальнейшее изучение биологической роли генных регуляторных факторов в патогенезе остеопороза с целью формирования групп риска, а также разработки алгоритма лечебных и профилактических мероприятий на основе изучения взаимного влияния клинических, рентгенологических, лабораторных и молекулярно-генетических маркеров заболевания.

### Список литературы

- Мищенко Е.Б. Анализ ассоциации минеральной плотности костной ткани и показателей костного метаболизма с полиморфизмами гена VDR у больных остеопорозом и их родственников в Санкт-Петербурге / Е.Б. Мищенко, С.М. Котова, Т.П. Санькова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. - 2005. - №3. - С. 11-16.
- Шуба Н.М. Остеопороз - актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии / Н.М. Шуба // Укр. ревматол. журнал. - 2008. - Т.32, №2. - С.5-14.
- Ahn S. Bone mineral density and perceived menopausal symptoms: factors influencing low back pain in postmenopausal women / S.Ahn, R. Song // J. Adv. Nurs. - 2009. - Vol.65, №6. - P.1228-1236.
- Aromatase expression in osteoarthritic and osteoporotic bone / J.L. Hernandez, C.M. Garcyas, M. Sumillera [et al.] // Arthr. Rheum. - 2008. - Vol.58, №6. - P.1696-1700.
- Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Review / A.G. Uitterlinden, Yue Fang, B.J. Joyce [et al.] // Gene. - 2004. - Vol.338. - P.143-156.
- Molecular mechanisms of vitamin D action / M.R. Haussler, G.K. Whitfield [et al.] // Calcif. Tissue Int. - 2013. - Vol.92, №2. - P.77-98.

**Зяблицев Д.С., Піщуліна С.В., Кишеня М.С., Чернобривцев А.П.**

### ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D В ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОДЕФІЦІТУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

**Резюме.** В жінок у постменопаузальному періоді без остеопорозу генотипи С/С і А/А поліморфних локусів +61968C/Т і -3731A/G гена VDR зустрічалися в 3,4 і 2,9 рази частіше і їх наявність знижувала ризик розвитку захворювання в 5,5 і в 5,3 рази, відповідно. Генотипи Т/Т і G/G виявлено в 3,4 і в 5,4 рази частіше у жінок з остеопорозом, при цьому ризик розвитку захворювання був вищий у 5,4 і в 8 разів, відповідно. Встановлено, що поліморфизм +61968Т гена VDR впливав на підвищення

рівня в крові цитокіну $1\beta$  і зниження концентрації тестостерону. Поліморфізм -3731G гена VDR асоційований зі зменшенням в крові концентрацій тестостерону і кальцію, а також зі збільшенням вмісту паратгормону, фосфору, магнію і підвищеною активністю лужної фосфатази. Обидва поліморфізму впливали на тяжкість остеопорозу. Отримані результати підтверджують вплив алейних поліморфізмів гена VDR на патогенез постменопаузального остеопорозу, найімовірніше внаслідок викликаних ними порушень механізмів генної регуляції процесів ремоделювання кісткової тканини.

**Ключові слова:** поліморфізм, ген VDR, остеопороз, постменопауза.

**Zyablitshev D.S., Pischulina S.V., Kishenya M.S., Chernobryvtsev A.P.**

### SIGNIFICANCE OF GENE RECEPTOR OF VITAMIN D POLYMORPHISM IN OSTEOPOROSIS PATHOGENESIS OF WOMEN IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

**Summary.** Women in postmenopausal period without osteoporosis have genotypes C/C and A/A of polymorphic locuses +61968 C/T and -3731 A/G of VDR gene's was elicited in 3.4 and 2.9 more often. Their availability was decreased the risk of development of disease in 5.5 and in 5.3, corresponding. Genotypes T/T and G/G was found in 3.4 and in 5.4 more often between women who have osteoporosis. In this case, the risk of disease's development was increased in 5.4 and in 8 corresponding. In our research work was found the influence of polymorphism +61968 T/T of VDR gene on the increasing of cytokine  $1\beta$  blood level and decreasing of testosterone one. Polymorphism -3731 G of gene VDR was associated with decreasing of testosterone and calcium blood level. At the same time levels of parathyrine, phosphorus, magnesium and activity of alkaline phosphatase was increasing. Both of polymorphisms have been influenced on development of osteoporosis. This results was confirmed the influence of gene VDR allele's polymorphism in the postmenopausal osteoporosis pathogenesis. We are thinking about consequence of abnormalities mechanism of gene regulation in bone tissue removing processes.

**Key words:** polymorphism, gene VDR, osteoporosis, postmenopausal period.

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Зяблицев Денис Сергеевич - аспірант кафедри патологической физиологии ДонНМУ им.М.Горького; +38 062 295-03-26  
Піщуліна Світлана Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Кишеня Марія Сергіївна - к. мед. н., доцент кафедри гістології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Чернобрытцев Андрей Петрович - студент 6 курсу медичного факультету №1 Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

---

© Коваленко М.В.

УДК: 159.9.018.4:616.89-008.442.6-057.875

**Коваленко М.В.**

Кафедра медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФЕНОМЕНУ ПЕРФЕКЦІОНІЗМУ У СТУДЕНТІВ ВНЗ

---

**Резюме.** Проведено дослідження вікових особливостей феномену перфекціонізму у студентів ВНЗ. Отримано достовірно негативну кореляцію віку з показником перфекціонізму у загальній когорті дослідження. У студентів в ранньому дорослому періоді середній бал перфекціонізму виявився достовірно нижчим у порівнянні з іншими віковими рангами.

**Ключові слова:** перфекціонізм, вікові категорії, юність, дорослість.

---

### Вступ

Поняття віку є центральною категорією для наук, які вивчають розвиток людини, в тому числі психології. Вік - одна з фундаментальних і складних категорій психології розвитку. Між віком і соціальними можливостями індивіда існує взаємозв'язок. Вік служить критерієм реального опанування тих чи інших соціальних ролей [Обозов, 2002].

Кожний віковий період характеризує наступну фазу життєвого шляху. В ці періоди складаються певні соціальні ситуації розвитку як своєрідне ставлення особистості до соціальної дійсності, що визначають шляхи розвитку, за якими соціальне стає індивідуальним [Виготський та ін., 2009].

Існують різні періодизації вікових періодів психоло-

гічного розвитку людини, але більшість дослідників вважають, що з часом навчання у ВНЗ співпадає період юнацтва та ранній період дорослості, що відрізняються складністю становлення особистості [Ельконин, 1971].

Юність - це надзвичайно значимий період у житті людини, в процесі якого відбувається формування та усвідомлення багатьох життєво важливих питань, це період самовизначення та новий рівень розвитку самосвідомості. У цей час, з одного боку, відбувається завершення процесу фізичного (у тому числі, статевого) дозрівання, а з іншого боку, юнак стає соціально зрілою особистістю. Центральним психологічним новоутворенням юнацького віку є становлення стійкої самосвідомості і стабільного образу "Я" [Маркова и др.,

2010].

В юнацькому періоді виділяють ранню юність (16-17 років) та пізню юність (18-21 рік) [Скрипченко та ін., 2001].

У періоді ранньої юності провідною діяльністю є навчально-професійна, основним мотивом пізнавальної діяльності стає прагнення придбати професію, формується самосвідомість (уявлення про себе самого, оцінювання своєї зовнішності, своїх розумових, моральних, вольових якостей), людина співвідносить себе з ідеалом, виявляється можливим процес самовиховання та самовдосконалення, з'являється вміння самостійно розбиратися у складних питаннях. Формується власний світогляд як цілісна система поглядів, знань, переконань, своя життєва філософія, створюються власні концепти життя, прагнення до самоствердження, незалежності, оригінальності, що супроводжується максималізмом суджень, зневагою до порад старших, невиправданою критичністю та недовірою, недостатнім усвідомленням наслідків своїх вчинків. Відбувається перебування емоційної сфери, виникає перше почуття кохання, дружби. Новоутвореннями цього періоду стають самовизначення та здатність будувати життєві плани і обирати способи їх реалізації. Складність полягає в тому, що рання юність, створюючи внутрішні умови, сприятливі для того, щоб людина почала замислюватися для чого вона живе, не дає засобів, достатніх для її вирішення, що якраз і утворює той дефіцит, який іноді дуже болісно відчувається в юності.

У періоді пізньої юності відбувається основне становлення характеру та інтелекту, стабілізація характеру, активний розвиток моральних та естетичних почуттів, відмічається сформованість світогляду, провідною діяльністю є професійне навчання. В діяльності проявляються сміливість, рішучість, часто максималізм, здатність до захоплення, оптимізм, самостійність, прямотинійність, скептичне ставлення до викладачів та порядків в навчальному закладі, негативне ставлення до думки старших, критичність і самокритичність (самооцінка суперечлива, що викликає внутрішню невпевненість). У цей період розвитку відбувається криза ідентичності (вона складається з серії соціальних і особистісних уподобань, ідентифікацій і самовизначень). Характерним є прийняття відповідальних рішень: вибір професії та оволодіння нею, вибір стилю життя і свого місця в ньому; вибір супутника життя, створення своєї сім'ї, активність у сексуальній сфері; формування професійного мислення, самоствердження у професійній та соціальній сферах, боротьба за своє місце в соціумі; оволодіння набором соціальних ролей дорослої людини. [Сидоров, Парняков, 2000; Усова, 2009].

Період ранньої дорослості, що настає за юністю, характеризується стабільністю у психофізіологічному, психологічному та соціальному аспектах розвитку. На цьому етапі людина активно реалізує свій особистісний потенціал у різних сферах жітнедеятельності. Про-

відна діяльність - професійна діяльність. Психологічні новоутворення - соціальна зрілість, суб'єктність, потреба в батьківстві. Особливості розвитку соціальної сфери: набувається соціальна зрілість. Активність людини спрямована на оволодіння професійною діяльністю, придбання в ній певного положення, на створення і збереження власної сім'ї, пізнання і прийняття ролей батька, сексуального партнера, а також на освоєння і застосування норм суспільного життя (статусу громадянина) [Обозов, 2002].

Характерним для студентського віку є формування життєвих планів. У своїх очікуваннях, пов'язаних з майбутньою професійною діяльністю і сім'єю, юнаки та дівчата досить реалістичні. Але у сфері освіти, соціального просування і матеріального благополуччя їх домагання часто завищені. При цьому високий рівень домагань підкріплюється настільки ж високими професійними спрямуваннями. У багатьох юнаків та дівчат бажання мати і отримувати не поєднується з психологічною готовністю до більш інтенсивної і кваліфікованої праці.

*Метою* роботи стало дослідження вікових особливостей феномену перфекціонізму у студентів ВНМЗ, що має вплив на формування особистості майбутнього спеціаліста - лікаря.

### Матеріали та методи

У дослідженні приймали участь 275 студентів 1 та 5 курсів лікувального (ЛФ), стоматологічного (СФ) та медичного факультету №2 зі спеціальності медична психологія (МПФ). Серед них студентів 1 курсу було 135 осіб (49,09%), студентів 5 курсу - 140 осіб (50,91%). Серед учасників дослідження дівчат було 189 (68,73%), хлопців - 86 (31,27%).

Середній вік учасників дослідження  $19,73 \pm 0,13$  р., хлопці та дівчата достовірно за середнім віком не відрізнялися: середній вік хлопців  $19,51 \pm 0,24$  р., для дівчат  $19,84 \pm 0,16$  р. Переважна більшість респондентів (75%) була у віковій категорії 18,5-20,5 років.

Відповідно до мети дослідження та загальноприйнятих класифікацій вікових періодів за віковими категоріями студенти розподілені таким чином: 16-17 років (рання юність) - 16,36% (45 осіб); 18-21 рік (пізня юність) - 62,18% (171 особа); 22 роки та старше (ранній дорослий період) - 21,46% (59 осіб). Таким чином, достовірно переважали студенти у віці 18-21 рік.

Середній вік студентів 1 курсу був очікувано нижче, ніж у студентів 5 курсу:  $18,00 \pm 0,11$  р. проти  $21,41 \pm 0,12$  р.,  $p < 0,001$ .

Середній вік по факультетах: ЛФ -  $20,27 \pm 0,23$  р., СФ -  $19,53 \pm 0,18$  р., МПФ -  $19,23 \pm 0,27$  р. Студенти ЛФ за середнім віком були достовірно старші, ніж студенти СФ та МПФ ( $p = 0,01$  та  $p = 0,002$  відповідно).

Розподіл студентів трьох факультетів за різними віковими категоріями представлений на рис. 1.

Для проведення аналізу феномену перфекціоні-

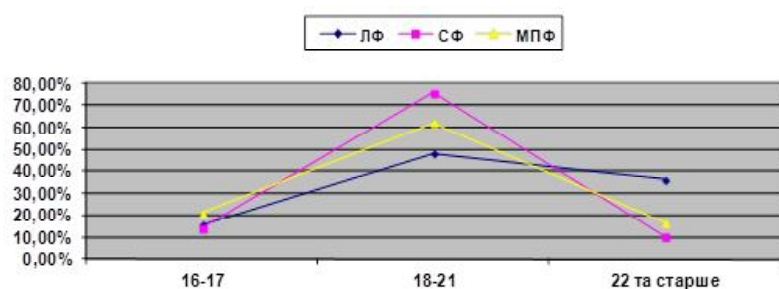


Рис. 1. Розподіл студентів ВНМЗ за віковими категоріями на різних факультетах.

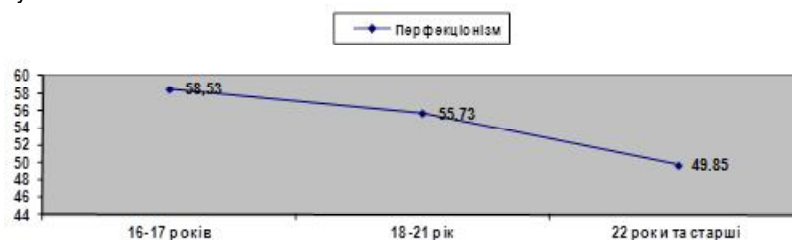


Рис. 2. Показник перфекціонізму у студентів ВНМЗ різних вікових груп.

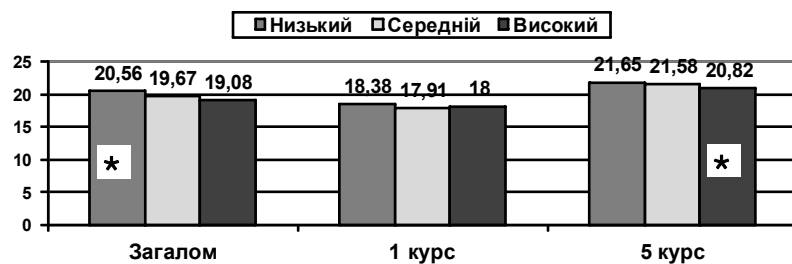


Рис. 3. Вікові характеристики студентів ВНМЗ з різним рівнем перфекціонізму.

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з особами з різним рівнем перфекціонізму,  $p < 0,05$ .

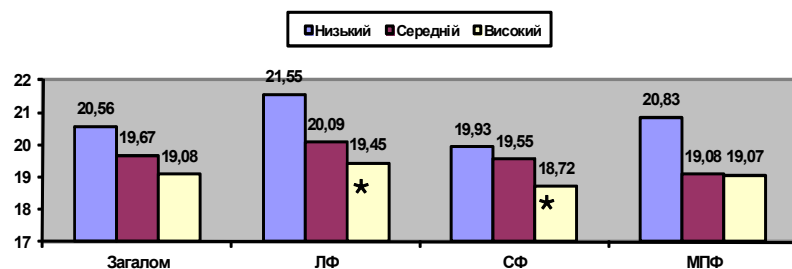


Рис. 4. Вік студентів з різним рівнем перфекціонізму на факультетах ВНМЗ.

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з особами з різним рівнем перфекціонізму,  $p < 0,05$ .

му у студентів ВНМЗ було використано Опитувальник перфекціонізму Холмогорової А.Б., Гаранян Н.Г. (2001), що дав можливість визначити загальний рівень перфекціонізму. В подальшому було проведено кореляційний аналіз віку та рівня перфекціонізму.

### Результати. Обговорення

вік достовірно негативно корелював з показником перфекціонізму у загальній когорті дослідження ( $R = -0,28$ ,  $p < 0,001$ ), можна очікувати нижчий показник пер-

фекціонізму у студентів старшого віку.

Дійсно, середній бал перфекціонізму у студентів вікової категорії 22 та старші виявився достовірно нижчим у порівнянні з іншими віковими рангами ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

При окремому аналізі можливих зв'язків між віком та показником перфекціонізму на 1 та 5 курсі достовірної кореляції не знайдено ( $R = -0,12$ ,  $p = 0,16$ ,  $R = -0,02$ ,  $p = 0,82$ ). Ймовірно, за рахунок того, що віковий склад на певному курсі переважно однорідний.

Разом із тим, групи студентів з різним рівнем перфекціонізму достовірно відрізнялися за середнім віком у загальній когорті та на різних курсах (рис. 3).

У загальній когорті студентів достовірно старшими за середнім віком виявилися студенти з низьким рівнем перфекціонізму ( $p < 0,05$ ). Серед студентів 1 курсу не знайдено достовірних вікових відмінностей у зв'язку з рівнем перфекціонізму. Серед студентів 5 курсу особи з високим рівнем перфекціонізму достовірно молодші за середнім віком, ніж студенти з середнім чи низьким рівнем ( $p < 0,05$ ).

Проведено аналіз вікових характеристик студентів з різним рівнем перфекціонізму на трьох факультетах. Результати представлені на рис. 4.

На ЛФ студенти з низьким та середнім рівнем перфекціонізму достовірно старші, ніж студенти з високим рівнем ( $p < 0,05$ ). Серед студентів СФ студенти з високим рівнем достовірно молодші, ніж студенти з низьким ( $p < 0,05$ ). На МПФ не знайдено достовірних відмінностей між студентами з різним рівнем перфекціонізму за середнім віком.

В усіх вікових категоріях як загалом серед студентів, так і у студентів ЛФ та СФ, переважали особи з середнім рівнем перфекціонізму. Разом з тим, у віці 16-17 років студентів з низьким рівнем перфекціонізму достовірно менше, ніж серед студентів інших вікових категорій, у категорії 22 і старше - достовірно менша частка осіб з високим рівнем перфекціонізму. Серед студентів МПФ в усіх вікових категоріях також переважали особи з середнім рівнем перфекціонізму. Однак, відсутні достовірні відмінності у розподілі студентів з різним рівнем перфекціонізму серед осіб різних вікових категорій.

Таким чином, показник перфекціонізму з віком знижується, серед студентів вікової категорії "22 та

**Таблиця 1.** Розподіл студентів з різним рівнем перфекціонізму у різних вікових категоріях, %.

	Вік	1	2	3	
		Низький (n=62)	Середній (n=148)	Високий (n=65)	
Загальна когорта дослідження (n=275)					
1	16-17 років (n=45)	6,67%	64,41%	28,89%	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$ $P_{3-2}$
2	18-21 рік (n=171)	23,98%	49,71%	26,32%	$P_{2-1}$ $P_{3-2}$
3	22 роки та старші (n=59)	30,51%	57,63%	11,86%	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$ $P_{3-2}$
	$p < 0,05$	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$	-	$P_{3-1}$ $P_{3-2}$	
ЛФ (n=102)					
1	16-17 років (n=16)	6,25%	75,00%	18,75%	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$ $P_{3-2}$
2	18-21 рік (n=49)	16,33%	57,14%	26,53%	$P_{2-1}$ $P_{3-2}$
3	22 роки та старші (n=37)	32,43%	59,46%	8,11%	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$ $P_{3-2}$
	$p < 0,05$	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$	-	$P_{3-2}$	
СФ (n=107)					
1	16-17 років (n=15)	13,33%	53,33%	33,34%	$P_{2-1}$
2	18-21 рік (n=81)	35,80%	48,15%	16,05%	$P_{3-1}$ $P_{3-2}$
3	22 роки та старші (n=11)	36,36%	63,64%	0	-
	$p$	$P_{2-1}$	-	-	
МПФ (n=66)					
1	16-17 років (n=14)	0	64,29%	35,71%	-
2	18-21 рік (n=41)	9,76%	43,90%	46,34%	$P_{2-1}$ $P_{3-1}$
3	22 роки та старші (n=11)	18,18%	45,45%	36,37%	-
	$p < 0,05$	-	-	-	

старші" показник перфекціонізму достовірно нижчий, ніж у інших вікових групах, як серед усіх студентів, так і окремо серед студентів 5 курсу, студентів ЛФ та СФ.

Серед наймолодших студентів достовірно менше було осіб з низьким рівнем П, у старшій віковій групі достовірно менше осіб з високим рівнем П, така картина повторювалась у студентів ЛФ та СФ.

### Список літератури

- Виготський Л.С. Структура і динаміка віку /Виготський Л.С., Кутішенко В.П., Ставицька С.О. //В кн.: Психологія розвитку та вікова психологія.- К.: 2009.- С.67-78.
- Ельконин Д.Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте /Д.Б.Ельконин //Вопр. психологии.- 1971.- С.27- 32.
- Маркова Ю.А. Социально-психологические и возрастные характеристики периода студенчества /Ю.А.Маркова, Е.Б.Мареева, Л.Ю.Севидова //РМЖ.- 2010.- С.1130-1133.
- Обозов Н.Н. Возрастная психология: юность и зрелость /Н.Н.Обозов - ЛНПП: Облик, 2002.- С.113.
- Скрипченко О.В. Вікова та педагогічна психологія : навч.посібник /Скрипченко О.В., Долинська Л.В., Огороднійчук З.В.- К.: Просвіта, 2001.- 416с.
- Усова Е.Б. Возрастная психология /Усова Е.Б.- Изд-во МИУ, 2009.- С.15-42.

**Коваленко М.В.**

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФЕНОМЕНА ПЕРФЕКЦИОНИЗМА У СТУДЕНТОВ ВУМЗ

**Резюме.** Проведено дослідження вікових особливостей феномена перфекціонізму студентів ВУМЗ. Отримано достовірно негативну кореляцію віку з показником перфекціонізму у загальній когорті дослідження. У студентів в ранньому дорослому періоді середній бал перфекціонізму виявився достовірно нижчим у порівнянні з іншими віковими рангами (рання та пізня юність), що може бути пояснено набуттям в ранньому дорослому періоді соціальної зрілості, стабільності, завершенням притаманних періоду юності процесів формування самосвідомості, власного світогляду та концептів життя, що формувались шляхом прагнення до самоствердження, незалежності, оригінальності, максималізму суджень, зневаги до порад старших, невиправданою критичністю та недовірою, недостатнім усвідомленням наслідків своїх вчинків.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Всі студенти, що прийняли участь у дослідженні, знаходились у вікових категоріях: 16-17 років (рання юність); 18-21 рік (пізня юність); 22 роки та старше (ранній дорослий період), достовірно переважали студенти у віці 18-21 рік.

2. Середній вік учасників дослідження  $19,73 \pm 0,13$  р., переважна більшість респондентів (75%) була у віковій категорії 18,5-20,5 років - період пізньої юності.

3. Отримано достовірно негативну кореляцію віку з показником перфекціонізму у загальній когорті дослідження. У студентів в ранньому дорослому періоді середній бал перфекціонізму виявився достовірно нижчим у порівнянні з іншими віковими рангами (рання та пізня юність), що може бути пояснено набуттям в ранньому дорослому періоді соціальної зрілості, стабільності, завершенням притаманних періоду юності процесів формування самосвідомості, власного світогляду та концептів життя, що формувались шляхом прагнення до самоствердження, незалежності, оригінальності, максималізму суджень, зневаги до порад старших, невиправданою критичністю та недовірою, недостатнім усвідомленням наслідків своїх вчинків.

У всіх вікових категоріях як загалом серед студентів, так і у студентів ЛФ, СФ та МПФ, переважали особи з середнім рівнем перфекціонізму. Разом із тим, у віці 16-17 років студентів з низьким рівнем перфекціонізму достовірно менше, ніж серед студентів інших вікових категорій, у категорії 22 і старше - достовірно менша частка осіб з високим рівнем перфекціонізму.

4. Таким чином, у студентів ВМЗ показник перфекціонізму з віком знижується, серед студентів раннього дорослого періоду показник перфекціонізму достовірно нижчий, ніж у студентів в періодах ранньої та пізньої юності.

Перспективним є дослідження вікових особливостей феномену перфекціонізму у студентів ВМЗ для вивчення взаємозв'язку між віком і соціальними можливостями індивіда, а, значить, для визначення у подальшому критерія реального опанування тією або іншою соціальною роллю і формування особистості майбутнього спеціаліста - лікаря.

возрастными рангами.

**Ключевые слова:** перфекционизм, возрастные категории, юность, взрослость.

**Kovalenko M.V.**

### INVESTIGATION OF AGE PECULIARITIES OF THE PHENOMENON OF STUDENTS OF PERFECTIONISM

**Summary.** The investigation of age peculiarities of the phenomenon of perfectionism of the students was conducted. We got significantly negative correlation of age with the index of perfectionism in the general cohort of the investigation. The level of student's perfectionism in early adulthood was significantly lower compared with other age grades.

**Key words:** perfectionism, ages, adolescence, adulthood.

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Коваленко Марія Вікторівна - асистент кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; maria\_kovalenko@yahoo.com

---

© Чорнопищук Р.М., Зайков С.В., Бурковський М.І., Бобело О.Л.

УДК: 616-072.5:612.112

**Чорнопищук Р.М.<sup>1</sup>, Зайков С.В.<sup>2</sup>, Бурковський М.І.<sup>1</sup>, Бобело О.Л.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра загальної хірургії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); <sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедра фтизіатрії і пульмонології (вул. М.Амосова, 10, м.Київ, 03141, Україна); <sup>3</sup>Вінницьке ТОВ "Алергоцентр-КПП" (Хмельницьке шосе, 145, м. Вінниця, 21029, Україна)

## ФАКТОР ФОРМИ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ЯК ЯКІСНИЙ ПОКАЗНИК АКТИВНОСТІ ФАГОЦИТОЗУ

---

**Резюме.** Проведено дослідження змін імунологічних показників 84 хворих віком від 18 до 58 років із вторинними імунодефіцитами інфекційного генезу з подальшим кореляційним аналізом цих результатів із показником фактор форми нейтрофільних гранулоцитів. Відмічено сильний зворотній кореляційний зв'язок з НСТ спонтанним, прямий кореляційний зв'язок з індексом стимуляції та Ig M.

**Ключові слова:** імунологічні показники, фактор форми нейтрофільних гранулоцитів, кореляційний зв'язок.

---

### Вступ

На сьогодні проведення діагностичних та лікувальних заходів часто є неможливим без комплексної оцінки структурного та функціонального стану імунної системи. Для цього в лабораторній практиці широко використовуються методи вивчення імунологічної реактивності організму, які ґрунтуються на кількісній та якісній оцінці гуморальної (В-система), клітинної (Т-система) ланок імунітету, фагоцитозу, факторів неспецифічної резистентності тощо. Гуморальний імунітет визначають за рівнем імуноглобулінів класів G, M, A, D, E в сироватці крові, кількістю специфічних антитіл, катаболізмом імуноглобулінів, гіперчутливістю негайного типу, кількістю В-лімфоцитів в периферичній крові, бласттрансформацією В-лімфоцитів під дією В-клітинних мітогенів та іншими тестами. Стан клітинного імунітету оцінюють за кількістю Т-лімфоцитів, а також субпопуляції Т-лімфоцитів у периферичній крові, бласттрансформації Т-лімфоцитів під дією Т-клітинних міогенів, визначенню гормонів тимусу, рівню секретуючих цитокінів, а також постановці шкірних проб з бактеріальними та грибковими алергенами, контактній сенсibiliзації динітрохлорбензолом.

Визначення цих показників у переважній більшості є складним і тривалим процесом, який потребує спеціальних фахівців, коштовних реактивів та обладнання. До того ж ці показники дозволяють лише теоретично характеризувати той чи інший фактор резистентності

чи імунологічної реактивності, які не завжди корелюють між собою та об'єктивно відображають реальні захисні можливості організму [Желіба, 2001]. Тому на сьогоднішній час в практичній медицині функцію імунної системи можна простіше і достатньо точно оцінити переважно по її неспецифічному клітинному компоненту [Лебедев и др., 1988]. Важливим показником природної неспецифічної резистентності є функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів, що визначає їх здатність до фагоцитозу і внутрішньоклітинного знищення інфекційних агентів. Відомо, що нейтрофільні гранулоцити відіграють провідну роль у розвитку й підтримці запальної реакції, здатні швидко підвищувати інтенсивність метаболізму і можуть бути використані як маркер інтенсивності запальних реакцій. Так, вивчення показників фагоцитозу має важливе значення в діагностиці імунодефіцитних станів, наприклад, часто рецидивуючих гнійних запальних процесів, ран, що тривало не загоюються, схильність до післяопераційних ускладнень тощо. Зміни їх функціонально-метаболічної активності мають неспецифічний характер і є об'єктивним критерієм оцінки стану ефекторної ланки імунітету.

З огляду на це метою дослідження стало вивчення кореляційного зв'язку між показником фактор форми нейтрофільних гранулоцитів (ФФНГ) та загальноприйнятими лабораторними показниками імунологічного дослідження.



## Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було залучено 84 хворих (33 чоловіка та 51 жінка) із вторинними імунодефіцитами інфекційного генезу, які проявлялись у вигляді частих рецидивуючих захворювань верхніх дихальних шляхів. Вік хворих становив від 18 до 58 років. На базі алерго-імунологічного центру ТОВ "Алергоцентр-КПП" (м. Вінниця) усім пацієнтам виконували лабораторне імунологічне дослідження крові, що включало: визначення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів (фагоцитарний показник (ФП) та фагоцитарне число (ФЧ)) [Дуглас, Куи, 1983], базальної та індукованої метаболічної активності нейтрофільних лейкоцитів в реакції відновлення нітротетразолієвого синього (НСТ спонтанний та НСТ стимульований) [Назаренко, Кишкун, 2000], показника індекс стимуляції [Маянский и др., 1996], кількості лейкоцитів, імуноглобулінів А, М, G, Е сироватки крові методом радіальної імунодифузії [Мансіні, 1964], рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові [Логинский и др., 1983], оцінку субпопуляційного складу лімфоцитів у периферичній крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD4/CD8) [Новиков и др., 2001], реакцію інгібування міграції лейкоцитів (ІМЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) [Хабинсон и др., 1980].

Усім пацієнтам паралельно визначали показник фактора форми нейтрофільних гранулоцитів. Для виконання дослідження використовували мазки крові, зафарбовані за Романовським-Гімзою, світловий мікроскоп "МИКМЕД - 2" з MEDICAL IMAGE VIEW STATION і комп'ютерним аналізатором зображення UNHSCSA ImageTool v.3.0, а також спеціальну комп'ютерну програму, розроблену фірмою "Ева" (Україна), "Factor M". Загально відомо, що неактивні нейтрофільні гранулоцити мають округлу форму. Концепція нашого дослідження полягала в тому, що при стимуляції вони різко змінюють свою форму, а це призводить до зміни площі клітини, що впливає на показник фактору форми.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 6.1.

## Результати. Обговорення

У таблиці 1 представлені отримані показники лабораторного імунологічного дослідження крові та фактору форми нейтрофільних гранулоцитів, між якими проводився кореляційний аналіз.

За результатами даного аналізу було виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок з НСТ спонтанним ( $r=-0,81$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок з індексом стимуляції ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ) та Іg М ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ).

Тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) відображає ступінь активації кисневозалежних механізмів бактерицидності фагоцитуючих клітин. За допомогою цього тесту можна виявити наявність "метаболічного вибуху", який виникає в фагоцитуючих клітинах і супроводжується збільшенням споживання кисню, інтенсифікацією гексозомонофосфатного шляху розщеплен-

**Таблиця 1.** Результати кореляційного аналізу між результатами імунологічного дослідження та показником фактору форми нейтрофільних гранулоцитів.

Показник	M±m	r	P
Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів	0,902±0,002		
Фагоцитарний показник (%)	64,1±1,7	0,11	>0,05
Фагоцитарний індекс	9,8±0,4	0,15	>0,05
НСТ спонтанний (%)	7,3±0,7	<b>- 0,81</b>	<b>≤0,05</b>
НСТ стимульований (%)	25,9±1,0	0,21	>0,05
Індекс стимуляції	6,6±0,7	<b>0,61</b>	<b>≤0,05</b>
Лейкоцити	6,2±0,2	-0,32	>0,05
Лімфоцити	2,3±0,1	-0,11	>0,05
CD 3	1,12±0,05	-0,10	>0,05
CD 4	0,61±0,03	-0,08	>0,05
CD 8	0,49±0,02	-0,11	>0,05
CD 16	0,41±0,02	-0,20	>0,05
CD 22	0,42±0,02	-0,13	>0,05
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	1,13±0,03	-0,05	>0,05
ІМЛ з ФГА	0,47±0,02	-0,11	>0,05
Ig А (г/л)	1,44±0,07	0,06	>0,05
Ig М (г/л)	1,15±0,08	<b>0,56</b>	<b>≤0,05</b>
Ig G (г/л)	9,05±0,29	0,23	>0,05
Ig Е МО/мл	99,4±21,3	0,04	>0,05
ЦІК(ум. од.)	131,3±9,8	0,38	>0,05

ня вуглеводів, а також зростанням утворення пероксиду водню і супероксидного аніону. НСТ спонтанний зокрема з клітинами без стимуляції відображає ступінь функціонального подразнення фагоцитуючих клітин і їх здатність до кілінгу. Стимульований НСТ-тест характеризує потенційну активність фагоцитуючих клітин і розглядається як критерій їх готовності до завершеності фагоцитозу. Загалом ряд авторів стверджує, що результати цих тестів вказують про потенційні можливості нейтрофільних гранулоцитів виконувати таку важливу функцію, як фагоцитоз. Відомо також, що важливими властивостями Іg М є зволікання ними фагоцитуючих клітин в місця розташування антигену або у вогнище інфекції та активація при цьому фагоцитозу. Опсонізуючи антигенний подразник, зокрема мікроорганізми, та підсилюючи фагоцитоз, Іg М, з одного боку, знижують антигенне навантаження, а з іншого боку, опсонізуючи збудник - антиген, підвищують продуктивність фагоцитозу [Дранник, 2010].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Непрямий кореляційний зв'язок показника фактору форми нейтрофільних гранулоцитів з показником

імунологічного дослідження крові НСТ-спонтанний, прямий зв'язок з показниками індексу стимуляції та рівнем Ig M свідчить про здатність показника фактор форми нейтрофільних гранулоцитів відображати активність фагоцитозу.

2. Визначення показника фактор форми нейтрофільних гранулоцитів як маркера активності фагоцитозу

### Список літератури

- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечеб. профиля всех специальностей /Георгий Николаевич Дранник.- К.: ООО "Полиграф плюс", 2010.- 552с.
- Дуглас С.Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике /С.Д.Дуглас, П.Г.Куи.- М.: Медицина, 1983.- 110с.
- Желіба М.Д. Профілактика та лікування післяопераційної ранової інфекції та гнійно-запальних захворювань м'яких тканин: дис. ... д. мед. н.: 14.01.03 /Желіба Микола Дмитрович.- К., 2001.- 331с.
- Логинский В.Е. Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов у гематологических и онкологических больных /В.Е.Логинский, Т.Г.Федич, Л.С.Захарчук //Лаб. бор. дело.- 1983.- №6.- С.16-18.
- Маянский Д.Н. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Определение биоцидности лейкоцитов. Метод. рекомендации /Д.Н.Маянский, Д.Д.Цырендоржиев, О.П.Макарова.- Новосибирск, 1996.- 32с.
- Организация массового иммунологического обследования больных в клинико-иммунологических лабораториях многопрофильной больницы: метод. рекомендации /[Лебедев К.А., Понякина И.Д., Розенталь В.М. и др.]- М.: Минздрав РСФСР, 1988.- 30с.
- Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований /Г.И.Назаренко, А.А.Кишкун.- М.: Медицина, 2000.- 544с.
- Новиков Д.К. Лекарственная аллергия /Д.К.Новиков, Ю.В.Сергеев, П.Д.Новиков.- М.: Над. академия микологии, 2001.- 330с.
- Хавинсон В.Х. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований /В.Х.Хавинсон, Н.С.Немченко, В.Г.Морозов.- Ленинград : БМА, 1980.- 18 с.
- A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of protein /[Mancini G., Vaerman J.-P., Carbonera A. O., Heremans J. F.]- N.Y.: Elsevier, 1964.- P.370-379.

**Чернопищук Р.Н., Зайков С.В., Бурковский Н.И., Бобело О.Л.**

### ФАКТОР ФОРМЫ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КАК КАЧЕСТВЕННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОЗА

**Резюме.** Проведено исследование изменений иммунологических показателей 84 больных в возрасте от 18 до 58 лет с вторичными иммунодефицитами инфекционного генеза с последующим корреляционным анализом этих результатов с показателем фактор формы нейтрофильных гранулоцитов. Отмечена сильная обратная корреляционная связь с НСТ спонтанным, прямая корреляционная связь с индексом стимуляции и Ig M.

**Ключевые слова:** Иммунологические показатели, фактор формы нейтрофильных гранулоцитов, корреляционная связь.

**Chornopyshchuk R.M., Zaikov S.V., Burcovskiy M.I., Bobelo O.L.**

### FORM FACTOR OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AS QUALITATIVE INDICATOR OF THE PHAGOCYTOTIC ACTIVITY

**Summary.** The study has explored immunological parameters in 84 patients aged 18 to 58 years old with secondary immunodeficiency infectious origin, followed by correlation analysis of these results with the form factor of neutrophilic granulocytes. The research has shown a strong inverse correlation with NST spontaneous and direct correlation with the index of stimulation and Ig M.

**Key words:** Immunological parameters, form factor of neutrophilic granulocytes, correlation.

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2014 р.

Чернопищук Роман Миколайович - магістрант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 097 212-89-63; ro\_man@mail.ru

Зайков Сергій Вікторович - д. мед. н., професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика; +38 068 340-15-61; zaikov1960@gmail.com

Бурковський Микола Іванович - доцент кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 097 782-38-95; burcov@gmail.com

Бобело Ольга Людвігівна - директор ТОВ "Алергоцентр-КПП"; +38 096 681-98-50

© Котюжинская С.Г., Гоженко А.И.

УДК: 616.831-002

**Котюжинская С.Г., Гоженко А.И.**

Одесский национальный медицинский университет, кафедра общей и клинической патологической физиологии (Валиховский пер., 2, г.Одесса, 65082, Украина); ГП Украинский НИИ медицины транспорта (ул. Канатная, 92, г.Одесса, 65035, Украина)

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

**Резюме.** Исследовали состояние липидтранспортной системы у больных с диффузным кардиосклерозом и ИБС без клинических признаков атеросклеротических поражений сосудов. Установлено, что нарушения липидтранспортной системы

мы носили атерогенный характер и проявлялись увеличением содержания ОХС, ТГ и ХС ЛПОНП, снижением содержания ХС ЛПВП. Полагаем, что нарушения липидтранспортной системы связаны с низкой активностью липопротеинлипазы, что следует рассматривать как возможный патогенетический механизм атеросклероза.

**Ключевые слова:** липидный профиль, липопротеинлипаза, атеросклероз.

### Введение

Пандемия сердечно-сосудистых заболеваний, охвативших практически все человечество, вызвана, в первую очередь, развитием атеросклероза. С позиций патофизиологии атеросклероз - разновидность хронического воспаления в сосудистой ткани, связанного с нарушениями липидтранспортной системы, где липопротеиды различных классов рассматриваются как звенья одной цепи [Талаева, Братусь, 2007; Климов, Никульчева, 2009; Smith, 2010]. Известно, что в норме липидтранспортная система посредством липопротеинов обеспечивает доставку к клеткам холестерина и обратный его отток к печени, предупреждая избыточное внутриклеточное накопление с развитием цитотоксического эффекта. Вместе с тем, следует обратить внимание, что жирные кислоты, используемые клетками, высвобождаются только на уровне стенки сосудов [Титов, 2002; Рагино и др., 2011; Котюжинская, Жуков, 2013; Wang, Rader, 2006]. По сути дела липопротеины доставляют триглицериды только к эндотелиальным клеткам. Последний этап начинается с действия на липопротеиды липопротеинлипазы, которая расщепляет основные энергетически значимые липиды - триглицериды на жирные кислоты и глицерин, которые и усваиваются тканями [Флорова и др., 2005; Гоженко, Котюжинская, 2012; Tsutsumi, 2003; Yasuda et al., 2010]. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза атеросклероза, остается не до конца выясненным вопрос о функциональном взаимоотношении липидтранспортной системы и липопротеинлипазы (ЛПЛ), и ее участие в транспорте липидов. В этой связи становится актуальным проведение исследований, которые позволили бы установить патогенетические механизмы формирования нарушений функционирования липидтранспортной системы при гиперлипидемии с учетом состояния активности ЛПЛ, что и было целью нашей работы.

### Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при обследовании 116 больных с диффузным кардиосклерозом аорты (из них 65 мужчин и 51 женщина, средний возраст которых  $59,1 \pm 5,7$  лет). Группой сравнения служили 95 больных со стабильной ИБС без инструментальных признаков коронарного атеросклероза (из них 56 мужчин и 39 женщин; средний возраст -  $65,2 \pm 8,5$  лет). Контрольную группу составили 17 соматически здоровых лиц в возрасте  $34,9 \pm 1,1$  года.

Исследования липидтранспортной системы проводили ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы "Cormay Diana" (Польша). Определяли содержание общего холестерина (ОХС) и триглицери-

дов (ТГ) в сыворотке плазмы и уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС-ЛПВП). Концентрацию ХС-ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание ХС в ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта, коэффициент атерогенности (КА) - по А.Н.Климову. Активность липопротеинлипазы плазмы крови определяли титрованием по методу T.Olivecrona (1992) в модификации В.Н.Титова (2003).

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ "Excel". Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Для оценки корреляционных взаимоотношений между изучаемыми показателями применялся линейный корреляционный анализ с расчетом коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Различия считали достоверными при уровне значимости не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты. Обсуждение

Оценивая липидный профиль у обследованных больных, прежде всего, обращает внимание повышение уровня ОХС (табл. 1). При этом следует отметить, что повышение имело место не только у пациентов с атеросклерозом, но и у больных ИБС.

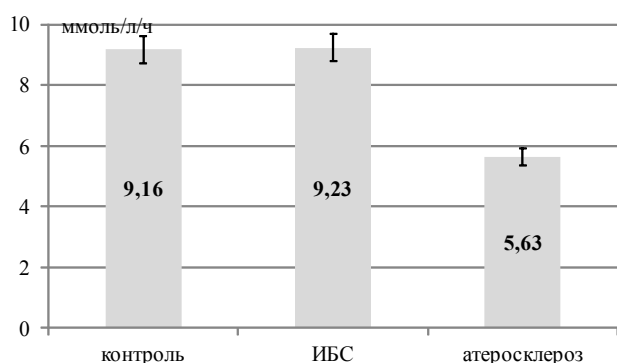
Наиболее значимым оно было у лиц с клинически выраженным атеросклерозом. Можно полагать, что возрастание содержания ОХС связано не только с нарушением липидного обмена, но и с потребностями в гуморальных регуляторных факторах при развитии дисрегуляторной патологии регуляции сосудистого тонуса, а именно, спазме сосудов, о чем свидетельствуют данные у больных группы сравнения.

Характер изменений показателей ХС-ЛПОНП и ТГ был одинаков во всех группах относительно контрольных величин и имел тенденцию к увеличению. Следует отметить, что у больных ИБС степень повышения уровня

**Таблица 1.** Показатели липидного обмена у больных исследуемых групп, ( $M \pm m$ ).

Показатели	Контроль	ИБС	АТ
ОХС, ммоль/л	$5,01 \pm 0,16$	$5,23 \pm 0,12$	$5,61 \pm 1,12$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,62 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,15$	$1,11 \pm 0,16^*$
ТГ, ммоль/л	$1,29 \pm 0,11$	$2,04 \pm 0,37^*$	$1,37 \pm 0,75$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,53 \pm 0,14$	$3,72 \pm 0,80^*$	$3,57 \pm 0,97^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,83 \pm 0,18$	$0,69 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,03^*$
КА, ед.	$2,64 \pm 0,25$	$3,26 \pm 0,20$	$4,05 \pm 0,53^*$

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий с контрольной группой.



**Рис. 1.** Активність ліпопротеїналіпази у пацієнтів досліджуваних груп.

ТГ була вище майже в 1,5 рази, ніж у решти пацієнтів. Концентрація атерогенної фракції ліпідів у хворих ІБС, а саме, ХС-ЛПНП була нижче порівняно з показателями як контрольної групи, так і групи дослідження. Во всіх групах дослідження рівень ХС-ЛПВП був нижче контрольних величин. При цьому слід відзначити, що КА значно виходив за межі референтних величин, і був нижче даних контрольної групи, що відображає динаміку ліпідного обміну атерогенної направленості. Проведений нами аналіз показав і різнонаправлений характер активності ЛПЛ у пацієнтів досліджуваних груп (рис. 1).

Порівняно з контрольною групою спостерігалося достовірне зниження активності фермента в групі хворих атеросклерозом і тенденція до збільшення ферментативної активності у хворих ІБС. Однак слід відзначити, що в контрольній групі зниження рівня ТГ порівняно з початковим рівнем становило 24,12%, у осіб з АТ 53,72%, в той час як у пацієнтів з ІБС при нормальній середній активності ЛПЛ і підвищеній початковій концентрації ТГ, ліполіз со-

ставляв всього лише 12,21%.

Кореляційний аналіз показав, що у пацієнтів контрольної групи має місце негативна взаємозв'язок між відношенням ТГ і активністю ЛПЛ ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,01$ ) в той час як у пацієнтів решти груп вона відсутня. Це дозволило передбачити, що важливою причиною підвищення концентрації ТГ в плазмі крові є порушення ліполізу ТГ в ХС ЛПОНП, як наслідок низької активності ЛПЛ.

### Висновки і перспективи подальших розробок

1. Встановлені порушення ліпідтранспортної системи зводяться до гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та дисліпідемії як у хворих з клінічними ознаками атеросклерозу, так і у пацієнтів з ІБС.

2. Зміни ліпідтранспортної системи відбуваються на фоні виявлених порушень з боку активності ліпопротеїналіпази в плазмі крові, які призводять до зниження ефективності ліполізу, що порушує механізм транспорту холестерину і обміну ліпопротеїдів в цілому. При цьому зменшення ферментативної активності корелює з станом гемодинаміки у даних пацієнтів.

3. Порушення ліпідтранспортної системи, пов'язані з зниженням активності ліпопротеїналіпази, слід розглядати як можливі патогенетичні механізми засвоєння ліпідів тканинами і розвитку атеросклерозу в цілому.

З урахування отриманих даних провести дослідження стану ліпідтранспортної системи при підвищеній активності ліпопротеїналіпази і оцінити кореляційні зв'язки між змінами ліпідного профілю і рівнем ліпопротеїналіпази в плазмі крові.

### Список літератури

- Гоженко А.И. Липопротеинлипаза в патологии липидного обмена /А.И.Гоженко, С.Г.Котюжинская //Акт. проблемы транспортной медицины.- 2011.- №2.- С.8-13.
- Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз /А.Н.Климов, Н.Г.Никольчева.- СПб. : Питер Пресс, 2009.- 234с.
- Котюжинская С.Г. Особенности жирнокислотного состава липидов крови при гипогепаринемии /С.Г.Котюжинская, В.Жуков //J. of Health Sciences (J for the Ss H).- 2013.- Т.3, №11.- P.341-354.
- Роль активности липопротеидлипазы, гиперинсулинемии и уровня незэтерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий /
- Ю.В.Фролова, Е.В.Агеева, Т.В.Виноградова [и др.] //Медицинский академ. журнал.- 2005.- Т.5, №4.- С.43-49.
- Талаева Т.В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза /Т.В.Талаева, В.В.Братусь //Укр. кардиол. журнал.- 2007.- №5.- С.101-111.
- Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атеросклероза /В.Н.Титов.- Москва, 2002.- 495с.
- Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза /Ю.И.Рагино, А.М.Чернявский, А.М.Волков [и др.].- Новосибирск: Наука, 2011.- 168с.
- Smith J.D. Myeloperoxidase, inflammation, and dysfunctional high-density lipoprotein /J.D.Smith //J. Clin. Lipidol.- 2010.- Vol.4.- P.382-388.
- Tsutsumi K. Lipoprotein Lipase and Atherosclerosis /K.Tsutsumi //Current Vascular Pharmacology.- 2003.- №1.- P.11-17.
- Wang X. Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport /X.Wang, D.J.Rader //Curr. Opin. Cardiol.- 2007.- Vol.22, №4.- P.368-372.
- Yasuda T. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis /T.Yasuda, T.Ishida, D. J.Rader //Circ. J.- 2010.- Vol.74.- P.2263-2270.

**Котюжинська С. Г., Гоженко О. І.**

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

**Резюме.** Досліджували стан ліпідтранспортної системи у хворих з дифузним кардіосклерозом та ішемічною хворобою серця

без клінічних ознак атеросклеротичних уражень судин. Встановлено, що порушення ліпідтранспортної системи носили атерогенний характер і проявлялися збільшенням вмісту загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПДНЩ, зниженням вмісту ХС ЛПВЩ. Вважаємо, що порушення ліпідтранспортної системи пов'язані з низькою активністю ліпопротеїнази, що слід розглядати як можливий патогенетичний механізм атеросклерозу.

**Ключові слова:** ліпідний профіль, ліпопротеїназа, атеросклероз.

*Kotyuzhinskaya S.G., Gozhenko A.I.*

#### PATHOGENETIC MECHANISMS MALFUNCTION LIPID TRANSPORT SYSTEM HYPERLIPIDEMIA

**Summary.** *The condition of lipid-transport system in patients with diffuse cardio sclerosis and ischemic heart disease without clinical signs of atherosclerotic vascular lesions was examined. We found that lipid-transport system disorders wore atherogenic character and manifested an increase in total cholesterol, triglycerides and VLDL, decreased HDL cholesterol content. We believe that violations of lipid transport system associated with low activity of lipoprotein lipase, which should be considered as a possible pathogenetic mechanism of atherosclerosis.*

**Key words:** lipids' profile, lipoprotein, atherosclerosis.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2014 р.

Котюжинская Светлана Георгиевна - к. мед. н., доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии Одесского национального медицинского университета; +38 098 437-84-22; sveta67kot@mail.ru

Гоженко Анатолий Иванович - д. мед. н., профессор, Заслуженный врач науки та техніки України, директор ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту" МОЗ України; +38 048 722-53-64; gozhenko@mail.ru

© Ерошкин А.А., Михайличенко В.Ю.

УДК: 616.5-008.811.1:616.839-089.87-072.1

*Ерошкин А.А.<sup>1</sup>, Михайличенко В.Ю.<sup>2</sup>*

Центральный госпиталь МВД Украины<sup>1</sup> (ул. Бердичевская, 1, г. Киев, 04116, Украина); ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"<sup>2</sup> (пр. Ленинский, 47, г. Донецк, 83045, Украина)

## ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ СИМПАТЭКТОМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛАДОННОГО ГИПЕРГИДРОЗА

**Резюме.** *Видеоэндоскопическая торакальная симпатэктомия в настоящее время используется для лечения ладонного гипергидроза. В основу работы положен совместный анализ 110 торакоскопических симпатэктомий, выполненных по поводу идиопатического или первичного ладонного гипергидроза. Торакоскопическую симпатэктомию выполняли по классической методике на уровне Th 2-3. Торакоскопическая симпатэктомия при первичном гипергидрозе с 97,3% эффективностью, при минимальном количестве осложнений, позволило достичь желаемого эффекта. Дифференцированный выбор пациентов путем использования дооперационного теста с использованием лидокаиновой блокады позволяет снизить число осложнений на 6,3%.*

**Ключевые слова:** ладонный гипергидроз, торакоскопическая симпатэктомия.

### Введение

Торакоскопическая симпатэктомия (ТСЭ) с каждым годом приобретает все большую популярность при различной патологии - облитерирующих заболеваниях артерий верхних конечностей, ладонном и подмышечном гипергидрозе, блашинг-синдроме и др. [Голубев и др., 2009; Каримов и др., 2011]. По современным данным ведущим звеном в патогенезе неокклюзионной ишемии верхних конечностей является дисфункция вегетативной нервной системы, главным образом, гипертонус симпатической системы, вызывающий стабильный спазм дистального периферического русла. Соответственно принципиальным направлением в лечении хронической дистальной ишемии верхних конечностей является устранение спазма сосудов [Гринь и др., 2014].

*Цель* - изучить эффективность использования торакоскопической симпатэктомии при лечении идиопатического или первичного ладонного гипергидроза.

### Материалы и методы

В основу работы положен совместный анализ Цен-

трального госпиталя МВД Украины и ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины" 146, из которых 110 торакоскопических симпатэктомий выполненных по поводу идиопатического или первичного ладонного гипергидроза. Средний возраст пациентов был 24,3±5,6 лет, мужчин было 47 (42,7%), женщин - 63 (57,3%). Среди пациентов сочетание с аксиллярным гипергидрозом было в 24 случаях (21,8%), краниофасциальный - 11 (10%) и блашинг-синдром - 2 (1,8%). Основной жалобой пациентов до операции было выраженная потливость ладоней, в 36 (32,7%) случаях с явлениями мацерации кожи в межпальцевых промежутках, постоянно мокрая одежда в подмышечной области. Следует отметить, что более половины пациентов были заняты общественной работой, связанной с деловыми встречами, что приводило к социальному дискомфорту. Также у 87 пациентов (79,1%) повседневно работали на стационарном компьютере или ноутбуке, что также приводило к дискомфорту по понятной причине; 39 пациентов (35,5%) обратились после неуспешного лечения в косметичес-

ких центрах, где была попытка ликвидировать гипергидроз консервативными методами. Перед оперативным лечением всем пациентам выполняли рентгенографию грудной клетки, общепринятые клинические исследования, подписывали согласие на оперативное вмешательство и информировали про возможные осложнения. Группу сравнения составили 36 пациента с ладонным гипергидрозом, которых выбирали после отрицательного теста - лидокаиновой блокады грудного симпатического ствола на уровне Th 2-4. Тех пациентов, у которых временно наступал блэшнинг-синдром, синдром Горнера, оперативно не лечили.

Торакоскопическую симпатэктомию выполняли по классической методике на уровне Th2-3. Оперативное вмешательство выполняли под эндотрахеальной интубацией одного легкого, используя лапароскопическое оборудование фирмы "Olympus". Операционное поле ограничено: сзади - задней подмышечной линией, сверху - подмышечной впадиной, спереди - среднеключичной линией, снизу V ребром. Прокол для наложения карбокситоракса выполняли в V межреберье по передней подмышечной линии. Иглой Верещагиной пунктировали грудную клетку строго перпендикулярно к её поверхности. После прокола игле придавали наклонное положение, чтобы уменьшить опасность повреждения лёгкого при дыхательных движениях. В плевральную полость с помощью инсультатора нагнетали углекислый газ до создания давления 6,5-6,7 мм рт.ст. Второй троакары вводили в V межреберья по передней подмышечной линии или несколько медиальнее в намеченной ранее точке в центре межреберья делали разрез кожи длиной до 0,5-1 см параллельно ходу ребер, через разрез производили торакоцентез торакопортом, стилет которого удаляли. При правильной постановке камеры и рабочего инструмента они шли параллельно, что позволяло четко контролировать манипуляцию. При плохом колабировании легкого ее дополняли тракцией последнего камерой, чтобы четко визуализировать симпатический ствол. После этого проводили симпатэктомию на уровне Th2-3 и дренировали по Бюлау. На следующие сутки выполняли контрольное рентгеновское исследование грудной клетки и при отсутствии патологических изменений (выпот, большое количество газа) удаляли дренаж и пациента выписывали на амбулаторное лечение. В послеоперационном периоде оценивали эффективность оперативного лечения, наличие стойкого эффекта и количества осложнений.

### Результаты. Обсуждение

В послеоперационном периоде 89 (80,9%) использовали ненаркотические анальгетики в течении 1-2 дня послеоперационного периода для купирования невыраженного болевого синдрома в области постановки троакаров. Выраженный патологический болевой синдром встретили у 4 пациентов (3,6%), который был ликвидирован блокадой 2% лидокаина+дексаметазон в тече-

нии 4 суток. Подкожная эмфизема, не требующая какого-либо действия и проходящая самостоятельно в течении 3-5 дней была у 9 пациентов (8,2%), пневмоторокс был у 5 пациентов (4,6%), который наблюдался у пациентов, которым во время торакоскопии разъединяли спайки между легким и париетальной плеврой, после раннее перенесенных воспалительных заболеваний. Из них у 1 (0,9%) в связи с колабированием легкого, дренаж по Бюлау был удален на 3 сутки с благоприятным течением. Постооперационный экссудативный плеврит в раннем послеоперационном периоде был у 2 пациентов (1,8%), который был ликвидирован однократной пункцией с получением 120 и 150 мл экссудата. Как правило, выраженный положительный эффект операции был виден уже на операционном столе в виде потепления конечности со стороны операции и более сухой кожи ладони, чем на неоперированной. Пациенты с повторной жалобой на ладонный гипергидроз не возвращались в клинику наших учреждений. Невыраженный синдром Горнера наблюдался у 13 пациентов (11,8%), самостоятельно проходящий в течении 1 месяца послеоперационного периода. Выраженный компенсаторный гипергидроз был у 3 (2,7%) пациентов, что потребовало длительного консервативного лечения. Интраоперационные осложнения (кровотечения из межреберной вены) были в 4 случаях (3,6%). Из 107 прооперированных нами пациентов 97,3% были полностью удовлетворены оперативным лечением, 1 (0,9%) не заметили каких-либо изменений и 2 (1,8%) не были удовлетворены результатами операции. Свое дальнейшее лечение проводили по разным методикам в косметологических клиниках, в 1 (0,9%) случае нам удалось отследить результат: пациент также не получил желаемого эффекта ни со стороны операции, ни с интактной стороны. В в послеоперационном периоде в группе сравнения блэшнинг-синдром не был зарегистрирован ни у одного пациента, а преходящий синдром Горнера диагностировали у 2 (5,5%).

Таким образом, дифференцированный выбор пациентов путем проведения дооперационного теста позволяет снизить число осложнений на 6,3%, что позволяет рекомендовать его для повсеместного применения перед торакоскопической симпатэктомией.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. На данный момент развития эндоскопической хирургии, лечение различных патологических состояний, а также первичного ладонного гипергидроза, позволяет добиться с высокой эффективностью (97,3%) желаемого успеха.

2. В наших наблюдениях мы не встретились с серьезными осложнениями торакоскопической симпатэктомии. Двустороннее вмешательство нами было выполнено с промежутком 3 суток у 14 пациентов (12,7%) с положительным эффектом. Одномоментно двустороннее вмешательство не проводили. В случаях техниче-

ких трудностей мы ставили дополнительно третий троакар с введением вспомогательного инструмента у 3 пациентов (2,7%).

3. Таким образом, оперативное лечение первичного гипергидроза позволяет при условиях "хирургии одного дня", минимальных экономических затрат и удовлетворительной социальной адаптации пациентов, малотравматичности достичь отличный эффект лечения, что позволяет рекомендовать ее к широкому клиническому применению.

4. Использование предоперационной лидокаиновой блокады симпатического грудного ствола, позволило исключить из группы риска пациентов, что позволило снизить почти в 2 раза количество осложнений в послеоперационном периоде.

Перспектива дальнейшего использования лидокаиновой блокады перед выполнением торакоскопической симпатэктомии позволит минимизировать количество послеоперационных осложнений и корректировать уровень десимпатизации.

### Список литературы

- Комплексный регионарный болевой синдром верхней конечности: новые возможности лечения с помощью торакоскопической симпатэктомии / В.Г.Голубев, А.И.Крупаткин, В.Т.Зейналов [и др.] // Медицинская сестра. - 2009. - №5. - С.10-12.
- Наш опыт торакоскопических и лапароскопических операций на органах грудной и брюшной полости / В.К.Гринь, О.И.Миминошвили, Г.Д.Попандопуло [и др.] // Вестник неотложной и восстанов. медицины. - 2014. - Т.15, №2. - С.124-128.
- Опыт торакоскопической симпатэктомии при дистальных поражениях артерий конечностей / Ш.И.Каримов, У.Б.Беркинов, Н.Ф.Кротов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. - Т.17, №1. - С.131-136.

**Ерошкін О.А., Михайличенко В.Ю.**

### ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ТОРАКОСКОПІЧНОЇ СИМПАТЕКТОМІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ДОЛОННОГО ГІПЕРГІДРОЗУ

**Резюме.** Відеоендоскопічна торакальна сімпатектомія в цей час використовується для лікування долонного гіпергідрозу. В основу роботи покладений спільний аналіз 110 торакоскопних сімпатектомій виконаних із приводу ідіопатиченого або первинного долонного гіпергідрозу. Торакоскопичну сімпатектомію виконували за класичною методикою на рівні Th2-3. Торакоскопична сімпатектомія при первинному гіпергідрозі з 97,3% ефективністю, при мінімальній кількості ускладнень, дозволило досягти бажаного ефекту. Диференційований вибір пацієнтів шляхом використання доопераційного тесту з лідокаїною блокою, дозволяє знизити число ускладнень на 6,3%, що дозволяє рекомендувати його для повсюдного застосування перед операцією торакоскопичної сімпатектомії.

**Ключові слова:** долонний гіпергідроз, торакоскопична сімпатектомія.

**Yeroshkin A.A., Mykhalychenko V.Yu.**

### THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY IN TREATING OF PALMAR HYPERHIDROSIS

**Summary.** Endoscopic thoracal sympathectomy in the present time is used for treatment of palmar hyperhidrosis, stressful blush (blushing syndrome), and complex regional pain syndrome of upper extremity, vasospastic acrocyanosis as well as other pathologies. In the study basement was put a combined analysis of Central Hospital of Home Affairs of Ukraine and SI "Institute of Urgent and Recovery Surgery n.a. V.K. Gusak of NAMS of Ukraine" of 110 thoracoscopic sympathectomies on the occasion of idiopathic or primary palmar hyperhidrosis. Thoracoscopic sympathectomy in the primary hyperhidrosis was successful in 97,3%. Bilateral intervention was provided with three-day interval in 14 patients (12,7%) with the positive effect. In the case of technical complications we implemented additional third troacar with the introduction of subsidiary instrument for three patients (2,7%). Differentiated method for patient's choose by implementation of pre-operative test with Lidocaine blockade allows to decrease the complication number on 6,3%.

**Key words:** palmar hyperhidrosis, thoracoscopic sympathectomy.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Ерошкин Алексей Андреевич - к. мед. н., врач-нейрохирург Центрального госпиталя МВД Украины, Киев; +38 066 724-38-65; yaroshkin@gmail.com

Михайличенко Вячеслав Юрьевич - д. мед. н., с. н. с., ученый секретарь ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 981-18-00; pancreas1978@mail.ru

© Кузьменко О.В., Михайличенко В.Ю.

УДК: 616.14-07.64-056.24-085-089

**Кузьменко О.В., Михайличенко В.Ю.**

ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины" (пр. Ленинский, 47, г.Донецк, 83045, Украина)

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ И ФОАМ-FORM СКЛЕРОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН КЛАССА C2

**Резюме.** Применение комбинированных малоинвазивных методик лечения варикозной болезни нижних конечностей на данный момент почти полностью вытеснили традиционные оперативные вмешательства. Проанализированы резуль-

таты лечения 384 пациентов с заболеванием вен нижних конечностей С2 (по классификации CEAP), которые находились на стационарном лечении. Пациентов разделили на 5 групп: 1 группа контрольная (№80) - пациентам была выполнена стандартная флебэктомия и 4 группы - группы сравнения: 1а - пациентам выполнена эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК) - №62; 1в - склеротерапия (СТ) - №57; 1с - ЭВЛК+СТ (№45); 1д - ЭВЛК+СТ+подкожное пересечение вен или минифлебэктомия (№140). При сравнении всех побочных эффектов и осложнений установлено, что по большинству изучаемых параметров (послеоперационные осложнения, побочные эффекты и качество жизни пациентов), минимальные результаты получены в контрольной группе (с традиционной флебэктомией). Максимально положительные результаты получены в группе с использованием комбинированного лечения в виде ЭВЛК + СТ + подкожное пересечение вен или минифлебэктомия.

**Ключевые слова:** хроническое заболевание вен, флебэктомия, малоинвазивные технологии.

### Введение

Несмотря на современные достижения современной флебологии в области оперативного и консервативного лечения варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК), сохраняется высокий уровень рецидива заболевания после оперативных вмешательств, который составляет 15-70% от общего числа прооперированных больных. Предлагаемые способы лечения рецидива ВБНК характеризуются многообразием приемов и не всегда учитывают современные достижения во флебологии, что затрудняет понимание тактики лечения с точки зрения систематизации и стандартизации различных ее методов, а результаты оставляют желать лучшего [Ставер, Потапов, 2012]. Одним из современных методов лечения ВБНК является эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК), которая получила широкое распространение и пользуется большой популярностью, однако оценка отдаленных результатов, требует дальнейших исследований [Шалашов и др., 2014].

Методика выполнения ЭВЛК заключается в введении в просвет сосуда световод, после чего включается лазерное излучение и световод медленно вытягивается из вены с одновременной коагуляцией внутренней стенки вены. В настоящее время разрабатываются различные виды лазерного излучения, апробируются разнообразные длины волн для повышения эффективности методики и снижения осложнений [Соколов и др., 2009]. Помимо прочего метод ЭВЛК в нашей стране по ряду исторических, технических и экономических причин более популярен, чем остальные существующие малоинвазивные методики. Тем не менее, механизм воздействия лазера на стенку вены, особенности и этапы фиброзной ее трансформации остаются недостаточно изученными [Соколов и др., 2008]. Применение ЭВЛК позволяет снизить травматичность, болевой синдром в послеоперационном периоде, а также снизить число осложнений при хирургическом лечении данной патологии и экономически выгодно, т.к. в большинстве случаев выполняется под местной анестезией и является вариантом "хирургии одного дня" [Шевченко и др., 2005].

Цель - провести сравнительную оценку традиционных и малоинвазивных методов лечения ХЗВ С2 на основании анализа осложнений и послеоперационных результатов оперативного вмешательства, а также оценить причины рецидива при применении ЭВЛК.

### Материалы и методы

В основу работы легли данные обследования и лечения 384 пациентов с заболеванием вен нижних конечностей С2 (по классификации CEAP), которые находились на стационарном лечении в отделе неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины" (г.Донецк) с 2009 по 2012 года. Пациентов разделили на 5 групп: 1 группа контрольная (№80) - пациентам была выполнена стандартная флебэктомия и 4 группы (группы сравнения): 1а - пациентам выполнена эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК) - №62; 1в - склеротерапия (СТ) - №57; 1с - ЭВЛК+СТ (№45); 1д - ЭВЛК+СТ+подкожное пересечение вен или минифлебэктомия (№140). Средний возраст пациентов был 25,8±7,2 лет. В контрольной группе выполняли классическую флебэктомию, которая включала в себя кроссэктомию, перевязку несостоятельных перфорантов по Коккету, удаление большой подкожной вены (БПВ) или БПВ+малой подкожной вены (МПВ), минифлебэктомию.

Для ЭВЛК использовали коагулятор лазерный универсальный Лика-хирург производства "ФотоникаПлюс" (г.Черкассы, Украина) с длиной волны 1470 нм. Операция, как правило, дополнялась этапом минифлебэктомии по Мюллеру или foam-form эхосклеротерапии. Следует отметить, что при размере сафенового соустья (СФС) или сафено-поплитеального соустья (СПС) до 12 мм включительно проводили ЭВЛК без кроссэктомии с использованием торцевого световода; при размере СФС или СПС от 13 до 20 мм включительно под контролем ДС и тумесценции - ЭВЛК без кроссэктомии с использованием радиального световода; при размере СФС или СПС свыше 20мм либо при наличии приустевых аневризм проводили ЭВЛК в комбинации с кроссэктомией.

Следует отметить, что применение ЭВЛК в области средней и нижней трети голени, часто приводило к невриту подкожных чувствительных нервов, что временно вызывало недовольство и дискомфорт пациентов после выполненной процедуры. Нами применена дифференцированная лечебная тактика при комбинированном лечении. Так, до верхней трети голени и бедра мы используем ЭВЛК, ниже СТ, что позволило полностью избежать выше упомянутого осложнения.

Для изучения эффективности проводимых лечеб-



ных мероприятий давали общую оценку качества жизни для пациентов с помощью опросника CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) до операции и через 1 год после хирургического лечения ХЗВ. Оценивали ближайшие и отдаленные осложнения, а также побочные эффекты малоинвазивных методов лечения ХЗВ при С2. При сравнительной оценке применения торцевого и радиарного лазерного световода проводили гистологическое исследование вены.

### Результаты. Обсуждение

При оценки результатов лечения по данным физических методов обследования, мы выделили 2 группы осложнений: ранние и относительные. К ранним послеоперационным осложнениям мы отнесли ограниченные тромбофлебиты, преходящие парестезии, подкожные гематомы в области голени, нагноение раны или образование серомы. К относительным осложнениям или побочным эффектам, мы отнесли экхимозы, гиперпигментации, наличие тяжа. Наиболее частым осложнением были ограниченные тромбофлебиты (10,2%), вторым по частоте - подкожные гематомы (6,9%), преходящие парестезии (4,9%), образование сером и/или нагноение раны (4,3%). Для каждого малоинвазивного метода лечения ХЗВ преобладали свои специфические осложнения. Так, в группе 1а наиболее частым осложнением были преходящие парестезии на голени, связанные, по всей вероятности, с температурным воздействием лазера и близко расположенных кожных чувствительных нервов. Ограниченные тромбофлебиты в 1а группе были у 9,7%, что было связано с неполной облитерацией притоков в подкожной системе или изначально неполной облитерации вены, которая в последующем через воспалительный процесс закрывалась, как правило, полностью. Подкожные гематомы были у 3,2%, причиной которых было случайная перфорация истонченной стенки вены. Образование сером и/или нагноение раны было у 1,6%. Таким образом, в группе 1а общее число осложнений в послеоперационном периоде было у 29% больных. Следует отметить, что ограниченный тромбофлебит для ЭВЛК и СТ - это обычный процесс облитерации вены, поэтому относить его к осложнениям нужно с пониманием патофизиологического процесса. В группе 1в самым частым осложнением был ограниченный тромбофлебит (26,3%), что связано с невозможностью четкого определения границы тугого наполнения вены. Образование сером наблюдалось у 3,5%, подкожных гематом у 7%, преходящие парестезии у 1,8%. Таким образом, общее количество послеоперационных осложнений составило 38,6%.

В группе 1с ограниченные тромбофлебиты наблюдались у 17,8%, подкожные гематомы у 6,7%, преходящие парестезии и серомы у 4,4% пациентов. Общее число послеоперационных осложнений составило 33,3%. В подгруппе 1d мы использовали комбиниро-

ванную методику, которая заключалась в ЭВЛК ствола БПВ, склеротерапии вен на голени. В области прохождения малоберцового нерва и поверхностно расположенных вен (в случае истончения кожи) применяли различные виды минифлебэктомий. Наиболее часто встречались подкожные гематомы - 8,6%, образование сером - 5,7%, преходящие парестезии - 2,1% и ограниченные тромбофлебиты - 1,4%. Общее число послеоперационных осложнений составило 17,9%.

Следует отметить, что преходящие парестезии в области внутренней поверхности голени, которые полностью исчезали через 2-3 месяца, наблюдались у пациентов, которым ЭВЛК выполняли в средней и нижней трети голени, и не выявлено у больных у которых коагуляция заканчивалась на уровне верхней трети голени. Ограниченные тромбофлебиты, которые проявлялись в виде участков гиперемии протяженностью 2-11 см с перифокальным отеком и выраженным болевым синдромом по ходу коагулированной вены, расценивались нами как ограниченный тромбофлебит. В таком случае усиливали противовоспалительную и местную терапию, в результате которой получали в 100% случаев положительный эффект. В послеоперационном периоде не удалось добиться адекватной компрессии из-за недостаточности лазерного поражения и/или при выраженной варикозной трансформации БПВ на бедре.

Наличие небольших подкожных гематом и сером не требовало каких-либо оперативных вмешательств, все ограничивалось антибиотикотерапией и назначением НПВС с 100% исчезновением данных осложнений. Не было ни одного случая с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в группе с малоинвазивными технологиями, в то же время при традиционной флебэктомии данное осложнение составило 2%.

В группе пациентов с применением малоинвазивных технологий не было зафиксировано ни одного случая тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а в группе с традиционной флебэктомией имел место в 2 (0,6%) случаев. При изучении структуры частоты послеоперационных осложнений при малоинвазивных вмешательствах (группы 1а-d) ограниченные тромбофлебиты в группе контроля составили 5%, преходящие парестезии в 22,5%, подкожные гематомы в 30%, образование сером и/или нагноение в 27,5%. По всем параметрам число осложнений было в 4-5 раз выше, чем в подгруппах с малоинвазивными методиками, что еще раз подчеркивает большую травматизацию тканей при данной методике.

Относительными осложнениями мы называли экхимомы по внутренней поверхности бедра, тяжи (болезненные уплотнения) и гиперпигментация на бедре по ходу коагулированной вены. Весь спектр данных осложнений связан непосредственно с воздействием лазера на стенку вены и является особенностями послеоперационного периода при ЭВЛК, поэтому относить их к осложнениям нужно весьма относительно.

Наибольшее число осложнений было в виде экхимозов - 38,8%, тяж наблюдался в 31,25% и пигментация кожи была в 7,2%. Следует отметить, что для ЭВЛК более характерные экхимозы и пигментации, в то время как для СТ - образование тяжа. Так, в группе 1а (применение только ЭВЛК), экхимозы наблюдались в 75,8%, тяж - 24,2% и пигментация в 193,4%. Общее число осложнений составило 119,4%, т.е. у части пациентов наблюдалось несколько осложнений одновременно. В группе 1в наибольшее число осложнений было в виде тяжа - 42,1% и далее по убывающей: экхимозы в 12,3%, пигментации в 3,5%. Общее число осложнений в подгруппе составило 57,9%. В группе 1с, наибольшее число осложнений было в виде тяжа (68,9%), экхимозы (48,9%) и пигментации (11,1%) при общем числе осложнений - 129%. Применение комбинированных методик с минифлебэктомией в группе 1d обеспечило наименьшее число осложнений (50%), при этом экхимозы наблюдались в 30%, тяжи в 17,9% и пигментация в 2,1%.

Следует отметить, что экхимозы возникали, по всей вероятности, из микроперфорации вены и проходили самостоятельно без какого-либо специфического лечения в течении 1-3 недель. Болезненные тяжи наблюдались в течении 3-11 недель, при этом по данным УЗИ - окклюзированная вена без признаков воспаления и перифлебита, которые исчезали самостоятельно или под воздействием НПВС и физиотерапии. Пигментация наблюдалась также в течении 1-4 месяцев и лишь у менее 1% пациентов оставалась более 6 месяцев. Развитие данного побочного эффекта связана с накоплением и фиксацией в дерме гемосидерина, который является продуктом деградации гемоглобина. Гемосидерин образуется в результате повреждения стенки вены и экстравазации эритроцитов, а также увеличением проницаемости сосудистой стенки в результате воздействия лазера.

Итак, при сравнении всех побочных эффектов и осложнений мы видим, что по большинству изучаемых параметров, минимальные результаты получены в контрольной группе, т.е. у тех пациентов, которым выполняли традиционную флебэктомию. Достоверно максимальные результаты получены в группе 1d. Следует отметить, что в связи с анатомическими особенностями нахождения МПВ (частично субфасциально), а также возможностью адекватности компрессии в послеоперационном периоде, то наличие таких осложнений, как тяж и гиперпигментация кожи, в проекции МПВ не наблюдались. Экхимозы имели место, но появлялись они несколько позже, чем в проекции БПВ, а именно через 6-10 дней.

### Список литературы

Ставер Е.В. Причины рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей /Е.В.Ставер, М.П.Потапов // Совр. проблемы науки и образования.- 2012.- №1.- С.62.

Современные малоинвазивные хирургические технологии в лечении больных варикозной болезнью / Ю.Л.Шевченко, К.В.Лядов, Ю.М.-Стойко [и др]. //Альманах клин.

мед.- 2005.- №8-5.- С.66-72.

Сравнительная оценка процессов фибрирования вены после лазерной коагуляции с применением излучения с длиной волн 1,56 и 0,97 мкм

При морфологическом исследовании после ЭВЛК установлен поверхностный ожог интимы, выраженный постожоговой отек стенки вены, что в дальнейшем приводил к изменению её структуры, сужению просвета вены, и являлся фактором для развития тромбоза. Следует отметить, что глубина поражения и изменений в стенке вен оказались неодинаковыми. Так, в некоторых участках встречался ожог различной глубины и площади поражения, распространяющийся вплоть до ее адвентициальной оболочки. В ряде случаев установлен ожог вены, занимающий все слои и половину или более от ее окружности.

Недостаточная и неравномерная коагуляция участка вены при ее большом диаметре является основной причиной возникновения рецидива варикозной болезни, развитию острого тромбофлебита коагулированной вены, особенно в случае неустранённого высокого вено-венозного рефлюкса в области сафено-бедренной соусты. Для избегания данного осложнения при диаметре вены более 1,3 см мы используем радиарный световод для лазерной коагуляции вены, что позволяет получить равномерный ожог стенки вены и добиться положительного и безрецидивного эффекта лечения.

Выбор метода лечения ХВЗ С2 имеет большое влияние на физическое, социальное и эмоциональное качество жизни пациентов. Миниинвазивные технологии при лечении ХЗВ повышают качество жизни на 26,8 баллов, а традиционная - на 17,4 баллов.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Малоинвазивные технологии имеют ряд преимуществ перед традиционным видом хирургического лечения ХЗВ в виде снижения количества осложнений и побочных эффектов, а также значительном повышении качества жизни пациентов с данным видом патологии.

2. Гистологическими исследованиями доказана эффективность применения радиарного световода при диаметре вены более 1,3 см.

3. Применение индивидуальной дифференцированной методики выполнения миниинвазивных технологий позволило избежать ряд нежелательных побочных эффектов применения лазера и достичь лучших результатов лечения.

Перспективы дальнейших разработок направлены на минимизирование оперативной техники лечения варикозной болезни нижних конечностей с отличным косметическим эффектом и низким количеством послеоперационных осложнений и рецидива.

в эксперименте /А.Л.Соколов, А.А.Удод, Г.О.Вербицкая [и др]. // Лазерная медицина.- 2009.- Т.13, №4.- С.32-36.  
Сравнение характера воздействия излучений с длинами волн 0,97 и 1,56

мкм при лечении варикозно расширенных вен методом эндовенозной коагуляции /А.Л.Соколов, К.В.Лядов, М.М.Луценко [и др]. //Альманах клин. мед.- 2008.- №17-1.- С.92-93.  
Шалашов А.Г. Эндовенозная лазерная

коагуляция в лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей /А.Г.Шалашов, Е.А.Корыма-сов, А.В.Казанцев //Фундаментальные исследования.- 2014.- №4-2.- С.398-401.

**Кузьменко О.В., Михайличенко В.Ю.**

#### ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОВАЗАЛЬНОЇ ЛАЗЕРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ ТА FOAM-FORM СКЛЕРОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕН КЛАСУ С2

**Резюме.** Застосування комбінованих малоінвазивних методик лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок на даний час майже повністю витиснули традиційні оперативні втручання. Проаналізували результати лікування 384 пацієнтів із захворюванням вен нижніх кінцівок С2 (за класифікацією СЕАР), що перебували на стаціонарному лікуванні. Пацієнти були розділені на 5 груп: 1 група контрольна (№80) - пацієнтам була виконана стандартна флебектомія й 4 групи порівняння: 1а - пацієнтам виконана ендовазальна лазерна коагуляція (ЕВЛК) №62; 1в - склеротерапія (СТ) №57; 1с - ЕВЛК+СТ (№45); 1д - ЕВЛК + СТ + підшкірне перетинання вен або мініфлебектомія (№140). При порівнянні всіх побічних ефектів і ускладнень встановлено, що за більшістю досліджуваних параметрів мінімальні результати отримані в контрольній групі (з традиційною флебектомією). Максимально позитивні результати отримані в групі з комбінованим застосуванням малоінвазивних методів у вигляді ЕВЛК + СТ + підшкірне перетинання вен, або мініфлебектомія.

**Ключові слова:** хронічне захворювання вен, флебектомія, малоінвазивні технології.

**Kuzmenko O.V., Mikhailichenko V.Y.**

#### PATHOPHYSIOLOGI PECULIARITIES OF ENDOVENOUS LASER COAGULATION METHOD AND FOAM-FORM SCLEROTHERAPY DURING TREATMENT OF C2 CLASS CHRONIC VEIN DISEASE

**Summary.** The main purpose of contemporary phlebology is to transform the operative surgery procedure in the "one-day surgery" by maintenance of maximal cosmetic effect and absence of relapse as well as post-operative complications. In the study basement are investigation and treatment data of 384 patients with C2 low extremities vein disease (according to the CEAP classification). We divided the patients into five groups: in the 1 control group (consisted of 80 patients) took place the standard phlebectomy; the other 4 comparison groups went through the following: in the 1a group was implemented endovasal laser coagulation (EVLC); and this group consisted of 62 patients; the 1b group went through the sclerotherapy (ST) and included 57 patients; the 1c group had EVLC+ST (it numbered 45 patients); 1d group went through the EVLC+ST+subcutaneous vein intersection or mini-phlebectomy (this group included 140 patients). As a result of the fulfilled comparative analysis we showed that small invasive technologies had a number of advantages over the traditional surgical treatment methods in CHD, such as decrease of the complications number and side effects as well as in the substantial increase of patients' quality of life with the mentioned pathology.

**Key words:** chronic vein disease, phlebectomy, low invasive technologies.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2014 р.

Кузьменко Олег Владимирович - врач-ангиохирург высшей категории ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 680-85-82; kuzmenko\_donetsk@mail.ru

Михайличенко Вячеслав Юрьевич - д. мед. н., ст. н. с., ученый секретарь ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 981-18-00; pancreas1978@mail.ru

© Бойнюк А.Л.

УДК: 616.728.2-089.843:616.728.2-007.248

**Бойнюк А.Л.**

Кафедра травматологии и ортопедии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21018, Украина)

#### НАШ ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ДИСПЛАСТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

**Резюме.** Нами прооперированы 164 больных (172 сустава) с диспластическим остеоартрозом у больных в возрасте 30-65 лет. В основном использовали эндопротезы фирм W.Link - 95 (55%), Beznoska - 48 (28%), Striker - 16 (9,2%), Ортэн - 10 (5,8%) и другие - 3 (2%), из них цементная форма эндопротеза составила 69,3%, бесцементная форма - 30,7% от общего количества операций. Костную пластику применяли в 24% случаев. Хорошие результаты получены у 87% больных, удовлетворительные в 10,1%, неудовлетворительные в 2,9%. Осложнение: тромбоз нижней конечности - 1,9%, осложнение отдаленного периода - 7,2%, асептическая нестабильность эндопротеза тазобедренного сустава - 6,7%, вывихи элементов эндопротеза - 1,4%.

**Ключевые слова:** диспластический остеоартроз, эндопротезирование тазобедренного сустава, компенсация на пределе, субкомпенсация, декомпенсация.

#### Введение

Остеоартроз тазобедренного сустава встречается в Украине по данным литературы в 7,25% [Корж и др.,

2002; Гайко та ін., 2010; Торчинський, Гайко, 2010; Muller, 1992]. У 70% пациентов причиной остеоартроза явля-

ется дисплазия тазобедренного сустава [Абельцев, 2004; Торчинський, 2007].

Эндопротезирование больных диспластическим остеоартрозом значительно более сложная операция, чем в случаях остеоартроза вследствие заболевания, травм тазобедренного сустава, так как в результате дисплазии отмечается выраженная деформация вертлужной впадины, перекос таза и др. [Торчинський, 2007; Гайко, Торчинский, 2008; Герасименко, 2008]. Поэтому, в случаях эндопротезирования больных диспластическим остеоартрозом используются специальные эндопротезы, костная пластика [Абельцев, 2002; Лоскутов и др., 2005; Muller, 1992].

В основе неполноценного развития тазобедренного сустава при рассматриваемой патологии могут лежать: 1) дисплазия шейки бедренной кости; 2) дисплазия вертлужной впадины; 3) врожденный вывих бедра.

В динамике патологического процесса выделяют три стадии: I - предвывих головки бедра; II - подвывих головки бедра: а) первичный, б) остаточный (после вправления); III - вывих головки бедра: а) боковой и переднебоковой, б) надацетабулярный, в) подвздошный.

Основными признаками, характеризующими диспластический сустав, являются: антеверсия шейки бедренной кости, отклонение вертлужной впадины впереди от сигитальной плоскости, нарушение центрации головки в горизонтальной плоскости, увеличение шеечно-диафизарного угла и угла вертикального наклона впадины (более 60?). Вертлужная впадина при этом становится неглубокой, и погружение в нее головки составляет менее 1/3 (норма 1/2). Нередко наблюдается дефект крыши и дна вертлужной впадины. Головка бедра неправильной формы, с буграми, бороздами и дефектами хряща (очагами некроза и пролиферативными изменениями). Костномозговой канал проксимальной части бедра сужен, с явлениями истончения костных балок. Наряду с этим обнаруживаются мягкотканые изменения: увеличение жировой подушки, удлинение собственной связки головки, аномалия и асимметрия расположения мышц.

Изменения в диспластическом тазобедренном суставе при врожденном вывихе бедра и остаточном подвывихе зависят от выраженности первичной аномалии, характера предшествующего лечения и возраста больного. Ранняя диагностика и последующее лечение этой патологии у детей приводят к ремиссии. Однако, в дальнейшем, под влиянием увеличивающейся нагрузки, беременности у женщин и нарушения трофики в измененном тазобедренном суставе неизбежно развивается остеоартроз. При этом формируются сгибательно-приводящая контрактура сустава, дегенеративно-дистрофические изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, проявляющиеся сколиотической деформацией, искривлением оси таза. Эти изменения не только ограничивают физические возможности больных, но и приводят к стойкой нетрудоспособности.

*Целью* исследования было изучить результаты эндопротезирования больных диспластическим остеоартрозом тазобедренного сустава.

### Материалы и методы

В городской клинической больнице скорой медицинской помощи на кафедре травматологии и ортопедии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И.Пирогова выполняется с 1998 года эндопротезирование тазобедренных суставов. В исследуемый период (с 1998 по 2013 г.), имплантировано 1724 эндопротезов тазобедренных суставов, в том числе 172 по случаю диспластического остеоартроза тазобедренного сустава. Всего оперировано 164 больных, в том числе с двухсторонним диспластическим остеоартрозом - 16 человек (26%). Всего оперировано 78 левых сустава, правых - 94, из них пациентов женского пола было 121 (74%), мужского пола - 43 (26%).

По возрасту пациенты с диспластическим остеоартрозом тазобедренного сустава разделили следующим образом - от 20-30 лет - 2%, 31-40 лет - 75%, 41-50 лет - 12%, старше 51 года - 11%. По нашим наблюдениям состояние компенсации (полной или на пределе) сохранялось у большинства людей до 30-летнего возраста. У лиц женского пола срыв компенсации наблюдался после беременности и родов, у относительно небольшого числа людей до начала климакса. Индекс массы тела к моменту срыва компенсации у 100 больных (61%) составил >35.

По поводу дисплазии тазобедренного сустава (подвывиха бедра) не лечились 97 человек (59%), лечились на первом году жизни стременами - 8 (4,7%), лечились консервативно старше одного года жизни - 35 (21,3%), лечились в детском возрасте хирургически - 24 (15%).

Корректирующие вмешательства (остеотомии бедра) по поводу остеоартроза выполняли 5 больным (2,9%). Операции дали временное улучшение состояния или временно стабилизировали дегенеративно-дистрофический процесс. Состояние компенсации к моменту эндопротезирования было следующее: 1. компенсация на пределе - 2 человека (1,5%); 2. субкомпенсации - 41 (25%); 3. декомпенсация - 121 (73,5%);

Больные с состоянием компенсации на пределе (или субкомпенсации) были оперированы в случаях двухстороннего поражения, на втором тазобедренном суставе отмечалась декомпенсация остеоартроза. Естественно, сначала оперировали тазобедренный сустав с декомпенсированным процессом. Выраженный болевой синдром при обращении на консультацию отмечался у 113 (69%) пациентов. Умеренно выраженный болевой синдром у 51 (31%). Больных распределяли по группам в зависимости от выраженности болевого синдрома. Среди оперированных больных инвалидами второй группы были 70 человек (42%), третьей группы - 47 (29%), больные, не проходившие МСЭК, - 47 (29%).

Нарушение опорности конечности, ограничение движения (контрактуры) и снижение работоспособности, как правило, совпадало с выраженностью болевого синдрома.

В порядке предоперационной подготовки больных с выраженным болевым синдромом назначали курс консервативного лечения (покой, разгрузка конечности, курс НПВС, ЛФК по первому типу, массаж, физиотерапия). Предоперационное обследование включало: ОАК, ОАМ, общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, биохимия крови, рентгенологические исследования, денситометрия, в особо сложных случаях проводили компьютерную томографию тазобедренного сустава. Результаты данных исследований использовали при планировании эндопротезирования, которое проводили по Мюллеру с использованием патентированных лекал. Возникновение осложнений, связанных с тромбообразованием, профилактировали низкомолекулярными гепаринами.

При эндопротезировании тазобедренных суставов у больных с диспластическим остеоартрозом мы использовали эндопротезы фирм W.Link - 95 (55%), Beznoska - 48 (28%), Straiker - 16 (9,2%), Ортэн - 10 (5,8%) и другие - 3 (2%), из них цементные - 119 (69,3%), бесцементные - 53 (30,7%). В особо сложных случаях, при дефектах латерального или переднего отдела вертлужной впадины использовали костную пластику в 39 случаях (24%). Ацетабулярный компонент эндопротеза располагался в ложе, сформированном на месте анатомического положения вертлужной впадины, с углом наклона  $45^\circ (\pm 5^\circ)$  и антеторсии  $20^\circ (\pm 5^\circ)$ . Правильность ориентации ацетабулярного компонента проверяли с помощью собственной методики и устройства. Активный вакуум дренаж использовали в течении первых суток после оперативного вмешательства.

Лечебную физкультуру назначали через 16-18 часов после операции. Дозированную нагрузку через 24-48 часов, ходьбу на костылях назначали через 24-78 часов в зависимости от избранной методики фиксации ацетабулярного компонента эндопротеза (цементный либо безцементный). В случаях применения костной пластики дозированной нагрузку разрешали через 72-96 часов. Больных выписывали на 6-10 день после операции при отсутствии осложнений. Реабилитационный период продолжали в реабилитационных центрах (санаториях) Хмельника или Печоры.

### Результаты. Обсуждение

Результат эндопротезирования тазобедренного сустава в период с 1998 по 2013 год изучен у 164 больных. Хорошим результатом мы оценивали восстанов-

ления движение и опорности конечности в полном или почти полном объеме (по сравнению со здоровой стороной), ходьба без "хромоты" на расстояние 5 км и более. (либо минимум 1 час непрерывного передвижения), с сохранением созданных во время операции анатомических соотношений в тазобедренном суставе.

Удовлетворительными результатами мы считали результат с восстановлением опорности конечности, восстановления движения до 50% нормального объема, возможности ходить без хромоты не менее 1 до 2 км, либо 30 мин., не ощущая никакого дискомфорта в прооперированной конечности во время непрерывной ходьбы.

Неудовлетворительными мы считали результат с невозможностью опорности, ограничение движения контрактуры. Хорошие результаты были получены у 143 пациентов (87%), удовлетворительные у 16 (10,1%), неудовлетворительные в 5 случаях (2,9%). Осложнения после операции отмечались у 28 пациентов (17,2%), среди которых наиболее частым осложнением был тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Лечение тромбоза потребовало дополнительного пребывания в стационаре - до 12-14 дней, эти осложнения не отразились на отдаленных результатах лечения. Вторым по частоте осложнением было наличие операционной раны. Перелом ножки эндопротеза было у 2 пациентов (1,4%), асептическая нестабильность - в 11 (6,7%) оперированных суставов. Причиной осложнений были нарушения больными назначенного им ранее реабилитационного режима, во вторую очередь, избыточная нагрузка на прооперированный сустав, чрезмерный вес пациента, но также и технические ошибки, которые наблюдались в первые годы выполнения этих операций в данной клинике.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Эндопротезирование тазобедренного сустава - это высоко эффективное оперативное вмешательство.

2. При исключении технических ошибок и профессиональном исполнении, то есть выполнении алгоритма этапов эндопротезирования, соблюдение назначенного режима реабилитации, у 75-96% больных может быть обеспечен хороший результат.

3. Реабилитация, проводимая в специализированных стационарах, эффективна и повторение ее курса ежегодно обеспечивает стойкость достигнутого результата.

Перспективой нашей работы является обеспечение информационно-статистическими данными ортопедов-травматологов для принятия решения к планированию оперативного лечения.

### Список литературы

Абельцев В.П. Десятилетний опыт эндопротезирования тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе /В.П.Абельцев //Вестник

травматол. и ортопедии им.Н.Н.П-риорова.- 2002.- №1.- С.54-57.

Абельцев В.П. Методика оценки клинических показателей состояния тазо-

бедренного сустава до и после оперативного лечения при диспластическом коксартрозе /В.П.Абельцев /Вестник травматологии и ортопедии

- дии им. Н.Н.Приорова .- 2004.- №2.- С.22-26.
- Гайко Г.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе и врожденном вывихе бедра /Г.В.Гайко, В.П.Торчинский //Развитие травматологии и ортопедии в Республике Беларусь на совр. этапе: матер. VIII съезда травматологов-ортопедов Республики Беларусь (Минск, 16-17 окт. 2008 г.).- Минск: ГУ "РНПЦТО", 2008.- С.328-331.
- Герасименко С.І. Критерії оцінки результатів ендопротезування кульшового суглоба та формування "Державного реєстру ендопротезування кульшових суглобів" /С.І.Герасименко // Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- К., 2008.- №4.- С.57-59.
- Корж Н.А. Дисплазия соединительной ткани и патология опорно-двигательной системы /Н.А.Корж, Н.В.Сердюк, Н.В.Дедух //Ортопедия, травматол. и протезирование.- 2002.- №4.- С.150-154.
- Лоскутов А.Е. Результаты эндопротезирования при диспластическом коксартрозе /А.Е.Лоскутов, М.Л.Головаха, А.В.Иванов //Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- 2005.- №1.- С.58-62.
- Остеоартроз - актуальна міждисциплінарна медико-соціальна проблема. Основні підходи до її вирішення /Г.В.Гайко, А.Т.Бруско, І.В.Рой [та ін.] //Укр. мед. альманах.- 2010.- Т.13, №3.- С.45-49.
- Торчинський В.П. Розвиток дегенеративно-дистрофічних змін кульшового суглоба у хворих із залишковою дисплазією кульшового суглоба /В.П.Торчинський //Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім.П.Л.Шупика.- К., 2007.- Вип.16, Кн.1.- С.353-359.
- Торчинський В.П. Біомеханічне обґрунтування класифікації диспластичного коксартрозу у дорослих /В.П.Торчинський, Г.В.Гайко // Вісник ортопедії, травматол. та протезування.- 2010.- №4.- С.10-17.
- Muller. ME MP. Lessonsof 30 years of total hip arthroplasty //Clin. Orthop.- 1992.- Vol.4.- P.12-24.

**Бойнюк А.Л.****НАШ ДОСВІД ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ ХВОРИХ ДИСПЛАСТИЧНИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА**

**Резюме.** Нами прооперовані 164 хворих (172 суглоба) з диспластичним остеоартрозом у хворих віком 30-65 років. В основному використовували ендопротези фірм W.Link - 95 (55%), Beznoska - 48 (28%), Striker - 16 (9,2%), Ортен - 10 (5,8%) та інші - 3 (2%), із них цементна форма ендопротезів - 69,3%, безцементна форма - 30,7% від кількості операцій. Кісткова пластика застосовувалася в 24% випадків. Хороші результати отримані у 87% хворих, задовільні в 10,1%, незадовільні в 2,9%. Ускладнення: тромбоз нижньої кінцівки - 1,9%, ускладнення віддаленого періоду - 7,2%, асептична нестабільність ендопротезів кульшового суглоба - 6,7%, вивихи елементів ендопротезів - 1,4%.

**Ключові слова:** диспластичний остеоартроз, ендопротезування кульшового суглоба, компенсація на межі, субкомпенсація, декомпенсація.

**Boyniuk A.L.****OUR EXPERIENCE PROSTHETICS PATIENTS DYSPLASTIC OSTEOARTHRISIS OF THE HIP**

**Summary.** We operated 164 patients (172 hips) with dysplastic osteoarthritis in patients aged 30-65 years. Mainly used prostheses firms W.Link - 95 (55%), Beznoska - 48 (28%), Striker - 16 (9,2%), Orten - 10 (5,8%) and other - 3 (2%), of them cement form prostheses - 69.3%, without cement form - 30.7% of the operations. Bone grafting was used in 24% of cases. Good results were obtained in 87% of patients, satisfactory results in 10.1%, unsatisfactory - 2.9%. Complication of thrombosis of the lower extremity - 1.9%, complication remote period - 7.2%, aseptic loosening of hip prostheses - 6.7%, sprains prostheses bits and pieces - 1.4%.

**Key words:** dysplastic osteoarthritis, hip prosthetics, compensation limit, subindemnification, decompensation.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Бойнюк Андрей Леонидович - аспирант кафедры травматологии и ортопедии ВНМУ им. Н.И.Пирогова; +38 063 307-93-00

© Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчиванжи И.А.

УДК: 616-006.446.1-053.2-037

**Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчиванжи И.А.**

ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины" (пр.Ленинский, 47, г.Донецк, 83045, Украина)

**ПОПУЛЯЦИЯ CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> У ПАЦИЕНТОВ С В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ТЕРАПИИ**

**Резюме.** В образцах костного мозга 68 пациентов с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) оценивали параметры экспрессии антигенов CD34 и CD38 на CD19<sup>+</sup> В-лимфообластах: в момент диагностики лейкоза (0-й день) и во время определения минимальной резидуальной болезни (МРБ) на 15 и 33 дни индукционной терапии с целью оценки возможности применения данных антигенов как маркеров лейкоэмической стволовой клетки (ЛСК). В ходе работы установлено, что в начале заболевания количество клеток с коэкспрессией CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> составило около 79%, а CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> не более 2%. При оценке МРБ высокое процентное содержание как CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, так и CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> среди CD19<sup>+</sup> лимфообластов ассоциировалось с худшим ответом на терапию. Возможно предположить, что популяции клеток CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, а также CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> могут обладать потенциальной лейкоэмической активностью.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, минимальная резидуальная болезнь, лейкоэмическая стволовая клетка.

## Введение

Причина возникновения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) - самого распространенного варианта опухолей детского возраста, является одним из наиболее значимых вопросов, стоящим перед исследователями.

В середине 90-х гг. XX в. появились работы, свидетельствующие, что некоторые варианты опухолей, в том числе острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), могут развиваться из минорной популяции злокачественных стволовых клеток с иммунофенотипом CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>. Клетки с такими свойствами получили название лейкоз-инициирующие или лейкемические стволовые клетки (ЛСК) [Campana, 2010; Kelly, 2007].

В случае с лимфобластным вариантом острого лейкоза нет единого мнения о фенотипе ЛСК. Некоторые работы показывают, что все фенотипическое разнообразие В-линейных ОЛЛ характеризуется экспрессией CD19 и CD34 и клон таких клеток способен инициировать лейкоз у иммунодефицитных мышей [Taussing, 2008]. Есть данные указывающие, что также клетки с фенотипом CD19<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> [11], CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> и CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup> [Kelly, 2007], а также CD34<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> обладают свойствами ЛСК.

Целью настоящего исследования была оценка параметров экспрессии В-лимфоцитами антигенов CD34 и CD38 как потенциальных маркеров лейкозных стволовых клеток.

## Материалы и методы

Объектом исследования были 68 пациентов с CD10-позитивным вариантом острого В-лимфобластного лейкоза (38 мальчиков и 30 девочек) в возрасте от 1 месяца до 16 лет, проходившие лечение в ДОГЦ с октября 2009 г по ноябрь 2013 г. Диагноз про-В-ОЛЛ, Common В-ОЛЛ и Пре-В-ОЛЛ был установлен в соответствии с ВОЗ-классификацией (EGIL-95) и на основании оценки иммунофенотипа опухолевых клеток методом проточной цитометрии. Для последующего изучения забирали костный мозг.

Имунофенотипирование проводили на проточном цитометре FACSCalibur (BD). Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSComp (BD) (программа CellQUEST).

## Результаты. Обсуждение

Клетки с фенотипом CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup> наиболее часто рассматривают в качестве потенциальных ЛСК при В-линейном ОЛЛ [Adams, 2008]. Популяцию данных клеток проанализировали для всех 68 пациентов в момент установления диагноза (до начала терапии), а также в ходе лечения - при оценке МРД на 15 и 33 дни химиотерапии (ПХТ).

До начала терапии большинство В-лимфоцитов имели фенотип CD19<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>. Медиана

количества CD34<sup>+</sup> клеток составила 68% (7,9-95,2), CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> клеток - 4,7 (1,3-9,9)%, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> клеток - 79 (3-89,6)%. Доля потенциальных ЛСК оказалась невелика: медиана количества CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> клеток составила 2% (0,7-10,6)%. При этом следует отметить выраженную гетерогенность распределения на точечном графике исследованных маркеров (рис. 1).

Были зарегистрированы варианты с однородной (рис 1а) коэкспрессией CD34 и CD38 антигенов и полным отсутствием одного из антигенов (рис. 1б). В некоторых образцах фиксировали наличие одновременно нескольких популяций: CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>, CD34<sup>-</sup>/CD38<sup>+</sup> (рис. 1в), а также минорных популяций CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> (рис. 1г). Таким образом, возможно предположить, что популяция В-лимфоидных опухолевых клеток в начале заболевания неоднородна, существуют субпопуляции с различными физическими и функциональными характеристиками, с различной степенью восприимчивости к проводимой терапии.

Определение уровня минимальной резидуальной (МРБ) болезни внесено терапевтические протоколы как независимый критерий оценки ответа на терапию и полноту ремиссии [Cox, 2008; Wilson, 2010]. Мы проанализировали связь между количеством предполагаемых ЛСК и уровнем МОБ на 15 и 33 дни терапии.

Для этого пациентов разделили на группы согласно уровню МРБ на 3 группы. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что и на 15 и на 33 дни терапии относительное количество предполагаемых ЛСК CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> было больше в подгруппе пациентов с уровнем МРБ > 1% по сравнению с подгруппами

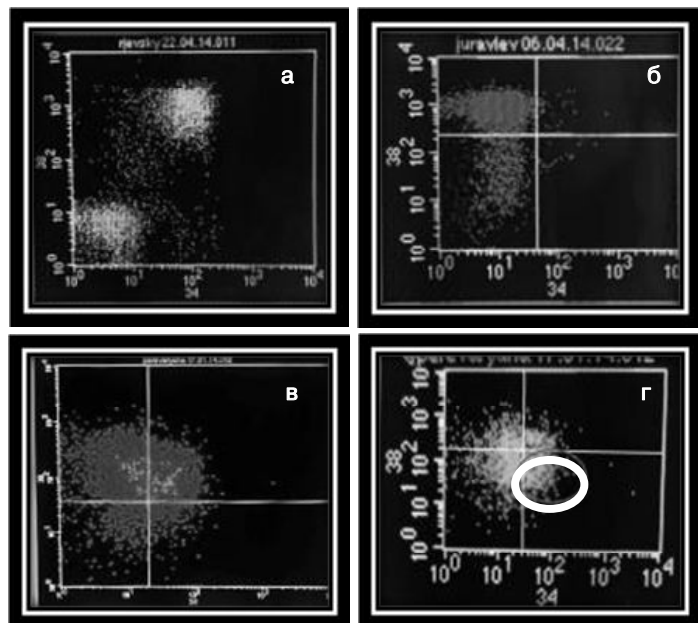
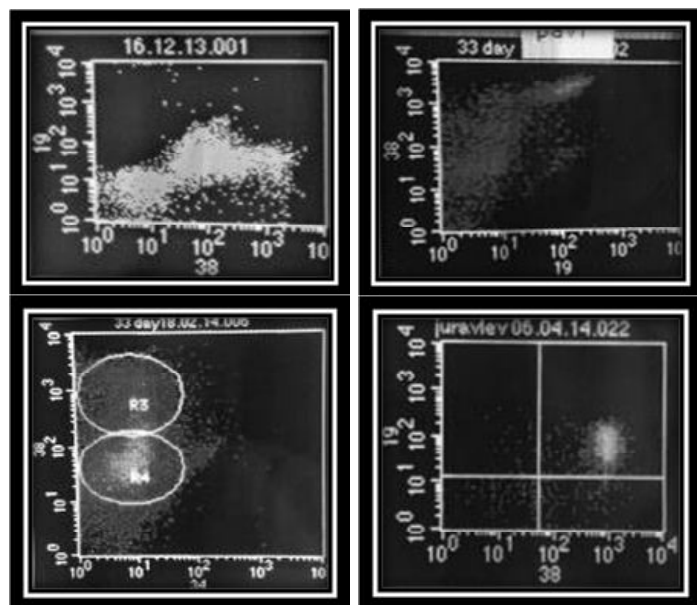


Рис. 1. Гетерогенность распределения на точечном графике В-лимфоцитов с экспрессией CD34, CD38 антигенов на 0 день терапии.

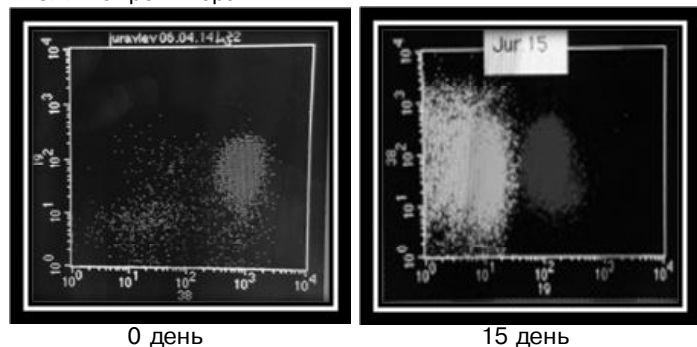
**Таблиця 1.** Количество предполагаемых лейкоэмических стволовых клеток в группах пациентов с различным уровнем МРБ.

Дни терапии	МРБ,%	N	Опухолевые клетки с коэкспрессией как% от выделенных лимфобластов (25-75 процентиля)				
			CD34 <sup>+</sup> , (%)	CD34 <sup>+</sup> /CD38 <sup>-</sup>	CD38 <sup>+</sup> /CD34 <sup>-</sup>	CD38 <sup>+</sup> /CD34 <sup>+</sup>	CD34 <sup>+</sup> /CD38 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup>
15 день	>1	19	73 (56,3-90,8)	9 (1,4-19,7) *	7 (2,3 -15,7)	67 (56,5-78,8)*	5,1 (1,7-20,6)*
	0,1-1,0	21	65 (42,1-77,5)	5 (2,3-17,2)	40 (25,9-56,2)	53 (34,4-67,2)	3,5 (1,2-31,1)*
	<0,1	12	14 (8,3-35,1)	0,7 (0,05-3,2)	51 (34,7-66,3)*	14 (3,9-19,7)	0,3 (0,04-2,3)
33 день	>1	8	34 (14,8-56,2)	3(1,5-4,9)	44,0 (19,0-66,7)	54 (27,0-69,5)	3,1 (0,3-9,0)
	0,1-1,0	14	26 (11,0-37,6)	3 (0,2-8,3)	46,1 (38,3-69,1)	53 (31-62,1)	2,2 (0,14-4,4)
	<0,1	7	9 (0,8-13,4)	0,2 (0,005-2,1)	0	37(11,3-56,0)	0,05(0,003-1,0)

Примечание: \* p<0,05.



**Рис. 2.** Гетерогенность распределения на точечном графике клеток с позитивной экспрессией CD19<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> у пациентов с В-ОЛЛ во время терапии.



**Рис. 3.** Пациент Ж. Изменения в ходе терапии параметров экспрессии антигенов CD19, CD38 на лимфобластах.

с низкими значениями резидуальных клеток. На 15 и 33 дни терапии гетерогенность распределения на точечном графике клеток с позитивной экспрессией CD34, CD38, CD19 в некоторых образцах становилась более выраженной, в то время как в других образцах пул данных клеток оставался однородным; снижалось лишь абсолютное количество позитивных клеток (рис. 2).

Теория лейкоз-иницирующих клеток предполагает, что ЛСК - явление редкое. Однако работы некоторых исследовательских групп свидетельствуют, что не всегда ЛСК малочисленные популяции [Мовчан, Шман, 2012], и что функциональная гетерогенность внутри пула бластных клеток обусловлена различной способностью опухолевых клеток вносить свой вклад в поддержание опухоли и реагировать на внешние сигналы [Becker, Jordan, 2011]. Есть целый ряд работ, показывающих, что некоторые антитела, используемые для идентификации ЛСК (Н1Т2 и АТ13/5 клоны анти-CD38), могут стимулировать Fc-рецептор опосредованного клиренса ЛСК, маскируя потенциальную лейкоэмическую активность популяции CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> клеток [Vieseur et al., 2008]. В нашей работе для популяции CD38<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> также получены результаты, демонстрирующие более высокий уровень клеток с двойной позитивностью как на 15, так и на 33 дни терапии в подгруппах с более высоким уровнем МРБ (табл. 1). При этом количество клеток CD38<sup>+</sup>/CD34<sup>-</sup> к 15 дню терапии было наибольшим в подгруппе с уровнем МРБ<0,1%, очевидно за счет элементов восстанавливающегося гемопоэза.

На рисунке 3 показано изменение параметров экспрессии антигена CD38 на CD19<sup>+</sup>В-лимфобластах (гейтирование по CD34 антигену) у одного и того же пациента на 0 и 15 дни терапии. Видно, что до начала терапии все опухолевые клетки, являясь позитивными по CD34 антигену, гомогенно коэкспрессировали CD19<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>. В ходе терапии сохранилась популяция CD19<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> клеток (снизилось абсолютное количество), однако появилась популяция CD34<sup>+</sup>/CD19<sup>-</sup>/CD38<sup>+</sup> клеток.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Популяция опухолевых клеток при В-ОЛЛ в начале заболевания неоднородна, существуют субпопуляции с различными физическими и функциональными характеристиками, с различной степенью восприимчивости к проводимой терапии. Доля клеток с пред-



полагаемым фенотипом ЛСК (CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>) составляет не более 2%.

2. При оценке МРБ высокое процентное содержание как CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, так и CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> среди CD19<sup>+</sup> лимфобластов ассоциировалось с худшим ответом на терапию. Возможно предположить, что популяция кле-

ток CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> также обладает потенциальной лейкоэмической активностью.

Перспективы дальнейших разработок направлены на изучение рецепторного аппарата опухолевых клеток для оптимизации лечебной тактики и профилактики минимальной резидуальной болезни.

### Список литературы

- Мовчан Л.В. Анализ количества клеток с фенотипом CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> и CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> в качестве потенциальных лейкоэмических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей /Л.В.Мовчан, Т.В.Шман //Известия нац. академии наук Беларуси.- 2012.- №4.- С.69-75.
- Adams J.M. Role of "cancer stem cells" and cell survival in tumor development and maintenance /J.M.Adams //Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.- 2008.- Vol.73.- P.451-459.
- Becker M.W. Leukemia stem cells in 2010: current understanding and future directions /M.W.Becker, C.T.Jordan // Blood Rev.- 2011.- Vol.25, №2.- P.75-81.
- Campana D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia /D.Campana //Curr. Hematol. Malign. Rep.- 2010.- Vol.5, №3.- P.169-176.
- Cox C.V. Expression of CD133 on leukemia-initiating cells in childhood ALL /C.V.Cox //Blood.- 2009.- Vol.113, №14.- P.3287-3296.
- Kelly P.N. Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells /P.N.Kelly // Science.- 2007.- №4.- P.317-337.
- Taussig D.C. Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells /D.C.Taussig //Blood.- 2008.- Vol.112.- P.568-575.
- Viseur C. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties /C.Viseur //Cancer Cell.- 2008.- Vol.4, №1.- P.47-58.
- Wilson K. Flow minimal residual disease monitoring of candidate leukemic stem cells defined by the immunophenotype, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>low</sup>CD19<sup>+</sup> in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia /K.Wilson //Haematologica.- 2010.- Vol.95, №4.- P.679-683.

**Вільчевська К.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Ходус О.Н., Бахчіванжі І.А.**

### ПОПУЛЯЦІЯ CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> У ПАЦІЄНТІВ С В-ЛІМФОБЛАСТНИМ ГОСТРИМ ЛЕЙКОЗОМ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ

**Резюме.** У зразках кісткового мозку 68 пацієнтів з первинним В-лінійним гострим лімфобластним лейкозом (В-ГЛЛ) оцінювали параметри експресії антигенів CD34 та CD38 на CD19<sup>+</sup> В-лімфобластах: у момент діагностики лейкозу (0-й день) та під час визначення мінімальної резидуальної хвороби (МРБ) на 15 і 33 дні індукційної терапії з метою оцінки можливості застосування даних антигенів, як маркерів лейкоемічної стовбурової клітини (ЛСК). У ході роботи встановлено, що на початку захворювання кількість клітин з коекспресією CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> склало окло79%, а CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> не більше 2%. При оцінці МРБ високий процентний вміст як CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, так і CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> серед CD19<sup>+</sup> лимфобластов асоціювався з гіршою відповіддю на терапію. Можливо припустити, що популяції клітин CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, а також CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> можуть володіти потенційною лейкоемічною активністю.

**Ключові слова:** гострий лімфобластний лейкоз, мінімальна резидуальна хвороба, лейкоемічна стовбурова клітина.

**Vilchevskaya K.V., Mikhailichenko V.Y., Konashenkova V.V., Hodus O.N., Bahchivange I.A.**

### POPULATION OF CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> IN PATIENTS WITH ACUTE B-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ON DIFFERENT STAGES OF THERAPY

**Summary.** In bone marrow samples from 68 patients with B-linear acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) were evaluated parameters of antigen expression CD34 and CD38 on CD19<sup>+</sup> B lymphoblasts: the time of leukemia diagnostic (day 0) and during the definition of minimal residual disease (MRD) at 15 and 33 days of induction therapy in order to assess the possibility of application of these antigens as markers leukemia stem cell (LSK). Found that in the beginning of disease number of cells with coexpression CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> amounted about 79% and number of CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> was no more than 2%. During assessing the MRD high percentage both CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> as well as CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> among the general population leukemic cells was associated with a worse response to the therapy. It possible to assume that the population of cells CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>, and CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> may have potential leukemic activity.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, leukemic stem cells.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Вильчевская Екатерина Викторовна - к. мед. н., заведующая отделом онкогематологии ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; +38 067 624-39-03; pancreas1978@mail.ru

Михайличенко Вячеслав Юрьевич - д. мед. н., ст. н. с., ученый секретарь ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; +38 050 981-18-00; pancreas1978@mail.ru

Конашенкова Валерия Валериевна - врач-иммунолог ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 570-60-77; pancreas1978@mail.ru

Ходус Ольга Николаевна - врач-иммунолог ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; pancreas1978@mail.ru т. 0505706077

Бахчиванжи Ирина Александровна - врач-иммунолог ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 570-60-77; pancreas1978@mail.ru

© Гненна В.О.

УДК: 572.087:611.43/.47:616-073.43:611.9

Гненна В.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІНІЙНИХ РОЗМІРІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ПОДІЛЛЯ ПЕРШОГО ЗРІЛОГО ВІКУ

**Резюме.** Вивчено вікові та статеві особливості морфометричних сонографічних параметрів щитоподібної залози у практично здорових чоловіків і жінок першого зрілого віку, міських мешканців Поділля в залежності від віку та статі. Найбільш виражені внутрішньогрупові відмінності зафіксовані між 25-36-річними та 21(22)-25 річними чоловіками, менша частина між представницями жіночої статі аналогічного віку. Встановлено, що у чоловіків всіх вікових груп більшість розмірів щитоподібної залози достовірно більші, або мають тенденцію до їх більших значень, порівняно із жінками.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, чоловіки, жінки, сонографічне дослідження, вік, стать.

### Вступ

Наразі хірургія, ендокринологія та інші клінічні спеціальності все більше потребують точних відомостей про індивідуальну анатомічну мінливість живої людини, що ставить перед анатомією непросту задачу - переглянути більшість морфометричних параметрів органів, оскільки вони були отримані при вивченні трупного або патологічно зміненого матеріалу. Новий напрямок у сучасній морфології - анатомія живої людини - може заповнити цю прогалину і протягом певного проміжку часу переглянути морфометричні показники, оскільки вони становлять інтерес для практичної медицини [Петров, 2006; Николаев и др., 2007; Одинцов и др., 2009].

На даний час ультразвуковий метод залишається пріоритетним у дослідженні щитовидної залози. За допомогою ультразвуку можна здійснювати детальну оцінку структурних змін щитовидної залози і вимірювати її розміри без використання інвазивних процедур, зовнішнього іонізуючого випромінювання та введення радіонуклідних препаратів [Матяшук, 2006; Щетинин и др., 2006; Mario et al., 2006].

Дослідники, які описують як норму, так і патологію щитоподібної залози, найчастіше ґрунтуються на середніх значеннях її макроскопічних параметрів, без урахування віку, місця проживання, що спотворює картину отриманих результатів. Зазначений підхід впливає на достовірність порівнянь між нормою та патологією, а також на співставлення результатів досліджень щитоподібної залози із різних регіонів [Доротенко, 2004; Асфандияров, Удочкина, 2008; Никишин, Глумсков, 2008]. Рядом авторів встановлено, що макроскопічна будова щитоподібної залози залежить від декількох найбільш значимих факторів [Власенко, 2005; Никишин, Глумсков, 2008]: місце проживання - "регіональна норма"; вік - "вікова норма"; стать - статевий диморфізм.

Крім вище перерахованих факторів не менш важливим є визначення індивідуальної мінливості параметрів залози здорових жителів, одного віку й статі [Белозерова, 2006; Калмин и др., 2007; Чаплыгина, Кучиева, 2011].

Метою нашого дослідження було встановлення морфометричних сонографічних показників щитоподібної залози та їх відмінностей у практично здорових міських мешканців Подільського регіону України першого зрілого віку.

### Матеріали та методи

На базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова нами було обстежено 119 практично здорових міських чоловіків і 108 жінок першого зрілого віку, мешканців Подільського регіону України, які було поділено на наступні групи: 1 гр. - чоловіки віком від 22 до 35 років (загалом); 2 гр. - чоловіки віком від 22 до 25 років (70); 3 гр. - чоловіки віком від 26 до 35 років; 4 гр. - жінки віком від 21 до 35 років (загалом); 5 гр. - жінки віком від 21 до 25 років; 6 гр. - жінки віком від 26 до 35 років. При відборі досліджуваних керувались такими вимогами: відсутність скарг та хронічних захворювань (попереднє анкетування) та закінчення апаратно-інструментальних (спірометрія, кардіо-, реовазо- та рентгенографія), а також клініко-лабораторних досліджень. Дослідження є складовою загально-університетської тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення на основі вивчення антропогенетичних та фізіологічних характеристик організму з метою визначення маркерів мультифакторіальних хвороб (дорослий вік)".

Для виконання поставлених в дослідженні мети та завдань були використані антропологічні, соматотипологічні, ультразвукові, морфометричні та статистичні методи дослідження.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози виконували за допомогою ультразвукової діагностичної системи "CAPASEE" SSA-220A (Toshiba, Японія) конвексним датчиком з робочою частотою 3.75 МГц згідно загальноприйнятої методики. Визначали об'ємні та лінійні розміри правої та лівої часток (довжину, товщину та ширину) щитоподібної залози, а також товщину її перешийка. Крім того визначали площу поздовжньо-

го перерізу правої та лівої часток, сумарну площу по-здовжнього перерізу щитоподібної залози та акустичну щільність паренхіми кожної з її часток.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена в ліцензійному статистичному пакеті "STATISTICA 6.1" з використанням параметричних і непараметричних методів.

### Результати. Обговорення

В результаті проведених досліджень нами встановлені межі довірчих інтервалів (Confid. -95,0 % і Confid. +95,0 % - для загальних груп) і процентильний розмах (25,0 percentl і 75,0 percentl - для різних вікових груп) сонографічних параметрів щитоподібної залози у практично здорових чоловіків та жінок першого зрілого віку, мешканців Подільського регіону України (табл. 1).

Ширина правої частки щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи - 17,38±2,36 мм; для 22-25-річних чоловіків - 16,97±2,51 мм; для 26-35-річних чоловіків - 17,95±2,00 мм; для жінок загальної групи - 16,37±2,13 мм; для 21-25-річних жінок - 16,23±2,12 мм; для 26-35-річних жінок - 16,52±2,16 мм.

Встановлено, що ширина правої частки щитоподібної залози у чоловіків 26-35 років достовірно більша ( $p < 0,05$ ) порівняно із віковою групою чоловіків 22-25 років.

При порівнянні величин вказаного показника у осіб чоловічої та жіночої статі відповідного віку, було обчислено, що у віковому діапазоні 26-35 років розмір статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більший порівняно із жінками аналогічного віку.

Встановлено, що ширина правої частки щитоподібної залози статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більша у чоловіків, порівняно із жінками загальної групи.

Довжина правої частки щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи - 50,27±4,74 мм; для 22-25-річних чоловіків - 49,98±4,47 мм; для 26-35-річних чоловіків - 50,68±4,70 мм; для жінок загальної групи - 47,20±3,64 мм; для 21-25-річних жінок - 47,25±2,78 мм; для 26-35-річних жінок - 47,15±4,39 мм.

Встановлено, що довжина правої частки щитоподібної залози у чоловіків загальної групи та двох вікових груп статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більша порівняно із жінками відповідних вікових груп.

Товщина правої частки щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи - 17,50±2,24 мм; для 22-25-річних чоловіків - 17,16±2,19 мм; для 26-35-річних чоловіків - 17,16±2,19 мм; для жінок загальної групи - 16,49±2,03 мм; для 21-25-річних жінок - 16,06±1,79 мм; для 26-35-річних жінок - 16,92±2,18 мм.

Встановлено, що у чоловіків 26-35 років відмічається значна тенденція ( $p = 0,054$ ) до більших значень товщини правої частки щитоподібної залози у порівнянні із віковою групою чоловіків 22-25 років. У жінок 26-35

років встановлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) більший досліджуваний параметр порівняно із жінками 21-25 років.

Встановлено, що у чоловіків двох вікових та загальної групи товщина правої частки щитоподібної залози статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більша порівняно із жінками аналогічних вікових груп.

Ширина лівої частки щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи - 16,60±2,49 мм; для 22-25-річних чоловіків - 16,10±2,54 мм; для 26-35-річних чоловіків - 17,31±2,25 мм; для жінок загальної групи - 16,00±2,17 мм; для 21-25-річних жінок - 15,65±2,08 мм; для 26-35-річних жінок - 16,37±2,22 мм.

Встановлено, що у групі чоловіків 26-35 років відмічається достовірно більше значення ( $p < 0,01$ ) ширини лівої частки щитоподібної залози порівняно із віковою групою чоловіків 22-25 років. У жінок старшої вікової групи встановлені статистично значуще ( $p < 0,05$ ) більші значення ширини лівої частки щитоподібної залози порівняно із групою жінок 21-25 років. Встановлено, що ширина лівої частки щитоподібної залози має значну тенденцію ( $p = 0,057$ ) до більших значень показника у чоловіків, порівняно із жінками загальної групи. Обчислено, що у 26-35-річних чоловіків досліджуваний розмір статистично значуще ( $p < 0,038$ ) більший порівняно із жінками аналогічної вікової групи.

Довжина лівої частки щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи - 48,38±4,84 мм; для 22-25-річних чоловіків - 48,02±4,85 мм; для 26-35-річних чоловіків - 48,89±4,84 мм; для жінок загальної групи - 46,13±3,81 мм; для 21-25-річних жінок - 46,23±3,25 мм; для 26-35-річних жінок - 46,03±4,35 мм.

Встановлено, що довжина лівої частки щитоподібної залози статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більша у чоловіків загалом порівняно із жінками аналогічної групи. Обчислено, що у чоловіків у віковому діапазоні 26-35 та 22-25 років зазначений розмір статистично значуще ( $p < 0,01$ ) більший порівняно із жінками відповідних вікових груп.

Товщина лівої частки щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи - 16,32±2,40 мм; для 22-25-річних чоловіків - 15,91±2,18 мм; для 26-35-річних чоловіків - 16,88±2,59 мм; для жінок загальної групи - 15,46±2,03 мм; для 21-25-річних жінок - 15,04±1,86 мм; для 26-35-річних жінок - 15,89±2,12 мм.

Встановлено, що у чоловіків 26-35 років товщина лівої частки щитоподібної залози має значну тенденцію ( $p = 0,061$ ) до більших значень у порівнянні із віковою групою чоловіків 22-25 років. У жінок 26-35 років встановлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) більший досліджуваний параметр порівняно з жінками 21-25 років.

Встановлено, що товщина лівої частки щитоподібної залози статистично значуще ( $p < 0,01$ ) більша у чо-

**Таблиця 1.** Межі довірчих інтервалів і процентильного розмаху сонографічних розмірів щитоподібної залози у практично здорових чоловіків і жінок.

Розміри	Групи	Чоловіки	Жінки
Ширина правої (лівої) частки	Загальна (Confid. -95 + 95)	16,95 - 17,80	15,96 - 16,78
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	15,10 - 18,60	14,7 - 17,50
	25-36 років (25-75 percntnl)	16,5 - 19,20	14,8 - 17,70
Ширина лівої частки	Загальна (Confid. -95 + 95)	16,15 - 17,05	15,59 - 16,42
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	14,10 - 17,70	14,10 - 17,40
	25-36 років (25-75 percntnl)	15,40 - 18,60	15,00 - 17,80
Довжина правої частки	Загальна (Confid. -95 + 95)	49,41 - 51,13	46,51 - 47,89
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	47,10 - 57,90	45,00 - 48,70
	25-36 років (25-75 percntnl)	48,40 - 53,00	45,10 - 48,90
Довжина лівої частки	Загальна (Confid. -95 + 95)	47,50 - 49,26	45,40 - 46,86
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	45,10 - 50,10	44,00 - 48,60
	25-36 років (25-75 percntnl)	46,00 - 50,00	44,80 - 49,00
Товщина правої частки	Загальна (Confid. -95 + 95)	17,09 - 17,91	16,10 - 16,87
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	15,70 - 18,9	14,50 - 17,70
	25-36 років (25-75 percntnl)	16,60 - 19,00	15,40 - 18,00
Товщина лівої частки	Загальна (Confid. -95 + 95)	15,88 - 16,75	15,07 - 15,84
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	14,70 - 17,40	13,60 - 16,20
	25-36 років (25-75 percntnl)	15,00 - 18,90	14,40 - 17,40
Товщина перешийка	Загальна (Confid. -95 + 95)	3,47 - 3,77	3,24 - 3,52
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	3,00 - 3,90	3,00 - 3,80
	25-36 років (25-75 percntnl)	3,25 - 4,20	3,00 - 3,40

ловіків, порівняно із жінками загальної групи. Було обчислено, що у віковій групі 22 (21)-25 років розмір статистично значуще ( $p < 0,01$ ) більший та у групі 25-36

років має значну тенденцію ( $p = 0,067$ ) до більшого його значення у чоловіків порівняно із жінками аналогічної вікової групи.

Товщина перешийка щитоподібної залози у чоловіків і жінок загальної групи та різного віку склала: для чоловіків загальної групи -  $3,62 \pm 0,81$  мм; для 22-25-річних чоловіків -  $3,51 \pm 0,77$  мм; для 26-35-річних чоловіків -  $3,78 \pm 0,86$  мм; для жінок загальної групи -  $3,38 \pm 0,74$  мм; для 21-25-річних жінок -  $3,33 \pm 0,71$  мм; для 26-35-річних жінок -  $3,43 \pm 0,78$  мм.

Встановлено, що у чоловіків 26-35 років відмічається тенденція ( $p = 0,074$ ) до більших значень розміру у порівнянні із віковою групою чоловіків 22-25 років.

Встановлено, що товщина перешийка щитоподібної залози статистично значуще ( $p < 0,05$ ) більша у чоловіків загалом порівняно із жінками загальної групи. У віковій групі чоловіків 25-36 років досліджуваний розмір статистично значуще ( $p < 0,05$ ) більший порівняно із жінками аналогічного віку.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати дослідження обґрунтовують доцільність та необхідність визначення вікових нормативів не лише для різних вікових груп, але і в межах окремих вікових груп.

2. Найбільш виражені відмінності морфометричних сонографічних показників щитоподібної залози встановлені у групі 25-36-річних чоловіків порівняно з 22-25-річними чоловіками, а саме - у ширини та товщини правої і лівої часток та товщини перешийка залози вони достовірно більше у старшої вікової групи. У жінок 25-36-років порівняно із 21-25-річними жінками достовірно більші відмінності встановлені лише для ширини лівої частки та товщин правої та лівої часток досліджуваного органу.

3. Для більшості розмірів залози встановлені достовірно більші значення або тенденції до більших значень у чоловіків порівняно із жінками аналогічних вікових груп (за винятком ширини правої та лівої часток і товщини перешийка щитоподібної залози у групі порівняння чоловіків і жінок 21(22)-25 років).

Надалі доцільним є вивчення і оцінка об'ємних та площинних сонографічних показників щитоподібної залози у осіб різних вікових груп та лінійних показників у досліджуваних різних соматотипів для подальшої розробки як групових, так і індивідуальних нормативних показників.

### Список літератури

- Антропологическое обследование в клинической практике /В.Г.Николаев, Н.Н.Николаева, Л.В.Синдеева [и др.] - Красноярск: ООО "Версо", 2007. - 200с.
- Асфандияров Р.И. Информационный анализ системы "щитовидная железа" /Р.И.Асфандияров, Л.А.Удочкина //Матер. Докл. IX Конгресса Междун. ассоциации морфологов.- Бухара, Республика Узбекистан.- 2008.- С.12.
- Белозерова Л.М. Изучаем возрастную норму //Л.М.Белозерова //Медицина и спорт.- 2006.- №3-4.- С.20-22.
- Власенко М.В. Вікові нормативи і тенденції тиреоїдного статусу у підлітків /М.В.Власенко //Проблеми ендокринної патології.- 2005.- №4.- С.16-21.
- Доротенко А.Ю. Объяснение причин нормальной морфометрии щитовидной железы /А.Ю.Доротенко //Эхография.- 2004.- №1.- С.72-74.

- Калмин О.В. Индивидуальная изменчивость размеров и формы щитовидной железы у взрослых людей / О.В.Калмин, О.А.Калмина, Д.В.Никишин //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.- 2007.- №1 (28).- С.20-29.
- Матяшук С. Диагностические возможности ультразвукового исследования щитовидной железы /С.Матяшук //Ліки України.- 2006.- №6.- С.33-37.
- Никишин Д.В. Возрастная и половая изменчивость макроскопических параметров щитовидной железы // Д.В.Никишин, А.Б.Глумсков // Бюлл. Северного гос. медуниверситета.- 2008.- Вып.ХХ, №1.- С.83-84.
- Петров С.В. Оценка возможностей общепринятых и нетрадиционных методов диагностики хирургических заболеваний щитовидной железы / С.В.Петров //Клінічна хірургія.- 2006.- №9.- С.55-57.
- Применение информационных технологий в повышении качества диагностики пациентов с заболеваниями щитовидной железы /В.А.Одинцов, А.Г.Калинин, Н.А.Мартынова [и др.] //Вестник новых мед. технологий.- 2009.- Т.16, №4.- С.137-138.
- Роль комплексного ультразвукового исследования при хирургическом лечении узловой патологии щитовидной железы /В.В.Щетинин, Е.А.Ионова, О.М.Попович [и др.] //Медицинская визуализация.- 2006.- №3.- С.21-31.
- Чаплыгина Е.В. Вариабельность показателей ультразвукового исследования щитовидной железы и индивидуально-типологическая характеристика обследуемого. Ест ли взаимосвязь? /Е.В.Чаплыгина, М.Б.Кучиева //Соврем. Проблемы науки и образования.- 2011.- №4.- С.18-21.
- Evaluation of using ultrasound criteria: a survey in a middle schoolchildren population of a mountain area in Central Italy /С.Марио, М.Мартинелли, G.Монацелли [et al.] //J. Endocrinol. Invest.- 2006.- Vol.29, №10.- P.869-875.

**Гненная В.А.**

#### ОСОБЕННОСТИ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПОДОЛЬЯ ПЕРВОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Изучены возрастные и половые особенности морфометрических сонографических параметров щитовидной железы у практически здоровых мужчин и женщин первого зрелого возраста, городских жителей Подолья в зависимости от возраста и пола. Наиболее выраженные внутригрупповые различия зафиксированы между 25-36-летними и 21(22)-25 летними мужчинами, меньшая часть между представительницами женского пола аналогичного возраста. Установлено, что у мужчин всех возрастов большинство размеров щитовидной железы достоверно больше, или имеют тенденцию к их большему значению по сравнению с женщинами.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, мужчины, женщины, сонографические исследования, возраст, пол.

**Гненна В.О.**

#### FEATURES OF LINEAR DIMENSIONS OF THYROID GLAND IN PRACTICALLY HEALTHY PODILLYA MEN AND WOMEN OF THE FIRST MATURE AGE

**Summary.** The aged and sexual peculiarities of morphometrical sonographic parameters of thyroid gland of practically healthy men and women of mature age, the urban adult inhabitants of Podylia in dependence on the age and sex are studied. The most denominated differences traced between 25-36-years old and 21(22)-25-years old adult men, less pronounced differences traced between women of the similar age. It is established that the most of men's parameters of thyroid gland are superior or have the tendency to prevalence that women's thyroid gland parameters in all ages.

**Key words:** thyroid gland, men, women, sonographic study, age, gender.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Гненна Валентина Олегівна - асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 068 519-82-68

© Нікогосян Л.Р.

УДК: 616.895-03:619

**Нікогосян Л.Р.**

Одеський національний медичний університет (Валіховський пров. 2, м.Одеса, 65082, Україна)

#### ВИЗНАЧЕННЯ ПСИХОСОМАТИЧНОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ ЖІНОК ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГЕСТАЦІЙНОЇ ДОМІНАНТИ

**Резюме.** Метою дослідження стало виявлення особливостей у психічному та соматичному статусі жінок з різним типом гестаційної домінанти та їх порівняння. Предметом вивчення є обстеження і спостереження 106 жінок у віці 18-36 років, яким проводили психологічне тестування в III триместрі вагітності. В ході дослідження виявлено, що відхилення від оптимального типу ПКГД призводило до ускладнень перебігу вагітності, серед яких основними були гестози, анемії, ускладнень перебігу пологів і збільшенню акушерського травматизму. Так як частка впливу психосоматичного статусу на ці параметри значна, необхідно враховувати його при прогнозуванні та профілактиці ускладнень вагітності та пологів, післяпологового періоду.

**Ключові слова:** вагітність, ускладнення пологів, психосоматичний статус вагітних, гестаційна домінанта.

#### Вступ

У сучасному акушерстві багатьма дослідниками встановлено велике значення "домінанти вагітності".

Гестаційна домінанта приходить на зміну домінанти зачаття і необхідна для нормального перебігу вагіт-

ності, і, в свою чергу, змінюється родовою домінантою, так необхідної для нормального перебігу пологів. Розрізняють фізіологічний і психологічний компоненти гестаційної і родової домінанти, які визначаються

біологічними або психічними змінами, що відбуваються в організмі жінки, спрямованими на виношування і народження дитини. Домінанта вагітності формується з вихідного психосоматичного статусу, акушерської та соматичної патології. Сформована домінанта вагітності сприяє неускладненому перебігу пологів та післяпологового періоду, що є наслідком своєчасної її зміни домінантою пологів. Домінанта пологів залежить від вираженості домінанти вагітності і впливає на клінічний перебіг пологів, післяпологового періоду та стан здоров'я новонародженого. Домінанта лактації - наслідок повноцінності домінанти вагітності та пологів і вираженість її впливає на тривалість лактації. Корекція психосоматичного статусу вагітної з ранніх термінів гестації сприяє своєчасному формуванню домінанти материнства [Коваленко, Скворцова, 2001; Абрамченко, 2003].

*Мета дослідження:* виявлення особливостей у психічному та соматичному статусі жінок з різним типом гестаційної домінанти та їх порівняння.

### Матеріали та методи

Предметом вивчення є обстеження і спостереження 106 жінок у віці 18-36 років, які перебували на обліку по вагітності в жіночій консультації №2 м.Одеси, яким проводилося психологічне тестування в 3-му триместрі вагітності. Розподіл жінок на групи проводилось у зв'язку з отриманими результатами тестування за методикою Добрякова І.В.: "Визначення типу психологічного компонента гестаційної домінанти": 30 вагітних жінок мали оптимальний тип гестаційної домінанти, вони склали групу порівняння (ГП); 76 вагітних жінок мали всі інші типи гестаційної домінанти і склали основну групу (ОГ). Для визначення особливостей психічного статусу вагітних жінок використовувались тест "Самооцінки психічних станів" по Г.Айзенку, опитувальник EPQ, а також проводили обстеження соматичного статусу вагітних.

### Результати. Обговорення

При аналізі результатів, отриманих після тестування по опитувальнику EPQ [Личностный опросник, 1995] виявилось, що серед жінок з ГП та ОГ, переважали меланхоліки - стриманий, песимістичний, тверезий, ригідний тип особистості, їх частка становить відповідно 56,7% і 55,3%, і жінки з холеричним-сангвістичним типом - оптимістичний, активний, екстравертований, товариський, доступний, 20% і 27,6% відповідно.

З урахуванням тесту "Самооцінка психічних станів" (за Г.Айзенком) [Самооценка психических состояний, 1995] можна сказати, що серед випробуваних з ГП переважали жінки з низьким і середнім рівнем тривож-

**Таблиця 1.** Розподіл досліджуваних за рівнем ригідності.

Рівень ригідності	ОГ, n = 76		ГП, n = 30	
	n	%±m	n	%±m
Висока	40	52,63±5,73	10	33,33±8,61
Середній	29	38,16±5,57	17	56,67±9,05
Низька	7	9,21±3,32	3	10,00±5,48

**Таблиця 2.** Розподіл жінок за типом ускладнення пологів.

Ускладнення пологів	ОГ, n = 76		ГП, n = 30	
	n	%±m	n	%±m
тривалий безводний проміжок	17	22,37±4,78	1	3,33±3,28
аномалії пологової діяльності	10	13,16±3,88	1	3,33±3,28
розриви м'яких тканин родових шляхів	49	64,47±5,49	10	33,33±8,61

ності (53,3% і 43,3%) і агресивності (60% і 40%); низьким і середнім рівнем фрустрації (63,3% і 33,3%). Оцінюючи рівень ригідності в ОГ та ГП можна відзначити достовірно більш високий рівень ригідності, не властивий випробуваним з ОГ (табл. 1).

Також нами було проаналізовано соматичний статус жінок, які приймали участь у дослідженні.

Розподіл жінок за кількістю вагітностей різна у жінок з різним типом гестаційної домінанти. Серед випробуваних з ГП переважають жінки, у яких дана вагітність третя і більше, їх питома вага становить 29,1%, а серед жінок з ОГ - жінки, у яких дана вагітність друга (21,2%) ( $p < 0,05$ ). Серед випробуваних з ГП відсоток первородящих склав 80,3%, з ОГ - 73,3%, повторнородящих відповідно було 19,7% і 26,7%.

Серед жінок з ОГ екстрагенітальні захворювання відмічаються у 53,6%, а для жінок з групи порівняння - у 70% досліджуваних. При дослідженні наявності захворювань жіночої статеві системи виявилось, що вони були наявні у 64,5% жінок з ОГ та у 50% жінок з ГП, але серед двох груп відрізнялося кількість жінок, які перенесли ЗПСШ - 2,8,3% жінок з ОГ та 2,83% жінок з ГП.

Також серед жінок також відмічалось різниця в кількості ускладнень вагітності. Серед жінок з ОГ ускладнення вагітності відмічалось у 90,8% вагітних, а серед жінок з оптимальним типом гестаційної домінанти - 66,7%. Такі ускладнення як гестози, анемії, кольпіти зустрічаються рідше у групі порівняння. Серед жінок з ГП не біло такого ускладнення, як гестоз, тоді як у жінок з ОГ він зустрічався у 34,2%. Аналізуючи розподіл жінок за наявністю анемії виявлено, що анемія зустрічалась у 35,5% у жінок основної групи та у 13,3% з ГП.

В ході дослідження було проаналізовано наявність та типи ускладнень пологів у досліджуваних (табл. 2).

Нами було відмічено, що протягом пологів жінки з ГП, відрізнялися меншим числом аномалій пологової діяльності, однак достовірних відмінностей виявлено не було.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В ході дослідження виявлено, що існує взаємозв'язок між психічним станом жінки і деякими особливостями перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду.
2. Відхилення від оптимального типу ПКГД призво-

дило до ускладнень перебігу вагітності, серед яких основними були гестози, анемії та ускладнювало перебіг пологів і збільшувало акушерський травматизм.

Так як частка впливу психосоматичного статусу на ці параметри значна, необхідно враховувати його при прогнозуванні та профілактиці ускладнень вагітності та пологів, післяпологового періоду.

### Список літератури

- Абрамченко В.В. Принципы психопрофилактической подготовки беременных групп высокого риска к родам //Перинат. психология и медицина: проф-ка, психокоррекция, психотерапия нервно-сихических расстройств: Сб. научн. работ по матер. II-й междуна. конф. по перинатальной психологии /В.В.Абрамченко /Ин-т акушерства и гинекологии РАМН им.Д.О.Отта.- СПб.: Изд-во: Знаменитые Университеты.- 2003.- С.59-61.
- Коваленко Н.П. Исследование психоэмоционального состояния женщин до и после родов /Н.П.Коваленко, Я.М.Скворцова //Перинатальная психология и медицина: сб. мат. конф. по перинат. психологии.- СПб., 2001.- С.64-67.
- Личностный опросник EPQ (методика Г.Айзенка) /Альманах психологических тестов.- М., 1995.- С.217-224.
- Самооценка психических состояний (методика Г.Айзенка) /Альманах психологических тестов.- М., 1995.- С.23-25.

**Никогосян Л.Р.**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕСТАЦИОННОЙ ДОМИНАНТЫ

**Резюме.** Целью исследования стало выявление особенностей в психическом и соматическом статусе женщин с разным типом гестационной доминанты и их сравнения. Предметом изучения стало обследование и наблюдение 106 женщин в возрасте 18-36 лет, которым проводили психологическое тестирование в III триместре беременности. В ходе исследования выявлено, что отклонение от оптимального типа ПКГД приводило к осложнениям течения беременности, среди которых основными были гестозы, анемии, затруднению хода родов и увеличению акушерского травматизма. Так как доля влияния психосоматического статуса на эти параметры значительная, необходимо учитывать его при прогнозировании и профилактике осложнений беременности и родов, послеродового периода.

**Ключевые слова:** беременность, осложнения родов, психосоматический статус беременных, гестационная доминанта.

**Nykogosyan L.R.**

### THE DEFINITION OF PSYCHOSOMATIC STATUS OF WOMEN DEPENDING ON DOMINANT GESTATIONAL

**Summary.** The goal of the study was to identify features in the mental and physical status of women with different types of gestational dominants and their comparison. The object of study was the examination and observation of 106 women aged 18-36 years who underwent psychological testing in the 3rd trimester of pregnancy. During the studying it was found that the deviation from the optimum type PCGD led to complications of pregnancy, among which the main were gestoses, anemia, difficult childbirth and stroke increased obstetric injuries. As the share of influence psychosomatic status on these parameters is large, it is necessary to consider the prediction and prevention of complications of pregnancy and childbirth, and the postpartum period.

**Key words:** pregnancy, childbirth complications, psychosomatic status of pregnant women, gestational dominant.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Никогосян Левон Рубенович - д. мед. н., доцент кафедри акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета; nlr2010@rambler.ru

© Пшук Є.Я. Маркова М.В.

УДК: 616.895.4-0.85

**Пшук Є.Я., Маркова М.В.**

Кафедра медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЗДАТНІСТЬ ДО СПРИЙНЯТТЯ СОЦІАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ШИЗОФРЕНІЄЮ

**Резюме.** Вивчені особливості здатності до сприйняття соціальної підтримки хворими на шизофренію в залежності від динаміки розвитку захворювання. Визначено донорів соціальної підтримки: сім'я, друзі та важливі інші. Встановлено, що здатність до сприйняття соціальної підтримки хворими на шизофренію знижується з подовженням тривалості захворювання.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, соціальна підтримка, донори соціальної підтримки.

### Вступ

Робота з соціальним оточенням осіб з психічними розладами - найважливіша сторона психіатричної до-

помоги, а соціальна підтримка - один із центральних аспектів діяльності мультидисциплінарної бригади

[Гурович, Семенова, 2007]. Соціальна підтримка - це форма допомоги щодо подолання певних стресових чинників та надмірних суб'єктивних вимог, які пред'являє соціальне оточення індивідууму. Виділяють "інструментальну" (відчутна, матеріальна безпосередня допомога) і емоційну (тобто сприяє самоствердженню суб'єкта) види підтримки. Існують 3 основні характеристики соціальної підтримки: 1) тип підтримки, включаючи її кількість і задоволеність нею; 2) джерела підтримки - фахівці, сім'я, друзі, організації; 3) функції підтримки - емоційна та інструментальна [Сирота, 1994].

Крім того, підтримка може бути безпосередньою, що спрямована на самого пацієнта чи його референтного родича, або ж опосередкована - через активізацію соціальних мереж пацієнта та його найближчого оточення [Jukel, Morosini, 2008]. Одним із важливих видів підтримки є включення пацієнтів та їх референтних родичів до групових форм психосоціальної терапії. Такі групи у процесі роботи з того, чи іншого модулю, нерідко зберігають сформовані зв'язки і практично перетворюються на терапевтичні спільноти. На практиці використовують весь діапазон форм і методів соціальної підтримки [Zimet, 1988]. При цьому він може носити як загальний, так і спрямований на допомогу у вирішенні певних конкретних завдань характер [Terry, 1998]. Здатність до сприйняття соціальної підтримки є інтегрованим показником і свідчить про вміння особи визначити найбільш пріоритетні стосунки з представниками соціуму (сім'я, друзі, важливі інші) [Schwarzer, 2004].

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей хворих на параноїдну шизофренію щодо їх здатності сприймати соціальну підтримку.

### Матеріали та методи

За умови інформованої згоди було обстежено 168 хворих на параноїдну шизофренію (ОГ; 97 чоловіків та 71 жінка). Основними критеріями включення хворих до дослідження були: наявність загальних діагностичних критеріїв шизофренії (F20.0); наявність епізодичних проявів психозу з прогресивним розвитком "негативної" симптоматики у проміжках між психотичними епізодами; стан ремісії; наявність сім'ї власної або ж батьківської; згода дружини, чоловіка, або ж іншого референтного родича прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження (з метою нівелювання вікових патопластичних впливів на прояв хвороби) були: вік хворих молодших за 23 роки та старших 45 років; домінування у клінічній картині неадекватності у поведінці; наявність гострої продуктивної симптоматики або ж наявність гострого маніакального чи депресивного стану; наявність ознак шизофренічного дефекту. За діагностичними критеріями МКХ-10 у 77 пацієнтів діагностували епізодичний тип перебігу з наростаючим дефектом та у 91 - безперервний.

Обстежені хворі перебували у віці від 23 до 45 років (в середньому 34,1±0,8 роки). Тривалість спостереження

цих хворих відповідала вимогам МКХ-10 та була не менше 1 року, в середньому 2,7 роки. Зі всього загалу обстежених тривалість хвороби у 57 пацієнтів була до 4-х років (1 ОГ), у 58 - 4-8 років (2 ОГ) та у 53 хворих більше 8 років (3 ОГ). Середній вік маніфестації захворювання - 25,3±2,9 роки. Контрольну групу (КГ) склали 55 осіб, які ніколи не звертались за допомогою до лікарів з приводу психічного розладу.

Обстежені респонденти основної та контрольної груп були репрезентативними за основними соціально-демографічними характеристиками. Дослідження сприйняття соціальної підтримки проводили за допомогою шкали соціальної підтримки MSPS, що була розроблена G.D.Zimet [1998].

### Результати. Обговорення

У подоланні стресових та проблемних ситуацій процес соціальної підтримки відіграє ключову роль, завдяки основним складовим: соціальні мережі, КС "пошук соціальної підтримки" та здатності особи до сприйняття соціальної підтримки. Завдяки просоціальним мережам формується відчуття взаємної довіри, надійність у стосунках, відданість, усвідомлення того, що незважаючи на обставини, підтримка хворій людині все ж таки буде забезпечена. Тому, ми вважали доцільним дослідити здатність до сприйняття соціальної підтримки хворими на шизофренію. Особливо, це стосується пацієнтів зі шизофренією, які знаходяться поза межами психіатричного стаціонару. Саме завдяки здатності сприймати чи не сприймати соціальну підтримку формується соціальна та комунікативна активність особистості, визначаються особливості емоційного та поведінкового реагування особистості.

Як свідчать дані таблиці 1, обстежені нами хворі як в цілому, так і за окремими сферами, мали значно більш низький суб'єктивний рівень сприйняття соціальної підтримки у порівнянні зі здоровими чоловіками.

Показники загальної оцінки хворих на шизофренію щодо сприйняття соціальної підтримки становили 5,9±2,0 бали (чи 49,2% за максимальним ступенем виразності). За субшкалою "сім'я" хворі набрали 2,6±0,7 бали (65,0%); за субшкалою "друзі" 1,3±0,2 бали (32,5%) та за субшкалою "важливі інші" 2,0±0,1 бали (50,0%). За субшкалою "сім'я" тільки 47 (27,9%) хворих на шизофренію показали 100% ступінь виразності сприйняття соціальної підтримки; 54 пацієнта (32,1%) - 75% виразності даної ознаки; 29 (17,3%) пацієнта - 50% та 10 (5,9%) - 25% виразності. За субшкалою "друзі" лише 33 (19,6%) хворих на шизофренію виявили 100% ступінь виразності сприйняття соціальної підтримки; 49 (29,1%) хворих - 75% виразності ознаки; 35 (20,8%) пацієнтів - 50% виразності ознаки та 51 (30,4%) - 25% виразності ознаки. За субшкалою "важливі інші" 37 (22,0%) пацієнтів з шизофренією показали 100% сприйняття соціальної підтримки; 66 (39,3%) хворих - 75% виразності ознаки; 42 (25,0%) - 50% відсотків



виразності ознаки та 23 пацієнта (13,7%) - 25% виразності ознаки.

Результати за субшкалами "сім'я", "друзі", "важливі інші" у респондентів контрольної групи були розподілені рівномірно. Показник сумарної оцінки у здорових чоловіків становив 10,2 бали (або 85,0% за максимально можливим ступенем виразності).

За субшкалою "сім'я" у обстежених нами осіб контрольної групи середній показник становив  $3,8 \pm 0,2$  бали (31,6%); за субшкалою "друзі" -  $3,5 \pm 0,5$  бали (29,2%); за субшкалою "важливі інші" -  $3,2 \pm 0,8$  бали (39,2%). За субшкалою "сім'я" 22 (40,0%) особи контрольної групи виявили 100% ступінь виразності щодо сприйняття соціальної підтримки; 17 (30,9%) - виявили 75% виразності даної ознаки; 12 (21,8%) виявили 50% виразності ознаки та 4 (7,2%) респонденти - 25% виразності ознаки. За субшкалою "друзі" 25 (45,4%) осіб контрольної групи виявили 100% ступінь виразності сприйняття соціальної підтримки; 15 (27,2%) - 75% ступеню виразності ознаки; 9 (16,3%) осіб показали 50% виразності ознаки та 6 осіб (10,9%) - 25%. За субшкалою "важливі інші" 19 (34,5%) здорових чоловіків контрольної групи показали 100% ступінь сприйняття соціальної підтримки; 24 (43,6%) особи - 75% ступеню виразності ознаки; 7 (12,7%) респондентів контрольної групи виявили 50% виразності ознаки та 5 (9,0%) - 25%.

Низький ступінь соціальної інтеграції стає однією з найважливіших характеристик соціально-підтримуючого процесу у хворих на шизофренію. Порушені інтерперсональні стосунки в сім'ї пригнічували у її членів бажання надати підтримку хворим, стиль життя якого призводив до дезінтеграції та розриву сімейних стосунків. Протидія з боку членів сім'ї щодо змін поведінки, негативного емоційного реагування на будь-яку подію, викликало у пацієнтів з шизофренією негативні та агресивні прояви, посилювало емоційну нестійкість, агресивність та дратівливість. Соціальна підтримка сім'ї не відповідала запитам хворого та не співпадала з його намірами, бажаннями, потребами і, як наслідок, пацієнти відмовлялись від підтримки членів родини, ставали некомплаєнтними, а стосунки були ще більш негативно емоційно забарвленими.

Що ж стосується соціальної мережі "друзі", дослідження її в динаміці (анамнестично) переконаливо показує, що така мережа для хворих на шизофренію нівелиюється та згодом перестає існувати. Наростання явищ емоційно-вольового сплосчення, аутизму сприяє формуванню неадекватної соціальної мережі, де партнерами та друзями пацієнтів стають випадкові знайомі.

Мережа "важливі інші" була для хворих джерелом матеріальних надбань, завдяки яким пацієнти могли дозволити собі задовольнити власні потреби. Вимушений характер спілкування з її членами змушував хворих здійснювати незалежно від власних бажань дії, які відповідали інтересам соціальної мережі. Обмежений досвід самостійного вирішення проблем, руйнування

соціальних мереж, відсутність ефективності соціальної підтримки та хибне її сприйняття сприяло розвитку неконструктивних поведінкових паттернів (уникнення).

Суб'єктивна оцінка сприйняття соціальної підтримки осіб КГ свідчила про наявність позитивних міжособистісних стосунків з членами соціальних мереж та про ефективне функціонування двобічно-орієнтованого процесу соціальної підтримки. Для респондентів контрольної групи сім'я була постійним джерелом соціальної підтримки. Активна участь у сімейному житті підвищувала їх самооцінку, сприяла усвідомленню відповідальності та власної значущості для сім'ї. Соціальна мережа "друзі" та "важливі інші" були для осіб контрольної групи тими важливими компонентами життя, яким вони надавали надзвичайно важливе значення. Проведення множинних інтеракцій з представниками соціальних мереж дозволяло їм отримати додаткову інформацію щодо питань, які їх найбільше хвилювали і були для них актуально значущими, дозволяло визначити можливі шляхи вирішення проблемних ситуацій, зняти емоційну напругу та покращити самопочуття.

Інтеркореляційний аналіз показників сприйняття соціальної підтримки за субшкалами "сім'я", "друзі", "важливі інші", що був проведений на вибірці хворих на шизофренію показав, що зі збільшенням соціальної підтримки за субшкалою "сім'я" у хворих збільшується сприйняття соціальної підтримки за субшкалою "друзі" ( $r=+0,448$ ) та "важливі інші" ( $r=+0,689$ ). Одночасно, збільшення сприйняття соціальної підтримки за субшкалою "друзі" сприяє збільшенню сприйняття соціальної підтримки за субшкалою "важливі інші" ( $r=+0,561$ ).

У осіб контрольної групи позитивна кореляція була виявлена між сприйняттям соціальної підтримки за субшкалою "важливі інші" та субшкалою "друзі" ( $r=+0,388$ ).

Міжгруповий аналіз щодо сприйняття соціальної підтримки хворими на шизофренію показує (табл. 2), що за будь-якої тривалості хвороби сім'я залишається основним донором для хворих. Звісно, при тривалості хвороби більше 8 років (ЗОГ) показники ( $2,3 \pm 1,6$ ) достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшуються у порівнянні з показниками, які виявились у 2ОГ та 1ОГ пацієнтів ( $2,8 \pm 0,5$  та  $3,1 \pm 0,2$  відповідно). Виявлені коливання показників "субшкала сім'я" у хворих на шизофренію можна розглядати в контексті змін особистості пацієнтів з шизофренією, а саме з наростанням емоційно-вольового сплосчення.

Що ж стосується показників субшкал в середині групи (1ОГ, 2ОГ, 3ОГ) загальна картина виявилась дещо неоднозначною. Серед донорів соціальної підтримки перше рангове місце займала "сім'я", друге - "важливі інші" (табл. 2). Можна припустити, що в сімейному мікросередовищі йде штучне культивування та ідеалізація певних осіб, які є близькими до сім'ї, що не може не торкатися особистості хворого, з формуванням пріоритетів у комунікації та можливій, швидше, матеріальній ніж моральній підтримці.

В якості донорів соціальної підтримки пацієнти з

**Таблиця 1.** Результати дослідження здатності щодо сприйняття соціальної підтримки у хворих на шизофренію (M±m).

Субшкали	A. Хворі (n=168)	B. КГ (n=55)	(p<AB)
Сім'я	2,6±0,7	3,8±0,2	0,01
Друзі	1,3±0,2	3,5±0,5	0,01
Важливі інші	2,0±0,1	3,2±0,8	0,01
Сумарна оцінка	5,9±2,0	10,2±1,1	0,01

**Таблиця 2.** Здатність до сприйняття соціальної підтримки хворими на шизофренію в залежності від тривалості хвороби (M±m).

Субшкали	1ОГ (n=57)	2ОГ(n=58)	3ОГ(n=53)	КГ(n=55)
сім'я	3,1±0,2*	2,8±0,5*	2,3±1,6**	3,8±0,2**
друзі	2,0±1,3**	1,4±,18*	1,1±0,3*	3,5±0,5**
важливі інші	2,4±0,1*	2,1±0,9*	1,7±0,2**	3,2±0,8**
Сумарна оцінка	7,5±1,8 *	6,3±0,4*	5,1±,05*	10,2±1,1**

**Примітки:** відмінності є статистично достовірними при \* (p<0,05); \*\* (p<0,001).

шизофренією найменше надають значення категорії "друзі" (виявилось його достовірно прогресуюче зниження з подовженням тривалості хвороби (1ОГ 2,0±1,3; 2ОГ 1,4±,18 та 3ОГ 1,1±0,3; p<0,05).

На наш погляд, наростання явищ абулії, деформація емоційного компоненту особистості, яка хворіє на шизофренію обумовлює відсутність потреби у формуванні міжособистісних стосунків, як фактору соціальної підтримки. 100,0% сприйняття соціальної підтримки в 1ОГ за субшкалою "сім'я" та "важливі інші" показали 22 (38,6%) та 17 (29,3%) хворих; відповідно 24 пацієнта (42,1%) та 19 (32,7%) виявили 75,0% сприйняття підтримки; 11 (19,3%) та 21 (36,8%) - 50,0% від максимального значення. За субшкалою "друзі" в цій же групі пацієнтів, 100,0% сприймали друзів в якості донорів соціальної підтримки 29 пацієнтів (50,8%); 17 (29,8%) показали 75,0% сприйняття від максимального значення, та 11 (19,3%) виявили 50,0% здатність до донорства у просоціальних мережах. В 2ОГ серед донорів соціальної підтримки перше рангове місце займає субшкала "сім'я" (2,8±0,5 бали), друге рангове місце - "важливі інші" (2,1±0,9) та третє рангове місце займає субшкала "друзі" (1,4±1,8 бал). Можна припустити, що при тривалості хвороби від 4 до 8 років все ще, основна надія пацієнтів спрямована на підтримку сім'ї. 100,0% сприйняття соціальної підтримки з боку сім'ї показали 12 хворих (20,6%), 75,0% - 21 (36,2%) хворих, 13 пацієнтів (22,4%) показали 50,0% сприйняття та 12 хворих (20,6%) - 25% соціальної підтримки. За конструктом "важливі інші" відсоткові показники були наступними: 100,0% сприйняття донорів соціальної підтримки показали 10 хворих (17,2%), 75,0% - 11 (18,9%), 25 (43,1%) пацієнтів мали 50,0% рівень сприйняття та 12 (20,6%) хворих виявили

25,0%. В якості донорів соціальної підтримки за субшкалою "друзі" 100,0% сприйняття виявили 9 (15,5%) пацієнтів, 15 хворих (25,8%) - 75,0% від максимального значення, 12 (20,6%) виявили 50,0% та 22 пацієнта (37,9%) 25,0%.

Показники щодо сприйняття донорів соціальної підтримки в 3ОГ виявили низьку здатність пацієнта сприймати допомогу просоціальних мереж, про що свідчили відсоткові показники. За субшкалою "сім'я" середні показники становили 2,3±1,6 бали і були найнижчими серед всіх груп обстежених пацієнтів так як і показники за іншими субшкалами. В цій групі пацієнтів 100,0% сприйняття соціальної підтримки з боку сім'ї виявили всього 6 хворих (11,3%), 11 (20,7%) виявили сприйняття у 75,0% від максимального, 23 (43,3% - 50,0% від максимального вираження та 13 пацієнтів (24,5%) виявили 25,0%. За субшкалою "друзі" (середні показники 1,1±0,3) показники були найнижчими. 100,0% сприйняття соціальної підтримки не показав жоден обстежений; у 12 хворих (22,6%) виявились показники на рівні 75,0%, у 15 (28,3%) - 50,0% та у 26 (49,1%) показники становили 25,0% від максимального значення. Відповідно, за конструктом "важливі інші" показники становили, відповідно, 3 хворих (5,6%) - 100,0% сприйняття, 8 хворих (15,1%) виявили 75,0% сприйняття, 28 осіб (52,8%) - 50,0% та 14 (26,4%) - 25,0% від максимального значення.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, отримані нами дані щодо здатності хворих на шизофренію сприймати соціальну підтримку показало наступне: наявність психічно хворої особи в сім'ї є чинником, який зумовлює активацію просоціальної мережі щодо допомоги у формуванні стрес-долаючих механізмів у хворих на шизофренію.

В якості донорів соціальної підтримки для хворих на шизофренію виступають "сім'я", "друзі" та "важливі інші".

Соціальна мережа "сім'я" у хворих на шизофренію у більшості випадків представлена батьківською сім'єю. Соціальна мережа "друзі" у хворих на шизофренію є малочисельною, причиною чого є психічний стан хворих, ступінь вираженості облігатних симптомів шизофренічного процесу (аутизм, апатія, амбівалентність), певний рівень дезінтегративної поведінки з емоційно-вольовим сплосщенням. У соціальній мережі "важливі інші" у хворих на шизофренію в якості донорів соціальної підтримки визначаються дружина (28,6%), матір (39,8%), батько (20,2%), чоловік (11,3%).

Встановлені особливості можуть бути використані у подальшому при розробці психоосвітніх програм хворих на шизофренію, а також для розробки нового напрямку в психіатрії - психосоціальної терапії.

### Список літератури

Гурович И.Я. Психосоциальные подходы в практике лечения и реабилитации

шизофрении: современные тенденции /И.Я.Гурович, Н.Д.Семенова //

Социальная и клин. психиатрия. - 2007. - Т.17, №4. - С.78-85.

Сирота Н.А. Копинг-поведение и психопрофилактика психосоциальных расстройств у подростков /Н.А.Сирота, В.М.Ялтонский //Обозр. психиатр. и мед. психол.- 1994.- №1.- С.63-74.

Jukel G. The new approach: psychosocial functioning as a necessary outcome

critierion for therapeutic success in schizophrenia /G.Jukel, P.L.Morosini //Curr. Opin. Psychiatry.- 2008.- Vol.6.- P.630-639.

Terry D.I. Coping resources and situational appraisals as predictors of coping behavior /D.I.Terry //Pers. Individ. Diff.- 1998.- Vol.12 (10).- P.1031-1047.

Schwarzer R. Generalized self-efficacy: Assessment of a personal coping resource /R.Schwarzer //Diagnostica.- 2004.- Vol.40, №2.- P.105-123.

Zimet G.D. The multidimensional scale of perceived social support /G.D.Zimet // J. Personality assessment.- 1988.- Vol.52. (1).- P.30-41.

**Пшук Е.Я. Маркова М.В.**

#### СПОСОБНОСТЬ К ВОСПРИЯТИЮ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

**Резюме.** Изучены особенности способности к восприятию социальной поддержки больных шизофренией в зависимости от динамики развития заболевания. Определены доноры социальной поддержки: семья, друзья и другие важные. Установлено, что способность к восприятию социальной поддержки больными шизофренией снижается с увеличением продолжительности заболевания.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, социальная поддержка, доноры социальной поддержки.

**Pshuk Y.Y. Markova M.V.**

#### THE ABILITY TO PERCEIVE SOCIAL SUPPORT FOR PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**Summary.** The features of the ability to perceive social support in patients with schizophrenia according to the dynamics of the disease. Donors identified social support: family, friends and other important. Found that the ability to perceive social support for patients with schizophrenia decreases with increasing duration of the disease.

**Key words:** paranoid schizophrenia, social support, social support donors.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2014 р.

Пшук Євген Ярославович - к. мед. н., асистент кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова; +38 0432 55-07-47

Маркова Маріанна Владиславівна - д. мед. н., професор кафедри медичної психології та сексології ХМАПО; +38 057 711-11-79

© Распутіна Л.В.

УДК: 616.24-007.277-036.12:001

**Распутіна Л.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018, Україна)

## КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

**Резюме.** Метою роботи було встановлення поширеності фібриляції передсердь у хворих на ХОЗЛ, вивчення основних клініко-функціональних предикторів формування фібриляції передсердь (ФП) та порівняння даних інструментальних методів обстеження у пацієнтів з діагностованою фібриляцією передсердь та без порушень ритму. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ пароксизми ФП виявлено у 32 (30,2%) хворих. У 15 (46,3%) хворих на ХОЗЛ, що мають пароксизми ФП, переважали ознаки концентричного ремоделювання лівого шлуночка, ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка встановлена у 8 (24%) ( $p=0,05$ ), у котрих були вираженими ознаки гіпертрофії правого шлуночка, збільшення товщини передньої стінки правого шлуночка. Таким чином, предикторами виникнення ФП у пацієнтів на ХОЗЛ є ряд структурно-функціональних показників: ексцентричне та концентричне ремоделювання лівого шлуночка, ремоделювання правого шлуночка, зумовлені переважанням як об'ємом, так і тиском, легенева гіпертензія, діастолічна дисфункція правого шлуночка.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, фібриляція передсердь, предиктори.

### Вступ

За даними світової статистики відмічається невпинне зростання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Поширеність ХОЗЛ у світі та Європі середньому становить 7,2%, тобто близько чотирьох мільйонів сто тисяч людей страждають на це захворювання, у міських жителів поширеність ХОЗЛ сягає 10,2%, відповідно серед чоловіків - 9,8% та жінок - 5,6%, серед пацієнтів старше 40 років - 10%, старше 65 років - 14,2%, серед курців - 15,4%, серед людей, що ніколи не курили - 4,3%, серед колишніх курців - 10,7% [Curkendall et al., 2006].

Десятирічний ретроспективний аналіз медичних карт

стаціонарних хворих виявив, що у 51,7% хворих ХОЗЛ діагностували захворювання серцево-судинної системи, серед них найчастіше у 28,9% - ішемічна хвороба серця (ІХС), у 19,6% - серцева недостатність (СН), у 12,6% - порушення ритму. Наявність супутніх захворювань сприяє збільшенню частота госпіталізацій протягом року з приводу будь-яких захворювань [Бондаренко, Яблучанский, 2004; Коваленко, 2010; Carverley, 2010].

Відомо, що у пацієнтів на ХОЗЛ часто в клінічній картині мають місце порушення ритму, найчастіше це суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія, фібриля-

ція передсердь. Порушення ритму, збудливості, автоматизму та провідності найчастіше зустрічались в осіб з поєднанням ХОЗЛ та серцево-судинною системою. У 60,0 - 92,3% хворих на хронічні неспецифічні захворювання органів дихання діагностуються різні порушення ритму, найчастіше спостерігаються надшлуночкові аритмії (70%) малих градацій, також часті випадки надшлуночкових екстрасистолій високих градацій, шлуночкові аритмії виникають дещо рідше (26%) та в окремих випадках спостерігаються пароксизмальна тахікардія. Слід сказати, що найбільше значення для діагностики порушень ритму в хворих на ХОЗЛ має добуве моніторування ритму. Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним хронічним порушенням серцевого ритму, яке зустрічається в 1 - 2% людей у загальній популяції [Потабашний, 2010; Yawn, Kaplan, 2008]. У хворих на ХОЗЛ виникнення ФП діагностують у 12 - 56% випадків, наявність цієї аритмії асоційована з гіршим прогнозом, збільшенням витрат на лікування, розвитком ускладнень та прогресуванням основного захворювання [Карпов и др., 2004]. Саме тому вивчення патогенетичних особливостей формування ФП, предикторів виникнення у хворих на ХОЗЛ є своєчасним та актуальним.

Мета: встановити поширеність фібриляції передсердь у хворих на ХОЗЛ, вивчити основні клініко-функціональні предиктори формування фібриляції передсердь, порівняти дані інструментальних методів обстеження у пацієнтів з діагностованою фібриляцією передсердь та без порушень ритму.

### Матеріали та методи

Обстежено 108 хворих, з діагностованим ХОЗЛ, без супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі, середній вік обстежених (64,5±1,2) років, серед них чоловіків було 68 (63,0%), середній вік (66,2±2,8) років, жінок було 40 (37,0%), середній вік (57,08±4,2) років. У всіх хворих на момент включення був синусовий ритм. Характеристика обстежених представлена в таблиці 1.

Більшість обстежених були у віці від 45 до 59 років - 42 (38,9%) та у віці 60-74 років - 43 (39,8%) (рис. 1).

Усім хворим проведено добуве моніторування електрокардіографії (ЕКГ) з оцінкою порушень ритму, провідності, варіабельності серцевого ритму (BCP), оцінкою коронарного кровообігу на апараті DiaCard 03500 (Солвейг, АОЗТ м.Київ). Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки визначали методами ехокардіографії та імпульсно хвильової доплерографії з використанням датчиків 3,0-3,6-6,6 МГц на апараті "Logiq-500" (фірми GE, США) за стандартним протоколом. Визначення функції зовнішнього дихання проведено на комп'ютерному спірографі "MasterScopePC" (Erich Jaeger, Німеччина).

Статистичну обробку отриманих результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows, Grand Pack, Serial Number 9593869) згідно Бюль, Цефель

(2005) та даних Наследова (2007). Досліджувані величини представлені у вигляді "середнє значення ± стандартна похибка середньої величини" ( $M \pm m$ ) або "середнє значення ± стандартне відхилення" ( $M \pm ?$ ). Достовірними вважали результати порівнянь при значенні  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

За даними добугового моніторування ЕКГ встановлено, що у хворих на ХОЗЛ пароксизми фібриляції/тріпотіння передсердь виявлено у 32 (30,2%) хворих. Кількість епізодів фібриляції/тріпотіння передсердь за добу у хворих ХОЗЛ становить (5±1,2) (2; 18); тривалість епізодів фібриляції/тріпотіння передсердь за добу становить (9±6,5) (4; 60) с.

В послідовному порівнювали клініко-інструментальні дані серед хворих ХОЗЛ, що мали діагностовані епізоди фібриляції/тріпотіння передсердь, їх було 32 (30,2%) - 1 група, та тих, у кого не виявлено ознак фібриляції/тріпотіння передсердь - 76 хворих (69,8%) - 2 група. Групи були репрезентативними за віком та статтю.

У хворих 1 групи частіше діагностовано ознаки псевдонормального та рестриктивного типів діастолічної функції лівого шлуночка на відміну від хворих 2 групи (рис. 2).

Враховуючи відсутність супутньої АГ у хворих обох обстежуваних груп зміни діастолічної дисфункції лівого шлуночка, особливо порушення розслаблення, яке зумовлене жорсткістю міокарда та порушенням наповнення лівого шлуночка, пояснюється спільністю патогенезу гіпертрофії обох шлуночків, симптоматичним підвищенням артеріального тиску, формуванням хронічного легеневого серця.

Подібні зміни ми виявили при оцінці структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка (рис. 3).

У пацієнтів на ХОЗЛ, що мають пароксизми фібри-

**Таблиця 1.** Характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що були включені в дослідження.

Параметр	Значення
Чоловіки абс., %	68 (63,0%)
Середній вік, роки	56,2±2,8
Жінки абс., %	40 (37,0%)
Середній вік, роки	57,1±4,2
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,1 (25,9; 34,8)
Кількість хворих, що курять, абс., %	41 (37,9%)
Індекс куріння, пачко/роки	26,09±4,08
Середній стаж ХОЗЛ, роки	9,1±0,92 (6; 12)
Ішемічна хвороба серця, абс. %	12 (11%)
Функціональна (спірографічна) характеристика хворих на ХОЗЛ	
ХОЗЛ, легкої ступені тяжкості	14 (12%)
ХОЗЛ, середньої ступені тяжкості	60 (56%)
ХОЗЛ, важкого ступеню тяжкості	34 (32%)

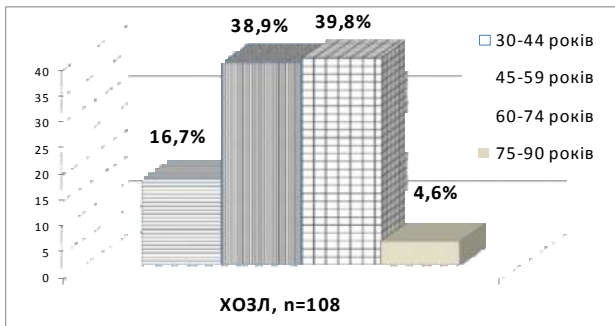


Рис. 1. Розподіл хворих хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від віку.

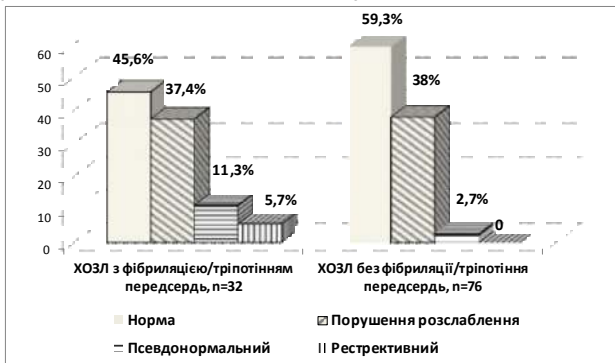


Рис. 2. Стан діастолічної функції лівого шлуночка залежно від наявності пароксизмів фібриляції/тріпотіння передсердь.

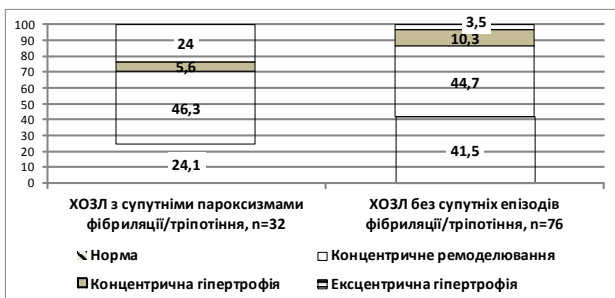


Рис. 3. Типи структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка (Ganau) у хворих ХОЗЛ залежно від наявності фібриляції/тріпотіння передсердь.

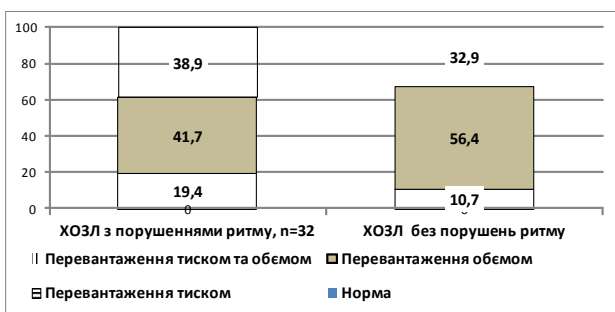


Рис. 4. Типи ремоделювання правого шлуночка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від наявності порушень ритму.

ляції/тріпотіння передсердь переважали ознаки концентричного ремоделювання лівого шлуночка у 15 (46,3%)

хворих, що достовірно більше, ніж у хворих 2 групи ( $p=0,002$ ). Достовірно частіше серед хворих 1 групи діагностовано ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка - у 8 (24%) ( $p=0,05$ ). Ознаки ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка можливо пояснити формуванням хронічного легеневого серця в цій групі хворих, можливою дилатацією порожнин та симптоматичним підвищенням артеріального тиску.

В той же час в 2 групі обстежених достовірно більше було пацієнтів, що не мали ознак структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка ( $p=0,001$ ); а також пацієнтів, які мали концентричну гіпертрофію лівого шлуночка, що діагностовано у 7 (10,3%) хворих ( $p=0,002$ ) (див. рис. 3).

Суттєвої відмінності за розподілом між ступенем зниженням фракції викиду лівого шлуночка в обох групах обстежених еами не встановлено. Переважали пацієнти, як в 1, так і в 2 групах, що мали фракцію викиду лівого шлуночка більше 45%, кількість пацієнтів із зниженою систолічною функцією лівого шлуночка достовірно не відрізнялось між групами, відповідно таких хворих було 5 (16,7%) в 1 групі та 14 (19,2%) в 2 групі ( $p=0,32$ ). Проведений аналіз демонструє, що систолічна дисфункція лівого шлуночка достовірно частіше мала місце у хворих із супутньою ІХС та з проявами ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка.

Більш виражені зміни при ехокардіографічному дослідженні виявлені при оцінці правих відділів серця. Перш за все відмічається зростання кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного розмірів правого шлуночка (КДР та КСР) у хворих як 1 групи, так і 2 групи. Відсутні достовірні відмінності між групами порівняння, проте в кожній групі розміри правого шлуночка були вищими (табл. 2).

У хворих на ХОЗЛ 1 групи діагностовано більш виражені ознаки гіпертрофії правого шлуночка та відмічається збільшення товщини передньої стінки правого шлуночка. Аналіз скоротливості правого шлуночка за допомогою визначення величини фракції викиду правого шлуночка дозволяє встановити певні особливості. Зокрема, найнижчою фракція викиду була у хворих на ХОЗЛ 1 групи, що ймовірно свідчить про формування легеневого серця у цих хворих. Аналогічна тенденція, хоча й без достовірної різниці, спостерігається стосовно рівня систолічного тиску в легеневій артерії. В той же час, достовірна відмінність виявлено щодо стану діастолічної функції правого шлуночка. Має місце зменшення Е/А тристулкового клапану в 1 групі, що свідчить про погіршення релаксаційних властивостей міокарда правого шлуночка і може бути ознакою гіпертрофії правого шлуночка та тривалої легеневої гіпертензії в цій групі хворих (табл. 2).

У хворих 1 групи відмічається переважання пацієнтів, що мали порушення ремоделювання правого шлуночка зумовлене як перевантаженням тиском, так і об'ємом, а саме у 12 (38,9%) ( $p=0,02$ ) (рис. 4).

**Таблиця 2.** Порівняння параметрів правих відділів серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від наявності порушень ритму.

Показники	Загальна кількість обстежених (n=108)		p
	Хворі на ХОЗЛ з порушеннями ритму (n=32)	Хворі на ХОЗЛ без порушень ритму (n=76)	
iКДР правого шлуночка, мм/м <sup>2</sup>	13,5 (12,1; 15,0)	14,1 (12,4; 15,3)	0,62
КСР правого шлуночка, мм	15 (13; 19)	15 (14; 17)	0,76
i Правого передсердя, мм	18,9 (16,5; 20,6)	19,0 (16,6; 21,0)	0,49
Товщина передньої стінки правого шлуночка, мм	4,4 (4,0; 5,0)	4,3 (4,0; 4,6)	0,41
Фракція викиду правого шлуночка, %	46 (41; 51)	47 (42; 53)	0,56
Систолічний тиск в легеневій артерії	41 (35; 56)	40 (36; 47)	0,68
E, см/с	50 (47; 62)	56 (54; 56)	<b>0,003</b>
A, см/с	54 (50; 65)	52 (45; 58)	0,21
E/A	0,92 (0,84; 1,13)	1,05 (0,90; 1,20)	<b>0,003</b>
DT, мс	200 (180; 230)	210 (190; 230)	0,14
IVRT, мс	91 (85; 114)	95 (78; 100)	0,18

**Примітки:** Дані кількісних показників представлені як Med (per25; per75) - медіана і міжквартильний розмах (25 і 75 персантілі); Порівняння медіан кількісних показників - за критерієм U Манна-Уїтні.

Серед хворих 2 групи достовірно більше було пацієнтів з ознаками порушення ремоделювання правого шлуночка зумовлені перевантаженням об'ємом, а саме 40 (56,4%). Порушення ремоделювання правого шлуночка зумовлені перевантаженням тиском виявляли у 6 (19,4%) хворих 1 групи та 7 (10,7%) - 2 групи.

При оцінці спектральних показників варіабельності серцевого ритму відмічається значний зсув за рахунок гіперактивності симпатичної регуляції в хворих 1 групи (LF/HF=3,8, p=0,02). В активний період в цій групі суттєве значення має поря, із зменшенням варіабельності серцевого ритму, зменшенням впливу парасимпатичної та збільшення впливу симпатичної ланки вегетативної нервової регуляції, зростання впливу гуморальної регуляції (VLF=1139±786). Отже, у хворих на ХОЗЛ з пароксизмами ФП мають місце суттєві порушення регуляції, переважно з активністю симпатичної нервової системи, що відіграють суттєву роль у формуванні порушень ритму.

### Список літератури

Бондаренко І.А. Варіабельність серцевого ритма і функція зовнішнього дихання у пацієнтів хронічними обструктивними захворюваннями легких /І.А.Бондаренко, Н.І.Яблучанський //Вісн. Харківського нац. ун-ту.- 2004.- №639.- С.43-46.  
 Карпов Р.С. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких /Р.С.Карпов, В.А.Дудко, С.Н.Кляшев.- Томск: СТТ., 2004.- 606с.  
 Коваленко В.М. Виконання Державної

програми боротьби з гіпертензією в Україні /В.М.Коваленко //Укр. кардіол. журнал.- 2010.- №12.- С.4-9.

Потабашний В.А. Особливості структурно-функціонального стану лівого шлуночка при ХСН зі збереженою і зниженою ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ /В.А.Потабашний: Матер. XI Нац. конгресу кардіологів України //Укр. кардіол. журнал.- 2010.- Дод.2.- С.149.

Yawn B.P. Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation?[Elektronik

resource] /B.P.Yawn, A.Kaplan // Primary Care Respiratory J.- 2008.- Vol.17(4).- P.199-204 <http://www.thepcrj.org>

Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S.M.Curkendall, C.Deluisse, J.K.Jones [et al.] //Ann. Epidemiol.- 2006.- Vol.16.- P.63-70.

Carverley P.M.A. Cardiovascular event in patients with COPD: TORCH Study results /P.M.A.Carverley //Thorax.- 2010.- №65.- P.719-725.

**Распутіна Л. В.**

#### КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

**Резюме.** Целью работы было установить распространенность ФП у пациентов с ХОЗЛ, изучить основные клинико-функциональные предикторы формирования ФП, сравнить данные инструментальных методов обследования у пациентов с диагностированной ФП и без нарушения ритма. За данными суточного мониторирования ЭКГ выявлено, что у больных с ХОЗЛ пароксизмы ФП диагностированы у 32 (30,2%) пациентов. У больных с ХОЗЛ, которые имеют пароксизмы ФП установлены симптомы концентрического ремоделирования левого желудочка у 15 (46,3%) больных и эксцентрическую гипертрофию левого желудочка - у 8 (24%) ( $p=0,05$ ), значимые признаки гипертрофии правого желудочка, увеличение толщины передней стенки правого желудочка. Таким образом, предикторами возникновения ФП у пациентов с ХОЗЛ есть ряд структурно-функциональных показателей: эксцентрическое и концентрическое ремоделирование левого желудочка, ремоделирование правого желудочка обусловленные перегрузкой как объемом, так и давлением, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция правого желудочка.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, фибриляция предсердий, предикторы.

**Rasputina L. V.**

#### CLINICAL AND INSTRUMENTAL PREDICTORS ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Summary.** The aim was to establish the prevalence of AF in patients with COPD, learn basic clinical and functional predictors of AF formation, compare data instrumental methods of examination in patients diagnosed with AF and without breaking the rhythm. Materials and Methods. 108 patients, diagnosed with COPD, the average age of the surveyed ( $64,5 \pm 1,2$ ) years, among them 68 were men (63,0%), mean age ( $66,2 \pm 2,8$ ) years, there were 40 women (37,0%), mean age ( $57,08 \pm 4,2$ ) years. Results: data for daily ECG monitoring revealed that patients with COPD diagnosed AF paroxysms in 32 (30.2%) patients. In patients with COPD, which are symptoms of AF paroxysms set of concentric left ventricular remodeling in 15 (46.3%) patients and eccentric left ventricular hypertrophy - in 8 (24%) ( $p = 0.05$ ), significant signs hypertrophy right ventricle increasing the thickness of the anterior wall of the right ventricle. Conclusions: The predictors of AF in patients with COPD have a number of structural and functional: the eccentric and concentric remodeling of the left ventricle, right ventricle remodeling due to overloading of both volume and pressure, pulmonary hypertension, right ventricular diastolic dysfunction.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, predictors.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Распутіна Леся Вікторівна - д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 57-08-13

© Чечуга С.Б., Сілін Г.А.

УДК: 618.13:616.14-007.64-08-07:618.718.19

**Чечуга С.Б., Сілін Г.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

### АНАЛІЗ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ОВАРІКОВАРІКОЦЕЛЕ

**Резюме.** В роботі надані результати дослідження вмісту ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактину, кортизолу, тестостерону, ДЕАС-сульфату, естрадіолу та прогестерону в сироватці крові жінок репродуктивного віку, котрі страждали на оваріокаріоцеле. Рівень гормонів визначали в динаміці менструального циклу: ранню фолікулінову, перiovуляторну та лютеїнові фази.

**Ключові слова:** оваріокаріоцеле, варикозне розширення яєчникової вени, статеві гормони.

#### Вступ

Хронічний тазовий біль є поширеною гінекологічною проблемою і за деякими джерелами сягає 10% візитів до гінеколога. Оваріокаріоцеле знаходять у половині випадків жінок з хронічним тазовим болем [Park et al., 2004]. Попри те, що тубооваріальне варіоцеле описав Richet M.A. ще в 1857 році, обізнаність сучасних клініцистів щодо природи цього захворювання залишається на низькому рівні. На варикозне розширення вен яєчників, що виявляють під час ультразвукового дослідження, як правило, лікарі-діагности не звертають увагу, трактують це як вторинні зміни при пато-

логії статевої сфери [Гус и др., 2011].

Щоб зрозуміти механізм розвитку варикозного розширення вен яєчника, треба прийняти до уваги, що анатомічні та фізіологічні особливості тазової гемодинаміки створюють передумови для розвитку не тільки застою (фізіологічний стаз), а й часткового зворотного струму (транзиторна регургітація). Завдяки резервуарній можливості гроноподібного сплетіння яєчника відбувається депонування значної кількості крові, що призводить до флебогіпертензії та венозного повнокров'я в яєчнику [Langeron, 2005].

З іншого боку, у зв'язку з клапанною неспроможністю оваріоковаріоцеле може виникати також і в результаті первинної патології венозних судин. Як первинний, так і вторинний флестаз призводить до зменшення васкуляризації та виникнення гіпоксично-ішемічних змін в яєчнику, що в подальшому має проявлятися у вигляді дисфункції статевої сфери та ендокринними розладами.

Розуміння механізмів розвитку варикозного розширення гонадних вен та його негативний вплив на репродуктивну сферу дозволить сформулювати концепцію індивідуальної патогенетичної терапії.

Враховуючи зазначене вище, метою нашого дослідження було вивчити та проаналізувати особливості змін показників гормонального профілю у жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле.

### Матеріали та методи

Основну групу склали 95 жінок репродуктивного віку, які страждали на оваріоковаріоцеле. Діагноз був встановлений на основі скарг (хронічний тазовий біль без ознак запального процесу), анамнезу (частий посткоїтальний біль), об'єктивного методу дослідження (біль в проекції яєчника), ультразвукового методу дослідження (збільшення діаметра яєчничкової вени більше 5 мм, уповільнення або реверсний плин крові в яєчничовій вені).

Контрольну групу склали 50 жінок, обрані шляхом випадкової вибірки, практично здорових, які на момент обстеження не мали скарг, будь-якої гінекологічної та екстрагенітальної патології в стадії загострення.

Гормональний статус жінок обох груп вивчали шляхом визначення рівня в сироватці крові наступних гормонів: ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактину, ДГЕА-С, кортизолу, прогестерону, естрадіолу, тестостерону в фолікулінову, періовуляторну та лютеїнову фази менструального циклу.

Дослідження проводили імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Значення "р" обчислювали за допомогою програми STATISTICA 6.

### Результати. Обговорення

Середній вік жінок, котрих досліджували, склав  $35,2 \pm 1,2$  роки. Гормональний статус жінок основної та контрольної групи в ранню фолікулінову фазу (2-4 день менструального циклу) визначали за рівнем концентрації у сироватці крові наступних гормонів: фолікулостимулюючого, лютеїнезуючого, тіреотропного гормонів, пролактину, кортизолу (7-10 годин ранку), естрадіолу, прогестерону, дегідроепіандростерону-сульфату, тестостерону.

Під час дослідження було виявлено, що рівень ФСГ у жінок основної групи статистично вірогідно перевищує рівень цього гормону у жінок контрольної групи  $8,48 \pm 2,16$  мМО/мл та  $5,28 \pm 1,11$  мМО/мл відповідно ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Гормональний профіль жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле у ранню фолікулінову фазу менструального циклу.

Гормони, одиниці вимірювання	Концентрація гормонів основної групи (n=95)	Концентрація гормонів контрольної групи (n=50)	Рівень значущості відмінностей, р
ФСГ, мМО/мл	$8,48 \pm 2,16$	$5,28 \pm 1,11$	0,045
ЛГ, мМО/мл	$4,39 \pm 1,45$	$4,86 \pm 1,35$	0,417
ТТГ, мМО/мл	$1,72 \pm 0,39$	$1,61 \pm 0,38$	0,429
Пролактин, нг/мл	$12,98 \pm 2,6$	$11,45 \pm 2,9$	0,366
Кортизол, нмоль/л	$9,1 \pm 1,09$	$9,6 \pm 1,02$	0,446
Тестостерон, нмоль/л	$0,73 \pm 0,09$	$0,86 \pm 0,12$	0,238
ДГЕА-сульфат, мкг/дл	$211,0 \pm 21,34$	$232,61 \pm 28,45$	0,189
Естрадіол, пг/мл	$58,5 \pm 6,9$	$83,6 \pm 9,8$	0,035
Прогестерон, нг/мл	$0,5 \pm 0,23$	$1,32 \pm 0,48$	0,047

**Таблиця 2.** Гормональний профіль жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле у періовуляторну фазу менструального циклу.

Гормони, одиниці вимірювання	Концентрація гормонів основної групи (n=95)	Концентрація гормонів контрольної групи (n=50)	Рівень значущості відмінностей, р
ФСГ, мМО/мл	$14,21 \pm 1,02$	$16,2 \pm 1,06$	0,1543
ЛГ, мМО/мл	$17,37 \pm 2,14$	$27,34 \pm 3,11$	0,0392
Естрадіол, пг/мл	$167,3 \pm 8,4$	$213,4 \pm 9,8$	0,0243
Прогестерон, нг/мл	$1,1 \pm 0,32$	$2,4 \pm 0,41$	0,0468

У той самий час концентрація ЛГ та ТТГ у сироватці крові обох груп залишалась в межах нормальних показників  $4,39 \pm 1,45$  мМО/мл,  $1,72 \pm 0,39$  мМО/мл (основна група)  $4,86 \pm 1,35$  мМО/мл,  $1,61 \pm 0,38$  мМО/мл (контрольна група) відповідно (табл. 1).

Що стосується пролактину, то при порівнянні його рівня у досліджуваних груп статистично вірогідної різниці не було ( $p > 0,05$ ):  $12,98 \pm 2,6$  нг/мл (основна група) та  $11,45 \pm 2,9$  нг/мл (контрольна група).

У жінок з оваріоковаріоцеле вміст кортизолу в сироватці становив  $9,1 \pm 1,09$  нмоль/л порівняно зі здоровими жінками  $9,6 \pm 1,02$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ).

Хоча вміст тестостерону в сироватці крові у жінок основної групи становив  $0,73 \pm 0,09$  нмоль/мл, що було менше ніж у жінок контрольної групи  $0,86 \pm 0,12$  нмоль/л, це не є статистично значущим ( $p = 0,238$ ).

Концентрація дегідроепіандростерону-сульфату статистично не відрізнялись та були на рівні  $211,0 \pm 21,34$  мкг/дл в основній та  $232,61 \pm 28,45$  мкг/дл у контрольній групах.

Показники рівня естрадіолу в ранню фолікулінову фазу були такими: в основній групі:  $58,5 \pm 6,9$  пг/мл та  $83,6 \pm 9,8$  пг/мл в контрольній ( $p < 0,05$ ), тобто рівень естрадіолу у жінок з оваріоковаріоцеле на початку менструального циклу статистично менше порівняно зі здоровими жінками.

Визначення рівня прогестерону дали наступні результати:  $0,5 \pm 0,23$  нг/мл в основній групі та  $1,32 \pm 0,48$



**Таблиця 3.** Гормональний профіль жінок репродуктивного віку з оваріокарикоцеле у лютеїнову фазу менструального циклу.

Гормони, одиниці вимірювання	Концентрація гормонів основної групи (n=95)	Концентрація гормонів контрольної групи (n=50)	Рівень значущості відмінностей, p
Естрадіол, пг/мл	89,4±3,11	114,6±4,14	0,0198
Прогестерон, нг/мл	8,1±1,8	14,3±2,1	0,0177

**Таблиця 4.** Співвідношення E2/P в різні фази менструального циклу.

	Основна група (n=95)	Контрольна група (n=50)
Рання фолікулінова фаза	0,065±0,03	0,063±0,02
Периовуляторна фаза	0,112±0,02	0,088±0,02
Лютеїнові фаза	0,011±0,001	0,008±0,001

нг/мл в контрольній ( $p < 0,05$ ). Таким чином, рівень прогестерону в ранню фолікулінову фазу у жінок, що страждають на варикозне розширення яєчникових вен, менше, ніж у здорових жінок.

Гормональний статус у периовуляторну (13-16 день циклу) та середню лютеїнову (19-21 день циклу) фази визначали шляхом визначення ФСГ, ЛГ, естрадіола та прогестерона (табл. 2, 3).

Визначення гормонів ФСГ в периовуляторну фазу в основній та контрольній групі не виявив статистично значущої різниці:  $14,21 \pm 1,02$  мМО/мл та  $16,2 \pm 1,06$  мМО/мл відповідно ( $p > 0,05$ ).

На відміну від ФСГ, вміст ЛГ у сироватці крові у жінок з оваріокарикоцеле був нижчим і складав  $17,37 \pm 2,14$  мМО/мл проти  $27,34 \pm 3,11$  мМО/мл у здорових жінок ( $p < 0,05$ ).

Що стосується рівня естрадіола, то встановлені достовірно нижчі значення у жінок основної групи ( $167,3 \pm 8,4$  пг/мл) порівняно з контрольною групою  $213,4 \pm 9,8$  пг/мл при  $p < 0,05$ .

Концентрація прогестерону у сироватці крові жінок з оваріокарикоцеле також була достовірно нижча:  $1,1 \pm 0,32$  нг/мл проти концентрації у здорових жінок  $2,4 \pm 0,41$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Визначення стероїдних гормонів у лютеїнову фазу циклу показав зменшення концентрації естрадіола та прогестерону у жінок з варикозним розширенням гонадних вен порівняно з контрольною групою і становило  $89,4 \pm 3,11$  пг/мл  $8,1 \pm 1,8$  нг/мл проти  $114,6 \pm 4,14$  пг/мл  $14,3 \pm 2,1$  нг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що співвідношення E2/P на про-

тязі менструального циклу в основній та контрольній групі суттєво відрізняється. Динаміка E2/P у здорових жінок така:  $0,063 \pm 0,02$  на 2-4 день,  $0,088 \pm 0,02$  на 13-16 день та  $0,008 \pm 0,001$  на 19-21 день, у жінок, що страждають на оваріокарикоцеле відповідно  $0,065 \pm 0,03$ ,  $0,112 \pm 0,02$ ,  $0,011 \pm 0,001$  (табл. 4).

Отже, аналіз гормонального профілю жінок репродуктивного віку з оваріокарикоцеле виявив зменшення рівня естрадіола, прогестерону, на тлі підвищення концентрації ФСГ у фолікулінову фазу менструального циклу, зменшення концентрації ЛГ у периовуляторну фазу, зменшення рівня естрадіола та прогестерону на тлі відносної гіперестрогенії (збільшення співвідношення E2/P) в периовуляторну та лютеїнову фазу циклу порівняно зі здоровими жінками, що свідчить про порушення функції яєчників на тлі венозного застою.

Порушення реологічних властивостей крові погіршує транскapілярний обмін речовин та доставку кисню до яєчника. Зменшення транспорту кисню відображається на його функціональних можливостях. Зменшення васкуляризації яєчника супроводжується розвитком дегенеративних змін в його структурі, порушенню функцій фолікулярного апарата та продукції статевих гормонів та їх регуляції, в подальшому поглибленні дисгормональних розладів, гормонзалежною органічною патологією та можливо безпліддям.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати дослідження доводять, що у жінок репродуктивного віку, які страждають на оваріокарикоцеле, має місце дисбаланс гормонального профілю, а саме: зменшення рівня естрадіола, прогестерону на тлі підвищення концентрації ФСГ у фолікулінову фазу менструального циклу, зменшення концентрації ЛГ у периовуляторну фазу, зменшення рівня естрадіола та прогестерону на тлі відносної гіперестрогенії (збільшення співвідношення E2/P) у лютеїнову фазу циклу. Вищевказані зміни у гормональному гомеостазі свідчать про порушення функції яєчника в умовах варикозного розширення вен яєчників.

Оваріокарикоцеле може бути чинником розвитку дисгормональних порушень та безпліддя у жінок репродуктивного віку. З іншого боку, вазоактивний ефект гіперестрогенії абсолютної чи відносної потребує подальших досліджень.

### Список літератури

- Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза /А.И. Гус, М.Б. Хамошина, М.А. Семендяева [и др.] // Сибирский мед. журнал.- 2011.- №6.- С.252-255.
- Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы; пер. с фр. /P.Langeron // Phlebologie, Annales Vasculaires.- 2005.- №2.- P.155-159.
- Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography /S.J.Park, J.W.Lim, Y.T.Ko [et al.] // Am. J. Roentgenol.- 2004.- Vol.182.- P.683-688.

Чечуга С.Б., Силян Г.А.

### АНАЛІЗ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОВАРИОКАРИКОЦЕЛЕ

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования содержания ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина, кортизола, тестостеро-

на, ДГЭАС сульфат, естрадіола, прогестерона в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста, страдающих оварио-варикоцеле. Уровень гормонов определяли в динамике менструального цикла: в раннюю фолликулиновую, перiovуляторную и лютеиновую фазы.

**Ключевые слова:** овариоовариоцеле, варикозное расширение яичниковых вен, половые гормоны.

**Chechuga S.B., Silin G.A.**

### ANALYSIS OF HORMONAL STATUS AMONG WOMEN OF CHILDBEARING AGE WITH OVARIAN VARICOSITY

**Summary.** The results of the research of the contain of the hormones FSH, LH, TSH, prolactin, cortisol, testosterone, DHEAS sulfate, estradiol, progesterone in the blood serum of the women of childbearing age who are suffering from ovarian varicosity are given in the work. The level of the hormones was determined during menstrual cycle: early follicular phase, periovulatory phase, lutein phase.

**Key words:** ovarian varicose veins, pelvic congestion syndrome, sex hormones.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Чечуга Сергій Броніславович - д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 738-06-50

Сілін Геннадій Анатолійович - здобувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 066 550-59-69

---

© Якушева Ю.І., Сарафинюк Л.А.

УДК: 572.087: 796.325 - 053.6

**Якушева Ю.І., Сарафинюк Л.А.**

Кафедра фізичного виховання та лікувальної фізичної культури, Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ ТОТАЛЬНИХ ТА ОКРЕМИХ ПАРЦІАЛЬНИХ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ РОЗМІРІВ У ВОЛЕЙБОЛІСТОК ЮНАЦЬКОГО ВІКУ

---

**Резюме.** Встановленні достовірні відмінності довжини та маси тіла, площі поверхні тіла, висоти антропометричних точок, поперечних та передньозадніх діаметрів тіла у волейболісток юнацького віку високого рівня спортивної майстерності порівняно із практично здоровими однолітками, які не займаються спортом.

**Ключові слова:** антропометрія, волейболістки, неспортсменки, юнацький вік.

---

### Вступ

Рівень результатів в сучасному спорті настільки великий, що для досягнень спортсмену необхідно мати рідкісні морфологічні дані, володіти унікальним комплексом фізичних та психічних здібностей, які знаходяться на максимально високому рівні розвитку [Головко, 2004; Вотра, 2000]. Така сукупність навіть при найкращій багаторічній підготовці і наявності необхідних умов зустрічається дуже рідко. Тому центральною в системі підготовки спортсменів є проблема спортивного відбору [Платонов, 2004], яка передбачає створення моделі спортсмена даної спеціалізації, тобто певного складу ознак, які визначають спортивну результативність [Булгакова, 2002; Губа, 2002].

Із морфологічних ознак при спортивному відборі враховують тотальні розміри тіла, в першу чергу, довжина - інтегральний показник, який визначає інші розміри тіла [Сергиенко, 2004]. Спадковість довжини тіла людини визначали у багатьох країнах. Було встановлено, що коефіцієнти спадковості Хольцингера H2 і Фішера для людей різної статі та віку мали високі значення й свідчать про переважно спадкову зумовленість розвитку довжини тіла в онтогенезі, яка на 72-97% визначається впливами спадкових факторів [Сергиенко, 2009]. Високу генетичну детермінацію, крім поздовжніх розмірів тіла, мають і його діаметри. Дані антропометричні параметри виступають надійними генетичними маркерами

для проведення спортивного відбору у багатьох видах спорту.

Тому метою нашого дослідження було встановлення характерних особливостей тотальних, поздовжніх, поперечних та передньозадніх розмірів тіла у волейболісток юнацького віку високого рівня спортивної майстерності.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. У дослідженні взяли участь особи жіночої статі юнацького віку (від 16 до 20 років) за схемою вікової періодизації онтогенезу людини, яка була прийнята на VII Всесоюзній конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії АПН СРСР [Никитюк, Чтецов, 1990]. Серед них були 127 дівчат, які не займалися спортом, і на момент обстеження були практично здоровими, та 46 волейболісток високого рівня спортивної кваліфікації (від першого дорослого розряду до майстрів спорту).

Нами було проведено антропометричне дослідження за методикою В.В.Бунака [1941]. Розрахунковим шляхом визначали площу поверхні тіла за методикою Дю Буа [Ковешников, Никитюк, 1992]. Довжину та поздовжні розміри тіла вимірювали за допомогою спеціально скон-

струйованого універсального штангового металевого антропометра системи Мартіна. Штанген-циркулем вимірювали ширину дистальних епіфізів. Вимірювання діаметрів тіла проводили великим товстотним циркулем.

Аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний №АХХР910А374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки показників. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

### Результати. Обговорення

Нами встановлено, що волейболістки мають достовірно більшу масу тіла, ніж дівчата, які не займаються спортом ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Не викликає сумніву, що високорослість важлива для командних спортивних ігор, особливо для волейболу. Середня довжина тіла у волейболісток більше, ніж на 10 см переважає даний показник у неспортсменок, різниця між даними групами порівняння є статистично значущою. В ході дослідження виявлено, що площа поверхні тіла у групі волейболісток теж має достовірно більші значення ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 1).

Б.А.Никитюк [1997] зазначав, що поряд із ростом кваліфікації спортсменів-волейболістів від I розряду до рівня призерів XIX Олімпійських ігор помітно збільшується довжина тіла, трохи менше маса тіла і грудний діаметр, що призводить до невеликого зменшення масо-ростових показників. Існують розходження між спортсменами й у кваліфікаційному розряді. За довжиною тіла волейболісти I розряду перевершують спортсменів III розряду на 8,58 см, а за масою на 8,11 кг. Вважається, що поверхня тіла характеризує інтенсивність обміну речовин. Чим більше поверхня тіла стосовно маси тіла, тим обмін речовин інтенсивніше. Виходячи із даних Б.А.Никитюка, Б.Й.Когана [1992] за величиною цього відношення волейболісти I розряду значно перевершують досить подібних один до одного спортсменів II і III розрядів.

Виявлено, що високо кваліфікованих спортсменок всі поздовжні розміри тіла, про які свідчить висота антропометричних точок, достовірно більші, ніж у неспортсменок (в усіх випадках  $p < 0,001$ ) (див. табл. 1).

Нами встановлено, що волейболістки мають достовірно більші значення ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна та гомілки, ніж дівчата неспортсменки (в усіх випадках  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Форма кісток скелета значно змінюється у зв'язку з підвищеною м'язовою діяльністю [Савка та ін., 2007]. У місцях прикріплення сухожиль м'язів утворюються гребені, горби, шорсткості. Вони тим більші, чим сильніше розвинені м'язи. Так, наприклад, у плавців у зв'язку з гіпертрофією дельтоподібного м'язу збільшується діаметр плечової кістки, хірургічна шийка згладжується;

**Таблиця 1.** Відмінності тотальних і поздовжніх розмірів тіла у волейболісток порівняно з дівчатами, які не займаються спортом ( $M \pm \sigma$ ).

Показник	Неспортсменки	Волейболістки	p
Маса тіла (кг)	55,43±6,85	64,20±8,89	<0,001
Довжина тіла (см)	164,0±6,8	174,1±6,6	<0,001
Площа поверхні тіла (м <sup>2</sup> )	1,594±0,114	1,773±0,141	<0,001
Висота надгрудничної точки (см)	133,5±6,2	144,3±6,0	<0,001
Висота лобкової точки (см)	84,89±5,46	90,88±5,69	<0,001
Висота плечової точки (см)	135,6±6,4	145,5±6,0	<0,001
Висота пальцевої точки (см)	62,50±3,40	67,75±5,50	<0,001
Висота вертлюгової точки (см)	87,75±6,11	91,74±5,89	<0,001

**Таблиця 2.** Відмінності ширини дистальних епіфізів у волейболісток порівняно з дівчатами, які не займаються спортом ( $M \pm \sigma$ ).

Показник	Неспортсменки	Волейболістки	p
Епіфіз плеча (см)	5,844±0,415	6,368±0,402	<0,001
Епіфіз передпліччя (см)	4,880±0,320	5,170±0,288	<0,001
Епіфіз стегна (см)	8,172±0,496	9,192±0,716	<0,001
Епіфіз гомілки (см)	6,447±0,411	6,892±0,456	<0,001

**Таблиця 3.** Відмінності поперечних і сагітальних розмірів тіла (см) у волейболісток порівняно з дівчатами, які не займаються спортом ( $M \pm \sigma$ ).

Показник	Неспортсменки	Волейболістки	p
Поперечний середньо-грудний	24,63±1,41	26,64±1,82	<0,001
Поперечний нижньогрудний	20,65±1,86	24,58±2,36	<0,001
Сагітальний середньогрудничний	16,95±1,34	17,67±1,94	<0,05
Ширина плечей	36,17±2,15	36,16±2,73	>0,05
Міжхотьова відстань	24,64±1,66	24,96±1,92	>0,05
Міжгребнева відстань	27,65±1,65	28,47±2,50	<0,01
Міжвертлюгова відстань	31,36±1,52	32,46±2,01	<0,001
Зовнішня кон'югата	18,37±1,10	19,37±1,49	<0,001

я; у бігунів спостерігається потовщення великогомілкової кістки в ділянці її горбистості та малогомілкової - в ділянці її головки.

Аналізуючи зміни діаметрів тіла, ми виявили, що у волейболісток юнацького віку поперечні середньо- та нижньогрудні розміри статистично значуще більші, ніж у неспортсменок (в обох випадках  $p < 0,001$ ) (табл. 3). Товщина грудної клітки, на яку вказує сагітальний середньогрудничний розмір, теж має більші значення у групі спортсменок ( $p < 0,05$ ). А за показником ширини плечей групи волейболісток та неспортсменок до-

стовірно не відрізняються (див. табл. 3). Таким чином, у волейболісток адаптаційні зміни більше виражені у розмірах грудної клітки.

Специфіка спортивної діяльності у волейболі вимагає й адаптаційних змін з боку кісток таза, який виконує своєрідну функцію кісткової опори для внутрішніх органів під час приземлення після стрибків. Тому збільшення розмірів таза ми розглядаємо як позитивне пристосування у даному виді спорту. Нами встановлено, що у волейболісток порівняно з дівчатами, які не займаються спортом, достовірно більшими є зовнішня кон'югата ( $p < 0,001$ ), міжгребенева ( $p < 0,01$ ) та міжвертлюгова ( $p < 0,001$ ) відстані. Міжгребенева відстань суттєвої різниці між групами спортсменок і неспортсменок не має (див. табл. 3).

Розглядаючи кісткову систему на рівні цілісного організму, можна констатувати, що під впливом регулярних фізичних навантажень оптимального характеру всі адаптаційні зміни в ній протікають як сприятливі, прогресивні і мають характер гіпертрофії. Рентгенологічно робоча гіпертрофія кісток у юних спортсменів

відмічається через 6-7 місяців після початку тренувань, а у спортсменів середнього й старшого віку - через 1-1,5 роки [Савка та ін., 2007]. Загальні адаптаційні зміни відбуваються у всіх кістках скелету, а локальні - у найбільш навантажених його відділах.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У волейболісток всі тотальні розміри тіла, висота всіх антропометричних точок та ширина всіх дистальних епіфізів кінцівок достовірно більші ( $p < 0,001$ ), ніж у дівчат, які не займаються спортом.

2. Встановлені статистично значущі зміни у розмірах діаметрів грудної клітки та більшості антропометричних розмірів таза у волейболісток порівняно з неспортсменками.

Отримані результати дають можливість у подальших дослідженнях використовувати антропометричні розміри висококваліфікованих волейболістів як маркери для прогностичного та констатуючого спортивного відбору.

### Список літератури

- Булгакова Н. Значение и виды модельных характеристик в проблеме выявления спортивной одаренности / Н.Булгакова // *Wychowanie Fizyczne i Sport.* - 2002. - Vol.46, №1. - P.315.
- Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс / В.В.Бунак. - М.: Учпедгиз, 1941. - 368с.
- Головко Д. Визначення критеріїв відбору легкоатлетів спринтерів на заключних етапах багаторічної підготовки / Д.Головко // Теорія і методи фізичного виховання і спорту. - 2004. - №1. - С.61-63.
- Губа В. Морфобіомеханіка - технологія виявлення і розвитку спортивних талантів / В.Губа // *Wychowanie Fizyczne i Sport.* - 2002. - Vol.46, №1. - P.324-325.
- Ковешников В.Г. Медицинская антропология / В.Г.Ковешников, Б.А.Никитюк. - К.: Здоровья, 1992. - 200с.
- Никитюк Б.А. Анатомо-антропологические предпосылки становления и роста спортивного мастерства / Б.А.Никитюк, Б.И.Коган. - Винница, 1992. - 118с.
- Никитюк Б.А. Биотехнологические и валеологические аспекты анатомии человека / Б.А.Никитюк. - Винница-Москва, 1997. - 203с.
- Никитюк Б.А. Морфология человека / Б.А.Никитюк, В.П.Чтецов. - М.: Изд-во МГУ, 1990. - 344с.
- Платонов В.П. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В.П.Платонов. - К.: Олимпийская литература, 2004. - 808с.
- Сергиенко Л.П. Основы спортивной генетики / Л.П.Сергиенко. - К.: Вища школа, 2004. - 631с.
- Сергієнко Л.П. Спортивний відбір: теорія і практика / Леонід Прокопович Сергієнко. - Тернопіль: Навчальна книга.- Богдан, 2009. - 672с. (Підручник у 2 кн., кн. 1).
- Спортивна морфологія / [Савка В.Г., Радько М.М., Воробійов О.О. та ін.]; за ред. Радько М.М. - Чернівці: Книги XXI, 2007. - 196с.
- Вомпа Т.О. Total training for young champions / Т.О.Вомпа. - Champaign, IL: Human Kinetics, 2000. - 211p.

**Якушева Ю.И., Сарафинюк Л.А.**

### ОСОБЕННОСТИ ТОТАЛЬНЫХ И ОТДЕЛЬНЫХ ПАРЦИАЛЬНЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ РАЗМЕРОВ У ВОЛЕЙБОЛИСТОК ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Определены достоверные отличия длины и массы тела, площади поверхности тела, высоты антропометрических точек, поперечных и переднезадних диаметров тела у волейболисток юношеского возраста высокого уровня спортивного мастерства в сравнении с практически здоровыми сверстницами, не занимающимися спортом.

**Ключевые слова:** антропометрия, волейболистки, неспортсменки, юношеский возраст.

**Yakusheva Y.I., Sarafinuk L.A.**

### THE PECULIARITIES OF TOTAL AND SEPARATED PARTIAL ANTHROPOMETRIC SIZES OF THE VOLLEYBALLERS AT THE YOUTH AGE

**Summary.** The reliable differences of the length and the mass of a body, the square of the surface of a body, the height of the anthropometric points, the transversal and anteroposterior diameter of a body of the volleyballer at the youth age of the high level of the sportive mastery in comparison with practical healthy contemporaries who do not go in for sport are determined.

**Key words:** anthropometry, volleyballers, non-sportswomen, youth age.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Якушева Юлія Іванівна - викладач кафедри фізичного виховання та ЛФК Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 587-02-82

Сарафинюк Лариса Анатоліївна - д. біол. н., професор, завідувач кафедри фізичного виховання та ЛФК Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-71-49

© Федосов М.И., Кубышкин А.В., Анисимова Л.В., Асриянц С.Ю., Калиновский О.А.

УДК: 616-092.18+616-092.08+616-003.215:577.17+577.15

**Федосов М.И., Кубышкин А.В., Анисимова Л.В., Асриянц С.Ю., Калиновский О.А.**

Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского, кафедра патологической физиологии (бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, 295006, Крым)

## ИЗМЕНЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕИНАЗ, ИХ ИНГИБИТОРОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

**Резюме.** Исследовали состояния протеиназ-ингибиторной системы и систему провоспалительных цитокинов сыворотки крови пациентов с критическими состояниями различной этиологии в зависимости от исхода заболевания. Результаты показали, что при критических состояниях, независимо от этиологии, в случае неблагоприятного исхода заболевания, в протеиназ-ингибиторной системе развивается более выраженный дисбаланс, связанный с активацией и прогрессивным ростом протеиназ, угнетением их ингибиторов, и более высокие уровни провоспалительных цитокинов с тенденцией к их прогрессивному росту в течение 5 суток после госпитализации.

**Ключевые слова:** протеиназы, ингибиторы протеиназ, цитокины, критические состояния.

### Введение

Современные достижения медицины неотложных состояний позволили существенно повысить выживаемость больных с критическими состояниями различной этиологии, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. В то же время, тенденция к снижению смертности в остром периоде критических состояний сопровождается увеличением количества пациентов, основной причиной гибели которых являются отдалённые осложнения, включающие развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [Krau, 2007; Кижаяева, Закс, 2004; Dewar, 2009].

В настоящее время патогенез СПОН всё чаще рассматривается с точки зрения развития синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [Lenz, 2007; Dahiya, 2009]. Считается, что при воздействии повреждающего фактора и генерализации активации маркеров повреждения, запускаются системные провоспалительные и иммунные механизмы. Это влечёт за собой нарушение функций калликреин-кининовой, оксидантной систем, комплемента, гемокоагуляции, кислотно-щелочного равновесия и других [Брехов, 2008; Wang, Ma, 2008].

Из пусковых факторов системной активации ключевая роль в развитии ССВР придаётся цитокинам [Schmitz, 2011]. При выраженном локальном воспалении или несостоятельности ограничивающих его механизмов некоторые цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10) проникают в системную циркуляцию, оказывая различные дистантные эффекты, в большей степени регуляторного характера [Jaffer, 2010]. С другой стороны, важную роль в патогенезе ССВР может играть системная активация протеолитических ферментов на фоне угнетения функции сывороточных и тканевых ингибиторов протеолиза [Douvas, 2005; Naayama, 2006; Fujimura, 2013]. Причём, считается, что протеиназы в большей степени выполняют роль эффекторных факторов, которые оказывают основное повреждающее воздействие на регуляторные и тканевые структуры.

Таким образом, изучение характера изменений не-

специфических протеиназ и их ингибиторов в сопоставлении с реакциями других провоспалительных факторов может стать основой поиска эффективных критериев, используемых для прогнозирования исхода критических состояний и контроля адекватности проводимых лечебных мероприятий в клинике [Scoletta, 2012; Prondzinsky, 2012; Cotanen, 2013; Faix, 2013].

Целью настоящего исследования явилось изучить характер изменений в неспецифических протеиназах, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с критическими состояниями различной этиологии в зависимости от исхода заболевания.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 54 пациентах с критическими состояниями различной этиологии, включая осложнённый и неосложнённый острый инфаркт миокарда, тяжёлую скелетную травму, тяжёлую черепно-мозговую травму, тупую травму живота, геморрагический шок, ожоговый шок различной степени тяжести, острую кишечную непроходимость, перитонит, острый панкреатит, панкреонекроз. Все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (n=25) включала пациентов с благоприятным исходом (выздоровление), вторая (n=19) - пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход в течение 10-15 суток). Контрольную группу составили 10 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Определение активности неспецифических протеиназ, их ингибиторов и концентрации провоспалительных цитокинов проводили в сыворотке венозной крови пациентов, полученной на 1, 3 и 5 сутки после поступления в стационар.

Определение активности компонентов протеиназ-ингибиторной системы проводили с использованием энзиматических методов [Кубышкин, 2010] на спектрофотометре "Biomat 5" (Великобритания). Трипсиноподобную активность (ТПА) определяли по скорости

отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- $\alpha$ -Benzoil-L-arginine ethyl ester hydrochloride (BAEE) (Sigma). Определение эластазоподобной активности (ЭПА) проводили на основании изучения скорости гидролиза синтетического субстрата Boc-L-alanine-4-nitrophenil ester (Boc-Ala-ONp) (Sigma). Определение концентрации альфа-1-ингибитора протеиназы (АТА) проводили на основании торможения расщепления трипсином BAEE. Аналогично определялась активность кислотостабильных ингибиторов (КСИ) после предварительной подготовки сыворотки путём прогревания в кислой среде.

Определение концентрации основных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов компании "Вектор-Бест" (Россия). Результаты фиксировали с использованием микропланшетного сканера с длиной волны 450 нм.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при  $p < 0,05$ .

### Результаты. Обсуждение

Полученные результаты показали, что при развитии критических состояний в протеиназ-ингибиторной системе сыворотки крови пациентов развивается дисбаланс с активацией протеиназ и снижением контроля со стороны ингибиторов (табл. 1). Причём, динамика показателей активности компонентов протеиназ-ингибиторной системы различается в зависимости от исхода заболевания.

При благоприятном исходе критических состояний в первые сутки после поступления отмечается максимальное повышение ЭПА, более чем в 5 раз по отношению к контролю, с последующей тенденцией к снижению до значения, превышающего контрольное, бо-

лее чем в 2 раза. В случае неблагоприятного исхода, напротив, первоначальное значение ЭПА превышает контрольное в 2 раза, однако имеет тенденцию к прогрессивному росту и достигает максимального к 5-м суткам после госпитализации, при этом превышая соответствующее значение в группе с благоприятным исходом почти в 5 раз.

ТПА в течение 5 суток после поступления при благоприятном исходе выявляет тенденцию к незначительному росту с последующим снижением до первоначального значения, которое превышает контрольное почти на 40%. При неблагоприятном исходе указанный показатель изначально имеет более высокие значения с тенденцией к их дальнейшему росту. Максимальное значение в этой группе, достигаемое на 5 сутки, превышает соответствующее в группе с благоприятным исходом почти в 1,5 раза.

В динамике показателей АТА выявлено постепенное её возрастание при благоприятном исходе до значения, превышающего контрольное почти на 25%. При неблагоприятном исходе первоначальное значение АТА превышает контрольное на 16%, а к 5 суткам снижается до значения, близкого к контрольному.

Активность КСИ при благоприятном исходе, изначально превышающая контрольное значение на 5%, к 5 суткам становится почти на 10% ниже последнего. При неблагоприятном исходе отмечается тенденция к более выраженному прогрессивному снижению указанного показателя до значения, почти в 1,5 раза ниже контрольного.

В системе провоспалительных цитокинов уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов с благоприятным исходом, изначально превышающий контрольное значение более чем в 6 раз, имеет тенденцию к снижению в течение 5 суток после госпитализации (табл. 2). В случае неблагоприятного исхода отмечается обратная тенденция, связанная с повышением этого показателя, причём первоначальное его значение превышает таковое в группе с благоприятным исходом почти в 1,5 раза.

**Таблица 1.** Динамика изменений показателей активности протеиназ-ингибиторной системы крови пациентов с критическими состояниями различной этиологии (M $\pm$ m).

Группа	День от момента поступления	ЭПА (нМоль/мл*мин)	ТПА (нМоль/мл*мин)	АТА (мкМоль/мг)	КСИ (мкМоль/мг)
Контроль (n=10)		0,12 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,06	29,4 $\pm$ 1,3	5,8 $\pm$ 0,5
Благоприятный исход (n=25)	1	0,62 $\pm$ 0,1*,**	0,39 $\pm$ 0,03	34,1 $\pm$ 3,1	6,1 $\pm$ 0,5
	3	0,61 $\pm$ 0,1*	0,42 $\pm$ 0,04	35,95 $\pm$ 3,2	5,7 $\pm$ 0,3**
	5	0,27 $\pm$ 0,01**	0,39 $\pm$ 0,03	36,6 $\pm$ 3,3	5,5 $\pm$ 0,3**
Неблагоприятный исход (n=19)	1	0,36 $\pm$ 0,04*,**	0,44 $\pm$ 0,04*	34,2 $\pm$ 2,7	5,5 $\pm$ 0,3
	3	0,95 $\pm$ 0,2*	0,49 $\pm$ 0,05*	29,3 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 0,3**
	5	1,17 $\pm$ 0,2*,**	0,56 $\pm$ 0,08*	29,7 $\pm$ 1,5	3,9 $\pm$ 0,3*,**

**Примечание:** (здесь и в последующем) звёздочками отмечена достоверность отличий: \* - по отношению к контролю, \*\* - по отношению к показателям в соответствующие сроки при благоприятном и неблагоприятном исходах. Для всех значений достоверность отличий по отношению к контролю  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Динамика изменений уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови пациентов с критическими состояниями различной этиологии (M±m).

Группа	День от момента поступления	IL-1β (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)
Контроль (n=10)		0,16±0,02	21,4±5,3	1,07±0,06
Благоприятный исход (n=25)	1	0,99±0,1*,**	109,98±10,9*,**	8,91±0,6*
	3	0,77±0,06*,**	59,74±4,2*,**	8,54±0,6*
	5	0,69±0,05*,**	36,54±1,8*,**	7,63±0,4*
Неблагоприятный исход (n=19)	1	1,55±0,28*,**	206,27±30,9*,**	11,13±1,9*
	3	2,27±0,5*,**	196,46±29,5*,**	12,39±2,1*
	5	2,75±0,6*,**	238,9±47,8*,**	7,96±0,6*

Уровень IL-6 у пациентов с благоприятным исходом, изначально превышающий контрольное значение более чем в 5 раз, также имеет тенденцию к прогрессивному снижению в течение 5 суток. В случае неблагоприятного исхода отмечаются более высокие уровни указанного показателя и противоположная тенденция, связанная с его ростом. При этом, первоначальное значение превышает таковое в группе с благоприятным исходом почти в 2 раза.

Уровень TNF-α у больных с благоприятным исходом, превышая контрольное значение более чем в 8 раз в первые сутки, постепенно снижается в течение 5 суток после госпитализации. У больных с неблагоприятным исходом отмечаются более высокие значения указанного показателя с тенденцией к росту к 3м суткам и последующему снижению к 5 суткам после госпитализации. При этом первоначальный уровень TNF-α превышал таковой в группе с благоприятным исходом почти на 25%.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что в сыворотке крови больных с критическими состояниями отмечается выраженная активация систем, отвечающих за развитие воспалительного процесса. У поступивших больных, независимо от характера развивающейся патологии, выявлена значительная активация как провоспалительных цитокинов, так и неспецифических протеиназ. Следует отметить, что при этом уровень всех цитокинов превосходил контрольные показатели в 5-15 раз. Аналогичная закономерность отмечена для эластазоподобной активности. В то же время, сравнение исходных значений в

группах с благоприятным и неблагоприятным исходами показывает, что в последнем случае уровень провоспалительных цитокинов был выше в 1,5-2 раза.

Отличалась и дальнейшая динамика изученных показателей в обеих группах больных. В группе с благоприятным исходом отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов и активности протеиназ на фоне стабильных и относительно высоких показателей активности их ингибиторов. В группе с неблагоприятным исходом, напротив, на фоне более выраженной исходной активации цитокинов и протеиназ отмечалась тенденция к дальнейшему росту этих показателей. По всей видимости, рост активации провоспалительных цитокинов и протеиназ свидетельствует о дальнейшем прогрессировании патологического процесса, развитии ССВР и, в комплексе с оценкой клинических данных, может рассматриваться в качестве маркера, указывающего на высокую вероятность развития неблагоприятного исхода критического состояния.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

Развитие критических состояний, независимо от их этиологии, сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и неспецифических протеиназ сыворотки крови, что проявляется повышением уровня цитокинов и активности протеиназ. При неблагоприятном исходе критических состояний активация провоспалительных цитокинов и протеиназ более выражена.

Динамика изменений уровня провоспалительных цитокинов и неспецифических протеиназ сыворотки крови зависит от исхода критических состояний. При благоприятном исходе отмечается тенденция к снижению уровней провоспалительных цитокинов и активности неспецифических протеиназ, при неблагоприятном - к повышению указанных показателей.

Активация неспецифических протеиназ и провоспалительных цитокинов при неблагоприятном исходе критических состояний можно расценивать как прогрессирование ССВР. Исследование динамики изменений уровня цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов может быть использовано в качестве показательных маркеров для прогнозирования исхода заболевания и контроля эффективности проводимого лечения, что требует дальнейшего изучения.

### Список литературы

- Кижяева Е.С. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии /Е.С. Кижяева, И.О.Закс //Вестник интенсивной терапии.- 2004.- №1.- С.12-24.
- Современный взгляд на проблему критических состояний в хирургической клинике /Е.И. Брехов, И.Н.Пасечник, В.В.Калинников [и др.] // Российские мед. вести.- 2008.- №3.- С.17-22.
- Biomarkers as predictors of outcome after cardiac arrest /S.Scolletta, K.Donadello, C.Santonocito [et al.] //Expert Rev. Clin. Pharmacol.- 2012.- Vol.5(6).- P.687-699.
- Cotanen C.N. Monitoring systems and quantitative measurement of biomolecules for the management of trauma /C.N.Kotanen, A.Guiseppi-Elie //Biomed. Microdevices.- 2013.- Vol.15(3).- P.561-577.
- Dahiya P. Burns as a model of SIRS /P.Dahiya //Front. Biosci (Landmark Ed).- 2009.- Vol.14.- P.4962-4967.
- Douvas S. Anti-Inflammatory and antimicrobial roles of secretory leukocyte protease inhibitor /S.Douvas, A.Kolokotronis, P.Stefanopoulos // Infection and Immunity.- 2005.- V.73,

- №3.- P.1271-1274.
- Faix J.D. Biomarkers of sepsis /J.D.Faix // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.- 2013.- Vol.50(1).- P.23-36.
- Fujimura N. Neutrophil elastase inhibitor improves survival rate after ischemia reperfusion injury caused by supravisceral aortic clamping in rats / N. Fujimura, H. Obara, K. Suda [et al.] //J. Surg. Res.- 2013.- Vol.180(1).- P.31-36.
- Hayama T. Beneficial effect of neutrophil elastase inhibitor on renal warm ischemia-reperfusion injury in the rat /T.Hayama, M.Matsuyama, K.Funao //Transplant Proc.- 2006.- V.38, №7.- P.2201-2203.
- Jaffer U. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review /U.Jaffer, R.G.Wade, T.Gourlay /HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.- 2010.- Vol.2(3).- P.161-175.
- Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock / R.Pronzinsky, S.Unverzagt, H.Lemm [et al.] //Clin. Res. Cardiol.- 2012.- Vol.101(5).- P.375-384.
- Krau S.D. Making sense of multiple organ dysfunction syndrome /Krau S.D. // Crit. Care Nurs. Clin. North. Am.- 2007.- Vol.19 (1).- P.87-97.
- Lenz A. Systemic inflammation after trauma /A.Lenz, G.A.Franklin, W.G.Cheadle //Injury.- 2007.- Vol.38(12).- 1336-1345.
- Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines / M.L.Schmitz, A.Weber, T.Roxlau [et al.] //Biochim. Biophys. Acta.- 2011.- Vol.1813 (12).- P.2165-2175.
- Wang H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome /H.Wang, S.Ma //Am. J. Emerg. Med.- 2008.- Vol.26 (6).- P.711-715.

**Федосов М.І., Кубишкін А.В., Анісімова Л.В., Асріянець С.Ю., Калиновський О.А.**

### ЗМІНИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ПРОТЕІНАЗ, ЇХ ІНГІБІТОРІВ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА КРИТИЧНІ СТАНИ

**Резюме.** Проведено дослідження стану протеїназ-інгібіторної системи та системи прозапальних цитокінів сироватки крові пацієнтів з критичними станами різної етіології в залежності від наслідків захворювання. Результати показали, що при критичних станах, незалежно від етіології, у випадку летальних наслідків захворювання, в протеїназ-інгібіторній системі розвивається виражений дисбаланс, пов'язаний з активацією та прогресивним ростом протеїназ, пригніченням їх інгібіторів, та відмічаються більш високі рівні прозапальних цитокінів з тенденцією до їх прогресивного росту протягом 5 діб після госпіталізації.

**Ключові слова:** протеїнази, інгібітори протеїназ, цитокіни, критичні стани.

**Fedosov M.I., Kubyshkin A.V., Anisimova L.V., Asriyanc S.Y., Kalinovskiy O.A.**

### CHANGES OF NON-SPECIFIC PROTEINASES, THEIR INHIBITORS AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE SERUM OF PATIENTS ON THE CRITICAL STATES

**Summary.** It was made the study of proteinase-inhibitor and proinflammatory cytokines systems' condition in the serum of critically ill patients with various diseases depending on the outcome. The results had showed that in critical conditions, independently of etiology, in the case of an unfavorable outcome in proteinase - inhibitor system develops more pronounced imbalance associated with the activation and progressive growth of proteinases, oppression of their inhibitors, and higher levels of proinflammatory cytokines with their tendency to progressive growth within 5 days after hospitalization.

**Key words:** proteinases, proteinase inhibitors, cytokines, critical conditions.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Федосов Михайло Ігорович - аспірант кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету; +38 095 078-86-64; mifedosov@mail.ru

Кубишкін Анатолій Володимирович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету; +38 050 294-14-44; anatoly2802@gmail.com

Анісімова Людмила Василівна - к.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету; +38 050 961-22-35; anisanisl@mail.ru

Асріянець Сергій Юрійович - зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії МКЛ ШМД №6 м. Сімферополя; +38 050 509-61-69; ass1965@mail.ru

Калиновський Олег Анатолійович - зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії МКЛ №7 м. Сімферополя; +38 050 943-97-64; koa101@mail.ru

© Гальчин К.С.

УДК: 616.89-008.444.053.2

Гальчин К.С.

Національна медична академія післядипломної освіти, кафедра дитячої, соціальної та судової психіатрії (вул. Фрунзе, 103-А, м.Київ, 04080, Україна)

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ У ДІТЕЙ З РОЗЛАДАМИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

**Резюме.** В цій статті публікуються дані досліджень особливостей порушень психіки та поведінки дітей з розладами розвитку зі спектру аутизму. Дослідженню підлягало 56 дітей різних вікових груп: від раннього дитинства до підліткового віку. Досліджені відмінності у порушенні психіки та поведінки дітей різного віку з розладами аутистичного спектру. В залежності від вікових особливостей цих порушень автор пропонує диференційований підхід до медико-корекційної роботи.

**Ключові слова:** аутизм, діти, вікові особливості, корекція.



**Вступ**

Однією з важливих медико-соціальних проблем у світі, що завдає економічних збитків суспільству, є психічні захворювання у дітей. Дослідження, проведені в різних країнах свідчать про те, що психічні захворювання в дитячій популяції населення становлять від 5 до 20% [Patel et al., 2007]; високу частку серед усіх психічних захворювань у дітей займають розлади психологічного розвитку, в тому числі розлади аутистичного спектру (РАС).

РАС є одними з основних причин інвалідності дитячого населення. За попередніми даними досліджень, проведених у Великобританії, Північній Ірландії та США довічні витрати на догляд за особами з порушеннями спектру аутизму складають від 1,4 до 2,4 млн. доларів на кожного пацієнта [Доклад секретариата ВОЗ, 2013].

В Україні, за даними 2012 року, у дитячих психіатрів спостерігалось 203477 дітей. Первинна інвалідність зросла за останні п'ять років на 16.3%, а інвалідність, обумовлена розладами аутистичного спектру, зросла у 2-3 рази. Слід очікувати, що тенденція зростання інвалідності по РАС збережеться в найближчі роки. Поширеність аутизму в останнє десятиліття різко зросла в усьому світі серед усіх верств населення в різних країнах проживання [Башина, 1993; Wing, 1985]. За результатами статистичних оглядів по Європейському регіону середній показник поширеності порушень аутистичного спектру становить 61,9 на 10 тисяч, для країн Америки він становить 65,5 на 10 тисяч [Доклад секретариата ВОЗ, 2013]. Неможливо провести паралель за поширеністю аутизму, ототожнюючи країни з різними релігійними, політичними, економічними відмінностями, хоча деякими дослідниками відстежено чутливість до культурно обумовлених змін. Поширеність розладів спектру аутизму серед дітей в Україні стабільно зростає: за останні 5 років вона зросла з 13,8 до 35,0 на 100000 дитячого населення.

Практично не здійснюється рання діагностика розладів спектру аутизму, батьки таких дітей найчастіше звертаються за допомогою не до дитячих психіатрів, а до педіатрів і неврологів. Середні демографічні показники розвитку дітей можуть варіювати між етнічними групами. Такі навички, як "гуління" і белькотання, розвиток мовлення у дитини не залежатимуть від культурних змін. У ранньому дитячому віці для емоційного, мовного, соціального, поведінкового розвитку дитини головним є взаємини між матір'ю і дитиною. У цьому віці у дитини розвивається наслідування дорослому, запам'ятовування знайомих осіб. Вивчення особливостей емоційних, поведінкових порушень у різних вікових групах у дітей з РАС дає нові можливості як для ранньої діагностики, так і для ранніх лікувально-корекційних заходів, підвищуючи їх ефективність. Тому настільки важливим є вивчення вікових соціально-емоційних і поведінкових порушень у дітей з розладами аутистичного спектру.

*Мета дослідження:* вивчити особливості емоційних, поведінкових порушень у дітей з розладами спектру аутизму в різних вікових групах, вивчити соціальну взаємодію у цих групах, а також на підставі дослідження індивідуальних та вікових особливостей порушень психіки та поведінки у дітей з РАС розробити ефективні лікувально-корекційні методи.

**Матеріали та методи**

Робота ґрунтується на вивченні стану дітей та історій хвороби дітей з РАС, порівнянні отриманих результатів з контрольною групою дітей; опитуванні батьків; вивченні наявності тріади порушень: соціальної взаємодії, комунікативних порушень та стереотипій. Крім того, аналізу підлягав зв'язок поведінкових порушень із супутніми соматичними проявами.

У роботі застосовували адаптовані тести Векслера для оцінки рівня вербального і невербального інтелекту дитини: WISC - для дітей від 6,5 до 16,5 років, WPPSI - для дітей від 4 до 6,5 років; тест Станфорд-Біне (4 ред.) для дітей старше двох років, шкала раннього мовного розвитку (Early Language Milestone-ELM) і шкала слухо-мовного розвитку (CLAMS), призначена для масових обстежень дітей до 3-х років. Крім того, застосовували Оціночну Шкалу Дитячого Аутизму (CARS). Тест CHAT (діагностична карта для малюків) не застосовували у зв'язку з відсутністю досліджуваних малят віку від 18 до 30 місяців. Вивчили наявність тріади порушень: порушення соціальної взаємодії, комунікативні порушення і стереотипія в різних вікових категоріях. Вивчили особливості розвитку дітей з розладами аутистичного спектру різних вікових груп, час прояву симптомів РАС.

Дослідження вікових особливостей емоційних і поведінкових порушень у дітей з РАС, їх взаємозв'язку з інтелектуальним розвитком, вплив їх на розвиток хвороби дає можливість розробити дієві методики реабілітації, знизити ступінь інвалідності. Інвалідність, рівень соціальної адаптації при розладах спектра аутизму у дітей, вибір лікувальних заходів, методи психологічної, педагогічної корекції безпосередньо залежать від індивідуальних, вікових особливостей дітей.

**Результати. Обговорення**

Проведено аналіз та вивчені особливості порушень психіки та поведінки у 56 дітей та підлітків з розладами аутистичного спектру (РАС) різних вікових груп (3-17 років), які перебували на лікуванні в дитячому відділенні Житомирської обласної психіатричної лікарні №1. Повіковий розподіл досліджуваних проводили по групах: 3-5 років - 14 чол (25%); 6-11 років - 28 чол (50%); 12-17 років - 14 чол (25%).

Ознаки РАС вперше найчастіше виявляються у віці 5-7 років, коли дитина вперше потрапляє до дитячого психіатра. На превеликий жаль, тільки в останні роки

Таблиця 1. Віковий розподіл хлопчиків та дівчаток з розладами зі спектру аутизму (РСА).

№ п/п	Вікова категорія	Кількість дітей	В тому числі		По нозологічних формах РСА									
			хлопчиків	дівчаток	дитячий аутизм		синдром Рета		атиповий аутизм		синдром Аспергера		інші	
					х	д	х	д	х	д	х	д	х	д
1	3-5 років	14	9	5	10	3	-	1	-	-	-	-	-	-
2	6-11 р.	28	18	10	17	7	-	1	-	2	1	-	-	-
3	12-17 р.	14	12	2	10	1	-	-	-	1	1	-	1	-
4	всього	56	39	17	37	11	-	2	-	3	2	-	1	-

(2012-2013рр.) відзначається, так зване "раннє звернення". З усіх досліджуваних тільки у 3 (5%) виявлено порушення спектру аутизму у віці до 3-х років. Вкрай необхідно, щоб фахівці заохочували батьків брати участь у діагностичному процесі. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед всіх досліджуваних - 3:1; а у вікових групах: 3-5 років і 6-11 років хлопчиків у 2 рази більше дівчаток. У групі досліджуваних 12-17 років (підлітки) співвідношення "хлопчики : дівчатка" має тенденцію різкого зростання - 6:1, спостерігається суттєва статевая диференціація розладів спектру аутизму. Деталізація вікової залежності за нозологічними формами дана в таблиці №1.

У всіх дітей в ранньому дитячому віці (3-5 років) відзначалися когнітивні порушення: відсутність наслідування, недостатня реакція на зорові, слухові подразники, нездатність ототожнення матері в дитинстві. У 2 досліджених (15%) помічена хода на "навшпиньки". Відсутність мовного і зорового контакту, навичок самообслуговування спостерігалось у всіх дітей цієї групи. Ехололія, стереотипія в кистях рук, розгойдування тулуба, вибірковість в їжі, збоченість смаку, порушення сну були у третини дітей цієї групи. Для дітей цієї групи необхідна тільки індивідуальна лікувально-корекційна програма з урахуванням психічного розвитку та поведінкових навичок дитини. Корекційна терапія, в першу чергу, має бути спрямована на розвиток мови і сенсомоторне сприйняття дітей. Корекційна робота повинна проводитися групою фахівців у складі: дефектолога, психолога, педагога, музичного працівника та дитячого психіатра. Ігротерапія, артзайняття, фізіотерапевтичні процедури, включно з масажем, є необхідними складовими лікувально-корекційної роботи.

Для розвитку тактильної чутливості необхідні заняття спільно з матір'ю дитини. Анімалотерапія для даної групи дітей має, безумовно, позитивний ефект у лікуванні [Чуприков, Хворова, 2012]. У групі: 6-11 років (дошкільний та молодший шкільний вік) у всіх дітей спостерігали труднощі у мовному контакті, бідність словникового запасу, ехололію. Для дітей цієї групи притаманне відсутність емпатії, негативізм, агресія, як наслідок - відсутність контакту з однолітками. Рухова розгальмованість та гіперактивність спостерігалась у половини дітей даної групи. У всіх дітей цієї групи була відсутня здатність регулювати свій емоційний стан.

Нічний енурез спостерігався у 80% випадків. У дошкільному віці чітко проявляються порушення інтелекту та нездатність до навчання. Для даної групи дітей для соціалізації необхідні, поряд з індивідуальними, групові корекційні програми.

Одним із найважливіших елементів корекції є ігротерапія, яка повинна бути елементом пізнання власного "я" і ролі партнерів. Роль сім'ї (батьків) має виявлятися у розвитку здатності до самообслуговування цієї групи дітей. Роль педагога складається у підготовці до інклюзивної освіти. Одним із дієвих методів є поведінкова терапія (АВС), що застосовується в США, Каліфорнія. За необхідністю може застосовуватися фармакотерапія.

У підлітковому віці у дітей з РАС зберігаються порушення мовного розвитку, а також відсутність самосвідомості та ідентифікації себе як особистості. Відсутня адаптація до прийнятих соціальних норм і, як правило, соціальна дезадаптація, що суттєво погіршує якість життя таких дітей у дорослому віці. Ступінь інтелектуального (вербального і невербального) розвитку багато в чому залежить від рівня розвитку механічної пам'яті. Підходи до лікувально-корекційної роботи у підлітків необхідно чітко індивідуалізувати.

До групи фахівців з корекційної роботи необхідно включити психотерапевта та фахівця з працетерапії. Системою альтернативної комунікації є ТЕАССН - програми для тих, хто не розмовляє. Інвалідність, рівень соціальної адаптації при РАС, вибір лікувальних заходів, методи психологічної та педагогічної корекції безпосередньо залежать від соціально-емоційних, поведінкових, індивідуальних та вікових особливостей дітей.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вікові прояви емоційних та поведінкових порушень при розладах спектру аутизму у дітей залежать як від індивідуальних особливостей дитини, так і від родинних цінностей, навколишнього соціуму, а також від часу діагностування РАС.

2. Особливості вікових порушень психіки та поведінки у дітей з розладами аутистичного спектру впливають на вибір лікувально-корекційних заходів. У ранньому дитячому віці переважають індивідуальні корекційні програми. У дошкільному та в молодшому

шкільному віці - як індивідуальні, так і групові корекційні заходи. У підлітковому віці для соціальної адаптації необхідна підготовка дітей для певної роботи, для недоступних мовному контакту підлітків програмою вибору є ТЕАССН.

3. Рання діагностика розладів спектру аутизму у

дітей покращує результати корекційної терапії.

Встановлені відмінності у порушенні психіки та поведінки дітей різного віку з розладами аутистичного спектру в залежності від вікових особливостей розкриває можливість для подальшого вивчення та розробки дієвих лікувально-корекційних заходів.

### Список літератури

- Башина В.М. Ранний детский аутизм / В.М.Башина.- Альманах: Исцеление, М., 1993.- 250с.  
 Всеобъемлющие согласованные усилия по лечению спектра нарушений, связанных с аутизмом. Доклад Секретариата ВОЗ.- 2013.  
 Чуприков А.П. Розлади спектру аутизму: медична та психологічна допомога /А.П.Чуприков, Г.М.Хворова.- Львів.- Мс., 2012.- 184с.  
 Wing L. Autistic children /L.Wing.- N.Y., 1985.- P.25-41.

*Гальчин К.С.*

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ПСИХИКИ И ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**Резюме.** В этой статье публикуются данные исследований особенностей нарушений психики и поведения детей с расстройствами развития спектра аутизма. Исследовали 56 детей разных возрастных групп: от раннего детства до подросткового возраста. Установлены отличия в нарушении психики и поведения детей разного возраста с расстройствами аутистического спектра. В зависимости от возрастных особенностей этих нарушений автор предлагает дифференцированный подход к медико-коррекционной работе.

**Ключевые слова:** аутизм, дети, возрастные особенности, коррекция.

*Halchin K.S.*

### AGE-RELATED PECULIARITIES OF MENTAL AND BEHAVIORAL DISTURBANCES OF CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

**Summary.** In the article the author publishes the research data of peculiarities of mental and behavioral disturbances of children with autistic spectrum disorders. 56 children of different age groups from early childhood to adolescence were investigated. The differences in mental and behavioral disturbances of children with autistic spectrum disorders were studied. Depending on the age-related peculiarities of these disturbances the author offers differential approach to medical correctional work.

**Key words:** autism, children, age-related peculiarities, correction.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2014 р.

Гальчин Катерина Станіславівна - аспірант кафедри дитячої, соціальної та судової медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, дитячий лікар-психіатр; +38 093 275-45-62; katerinna83@mail.ru

© Макарчук І.М.

УДК: 612.014.5-053.81:616.53-002.25-08

*Макарчук І.М.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

### ПОРІВНЯННЯ ПОПЕРЕЧНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА МІЖ ЗДОРОВИМИ ТА ХВОРИМИ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ ЮНАКАМИ ТА ДІВЧАТАМИ ПОДІЛЛЯ З УРАХУВАННЯМ І БЕЗ УРАХУВАННЯ СОМАТОТИПУ

**Резюме.** В статті описані відмінності поперечних розмірів тіла між загальними групами здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків або дівчат з урахуванням та без урахування соматотипу. Доведено, що в більшості випадків досліджувані розміри мають більші значення у хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат. Встановлені прояви статевого диморфізму поперечних розмірів тіла для всіх параметрів - більші розміри у здорових та хворих на вугрову хворобу юнаків.

**Ключові слова:** поперечні розміри тіла, соматотип, юнаки, дівчата, вугрова хвороба.

### Вступ

Наразі вугрова хвороба (акне) є найбільш поширеним дерматозом, який має початок у пубертатному періоді, досягає максимального розвитку в юнацькому періоді й поступово регресує в ранньому дорослому віці [Аравийская, 2008; Ахтямов, Бутов, 2008]. Юнацький вік є відповідальним перехідним періодом, коли фізіологічні системи ще повністю не сформовані, а становлення системи статевої гормональної регуляції

супроводжується її фізіологічною нестабільністю [Федотов, Святенко, 2006; Самцов, 2009].

Частота виникнення й тривалість перебігу акне у обох статей мають відмінності. У дівчаток акне виникає й регресує раніше, ніж у хлопчиків. Найбільший пік частоти виникнення вугрової хвороби реєструється у дівчаток 13-14 років, а у хлопчиків - у 15-16 років. Згодом у юнацький період рівень захворюваності на

важчі клінічні форми вугрової хвороби знижується у дівчаток та зростає у хлопчиків [Федотов, Святенко, 2006; Bergfeld, 2004]. Перебіг захворювання у чоловіків характеризується важчою клінікою [Шупенько, Степаненко, 2009].

Фундаментальною підставою для побудови будь-якого цілісного уявлення про здоров'я або хворобу людини, стала орієнтація на інтегративні принципи, засновані на антропологічних даних, що представлені певним набором показників, розмірних параметрів та типових рис. Такий підхід дозволить оцінити вікові, статеві, конституціональні, етнічні, адаптаційні особливості організму, варіанти його фенотипової організації, більш глибоко аналізувати причини виникнення та перебіг вугрової хвороби [Никитюк, Корнетов, 1998; Жвавий, Койносов, Орлов, 2008; Кобилева, Прохоренков, 2009]. Його доцільно використовувати не тільки в проведених наукових досліджень, а й у практичній охороні здоров'я, починаючи з диспансеризації населення [Дворников, Круглова, 2007].

Отже можливості антропометрії та методи сучасної статистики дозволили нам сформувати необхідну програму прогнозування і визначення особливостей перебігу вугрової хвороби у юнаків і дівчат Поділля.

*Мета* роботи - встановити відмінності поперечних розмірів тіла між загальними групами здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків або дівчат з урахуванням та без урахування соматотипу.

### Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне й антропологічне обстеження 84 хворих на вугрову хворобу юнаків і 116 хворих дівчат Поділля. Отримані результати співставлені з даними антропо-соматотипологічного обстеження 150 практично здорових юнаків і 160 дівчат аналогічного віку й регіону проживання із банку даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

Застосовані наступні методи дослідження: загальноклінічні - для верифікації діагнозу вугрової хвороби; антропометрія за методикою В.В. Бунака у модифікації П.П.Шапаренка [2000]; визначення соматотипу за методикою J.Carter і V.Heath [1990]; статистична обробка отриманих результатів проведена в ліцензійному статистичному пакеті "STATISTICA 6.0" з використанням параметричних і непараметричних методів.

Встановлено наступне розподілення соматотипів серед юнаків і дівчат: мезоморфи - відповідно 70 і 39 здорових, 49 і 46 хворих загальних груп; екоморфи - відповідно 21 і 38 здорових, 13 і 24 хворих загальних груп; екомезоморфи - відповідно 33 і 20 здорових, 4 і 8 хворих загальних груп; ендомезоморфи - відповідно 9 і 24 здорових, 13 і 12 хворих загальних груп; представники середнього проміжного соматотипу - відповідно 17 і 32 здорових, 5 і 26 хворих загальних груп; ендоморфів - лише 7 серед здорових дівчат. При роз-

поділі хворих легкий, середній ступені вугрової хвороби встановлено наступне розподілення соматотипів серед юнаків і дівчат: мезоморфи - відповідно 27 і 26 легкий ступінь, 15 і 17 середній ступінь; екоморфи - відповідно 6 і 16 легкий ступінь, 5 і 7 середній ступінь; екомезоморфи - відповідно 1 і 4 легкий ступінь, 3 і 3 середній ступінь; ендомезоморфи - відповідно 4 і 9 легкий ступінь, 7 і 3 середній ступінь; представники середнього проміжного соматотипу - відповідно 4 і 17 легкий ступінь, 1 і 9 середній ступінь. Саме тому, для подальшого аналізу, нами при розподілі на соматотипи були розглянуті лише представники мезоморфного соматотипу.

### Результати. Обговорення

Встановлено, що середнє значення ширини дистального епіфіза плеча у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат становить: для здорових юнаків загалом -  $6,96 \pm 0,41$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $7,03 \pm 0,34$  см; для хворих юнаків загалом -  $7,02 \pm 0,46$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $7,14 \pm 0,46$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $6,93 \pm 0,47$  см та  $7,12 \pm 0,45$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $7,04 \pm 0,48$  см та  $7,35 \pm 0,42$  см; для здорових дівчат загалом -  $5,86 \pm 0,41$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $5,90 \pm 0,42$  см; для хворих дівчат загалом -  $6,12 \pm 0,41$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $6,21 \pm 0,37$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $6,08 \pm 0,46$  см та  $6,16 \pm 0,31$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $6,21 \pm 0,42$  см та  $6,18 \pm 0,26$  см.

При визначенні відмінностей ширини дистального епіфіза плеча без урахування соматотипу встановлено, що у юнаків із середнім ступенем важкості акне відмічається тенденція ( $p=0,064$ ) до більших значень у порівнянні із здоровими юнаками, а також незначна тенденція ( $p=0,077$ ) до більших значень у порівнянні із хворими юнаками з легким ступенем важкості вугрової хвороби. У хворих дівчат без урахування соматотипу загальної групи та із різними ступенями важкості патології спостерігається достовірно більше ( $p<0,001$ ) значення даного розміру порівняно зі здоровими дівчатами.

У юнаків мезоморфного соматотипу, хворих на середній ступінь важкості вугрової хвороби, ширина дистального епіфіза плеча достовірно ( $p<0,01$ ) більша порівняно із здоровими юнаками та має виражену тенденцію ( $p=0,051$ ) до більших значень у порівнянні із хворими юнаками з легким ступенем важкості вугрової хвороби. У здорових дівчат мезоморфного соматотипу ширина дистального епіфіза плеча достовірно ( $p<0,05$ ) менша порівняно із загальною групою хворих та із різними ступенями важкості хвороби дівчат.

Ширина дистального епіфіза плеча без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більша як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугревої хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення ширини дистального епіфіза передпліччя у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат становить: для здорових юнаків загалом -  $5,75 \pm 0,31$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $5,77 \pm 0,29$  см; для хворих юнаків загалом -  $5,58 \pm 0,31$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $5,60 \pm 0,30$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $5,57 \pm 0,30$  см та  $5,58 \pm 0,29$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $5,57 \pm 0,28$  см та  $5,62 \pm 0,28$  см; для здорових дівчат загалом -  $4,91 \pm 0,30$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $4,92 \pm 0,31$  см; для хворих дівчат загалом -  $4,87 \pm 0,42$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $4,91 \pm 0,30$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $4,82 \pm 0,32$  см та  $4,92 \pm 0,26$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $4,82 \pm 0,31$  см та  $4,99 \pm 0,21$  см.

Встановлено, що у здорових юнаків мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно більше ( $p < 0,001$ ) значення ширини дистального епіфіза передпліччя порівняно із відповідними групами хворих юнаків загалом та з усіма ступенями важкості вугревої хвороби. У здорових дівчат без урахування соматотипу встановлена тенденція ( $p = 0,074$ ) до більших значень розміру порівняно із дівчатами із легким ступенем важкості досліджуваної патології.

У дівчат мезоморфного соматотипу із середнім ступенем важкості акне встановлено достовірно більше ( $p < 0,05$ ) значення ширини дистального епіфіза передпліччя порівняно із дівчатами з легким ступенем захворювання.

Ширина дистального епіфіза передпліччя без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більша як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугревої хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення ширини дистального епіфіза стегна у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат становить: для здорових юнаків загалом -  $8,89 \pm 0,45$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $8,95 \pm 0,43$  см; для хворих юнаків загалом -  $9,34 \pm 0,9$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $9,43 \pm 0,83$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $9,31 \pm 1,05$  см та  $9,40 \pm 0,59$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $9,49 \pm 1,02$  см та  $9,33 \pm 0,56$  см; для здорових дівчат загалом -

$8,15 \pm 0,50$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $8,40 \pm 0,46$  см; для хворих дівчат загалом -  $4,87 \pm 0,42$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $8,48 \pm 0,67$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $8,44 \pm 0,73$  см та  $8,64 \pm 0,62$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $8,81 \pm 0,70$  см та  $8,73 \pm 0,67$  см.

Встановлено, що у здорових юнаків або дівчат мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно менші ( $p < 0,01-0,001$ ) значення ширини дистального епіфіза стегна порівняно із відповідними групами хворих юнаків або дівчат загалом та з усіма ступенями важкості вугревої хвороби.

Ширина дистального епіфіза стегна без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) більша як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугревої хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення ширини дистального епіфіза гомілки у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $7,22 \pm 0,46$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $7,27 \pm 0,43$  см; для хворих юнаків загалом -  $7,28 \pm 0,56$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $7,29 \pm 0,55$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $7,27 \pm 0,66$  см та  $7,24 \pm 0,45$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $7,34 \pm 0,64$  см та  $7,15 \pm 0,46$  см; для здорових дівчат загалом -  $6,43 \pm 0,03$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $6,38 \pm 0,48$  см; для хворих дівчат загалом -  $6,52 \pm 0,04$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $6,62 \pm 0,40$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $6,46 \pm 0,51$  см та  $6,61 \pm 0,34$  см ступенем захворювання; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $6,63 \pm 0,38$  см та  $6,58 \pm 0,42$  см.

Встановлено, що у здорових дівчат без урахування соматотипу достовірно менше ( $p < 0,01$ ) значення ширини дистального епіфіза гомілки порівняно із відповідною групою дівчат із середнім ступенем важкості акне. У здорових дівчат мезоморфного соматотипу визначено достовірно менше ( $p < 0,05$ ) значення ширини дистального епіфіза гомілки порівняно із відповідними групами хворих дівчат загалом та із легким ступенем важкості захворювання.

Ширина дистального епіфіза гомілки без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більша як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугревої хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення поперечного середньо-груднинного розміру у здорових і хворих на вугрову хворобу

юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $26,76 \pm 1,90$  см ; для здорових юнаків мезоморфів -  $26,91 \pm 1,90$  см; для хворих юнаків загалом -  $28,76 \pm 2,41$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $28,90 \pm 2,48$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $28,55 \pm 2,58$  см та  $29,02 \pm 2,19$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $28,67 \pm 2,80$  см та  $29,33 \pm 1,91$  см; для здорових дівчат загалом -  $24,68 \pm 1,48$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $25,12 \pm 1,40$  см; для хворих дівчат загалом -  $25,61 \pm 1,86$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $26,24 \pm 1,75$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $25,53 \pm 1,97$  см та  $25,72 \pm 1,75$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $26,23 \pm 1,98$  см та  $26,06 \pm 1,52$  см.

Встановлено, що у здорових юнаків або дівчат мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно менші ( $p < 0,01-0,001$ ) значення поперечного середньо-груднинного розміру порівняно із відповідними групами хворих юнаків або дівчат загалом та з усіма ступенями важкості вугрової хвороби.

Поперечний середньо-груднинний розмір без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення поперечного нижньо-груднинного розміру у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом становить: для здорових юнаків загалом -  $23,90 \pm 2,01$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $24,14 \pm 1,93$  см; для хворих юнаків загалом -  $26,22 \pm 1,96$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $26,42 \pm 2,00$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $25,96 \pm 2,23$  см та  $26,74 \pm 1,62$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $26,13 \pm 2,40$  см та  $27,10 \pm 1,27$  см; для здорових дівчат загалом -  $20,64 \pm 1,80$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $20,53 \pm 1,65$  см; для хворих дівчат загалом -  $23,23 \pm 1,97$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $23,68 \pm 2,09$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $23,06 \pm 2,06$  см та  $23,47 \pm 1,86$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $26,63 \pm 2,39$  см та  $23,68 \pm 1,79$  см.

Встановлено, що у здорових юнаків або дівчат мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно менші ( $p < 0,001$ ) значення поперечного нижньо-груднинного розміру порівняно із відповідними групами хворих юнаків або дівчат загалом та з усіма ступенями важкості вугрової хвороби.

Поперечний нижньо-груднинний розмір без ураху-

вання соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення передньо-заднього розміру грудної клітки у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $19,14 \pm 1,60$  см ; для здорових юнаків мезоморфів -  $19,22 \pm 1,42$  см; для хворих юнаків загалом -  $19,68 \pm 2,76$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $20,27 \pm 2,10$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $19,75 \pm 3,30$  см та  $19,48 \pm 2,22$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $20,24 \pm 3,73$  см та  $20,40 \pm 2,32$  см; для здорових дівчат загалом -  $17,00 \pm 1,26$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $17,05 \pm 1,15$  см; для хворих дівчат загалом -  $17,24 \pm 1,65$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $17,70 \pm 1,59$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $17,19 \pm 1,60$  см та  $17,28 \pm 1,83$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $17,67 \pm 1,48$  см та  $17,79 \pm 1,91$  см.

Встановлено, що у хворих юнаків загальної групи без урахування соматотипу є тенденція ( $p = 0,058$ ) до більших значень передньо-заднього розміру грудної клітки порівняно із здоровими аналогічної статі.

У здорових юнаків мезоморфного соматотипу визначено достовірно менше ( $p < 0,05$ ) значення передньо-заднього розміру грудної клітки порівняно із відповідними групами хворих юнаків загалом та із середнім ступенем важкості захворювання.

Передньо-задній розмір грудної клітки без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення ширини плечей у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $41,53 \pm 2,34$  см ; для здорових юнаків мезоморфів -  $42,07 \pm 1,92$  см; для хворих юнаків загалом -  $38,90 \pm 2,89$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $39,19 \pm 2,89$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $38,93 \pm 3,30$  см та  $38,95 \pm 2,57$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $39,17 \pm 3,37$  см та  $39,20 \pm 2,27$  см; для здорових дівчат загалом -  $36,40 \pm 2,16$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $36,32 \pm 2,13$  см; для хворих дівчат загалом -  $33,51 \pm 2,25$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $33,61 \pm 2,09$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $33,87 \pm 2,19$  см та  $33,01 \pm 2,31$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості зах-

ворювання - відповідно  $33,90 \pm 1,99$  см та  $33,32 \pm 2,28$  см.

Встановлено, що у здорових юнаків або дівчат мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно більші ( $p < 0,001$ ) значення ширини плечей порівняно із відповідними групами хворих юнаків або дівчат загалом та з усіма ступенями важкості вугрової хвороби.

Ширина плечей без урахування соматотипу та у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,001$ ) більша як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення міжостьового розміру таза у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $25,54 \pm 1,46$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $25,44 \pm 1,43$  см; для хворих юнаків загалом -  $25,36 \pm 2,58$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $25,42 \pm 2,87$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $25,11 \pm 2,64$  см та  $25,97 \pm 2,72$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $24,76 \pm 3,01$  см та  $26,63 \pm 2,91$  см; для здорових дівчат загалом -  $24,52 \pm 1,52$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $24,58 \pm 1,15$  см; для хворих дівчат загалом -  $24,00 \pm 2,00$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $24,38 \pm 1,89$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $24,28 \pm 1,93$  см та  $23,62 \pm 2,12$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $24,71 \pm 1,99$  см та  $23,97 \pm 1,81$  см.

Встановлено, що у здорових дівчат без урахування соматотипу значення міжостьового розміру таза достовірно більше ( $p < 0,05$ ) порівняно із відповідною групою хворих дівчат загалом та із середнім ступенем важкості акне.

Міжостьовий розмір таза без урахування соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп. Зазначений розмір таза у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із середнім ступенем важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення міжребеневого розміру таза у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $28,54 \pm 1,82$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $28,60 \pm 1,79$  см; для хворих юнаків загалом -  $28,65 \pm 2,29$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $28,69 \pm 2,56$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $28,62 \pm 2,65$  см та середнім  $28,81 \pm 2,09$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $28,52 \pm 2,99$  см та  $29,27 \pm 2,15$  см; для здо-

рових дівчат загалом -  $27,50 \pm 1,54$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $27,26 \pm 1,49$  см; для хворих дівчат загалом -  $27,58 \pm 1,84$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $28,02 \pm 1,89$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $27,92 \pm 1,73$  см та  $26,96 \pm 2,00$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $28,40 \pm 1,95$  см та  $27,50 \pm 1,87$  см.

Встановлено, що у здорових дівчат без урахування соматотипу міжребеневий розмір таза має значну тенденцію ( $p = 0,056$ ) до менших значень розміру порівняно із відповідною групою дівчат із легким ступенем важкості акне. У здорових дівчат мезоморфного соматотипу визначено достовірно менше ( $p < 0,01-0,05$ ) значення міжребеневого розміру таза порівняно із відповідними групами хворих дівчат загалом та із легким ступенем важкості захворювання.

У дівчат без урахування соматотипу із середнім ступенем важкості патології встановлено достовірно більше ( $p < 0,05$ ) значення міжребеневого розміру таза порівняно із дівчатами із легким ступенем захворювання.

Міжребеневий розмір таза без урахування соматотипу статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп. Досліджуваний розмір у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) більший у здорових, хворих загалом та із другим ступенем важкості вугрової хвороби юнаків порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення міжвертлюгового розміру таза у здорових і хворих на вугрову хворобу юнаків і дівчат загалом дорівнює: для здорових юнаків загалом -  $32,33 \pm 1,56$  см; для здорових юнаків мезоморфів -  $32,56 \pm 1,58$  см; для хворих юнаків загалом -  $32,35 \pm 2,31$  см; для хворих юнаків мезоморфів -  $32,35 \pm 2,55$  см; для хворих юнаків із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $32,31 \pm 2,73$  см та  $32,63 \pm 1,91$  см; для хворих юнаків мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $32,19 \pm 3,04$  см та  $33,00 \pm 1,77$  см; для здорових дівчат загалом -  $31,21 \pm 1,48$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $31,51 \pm 1,46$  см; для хворих дівчат загалом -  $31,67 \pm 2,02$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $32,27 \pm 1,99$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $31,88 \pm 1,94$  см та  $31,22 \pm 2,24$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $32,54 \pm 1,87$  см та  $31,85 \pm 2,30$  см.

Встановлено, що у здорових дівчат без урахування соматотипу значення міжвертлюгового розміру таза достовірно менше ( $p < 0,05-0,01$ ) порівняно із відповідною групою хворих дівчат загалом та із легким ступенем важкості акне. У здорових дівчат мезоморфного соматотипу визначено достовірно менший ( $p < 0,05$ ) міжвертлюговий розмір таза або тенденція ( $p = 0,064$ )

до його меншого значення порівняно із відповідними групами хворих дівчат загалом або із легким ступенем важкості вугрової хвороби.

Міжвертлюговий розмір таза без урахування соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп. Досліджуваний розмір таза у представників мезоморфного соматотипу статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більший як у здорових, так і хворих юнаків загалом та із середнім ступенем важкості акне порівняно із дівчатами відповідних груп.

Середнє значення зовнішньої кон'югати таза у здорових і хворих на вугрову хворобу дівчат загалом та з різними ступенями захворювання дорівнює: для здорових дівчат загалом -  $18,31 \pm 1,03$  см; для здорових дівчат мезоморфів -  $18,37 \pm 0,93$  см; для хворих дівчат загалом -  $19,28 \pm 1,80$  см; для хворих дівчат мезоморфів -  $20,20 \pm 1,92$  см; для хворих дівчат із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $19,26 \pm 1,89$  см та  $19,23 \pm 1,74$  см; для хворих дівчат мезоморфів із легким і середнім ступенем важкості захворювання - відповідно  $20,37 \pm 2,14$  см та  $20,00 \pm 1,74$  см.

Встановлено, що у здорових дівчат без урахування соматотипу та у представниць мезоморфного соматотипу зовнішня кон'югата таза достовірно менша ( $p < 0,01-0,001$ ) порівняно із відповідними групами дівчат загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби.

Таким чином, у здорових юнаків як мезоморфного соматотипу, так і без урахування соматотипу встановлено достовірно ( $p < 0,05-0,001$ ) менші відмінності ширини та тенденції до менших значень більшості дистальних епіфізів та поперечних розмірів грудної клітки порівняно із відповідними групами хворих юнаків загалом та із різними ступенями акне. Ширина плечей та ширина дистального епіфіза передпліччя у здорових юнаків мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно ( $p < 0,05-0,001$ ) більша та має тенденції до більших її значень порівняно із відповідними групами хворих юнаків загалом та із різними ступенями важкості вугрової хвороби.

У здорових дівчат мезоморфного соматотипу і без урахування соматотипу встановлено достовірно ( $p < 0,05-0,001$ ) менші відмінності та тенденції до менших значень більшості розмірів таза та частини дистальних епіфізів і поперечних розмірів грудної клітки порівняно із відповідними групами хворих дівчат загалом та із різними ступенями акне. Ширина плечей у здорових дівчат мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу достовірно ( $p < 0,05-0,001$ ) більша та має тенденції до більших її значень порівняно із відповідними групами хворих дівчат загалом та із різними ступенями вугрової хвороби. Міжостовий розмір таза у здорових дівчат без урахування соматотипу достовірно ( $p < 0,05-0,001$ ) більший порівняно із відповідними групами хворих дівчат загалом та із різними ступенями акне.

Встановлені тенденції до більших значень поперечних розмірів у юнаків мезоморфного соматотипу ( $p = 0,051$ ) та без урахування соматотипу ( $p = 0,072-0,077$ ) із середнім ступенем важкості вугрової хвороби порівняно із зазначеними розмірами юнаків із легким ступенем важкості захворювання (ширина дистального епіфіза плеча та стегна, поперечний нижньо-грудний розмір). У хворих дівчат із легким ступенем важкості акне встановлено достовірно менші ( $p < 0,05$ ) значення міжребеневого розміру таза для представниць мезоморфного соматотипу та ширини дистального епіфіза передпліччя для дівчат без урахування соматотипу порівняно із відповідними групами дівчат із середнім ступенем важкості патології.

Встановлено, що величини більшості поперечних розмірів тіла статистично значуще ( $p < 0,001-0,05$ ) більші як у здорових, так і хворих юнаків мезоморфного соматотипу та без урахування соматотипу загальної групи та із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Поперечні розміри тіла як у юнаків, так і у дівчат з мезоморфним соматотипом та без урахування соматотипу не мають вираженої морфологічної однорідності - комплекс диференціюючих ознак при аналізі між здоровими й хворими на вугрову хворобу юнаками або дівчатами має виражені відмінності, що відображає розбіжність механізмів формування індивідуальної мінливості в зазначених групах порівняння.

2. Встановлені достовірні відмінності значень тазових розмірів у здорових та хворих дівчат загалом та із різним ступенем важкості акне узгоджуються з положенням щодо спадкової зумовленості гормональної активності, яка впливає на розмірні характеристики та форму таза у жінок.

3. Незначна кількість відмінностей між представниками однієї статі з урахуванням та без урахування соматотипу з різним ступенем важкості захворювання обґрунтовує успадкування власне не самого захворювання, а норми реакції (в нашому випадку ступеню важкості вугрової хвороби), яка крім генотипу, співзалежна із різноманітними середовищними впливами, що, в свою чергу, дає різний фенотиповий вираз (експресивність) досліджуваної мультифакторіальної патології.

4. Встановлені гендерні відмінності всіх поперечних розмірів тіла: достовірно більші значення досліджуваних параметрів у здорових і хворих юнаків загалом і представників мезоморфного соматотипу, а також із різними ступенями важкості вугрової хвороби порівняно із дівчатами відповідних груп.

Надалі доцільним є вивчення і оцінка тотальних, обхватних та поздовжніх розмірів тіла у світлі визначення їх особливостей у здорових та хворих на вугрову хворобу осіб юнацького віку з урахуванням та без ураху-



вання соматотипу. Це, в свою чергу, дасть змогу здійснює модифікуючий вплив на фенотипічні прояви вугрової хвороби.

### Список літератури

- Аравийская Е.Р. Дерматозы лица в практике дерматокосметолога /Е.Р.Аравийская //Kosmetik international.- 2008.- №5.- С.20-30.
- Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология /С.Н.Ахтямов, Ю.С.Бутов.- М: Медицина, 2008.- 400с.
- Дворников А.С. Инновационные медицинские технологии в лечении и реабилитации пациентов с угревой болезнью: новые возможности в терапии угревой болезни /А.С.Дворников, Л.С.Круглова //Клин. дерматол. и венерол.- 2007.- №6.- С.19-23.
- Жвавий Н.Ф. Медицинская антропология - наука о человеке /Н.Ф.Жвавий, П.Г.Койносов, С.А.Орлов //Морфология.- 2008.- Т.133, №3.- С.42-43.
- Кобилева Н.Г. Этнические особенности состояния кожного покрова в норме и при угревой болезни /Н.Г.Кобилева, В.И.Прохоренков //Сибирский журнал дерматол. и венерол.- 2009.- Т.2, №10.- С.67-71.
- Никитюк Б.А. Интегративная биомедицинская антропология /Б.А.Никитюк, Н.А.Корнетов.- Томск: Изд. Томск. ун-та., 1998.- 180с.
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы /А.В.Самцов.- Монография М.:ООО "ЮТКОМ", 2009.- 288 с.
- Федотов В.П. Акне: теория и практика /В.П.Федотов, Т.В.Святенко //Дерматол., косметол., сексопатол.- 2006.- №1-2 (9).- С.80-85.
- Шапаренко П.П. Антропометрия /П.П.Шапаренко.- Вінниця, 2000.- 71с.
- Шупенько О.М. Вугрова хвороба в чоловіків: сучасний стан, проблеми та актуальність визначення комплексу додаткових чинників і механізмів, що мають значення у патогенезі дерматозу /О.М.Шупенько, В.І.Степаненко //Укр. журн. дерматол. венерол. косметол.- 2009.- №4 (35).- С.46-61.
- Bergfeld W.F. The pathophysiology of acne vulgaris in children and adolescents /W.F. Bergfeld //Cutis.- 2004.- Vol.74.- P.92-97.
- Carter J. Somatotyping - development and applications /J.Carter, B.Heath.- Cambridge University Press, 1990.- 504p.

**Макарчук І.Н.**

#### СРАВНЕНИЕ ПОПЕРЕЧНЫХ РАЗМЕРОВ ТЕЛА МЕЖДУ ЗДОРОВЫМИ И БОЛЬНЫМИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЮНОШАМИ И ДЕВУШКАМИ ПОДОЛЛЯ С УЧЕТОМ И БЕЗ УЧЕТА СОМАТОТИПА

**Резюме.** В статье описаны различия поперечных размеров тела между общими группами здоровых и больных угревой болезнью юношей или девушек с учетом и без учета соматотипа. Доказано, что в большинстве случаев исследуемые размеры имеют большие значения у больных угревой болезнью юношей и девушек. Установлены проявления полового диморфизма поперечных размеров тела для всех параметров - большие размеры у здоровых и больных угревой болезнью юношей.

**Ключевые слова:** поперечные размеры тела, соматотип, юноши, девушки, угревая болезнь.

**Makarchuk I.M.**

#### COMPARISON OF TRANSVERSE BODY SIZE BETWEEN HEALTHY AND PATIENTS WITH ACNE YOUNG BOYS AND GIRLS OF PODILLIA WITH AND WITHOUT INCORPORATION OF SOMATOTYPE

**Summary.** This article describes the differences transverse dimensions of the body between the common groups of healthy and patients with acne juvenile men or women. It is proved that in most cases the transverse dimensions of the body in juvenile men and women, suffered from acne are of great importance. Manifestation of sexual dimorphism under transverse dimensions of the body are established for all parameters - large size in healthy and patients with acne juvenile men.

**Key words:** transverse dimensions of the body, somatotype, juvenile men, juvenile women, acne.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Макарчук Ірина Миколаївна - асистент кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 722-80-96

© Черепаха О.Л.

УДК: 572.087:81'255:811.111:811.161.2

**Черепаха О.Л.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра гістології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## **ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕКЛАДУ АНТРОПОМЕТРИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ З УКРАЇНСЬКОЇ НА АНГЛІЙСЬКУ МОВУ**

**Резюме.** Було проаналізовано англomовну та вітчизняну наукову літературу та проведено співставлення антропометричних вимірювань, які найбільш часто застосовуються на Україні, а саме повздовжніх і поперечних розмірів тіла, розмірів обхвату тіла, товщини шкірно-жирових складок, краніометричних розмірів та діаметрів тіла. Було помічено, що в різних дослідженнях дослідники не вірно перекладають антропометричні терміни, і не має єдиної уніфікованої термінології, щодо їх перекладу. Для того щоб уникнути невідповідностей та плутанини, які виникали при перекладі, було розроблено уніфікований довідник який містить антропометричні терміни згідно зазначених вище вимірювань.

**Ключові слова:** антропометрична термінологія, переклад, англійська мова.

### **Вступ**

На сьогоднішній день антропометричні дослідження впевнено посіли своє місце в науці та медицині. Так на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова в рамках загально-університетської наукової тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення на основі вивчення антропогенетичних та фізіологічних характеристик організму з метою визначення маркерів мультифакторіальних захворювань", на протязі багатьох років науковцями та співробітниками ряду кафедр Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова виконується науково-планова робота. Але, на превеликий жаль, в Україні й досі не має загальноприйнятої класифікації щодо перекладу антропометричних термінів англійською мовою. Тому метою роботи стало проведення стандартизації та уніфікації перекладу антропометричних термінів з української на англійську мову.

### **Матеріали та методи**

Досить складно правильно перекласти деякі терміни: наприклад, термін "ширина дистального епіфізу передпліччя" перекладають, як "right forearm distal epiphysis width" замість "elbow breadth (bone)", чи термін "шкірно-жирова складка на задній поверхні плеча" перекладають як "skin fat fold on the shoulder back surface" замість "triceps skinfold" тощо. У зв'язку з цим є нагальна потреба розробити єдиний термінологічний довідник, яким би могли користуватися антропологі у своїй практичній діяльності.

Такий довідник був розроблений нами на основі наступних наукових джерел Human Systems Information Analysis Center [1994], International Standards for Anthropometric Assessment [2001], National Health and Nutrition Examination Survey (Body measurements) [1988], National Health and Nutrition Examination Survey (Anthropometry procedures manual) [2007], National Aeronautic and Space Administration [2008], Body Measurement Techniques: a Comparison of Three-dimensional Body Scanning and Physical Anthropometric

Methods [2001] Anthropometry the individual and the population [2005] та підручника по антропометрії О.А.Бунак [1941] і дисертації Л.А.Сарафинюк [2010]. Цей довідник є детальним, з описом місця вимірювання антропометричної точки як у нас, так і за кордоном. Цей додатковий крок був зроблений у зв'язку з тим, що, на жаль, деякі з місць антропометричних вимірювань українськими дослідниками не співпадають з відповідними точками вимірювань американськими колегами. Тому далі по тексту будуть уточнення щодо останнього пункту.

### **Результати. Обговорення**

**Повздовжні розміри тіла** - висота 5 антропометричних точок.

**1. Верхньогрудинна (висота надгрудинної точки)** - знаходиться на верхньому краї яремної вирізки рукоятки груднини по середній лінії.

**Suprasternale Height** - The vertical distance between a standing surface and the suprasternale landmark on the notch at the top of the breastbone is measured with an anthropometer. Subject stands erect looking straight ahead. The shoulders and upper extremities are relaxed.

**2. Акроміальна (висота плечової точки)** - зовнішня точка акроміону.

**Acromion Height** - The vertical distance between a standing surface and the acromion landmark on the tip of the right shoulder is measured with an anthropometer. The subject stands erect looking straight ahead.

**3. Пальцева (висота пальцевої точки)** - відповідає найнижчій точці кінцевої фаланги третього пальця.

**Dactylian Height** - The height of the tip of the middle finger measured with the arm, hand, and finger extended downward.

**4. Вертлюгова (висота вертлюгової точки)** - відповідає великому вертлюгу стегнової кістки.

**Trochanterion Height** - The vertical distance between a standing surface and the trochanterion landmark on the upper side of the right thigh. Measured with an anthropometer. The subject stands erect looking straight ahead. The heels are together with the weight distributed equally on both feet.

**5. Лобкова (висота лобкової точки)** - відповідає верхньому краю лобкового симфізу по середній лінії.

**Pubic height** - A measure of the vertical distance from the pubis to the floor taken when the subject is in a standing position.

4 поперечних розмірів тіла

**1. Ширина дистального епіфізу плеча** - найбільша відстань по горизонталі між зовнішнім і внутрішнім надвиростками плечової кістки.

**Elbow Breadth (bone)** - The distance between the medial and lateral epicondyles of the humerus measured with the flesh compressed.

**2. Ширина дистального епіфізу передпліччя** - найбільша відстань по горизонталі між шилоподібними відростками променевої і ліктьової кістки.

**Wrist Breadth (Bone)** - The distance between the radial and ulnar styloid prominence of the wrist measured with the flesh compressed.

**3. Ширина дистального епіфізу стегна** - найбільша відстань по горизонталі між внутрішнім і зовнішнім надвиростками стегнової кістки.

**Knee Breadth (Bone)** - Subject stands erect. The transverse distance between the lateral and medial femoral epicondyles of the right leg is measured with a sliding caliper.

**4. Ширина дистального епіфізу гомілки** - найбільша відстань по горизонталі між зовнішньою і внутрішньою кісточками гомілки.

**Bimalleolar Breadth** - The horizontal distance between the maximum protrusions of the ankle bones (lateral and medial malleoli) of the right foot is measured with a Holtain caliper. The subject stands with the weight equally distributed on both feet. 15 розмірів обхвату тіла

**1. Обхвату грудної клітки на вдиху.** *Перекладається англійською мовою:*

**Chest circumference - Inspiration** - Subject stands with arms slightly raised. One should hold the tape in a horizontal position immediately below the breasts and measures the circumference of the chest at maximum inhalation.

**2. Обхвату грудної клітки в спокійному стані.**

**Chest Circumference** - The maximum horizontal circumference of the chest at the fullest part of the breast is measured with a tape. The subject stands erect looking straight ahead. The shoulders and upper extremities are relaxed.

**3. Обхвату грудної клітки на видиху.**

**Chest circumference - Expiration**

**4. Обхвату плеча при максимальній напрузі.**

**Arm Circumference - Biceps (Flexed)** - The circumference of the right upper arm around the flexed biceps muscle is measured with a tape held perpendicular to the long axis of the upper arm. The subject stands with the upper arm extended horizontally and the elbow flexed 90°. The fist is clenched and held facing the head, and the subject exerts maximum effort in "making a muscle".

**5. Обхвату плеча в розслабленому стані.**

**Arm Circumference - Biceps (Relaxed)** - The

maximum circumference of the right arm at the level of the biceps measured with the arm hanging relaxed.

**6. Обхвату передпліччя у верхній частині.**

**Forearm Circumference (Extended)** - The maximum circumference of the lower arm.

**7. Обхвату передпліччя у нижній частині.**

**Wrist Circumference (Stylian)** - is the circumference of the wrist perpendicular to the long axis of the forearm. It is measured with a tape passing over the stylian landmark on the wrist. The subject extends the right arm forward with the palm up.

**8. Обхвату стегна.**

**Thigh Circumference (Proximal)** - is the circumference of the right thigh at its juncture with the buttock. It is measured with a tape. The measurement is made perpendicular to the long axis of the thigh. The subject stands erect with the weight distributed equally on both feet. The legs are spread apart just enough so that the thighs do not touch.

**9. Обхвату гомілки у верхній частині.**

**Calf Circumference** - The maximum horizontal circumference of the right calf is measured with a tape. The subject stands erect with the heels approximately 10 cm apart and the weight distributed equally on both feet.

**10. Обхвату гомілки у нижній частині.**

**Ankle Circumference** - The minimum horizontal circumference of the right ankle is measured with a tape.

**11. Обхвату шиї.**

**Neck Circumference (Base)** - The circumference of the base of the neck is measured by a tape passing over the drawn lateral and anterior neck landmarks. The subject stands erect with the head in the Frankfort plane. Shoulders and upper extremities are relaxed.

**12. Обхвату талії.**

**Waist Circumference (Natural)** - The horizontal circumference of the waist at the level of its natural indentation measured with a tape passing over right and left waist (natural indentation) landmarks. The subject stands erect looking straight ahead.

**13. Обхвату стегон.**

**Hip Circumference at Trochanterion** - The circumference of the torso measured at the level of the trochanterions.

**14. Обхвату стопи.**

**Foot Circumference (Ball of Foot)** - The circumference of the foot at the first and fifth metatarsophalangeal landmarks on the ball of the right foot is measured with a tape. The subject stands with the feet about 10 cm apart and the weight distributed equally on both feet.

**15. Обхвату кисті.**

**Hand Circumference at Metacarpale** - The hand circumference of the right hand is measured with a tape passing over the landmarks at metacarpale II and metacarpale V. The subject places the palm on a table, the fingers together, and the thumb abducted. The middle finger is parallel to the long axis of the forearm.

Товщина дев'яти шкірно-жирових складок

**(ШЖС)**

**1. Товщина ШЖС на задній поверхні плеча** - вимірювали при опущеній руці у верхній третині плеча над триголовим м'язом, береться вертикально.

**Triceps Skinfold** - The thickness of a skinfold picked up on the back of the arm halfway between acromion and the tip of the elbow, parallel to the long axis of the upper arm.

**2. Товщина ШЖС на передній поверхні плеча** - вимірювали у верхній третині внутрішньої поверхні плеча над двоголовим м'язом, береться вертикально.

**Biceps Skinfold** - A vertical fold of skin is measured at the anterior mid point of the contracted bicep muscle. This midpoint is found by measuring the distance between the lateral epicondyle of the left humerus and the acromial landmark.

**3. Товщина ШЖС на передній поверхні передпліччя** - вимірювали на внутрішній поверхні, у найбільш широкому місці, береться вертикально.

Forearm skinfold the measurement site should be at the maximum circumference of the forearm (as determined by a tape measure). The thickness of a skinfold picked up along the long axis of the arm.

**4. Товщина ШЖС під нижнім кутом лопатки** - вимірювали в косому напрямку (зверху вниз, зсередини назовні

**Subscapular Skinfold** - The thickness of a skinfold picked up just below the inferior angle of the right scapula and parallel to the tension lines of the skin.

**5. Товщина ШЖС на боці** - вимірювали вище гребня клубової кістки, береться вертикально;

**Suprailiac Skinfold** - The thickness of a skinfold picked up in the midaxillary line at the level of the crest of the ilium.

**6. Товщина ШЖС на животі** - вимірювали на рівні пупка, праворуч від нього на відстані 5 см, береться вертикально;

**Abdominal Skinfold** The vertical pinch is made 5 cm adjacent to the umbilicus, to the right side.

**7. Товщина ШЖС на грудях** - вимірювали по середньо-ключичній лінії на відстані 5 см від нижнього краю ключиці, береться вертикально. Нажаль точка вимірювання ШЖС на грудях в Україні, не співпадає з загальноприйнятими у американських колег точками вимірювання ШЖС на грудях. Тому, якщо ми будемо перекладати **chest skinfold**, то згідно з їх класифікацією вони зрозуміють, що це ШЖС взята в косому напрямку вздовж границі грудного м'яза між задньою паховою складкою та соском. Тому доцільніше перекладати **Juxta-clavicular Skinfold**

**8. Товщина ШЖС на стегні** - вимірювали в положенні сидячи на стільці, ноги зігнуті в колінних суглобах під прямим кутом, у верхній частині стегна на передньо-бічній поверхні, паралельно паховій складці; Нажаль точка вимірювання ШЖС на стегні в Україні, не співпадає з загальноприйнятими у американських колег точками вимірювання ШЖС на стегні. Тому, якщо ми будемо перекладати **thigh skinfold**, то згідно з їх класифікацією вони зрозуміють, що це ШЖС взята на передній поверхні

стегна в його середній третині. Тому доцільніше перекладати **proximal thigh skinfold**.

**9. Товщина ШЖС на гомілці** - вимірювали в тому ж вихідному положенні, що і на стегні, береться майже вертикально на задньо-бічній поверхні верхньої частини гомілки, на рівні нижнього кута підколінної ямки. Нажаль точка вимірювання ШЖС на гомілці в Україні, не співпадає з загальноприйнятими у американських колег точками вимірювання ШЖС на гомілці. Тому, якщо ми будемо перекладати **medial calf skinfold**, то згідно з їх класифікацією вони зрозуміють, що це ШЖС, яка береться вертикально у найбільш широкому місці гомілки на передній медіальній поверхні. Тому доцільніше перекладати **posterior lateral calf skinfold**.

**Краніометричні розміри**

**1. Обхват голови** вимірювали сантиметровою стрічкою через надперенісся (глабеллу) та ініон (найбільш виступаючу точку потиличного горба).

**Head Circumference** - The maximum circumference of the head above the attachment of the ears is measured with a tape passing just above the ridges of the eyebrows and around the back of the head.

**2. Сагітальну дугу** вимірювали від надперенісся (глабелли) до потиличної точки; сантиметрова стрічка устелюється в сагітальній площині.

**Sagittal-Arc (Nuchale)** - The distance over the top of the head from the glabella (between the brow ridges) to nuchale at the base of the skull.

Для наступних краніометричних вимірювань використовували товстотний циркуль.

**3. Найбільша довжина голови** - це відстань від глабелли до потиличної точки, яка вимірювали в серединно-сагітальній площині.

**Head Length** - The distance from the glabella landmark between the browridges to the posterior point on the back of the head. It measured with a spreading caliper.

**4. Найбільша ширина голови (потиличний діаметр)** - це відстань між точками, розташованими позаду вушних раковин.

**Head Breadth** - The maximum horizontal breadth of the head above the attachment of the ears is measured with a spreading caliper.

**5. Найменша ширина голови (лобовий діаметр)** - пряма відстань між правою і лівою лобово-скроневи-ми точками.

**Minimum Frontal Breadth** - The breadth of the forehead across the lateral bony ends of the brow ridges.

**6. Ширина обличчя** - пряма відстань між виличними точками найбільш віддаленими на виличних дугах.

**Bizygomatic Breadth** - The maximum horizontal breadth of the face (between the zygomatic arches) is measured with a spreading caliper.

**7. Ширина нижньої щелепи** - пряма відстань між зовнішніми поверхнями верхівок кутів нижньої щелепи.

**Bigonial Breadth** - The breadth of the jaw across the gonial angles

Вимірювання діаметрів тіла проводили великим товстотним циркулем.

**1. Плечовий (акроміальний) діаметр**, або ширина плечей - відстань між лівою та правою плечовими точками, вимірювали спереду.

**Biacromial Breadth** - The distance between the right and left acromion landmarks at the tips of the shoulders is measured with a beam caliper. The subject sits erect. The shoulders and upper arms are relaxed and the forearms and hands are extended forward horizontally with the palms facing each other.

**2. Поперечний діаметр грудної клітки**, або середньогрудний - горизонтальна відстань між найвіддаленішими точками бокових поверхонь грудної клітки на рівні середньогруднинної точки, що відповідає верхньому краю зчленування четвертих груднино-реберних суглобів. Ніжки товстотного циркуля мають знаходитися на середньопахвовій лінії з обох боків грудної клітки.

**Chest Breadth** - The maximum horizontal breadth of the chest at the level of the right bustpoint on women or the nipple on men is measured with a beam caliper. The subject stands erect looking straight ahead with the heels together, the weight distributed equally on both feet. The measurement is taken at the maximum point of quiet respiration.

**3. Нижньогрудний діаметр** - горизонтальна відстань

між найбільш виступаючими бічними точками десятих ребер. Нажаль такий діаметр не має аналога за кордоном. Тому доцільним є переклад **distal chest breadth**.

**4. Передньо-задній середньогруднинний діаметр грудної клітки (сагітальний розмір грудної клітки)** - вимірювали горизонтально по стріловій площині на рівні середньогруднинної точки.

**Anterior-posterior chest depth** - This is the distance measured between the mesosternale and the back at the same level is measured with a beam caliper.

## Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, до довідника увійшли терміни з англійським перекладом, які найбільш часто застосовуються у вітчизняних антропометричних дослідженнях, а саме повздовжні та поперечні розміри тіла, розміри обхвату тіла, товщина шкірно-жирових складок, краніометричні розміри, розміри тазу та діаметри тіла.

Сподіваємось, що у перспективі цей довідник буде доповнений новими термінами, що рідше вживаються в Україні, та перекладом термінів з англійської на українську мову, тих антропометричних термінів, які не вживаються в Україні, але можуть бути використані дослідниками.

## Список літератури

- Бунак О.А. Антропометрия. Практический курс /Бунак О.А.- М.: Учпедгиз, 1941.- 368с.
- Сарафинюк Л.А. Вікові та статеві закономірності змін гемодинаміки в залежності від конституціональних характеристик організму: дис. ... доктора мед. наук: 03.00.13 /Лариса Анатоліївна Сарафинюк.- Тернопіль, 2010.- 521с.
- International Standards for Anthropometric Assessment published by International society for the advancement of kinanthropometry ISAK book Australia: National library of Australia, 2001.- 131p.
- National Aeronautic and Space Administration NASA-STD-3000 275e [Electronic resource] Anthropometry and biomechanics - 2008.- Vol.1, sect. III.- P.32-79 - Режим доступу до ресурсу: <http://msis.jsc.nasa.gov/Volume1.htm>
- National health and nutrition examination survey. Body measurements (anthropometry).- Research Boulevard Rockville, 1988.- 62p.
- National health and nutrition examination survey. Anthropometry procedures manual. - Safer Healthier People, NHANES, 2007.- 102p.
- Anthropometric data analysis sets manual [Electronic resource] by data of Human Systems Information Analysis Center / the United States Department of Defense - 1994. - 54 p. - Режим доступу до ресурсу: [http://mreed.umtri.umich.edu/mreed/downloads/anthro/ansur/ADAS-Dimension\\_Definitions.pdf](http://mreed.umtri.umich.edu/mreed/downloads/anthro/ansur/ADAS-Dimension_Definitions.pdf)
- Anthropometry the individual and the population [edited by Stanley J. Ulijaszek, C. G. Nicholas Mascie-Taylor] - Cambridge University press, 2005.- 228p.
- Peavy Simmons K. Body measurement techniques: a comparison of three-dimensional body scanning and physical anthropometric methods / Karla Peavy Simmons - Raleigh, North Carolina, 2001.- 68p.

**Черепакха О.Л.**

## ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕВОДА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ С УКРАИНСКОГО НА АНГЛИЙСКИЙ ЯЗЫК

**Резюме.** Была проанализирована англоязычная и отечественная научная литература и проведено сопоставление антропометрических измерений, которые наиболее часто применяются на Украине, а именно продольных и поперечных размеров тела, размеров обхвата тела, толщины кожно-жировых складок, краниометрических размеров, размеров таза и диаметров тела. Было замечено, что в разных исследованиях исследователи неверно переводят антропометрические термины, и нет единой унифицированной терминологии, по их переводу. Для того чтобы избежать несоответствий и неразберихи, которые возникали при переводе, был разработан унифицированный справочник, который содержит антропометрические термины в соответствии с указанными выше измерениями.

**Ключевые слова:** антропометрическая терминология, перевод, английский язык.

**Cherepakha O.L.**

## PECULIARITIES OF ANTHROPOMETRIC TERMINOLOGY TRANSLATION FROM UKRAINIAN INTO ENGLISH

**Summary.** English and domestic scientific literature was analyzed. Anthropometric comparison of the most useful measurements of longitudinal, transverse, circumferential body sizes, skinfolds, craniometric sizes, pelvis sizes and body diameters were done in Ukraine. It was noticed that in different surveys investigators translate anthropometric terminology incorrect and there are no single unified terminology for their translation. To eliminate these inconsistencies and the confusion they create during translation a unified

manual was developed. It includes anthropometric terminology according to mentioned above measurements.

**Key words:** anthropometric terminology, translation, English.

Стаття надійшла до редакції 04.11.2013 р.

Черпаха Олена Леонідівна - к. мед. н., асистент кафедри гістології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; elsalena@mail.ru

© Вернигородський С.В.

УДК: 616-003.972:616.33-071:616-002.17:616.33-002

**Вернигородський С.В.**

Кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права, Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ В ДІАГНОСТИЦІ РІЗНИХ ТИПІВ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ

**Резюме.** На основі аналізу гастробіопсій вивчені патоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка при різних типах хронічного гастриту. Отримані результати можуть служити додатковими критеріями для диференціальної діагностики різних патоморфологічних форм хронічних гастритів.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, діагностика, патоморфологічні критерії.

### Вступ

Хронічний гастрит (ХГ) - захворювання, для якого крім запальної інфільтрації слизової оболонки (СО) характерним є порушення регенерації епітелію зі зменшенням кількості залоз, їх структурною перебудовою та подальшим розвитком атрофії.

Відомо, що з метою діагностики ХГ застосовують морфологічні, гістохімічні та біохімічні методи досліджень, які відрізняються між собою за точністю і складністю їх виконання. Найбільш відомими є способи діагностики ХГ на основі гістологічного дослідження біоптатів шлунка [Dixon et al., 1996; Ozlem Aydin et al., 2003]. Проте патогістологічне дослідження біоптатів шлунка з використанням адаптованої Сіднейської системи має ряд недоліків. По-перше ступінь дисрегенеративних змін взагалі відсутня. По-друге, що стосується поверхневого епітелію, пропонується звертати увагу тільки на наявність або відсутність справжніх ерозій. По-третє ступінь запального процесу оцінюється візуально (легкий, помірний, важкий). Про наявність ХГ судять переважно по ступеню та розповсюдженості запальної інфільтрації. При цьому відсутні точні кількісні параметри діагностики та не враховуються дисрегенеративні зміни.

Головною ознакою ХГ, крім присутності запальної інфільтрації, є наявність дисрегенерації [Аруин и др., 1998]. При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу такі зміни не завжди виявляються, що залежить від кількості взятого матеріалу для дослідження. Повну гістологічну картину стану СО можна отримати тільки після взяття не менше 5 шматочків.

Метою нашого дослідження стало розробка алгоритму диференційної діагностики різних типів хронічного гастриту шляхом патогістологічної оцінки стану поверхнево-ямкового епітелію (ПЯЕ), власної пластинки слизової оболонки шлунка (СОШ) та залоз.

### Матеріали та методи

На базі Вінницького обласного патологоанатомічно-

го бюро, патологістологічної лабораторії кафедри патологічної анатомії ВНМУ та Військово-медичного центру ВПС України вивчено 112 гастробіопсій. Вік обстежених хворих коливався від 19 до 69 років і складав в середньому  $32,6 \pm 3,87$  років.

Проводили загальноклінічне обстеження та гастроскопічне дослідження з прицільною біопсією апаратом фірми "Pentax" тип FJ-24P. Біоптати СОШ отримували з малої та великої кривизни тіла та антральної частини по 2 шматочки з кожного відділу та по 1 шматочку з кута шлунка. Матеріал фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну з наступною парафіновою проводкою та серійними зрізами товщиною 5 мкм. Препарати фарбували гематоксиліном, еозином, альдегід фуксином та ШИК е поєднанні з альціановим синім для верифікації різних типів метаплазії СОШ.

### Результати. Обговорення

Для вирішення поставленої мети використовували послідовний оціночний алгоритм, що представлений в таблиці (табл. 1). Серед 112 обстежених було виявлено 62 хворих на хронічний неатрофічний гастрит (ХНАГ), 40 на хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) та 10 з нормальною будовою СОШ.

Таким чином, на основі застосування даного алгоритму можна чітко визначитися з типом ХГ, а саме: при дослідженні біоптату СОШ наявність морфологічних змін (1 бал) в п.1 Стан поверхнево-ямкового епітелію: 1.1; 1.2; 1.5; 1.6 та відсутність перерахованих змін в пункті 2.6 другої рубрики (Стан власної пластинки слизової оболонки шлунка) та усіх підпунктах рубрики 3 (Стан залоз) свідчить про Хронічний неатрофічний поверхневий гастрит (ХНПГ) у даного хворого. Загальна кількість балів - 4.

Якщо до перерахованих вище змін додаються бали в п. 2.2; 2.3; 2.5; 3.4; 3.5; 3.7 це свідчить про хронічний неатрофічний інтерстиціальний (глибокий) гастрит

(ХНІГ). Загальна кількість балів - 10.

Якщо до перерахованих змін (позитивна відповідь - 1 бал в пунктах 1.1; 1.2; 1.5; 1.6; 1.2.2; 2.3; 2.5; 3.4; 3.5;

3.7) додаються бали в п. 2.8; 3.9; 3.10; 3.11; встановлюється діагноз: Хронічний атрофічний гастрит (ХАГ). Загальна кількість балів - 14.

Таблиця 1. Алгоритм оцінки основних морфологічних критеріїв ураження СОШ.

Морфологічні критерії	ХПГ		ХІГ		Асс. з Н.Р.	ХАГ	Норма СОШ
	н/а	акт	н/а	акт			
<b>1.Стан поверхнево-ямкового епітелію:</b>							
1.1 дистрофічні зміни	1	1	1	1	1	1	0-1
1.2 порушення клітинної регенерації	1	1	1	1	1	1	-
1.3 фовеолярна гіперплазія	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	-
1.4 інфільтрація лейкоцитами	0	1	0	1	0-1	0-1	-
1.5 інфільтрація лімфоцитами	1	1	1	1	1	1	-
1.6 плазмочитарна інфільтрація	1	1	1	1	1	1	-
1.7 еозинофільна інфільтрація	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	-
1.8 метаплазія	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	-
1.9 дисплазія	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	-
1.10 наявність <i>Helicobacter pylori</i>	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
<b>2.Стан власної пластинки СОШ</b>							
2.1 інфільтрація лейкоцитами	*0-1	*0-1	0	1	0-1	0-1	-
2.2 лімфо-плазмочитарна інфільтрація з ↑ ЛФ	*0-1	*0-1	1	1	1	1	-
2.3 лімфо-плазмочитарна інфільтрація з ↑ ПЦ	*0-1	*0-1	1	1	1	1	-
2.4 еозинофільна інфільтрація	*0-1	*0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	-
2.5 лімфо-макрофагальна інфільтрація	*0-1	*0-1	1	1	0-1	1	-
2.6 збільшення кількості лімфоїдних фолікулів із світлими гермінативними центрами	0	0	0-1	0-1	1	0-1	
2.7 набряк	*0-1	*0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	-
2.8 розростання гладком'язових клітин	0	0	0	0	0-1	1	
<b>3.Стан залоз</b>							
3.1 гіперплазія шийкових мукоцитів	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1	-
3.2 гіперплазія парієтальних ексзокриноцитів	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1	-
3.3 гіперплазія головних ексзокриноцитів	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1	
3.4 інфільтрація лімфоцитами	0	0	1	0-1	0-1	1	-
3.5 інфільтрація плазмочитами	0	0	1	0-1	0-1	1	-
3.6 інфільтрація лейкоцитами	0	0	0	1	0-1	0-1	-
3.7. дистрофічні та дисрегенеративні зміни епітелію залоз	0	0	1	1	0-1	1	
3.8 десквамація епітелію	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1	-
3.9 зникнення залоз з заміною їх сполучнотканинними елементами	0	0	0	0	0	1	-
3.10 заміщення головних та парієтальних клітин слизистими	0	0	0	0	0	1	-
3.11 заміщення головних залоз пілоричними	0	0	0	0	0	1	-
3.12 метаплазія	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1	-
3.13 дисплазія	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1	-
Загальна кількість балів							

**Примітка:** \* - в межах шийкових відділів залоз, дистрофічні зміни: зерниста або вакуольна дистрофія цитоплазми, пікноз ядер, порушення клітинної регенерації: збільшення кількості мітотично активних клітин, подовження ямок, зміщення та базофілія ядер. ↑ ЛФ (лімфоцитів) - з перевагою лімфоцитів, ↑ ПЦ (плазмочитів) - з перевагою плазмочитів; ХПГ - хронічний неатрофічний поверхневий гастрит; ХІГ - хронічний інтерстиціальний гастрит; н/а - неактивний, акт.- активний, ХАГ - хронічний атрофічний гастрит, Асс. з Н.Р. - асоційований з гелікобактерною інфекцією, СОШ - слизова оболонка шлунка; 1 - постійна ознака, 0-1 - зустрічається не завжди, 0 - не характерна ознака.

Кожен з перелічених типів хронічного гастриту може бути активним або асоційованим з *Helicobacter pylori* при наявності активності (п. 1.4, 2.1, 3.6) або гелікобактерної інфекції (п. 1.10) відповідно додаються бали до кожного з них.

**Клінічний приклад:** Пацієнт Л., 1965 року народження, що мешкає у м. Вінниці, звернувся до поліклініки міської клінічної лікарні зі скаргами на періодичний біль в епігастральній зоні, що посилюється після вживання їжі, нудоту, відрижку, загальну слабкість. Після проведення ендоскопічного дослідження: СОШ сіро-рожевого кольору без явних патологічних змін. Взято по 2 шматочки СОШ з фундального та антрального відділу шлунка для гістологічного дослідження.

Після проведеного гістологічного обстеження (№ 11301) за допомогою алгоритму оцінки основних морфологічних критеріїв ураження СОШ встановлені морфологічні зміни СОШ згідно наведеного алгоритму: стан поверхнево-язмкового епітелію: 1.1; 1.2; 1.5; 1.6; стан власної пластинки: п. 2.1; 2.2; 2.3; стан залоз: 3.4; 3.5; 3.7; - загальна кількість балів - 10, був встановлений діагноз: Хронічний неатрофічний інтерстиціальний активний гастрит та призначено лікування після якого пацієнт одужав.

**Клінічний приклад:** Пацієнт К., 1956 року народження, що мешкає у м. Вінниця, звернувся у поліклініку міської клінічної лікарні зі скаргами на періодичний біль в епігастральній зоні, нудоту, відрижку тухлим яйцем, загальну слабкість. Після проведення ендоскопічного дослідження: СОШ сіруватого кольору місцями гладка, складки її потоншені. Взято по 2 шматочки СОШ з фундального та антрального відділу шлунка та 1 з кути шлунка для гістологічного дослідження.

Після проведеного гістологічного обстеження (№ 5015) за допомогою алгоритму оцінки основних морфологічних критеріїв ураження СОШ встановлені патоморфологічні зміни СОШ згідно наведеного алгоритму в наступних пунктах: 1.1; 1.2; 1.5; 1.6; в п. 2.2; 2.3; 2.5; 2.8; 3.4; 3.5; 3.7; 3.9; 3.10; 3.11 - загальна кількість балів - 14, був встановлений діагноз: Хронічний атрофічний гастрит та призначено повторне обстеження упродовж першого року після лікування.

Кишкову метаплазію було діагностовано у 31% хворих на хронічний неатрофічний гастрит та у 89% хворих на ХАГ. У переважній більшості хворих на ХАГ метапластичні зміни епітелію спостерігалися як в ПЯЕ так і в залозистому епітелію з утворенням кишкових крипт, їх занурення інколи до м'язового шару та витісненням залоз майже на всьому протязі слизової оболонки, що свідчило про наявність тяжкого ступеня атрофії СОШ. У випадках, коли метаплазія була відсутня, ступінь атрофії оцінювали за кількістю втрачених залоз, що заміщувалися сполучною тканиною. Випадки із зменшенням кількості залоз за рахунок запальної інфільтрації вважалися як невизначеними для остаточного діагнозу атрофії.

Не дивлячись на широке використання візуальної шкали модифікованої Сіднейської системи, окремі автори [Rugge et al., 2002] все частіше звертають увагу на відсутність в ній взаємозв'язків між різними патологічними змінами СОШ (атрофії, метаплазії, дисплазії), що відіграє визначальну роль у подальшому прогнозі ХГ. Наші результати співпадають з висновками Міжнародної групи по вивченню атрофії, яка запропонувала виділити два основних типи атрофії: метапластичний та неметапластичний з подальшим використанням їх у діагнозі ХАГ: неметапластичний, що характеризується втраченою залоз з наступним заміщенням їх сполучною тканиною та метапластичний при якому переважає витіснення залоз за рахунок поглиблення метаплазії. Метапластичні та неметапластичні зміни СОШ можуть співіснувати у окремих пацієнтів, в таких випадках необхідно обов'язково відмічати наявність метаплазії у зв'язку з можливим ризиком малігнізації.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

Запропонований нами спосіб диференційної діагностики різних типів ХГ, що передбачає гістологічне дослідження СОШ, який відрізняється тим, що визначають стан ПЯЕ, власної пластинки СОШ та залоз з урахуванням дистрофічних та дисрегенераційних змін за допомогою алгоритму оцінки основних патоморфологічних критеріїв ураження СОШ дозволяє встановити при загальній кількості 4 бали діагноз хронічного неатрофічного поверхневого гастриту, при загальній кількості 10 балів - діагноз хронічного неатрофічного інтерстиціального (глибокого) гастриту, при загальній кількості 14 балів - діагноз хронічного атрофічного гастриту.

Подальше поглиблене вивчення патоморфологічних змін СОШ при різних типах ХГ буде сприяти поліпшенню морфологічної діагностики гастритів.

### Список літератури

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника /Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.- М: "Триада-Х", 1998.- 496с.</p> <p>Classification and grading of gastritis: The Updated Sydney System /Dixon</p> | <p>Michael F., Genta F.R.C., Robert M. [et al.] //Am. J. Surg. Pathol.- 1996.- Vol.20(10).- P.1161-1181.</p> <p>Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading /M.Rugge, P.Correa, M.F.Dixon [et al.] //Aliment.</p> | <p>Pharmacol. Ther.- 2002.- Vol.16.- P.1249-1259.</p> <p>Interobserver variation in histopathological assessment of Helicobacter pylori / O.Aydin, R.Egilmez, T.Karabacak [et al.] //World J. Gastroenterology.- 2003.- Vol.9(10).- P.2232-223.</p> |
|--|--|---|

**Вернигородский С.В.**

### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

**Резюме.** На основе анализа гистобиопсий изучены патоморфологические изменения слизистой оболочки желудка при



различных типах хронического гастрита. Полученные результаты могут служить дополнительными критериями для дифференциальной диагностики различных патоморфологических форм хронических гастритов.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, диагностика, патоморфологические критерии.

**Vernygorodskyi S. V.**

#### PATHOMORPHOLOGICAL CRITERIA IN DIAGNOSTICS OF DIFFERENT TYPES OF CHRONIC GASTRITIS

**Summary.** The pathomorphological changes of gastric mucosa in various types of chronic gastritis were studied on the basis of the gastrobiopsy analysis. The obtained results may serve as additional criteria for the differential diagnosis of different pathomorphological types of chronic gastritis.

**Key words:** chronic gastritis, diagnostics, pathomorphological criterias.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2014 р.

Вернигородський Сергій Вікторович - д. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 35-14-01; vernset@rambler.ru

© Павлович С.І., Литвиненко А.П., Макогон Н.В., Мартинова Т.В., Бризгіна Т.М., Янчій Р.І., Сухіна В.С., Грушка Н.Г., Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В., Гетьманець А.В.

УДК: 612.017.1:57.083.322:616-097:616-092.9

**Павлович С.І., Литвиненко А.П., Макогон Н.В., Мартинова Т.В., Бризгіна Т.М., Янчій Р.І., Сухіна В.С., Грушка Н.Г., Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В., Гетьманець А.В.**

Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України, відділ імунофізіології (вул. Богомольця, 4, м.Київ, 10024, Україна)

## ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ СИСТЕМНОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМУНОКОМПЛЕКСНОГО ГЕНЕЗУ У МИШЕЙ

**Резюме.** В експериментах на мишах лінії СВА відтворено системне імунокомплексне ушкодження організму довготривалою імунізацією зростаючими дозами антигену - бичачого сироваткового альбуміну (БСА). Імунізація призводила до активації клітин як природженого, так і адаптивного імунітету. Це спричиняло зростання рівня імунних комплексів (ІК) в крові та їх відкладання в тканинах організму. Гістологічні дослідження тканин печінки, селезінки, нирок та аорти імунізованих мишей морфологічно підтвердили наявність системних патологічних змін судинної системи і, в меншій мірі, паренхіми органів. Представлена модель дає можливість вивчити механізми розвитку хвороб у людини, що мають імунокомплексний компонент, а також сприятиме розробці та з'ясуванню ефективності терапевтичних підходів за даних патологічних процесів.

**Ключові слова:** імунні комплекси, імуноопосередкована патологія, моделювання на мишах, імунокомпетентні клітини, загибель клітин.

### Вступ

Імуноопосередковане запалення відіграє суттєву патогенетичну роль при багатьох захворюваннях людської популяції. Останнім часом засвідчують широку розповсюдженість патологічних процесів із наявністю імунокомплексного компонента (III тип реакцій гіперчутливості за класифікацією Кумбса і Джелла) при аутоімунних, алергічних, запальних та інфекційних хворобах (системний червоний вовчак, гломерулонефрити, ревматоїдний артрит, системні васкуліти тощо) [Шмагель, Черешнев, 2009; Скрипченко и др., 2010; Jancsar, Crespo, 2005].

Для дослідження патогенетичної ролі імунних комплексів (ІК) існує ряд експериментальних підходів, таких як імунізація тварин тими, чи іншими алогенними або ксеногенними антигенами, введення готових антитіл або комплексів антиген-антитіло та ін [Чоп'як, 1998; Borza et al, 2013]. Всі розроблені на сьогоднішній день моделі (більшість яких відтворює гострі процеси) мають обмеження і не повністю відповідають механізмам та перебігу хвороб у людини, однак дозволяють певною мірою відокремити і досліджувати роль ІК в розвитку ушкодження організму. З цією метою використовується класична модель хронічної гіперімунокомплексемії, що відтворюється на щурах [Cochrane, Koffler, 1973], з

модифікаціями в залежності від конкретних задач дослідження [Williams, 1980; Чоп'як та ін., 2007].

Однак, досі не існує детально охарактеризованої моделі такої патології у мишей, оскільки відтворення імунокомплексного ушкодження у цих тварин має певні труднощі, пов'язані з особливостями функціонування їх систем природного та адаптивного імунітету. Крім того, інтенсивність утворення та патологічні ефекти ІК залежать не тільки від виду, а й від лінії експериментальних тварин. Розробка та характеристика мишачої моделі імунокомплексного ушкодження будуть корисними, зважаючи на те, що фізіологія та генетика мишей детально досліджені, а для 99% генів цих тварин встановлено аналоги у людини. Відтворення імунокомплексної патології у мишей надасть можливість використати всю потужність генетичних підходів. Крім того, з практичної та економічної точки зору є доцільним використання відносно недорогих малих тварин (мишей) для розробки та визначення ефективності терапевтичних підходів, оцінки побічних ефектів фармакологічних препаратів, їх токсичності та наслідків для наступних поколінь протягом відносно короткого часу [Borza et al., 2013].

Тому метою даного дослідження було створити модель імунокомплексного ушкодження у мишей і досл-

ідити морфологічні зміни селезінки, печінки, судин, нирок, матки за даних експериментальних умов.

### Матеріали та методи

Досліди проводили на статевозрілих самках мишей лінії СВА масою 18-22 г. При роботі дотримувались Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Патологічний процес моделювали за допомогою внутрішньовенної імунізації мишей зростаючими дозами антигену - бичачого сироваткового альбуміну (BSA, Sigma, USA) раз на тиждень протягом 6 тижнів за такою схемою: I введення - 150 мг БСА/кг; II - 200 мг/кг; III - 250 мг/кг; IV - 250 мг/кг; V - 300 мг/кг; VI - 300 мг/кг маси миші. На 7 добу після останньої імунізації тварин піддавали ефірному наркозу і вилучали матеріал для подальшого дослідження. Контрольними були миші, яким вводили фізіологічний розчин у відповідному об'ємі та часі.

Вилучені органи (селезінку, печінку, нирки та аорту) фіксували 10% нейтральним формаліном, заливали у парафін за загальноприйнятною методикою, гістологічне дослідження проводили при забарвленні препаратів гематоксиліном, еозином. При забарвленні мазків за Романовським-Папенгеймом досліджували клітини крові.

Імунофлуоресцентне виявлення фіксації імуноглобулінів проводили на відбитках селезінки, печінки, аорти, нирок, матки а також ендотелію синовіальної оболонки колінного суглоба. Препарати фіксували 1% спирт-пікриновою сумішшю та обробляли міченими ФІТЦ антитілами до мишачих імуноглобулінів (Sigma, USA) та аналізували напівкількісним методом з визначенням інтенсивності світіння за наступною шкалою: 0 - відсутнє; 1 - слабе світіння, 2 - помірне; 3 - виражене; 4 - сильне світіння. На відбитках органів оцінювали в комплексі як інтенсивність флуоресценції клітин та їх тканинного оточення, так і відносну кількість клітин, що світяться.

Клітини тимуса і пахових лімфовузлів виділяли за загальноприйнятною методикою механічної дисоціації шляхом м'якого диспергування з наступним відмиванням клітин в середовищі виділення (забуференому фосфатами фізіологічному розчині - ЗФР). Клітини двічі відмивали центрифугуванням (200 г, 5 хв) в ЗФР. Загальну кількість виділених клітин підраховували в камері Горяєва, відсоток живих та некротичних клітин в отриманих суспензіях визначали за допомогою трипанового синього. Оцінку шляхів клітинної загибелі проводили безпосередньо після виділення імунокомпетентних клітин (ІКК) методом прижиттєвого подвійного забарвлення флуоресцентними барвниками нуклеїнових кислот Хехст 33342 і йодид пропідіума [Hasegawa et al., 1996]. Йодид пропідіуму проникає тільки у клітини з uszkodженими мембранами і забарвлює їх ядра в оранжевий колір. Хехст 33342 проникає і через неушкоджені мембрани і забарвлює ядра живих клітин у синій колір. Зв'язані з хроматином барвники дають змогу оцінити морфологічні особливості ядерного матеріалу, притаманні апоптозу: пери-

феричне розташування хроматину, його конденсацію, фрагментацію ядер, а також розпад клітин на апоптотичні тільця. Проводили оцінку не менш як 200 клітин за допомогою люмінесцентного мікроскопу "Люам І-1" (ЛОМО, Росія) з водно-імерсійним об'єктивом х85 та з відеосистемою передачі зображення на комп'ютер.

Рівень експресії Fas-рецептору (CD 95) визначали на фіксованих метанол-ацетоном (1:1) препаратах ІКК загальноприйнятим імуноцитохімічним методом з використанням мишачих моноклональних анти-CD-95 антитіл (BD Biosciences). Інкубацію цитопрепаратів з первинними антитілами проводили при 4оС протягом 18 год, з вторинними (міченими пероксидазою антитілами до ІgG мишей, Sigma, USA) - протягом 1 год при кімнатній температурі. Візуалізацію реакції проводили за допомогою діамінобензидину, її інтенсивність оцінювали напівкількісним методом у балах - від 0 до 4 із підрахунком середнього цитохімічного коефіцієнту (СЦК) за формулою  $СЦК = (0xА + 1xБ + 2xВ + 3xГ + 4xD) / 100$ , де 0, 1, 2, 3 та 4 - ступінь забарвлення, А, Б, В, Г, Д - кількість клітин відповідної інтенсивності забарвлення.

Тест відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) нейтрофілами проводили на препаратах крові мишей із підрахунком формазан-позитивних клітин та визначенням індексу активації [Клин. иммунол. и аллергол., 2002].

Реакція гальмування адгезії лімфоцитів (РГАЛ) базується на пригніченні прилипання клітин сенсibiliзованих донорів до скляних або пластикових поверхонь в присутності специфічного антигену. Дослідження РГАЛ проводили на суспензії клітин, виділених із пахових лімфовузлів контрольних та імунізованих БСА мишей [Иммунол. методы, 1987]. За допомогою камери Горяєва підраховували кількість адгезованих лімфоцитів, інкубованих за наявності та при відсутності антигену БСА, та визначали показник пригнічення адгезії лімфоцитів  $ППАЛ = (A - B) / B \times 100$ , де А - % адгезованих клітин в присутності БСА, В - % адгезованих клітин у контрольних пробах.

Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці із визначенням малих та великих ІК проводили загальноприйнятим методом преципітації в розчині поліетиленгліколю-6000 (у мікромодифікації) [Немов, Попкова, 2009]. Оптичну густину проб визначали за допомогою EIA Multi-well Reader II ("Sigma Diagnostics", USA) при 405 нм з референс-фільтром 630 нм. Результати виражали в умовних одиницях - У.О. (оптична густина проб  $\times 1000$ ).

Статистична обробка. Перевірку отриманих даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова-Смирнова. За нормального розподілу статистичну обробку результатів при порівнянні 2 груп даних проводили з використанням критерію t Стьюдента за допомогою програми GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego California USA);  $p < 0,05$  вважалось статистично вірогідним. Результати виражали як  $M \pm m$  (середнє  $\pm$  стандартна похибка). Результати досліджень гальмування адгезії лімфоцитів, які не мали нор-

мального розподілу, а також дані імунофлуоресцентного визначення фіксації Ig в тканинах напівкількісним методом, аналізували із застосуванням непараметричного критерію Манна-Уїтні та виражали як середнє та розкид (мінімальне та максимальне значення).

### Результати. Обговорення

Проведені дослідження та їх аналіз показали, що за умов інтенсивного впливу антигенного стимулу (БСА) відбувається активація клітин як адаптивного, так і природженого імунітету. Ступінь клітинної сенсибілізації до БСА визначали за допомогою РГАЛ, яка має достатню чутливість та специфічність і базується на змінах адгезивних властивостей лімфоцитів у присутності відповідного антигену. Було виявлено статистично вірогідні зміни адгезії лімфоцитів імунізованих мишей, які інкубувалися в присутності БСА. Так, для клітин лімфовузлів контрольних мишей було характерним посилення прилипання до скла при їх інкубації з БСА на 10,5% (розкид від -28,4% до +45,1%), тоді як для лімфоцитів імунізованих тварин, що були інкубовані в присутності антигену, відзначалося зменшення кількості адгезованих клітин на 33,6% (розкид від -75,0% до -5,5%),  $p < 0,01$  при порівнянні ступеню адгезії в контролі та за умов введення БСА. Ці дані вказують на активацію клітинної ланки адаптивного імунітету, зокрема антиген-специфічних лімфоцитів. Встановлено також значне посилення функціонально-метаболічної активності клітин неспецифічної резистентності (за даними НСТ-тесту нейтрофілів периферичної крові мишей). Збільшувався відсоток формаган-позитивних клітин та індекс активації нейтрофілів з  $0,34 \pm 0,09$  в контролі до  $1,05 \pm 0,19$  за умов імунізації ( $p < 0,01$ ). Подібний процес інтенсифікації утворення активних форм кисню (АФК) спостерігався при моделюванні хронічного гіперімунокомплексного синдрому у щурів [Чоп'як та ін, 2007]. Посилена активність клітин-ефекторів запалення із збільшенням продукції біологічно активних речовин, включаючи АФК, є одним з важливих патогенетичних механізмів ушкодження різних тканин за умов імунокомплексної патології [Шмагель, Черешнев, 2009; Jancsar, Crespo, 2005]. Свідченням індукованого імунізацією запалення є зсув лейкограмми крові вліво, із зростанням кількості паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів з  $3,5 \pm 0,5\%$  в контролі до  $15,5 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,001$ ) в імунізованих тварин.

Відомо, що розвиток імунної відповіді з посиленням проліферації та диференціації імунокомпетентних клітин супроводжується активаційною загибеллю лімфоцитів - націленим на обмеження імунних і запальних реакцій гомеостатичним процесом. Введення чужорідного білка в нашому експерименті призводило до посилення клітинної загибелі. Кількість живих клітин, виділених з лімфовузлів, зменшувалась з  $87,1 \pm 1,5$  в контролі до  $76,9 \pm 1,2$  ( $p < 0,001$ ) за умов імунізації. Подібні зміни спостерігалися в лімфоцитах, виділених з тимуса: відсоток живих клітин знижувався з  $91,7 \pm 0,8$  у контрольних мишей до  $87,6 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ) у імунізованих БСА тварин. Було встановлено посилення апоптозу ІКК в 1,6 рази в порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ). При цьому збільшувалася експресія Fas-рецептору (CD 95) на мембранах лімфоцитів, за оцінкою СЦК імуноцитохімічної реакції клітин, виділених з лімфовузлів (контроль -  $0,19 \pm 0,02$ , імунізація  $0,49 \pm 0,03$ ,  $p < 0,001$ ). Ці дані свідчать про індукцію активаційного, Fas-опосередкованого апоптозу імуноцитів на тлі інтенсивного впливу антигенного стимулу (БСА). Поряд з активацією клітин природного і адаптивного імунітету спостерігалися зміни гуморальної ланки імунної системи за умов введення БСА. Спостерігалось збільшення вмісту малих ЦІК у сироватці крові мишей з  $54,7 \pm 3,3$  У.О. в контролі до  $66,1 \pm 3,6$  У.О. за умов імунізації,  $p < 0,05$ . Помірне, однак статистично вірогідне підвищення рівня ІК у сироватці супроводжувалося значним посиленням їх фіксації в тканинах. Імунофлуоресцентне дослідження відбитків органів мишей, імунізованих БСА, встановило збільшення відкладень ІК (які оцінювались напівкількісним методом за 4-бальною системою) в усіх досліджуваних тканинах (табл. 1). Максимум світіння відзначався в печінці, далі в такому порядку селезінка > суглоби > матка, аорта > нирки. Таким чином, розроблена нами схема довготривалої імунізації мишей лінії СВА ксеногенним білком призводить до утворення і накопичення ІК в тканинах, причому в більшому ступеню у кліренсних органах зі значною кількістю клітин природного і адаптивного імунітету (селезінка, печінка).

З метою отримання морфологічно підтвердженої картини системних патологічних змін у мишей, імунізованих БСА, проводили гістологічні дослідження печінки, селезінки, нирок, аорти. Загальною патологічною рисою гістоструктури всіх досліджуваних органів

Таблиця 1. Імунофлуоресцентний аналіз фіксації імуноглобулінів у тканинах.

		Нирки	Печінка	Селезінка	Аорта	Суглоб	Матка
Контроль	Медіана	0	0	1	0	0,5	0
	Розкид	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
Імунізація	Медіана	1	3,5	3	2	2	2
	Розкид	0 - 2	1 - 4	1 - 4	0 - 2	1 - 4	1 - 4
	P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001

Примітки: Дані інтенсивності світіння за шкалою 0 - 4 представлені як медіана та розкид (мінімальне - максимальне значення); p - вірогідність відмінності в порівнянні з контролем за критерієм Манна-Уїтні.

було ушкодження судин різного калібру. Відмічалось помірне порушення мікроциркуляції з розширенням навколосинусоїдальних просторів, набряком паренхіми органів, виходом лейкоцитів через розрихлену судинну стінку і формуванням інфільтратів. Ці зміни є патоморфологічними ознаками васкулітів [Скрипченко и др., 2010]. Як ушкодження судин, так і фіксація ІК були виражені в подібній мірі в різних органах, з дещо більшими проявами в печінці й селезінці, тобто там, де в значній кількості наявні клітини неспецифічної резистентності моноцитарно-макрофагального ряду. Дані клітини активуються в результаті взаємодії активаційних Fc-γ-рецепторів з комплексами антиген-антитіло-комплемент і продукують велику кількість прозапальних чинників, які проявляють як системні, так і локальні ефекти [Jancar, Crespo, 2005]. Зокрема, внутрішньоклітинний сигнальний шлях від Fc-γ-рецепторів призводить до експресії індукцибельних циклооксигенази-2 та NO-синтази і, відповідно, до збільшення продукції активних форм кисню та азоту. Це спричиняє посилення перекисного окиснення ліпідів, генотоксичний стрес та загибель клітин.

Крім того, одним із провідних патогенетичних механізмів імунокомплексного ушкодження є фіксація ІК на базофілах та опасистих клітинах, тромбоцитах, нейтрофілах. Це супроводжується активацією утворення та секреції вазоактивних молекул: гістаміну, серотоніну, тромбоцит-активуєчого фактору, активних форм кисню та азоту тощо, що призводить до ураження судин із вторинним залученням до патологічного процесу органів і тканин [Чоп'як та ін., 2007; Шмагель, Черешнев, 2009; Скрипченко и др., 2010].

Отже, у розробленій нами моделі відзначається ушкодження судинної системи, що свідчить про відтворення деяких важливих особливостей і механізмів патологічного процесу імунокомплексного генезу у людини, для якого характерним є наявність системних васкулітів. На відміну від ряду інших мишачих моделей гіперімунокомплексемії, за яких спостерігається переважне ушкодження нирок, вони відтворюють, у більшій мірі, саме імунний гломерулонефрит [Borza et al., 2013];

у наших дослідженнях не виявлено більшої фіксації ІК у нирках, ніж в інших досліджуваних органах. Виражені судинні реакції та патологічні зміни на імуноморфологічному рівні вказують на утворення в імунізованих тварин значної кількості патогенних імуних комплексів.

Таким чином, розроблені експериментальні умови імунізації мишей БСА призводять саме до системних змін імунокомплексного генезу. Можна вважати, що виявлені нами патоморфологічні зміни пов'язані з активацією клітин неспецифічного та адаптивного імунітету, утворенням антитіл та руйнуючих імуних комплексів. Це спричиняє секрецію потужних вазоактивних і прозапальних чинників з наступним збільшенням клітинної загибелі, що в сукупності призводить до посилення некротичних, запальних та аутоімуних процесів на системному рівні.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Інтенсивний вплив антигенного стимулу (ксеногенного білка БСА) за розробленою схемою введення спричиняє посилення клітинних і гуморальних реакцій імуноної системи мишей лінії СБА, включаючи утворення імуних комплексів та їх відкладання в усіх досліджуваних органах (селезінка, печінка, нирки, аорта, суглоби, матка).

2. Імунізація мишей БСА призводить до патологічних змін у вищезазначених органах та до генералізованого ушкодження судинної системи у мишей з рядом морфологічних ознак, характерних для системних васкулітів.

3. Введення БСА призводило до розвитку патологічного процесу в цілому організмі з присутністю імуноного та запального компонентів, що відтворює комплекс важливих ознак і механізмів імунокомплексних захворювань у людини.

Даний експериментальний підхід створює мишачу модель для вивчення у подальшому механізмів розвитку хвороб, що мають імунокомплексний компонент, а також для подальшої розробки та оцінки ефективності терапевтичних підходів з метою їх корекції.

### Список літератури

- Гіперімунокомплексний синдром в експерименті та клініці /В.В.Чоп'як, І.В.Вальчук, І.Г.Гайдучок [та ін.] // Вісник наук. досліджень.- 2007.- №1.- С.5-8.
- Иммунологические методы /под ред. Г.Фримеля.- М.: Медицина, 1987.- 472с.
- Клиническая иммунология и аллергология /под ред. А.В.Караулова.- М.: Мед. информ. агентство, 2002.- 651с.
- Пат. №2415430 G01N33/52, Российская Федерация. Способ определения циркулирующих иммунных комплексов /Немов В.В. Попкова М.И.- №2415430 G01N33/52. Заявка 2009137445/15 от 09.10.2009г.
- Скрипченко Н.В. Инфекционные васку-литы: их роль в органной патологии /Н.В.Скрипченко, Т.Н.Трофимова, Е.С.Егорова //Журнал инфектологии.- 2010.- Т.2, №1.- С.7-17.
- Чоп'як В.В. Системні васкуліти: імунозалежні механізми розвитку та принципи імунотерапії: дис. ... докт. мед. наук /В. В.Чоп'як.- Львів, 1998.- 32с.
- Шмагель К.В. Молекулярные основы иммунокомплексной патологии /К.В. Шмагель, В.А.Черешнев //Биохимия.- 2009.- Т.74, №5.- С.581-592.
- Cochrane C.G. Immune complex disease in experimental animals and man /C.G.Cochrane, D.Koffler //Adv. Immunol.- 1973.- №16.- P.185-264.
- Involvement of CPP32 / Yama (like) proteases in Fas-mediated apoptosis / J.Hasegawa, S.Kamada, W.Kamiike [et al.] //Cancer Res.- 1996.- Vol.56.- P.1713-1718.
- Jancar S. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm /S.Jancar, M.S.Crespo //TRENDS in Immunology.- 2005.- Vol.26, №1.- P.48-55.
- Mouse models of membranous nephropathy: the road less travelled by /D.-B.Borza, J.-J. Zhang, Jr L.H. Beck [et al.] //Am. J. Clin. Exp. Immunol.- 2013.- Vol.2 (2).- P.135-145.
- Williams R.C. Jr. Immune complex-mediated rheumatic diseases: the evidence and the enigmas /R.C. Jr.Williams //Postgrad. Med.- 1980.- 68(5).- P.124-131.

**Павлович С.И., Литвиненко А.П., Макогон Н.В., Мартынова Т.В., Брызгина Т.М., Янчий Р.И., Сухина В.С., Грушка Н.Г., Шепель А.А., Вознесенская Т.Ю., Блашків Т.В., Гетьманец А.В.**

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ СИСТЕМНОЙ ПАТОЛОГИИ ИММУНОКОМПЛЕКСНОГО ГЕНЕЗА У МЫШЕЙ**

**Резюме.** В экспериментах на мышах линии СВА воспроизведено системное иммунокомплексное повреждение организма путем длительной иммунизации нарастающими дозами антигена - бычьего сывороточного альбумина (БСА). Иммунизация приводила к активации клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Это вызывало увеличение уровня иммунных комплексов (ИК) в крови и их фиксацию в тканях организма. Гистологические исследования тканей печени, селезенки, почек и аорты иммунизированных мышей дали морфологическое подтверждение наличия системных патологических изменений сосудистой системы и, в меньшей степени, паренхимы органов. Представленная модель дает возможность изучения механизмов развития болезней человека, которые имеют иммунокомплексный компонент, а также будет способствовать разработке и оценке эффективности терапевтических подходов при этих патологических процессах.

**Ключевые слова:** иммунные комплексы, иммуноопосредованная патология, модель на мышах, иммунокомпетентные клетки, клеточная гибель.

**Pavlovych S.I., Lytvynenko A.P., Makogon N.V., Martynova T.V., Bryzgina T.M., Yanchiy R.I., Cukhina V.S., Grushka N.G., Shepel O.A., Voznesenska T.Y., Blashkiv T.V., Getmanets A.V.**

**IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF MOUSE MODEL OF A SYSTEMIC IMMUNE COMPLEXES MEDIATED PATHOLOGY**

**Summary.** Systemic immune complex mediated injury was induced by a long-term immunization of CBA mice with increasing doses of antigen - bovine serum albumin (BSA). Immunization resulted in activation of innate and adaptive immune cells. It was accompanied by increase in the level of circulating immune complexes (IC) and IC depositions in tissues. Histological examination of liver, spleen, kidney and aorta of immunized mice provided experimental evidence for systemic pathological changes in vasculature and in a less degree in parenchyma of investigated organs. This mouse model may be useful to explore the pathophysiology of human diseases with an immune complex component and also may aid in developing more effective treatments.

**Key words:** immune complexes, immune-mediated damage, mouse model, lymphocytes, cell death.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2014 р.

Павлович Світлана Іванівна - к.біол.н., с.н.с. відділу імунофізіології Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; spavl@biph.kiev.ua,

Литвиненко Аліна Петрівна - аспірант відділу імунофізіології Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Макогон Наталя Володимирівна - к.біол.н., провідний науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Мартынова Тетяна Василівна - к.біол.н., с. н. с. відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Брызгина Тетяна Миколаївна - к.мед.н., с.н.с. відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Янчий Роман Іванович - д.біол.н, завідувач відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Сухина Віра Степанівна - науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Грушка Наталя Георгіївна - к.біол.н., науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Шепель Олена Анатоліївна - к.біол.н., с. н. с. відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Вознесенська Тетяна Юріївна - д.біол.н., провідний науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Блашків Тарас Вірославович - к.біол.н., с. н. с. відділу імунофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 256-24-89; tas@biph.kiev.ua

Гетьманець Альона Василівна - студентка 5 курсу факультету природознавчих наук Національного університету "Києво-Могилянська академія"

© Родин Ю.В., Михайличенко В.Ю., Белоцерковская М.А., Яснопольская Н.В.

УДК: 616.133-089.843-089.853:51-7

**Родин Ю.В., Михайличенко В.Ю., Белоцерковская М.А., Яснопольская Н.В.**

ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины" (пр. Ленинский, 47, г.Донецк, 83045, Украина)

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИФУРКАЦИИ СОННОЙ АРТЕРИИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ФОРМИРОВАНИЕМ АНАСТОМОЗА**

**Резюме.** Было проведено математическое моделирование кровотока при реконструкции бифуркации сонной артерии. Сравнивали расчеты в 4 случаях: нормальная бифуркация, после оперативного вмешательства без формирования анасто-

моза, с формированием анастомоза и с формированием анастомоза по новой методике. Картины течения исследованных моделей показали, что при реконструкции бифуркации сонной артерии с формированием нового анастомоза ниже по потоку от естественного гидродинамические характеристики потока крови в значительной степени восстанавливаются.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, сонная артерии, бифуркация, анастомоз, вязкие напряжения.

### Введение

Инсульт занимает первое место среди причин стойкой утраты трудоспособности значительно опережая другие заболевания. В мире ежегодно инсульт диагностируется у более чем 6 миллионов человек [Стародубцева, Бегичева, 2012].

Среди причин ишемических поражений головного мозга нарушение проходимости магистральных артерий головного мозга занимают ведущее место [Скворцова и др., 2005, Carvalho, 2011]. Прямое экспериментальное исследование пораженных сосудов весьма затруднительно. В связи с этим возникает необходимость проведения компьютерного моделирования тока крови на основе CFD технологий и последующего уточнения этих моделей на основе экспериментальных данных.

В гидродинамических системах геометрия сосудистого русла является ключевым фактором, определяющим характеристики потока. Было установлено, что стеноз, бифуркации и шероховатость поверхности связаны с возмущениями потока и возникновением вторичных течений [Бубенчиков и др., 2001; Воеводин, Долбин, 2003]. Даже в нормальной, здоровой сосудистой сети изгибы и бифуркации сосудов, а также пульсирующий характер кровотока в течение кардиального цикла являются причиной возникновения вторичных потоков и осциллирующих сдвиговых напряжений. Атеросклероз еще больше осложняет картину течения, особенно в том случае, когда поражение артерий достаточно для возникновения стеноза [Berger, Jou, 2000]. В то время как поток в нормальных артериях имеет сложную, но обычно ламинарную структуру, стенозы связаны с возникновением вихреобразования и значительным флуктуациям скорости [Dunmire et al., 2001].

В ветвящихся сосудах, за исключением случая, когда один из углов ветвления равен нулю, поток, входящий в каждую ветвь, должен изменить свое направление. Поэтому за счет механизма деформации поля давления в обеих ветвях генерируются вторичные течения и максимумы скорости возникают ближе к внешней стенке изгиба. Движение вблизи стенок имеет сложную структуру, которая не может быть смоделирована в двумерном или осесимметричном случае, так как наблюдаются сложные вторичные течения.

*Цель* данного исследования: путем математического моделирования кровотока при реконструкции бифуркации сонной артерии продемонстрировать преимущества формирования нового анастомоза с учетом гемодинамических свойств потока крови и изучения вязких напряжений в области шва.

### Материалы и методы

Задачу решали в нестационарной трехмерной по-

становке, упругость стенок сосудов не учитывали. Кровь считали ньютоновской жидкостью с плотностью  $1060 \text{ кг/м}^3$  и динамической вязкостью  $4 \cdot 10^{-3} \text{ Па}\cdot\text{с}$ . Данные допущения не являются строго соответствующими физиологическим условиям, но для крупных кровеносных сосудов результаты расчетов качественно соответствуют особенностям течений в живом организме. Для моделирования нестационарного ламинарного течения использовали решение полной системы уравнений Навье-Стокса, полученное с помощью неявной разностной схемы в пакете OpenFoam. Давление определяли по стандартной схеме, для определения скоростей использовалась схема с разностями против потока второго порядка. Что касается взаимосвязи между расчетами скоростей и давления, то для моделирования была использована схема PISO. Временной шаг был постоянный и равный 10 мс. Геометрию расчетной области, построение сетки и обработку результатов проводили с помощью свободно распространяемых Linux-ориентированных пакетов Salome Meca и ParaView.

На входной границе расчетной области был использован параболический профиль скорости, соответствующий объемному кровотоку в общей сонной артерии. На выходе расчетной области задавалось фоновое давление, равное 0 Па. Для корректного моделирования возвратного течения был использован метод "коррекции по ближайшим ячейкам". На стенках сосуда задавали условия прилипания и непротекания.

Были проведены расчеты в бифуркациях сонной артерии в случаях: а) бифуркация не требующая оперативного вмешательства NO-модель, б) после оперативного вмешательства без формирования анастомоза OSA-модель, в) после оперативного вмешательства с формированием анастомоза OA-модель, г) после оперативного вмешательства с формированием анастомоза по методике, разработанной хирургами отделения хирургии сосудов ИНВХ им В.К.Гусака, - OAN-модель (Патент Украины на корисну модель №74122 "Способ лечения мультифокального поражения сонных артерий").

### Результаты. Обсуждение

Расчетные данные показывают, что при реконструкции сонной артерии с формированием нового анастомоза, изменения в гемодинамике HCA и BCA незначительные для OAN-модели и имеют значительные отклонения от эталонной для OA-модели и OSA-модели.

Интегральные характеристики, такие как объемный расход, подтверждают этот вывод. В течение кардиального цикла наблюдается увеличение расхода для HCA и уменьшение для BCA в моделях OA и OSA. Максимальное изменение расхода для OSA-модели прибли-

зительно 35% и для OA-модели - 10%. При реконструкции с формированием анастомоза по новой методике изменения расхода практически не превышают расходы до оперативного вмешательства.

Так как изменения модуля скорости синхронны изменению расхода, то можно сказать, что деформации пространственного профиля скорости на выходе из НСА и ВСА незначительны, что позволяет проводить реконструкцию бифуркации сонной артерии на основе предложенной методики без опасения существенных изменений в гемодинамике данной структуры.

Проанализируем структуру потока в целом для всей области бифуркации сонной артерии. Рассмотрим поле течения в следующие моменты времени: 1)  $t=0,08$  с (ускорение потока положительно, скорость положительна), 2)  $t=0,25$  с (ускорение потока отрицательно, скорость положительна), 3)  $t=0,42$  с (ускорение потока отрицательно, скорость отрицательна), 4)  $t=0,58$  с (ускорение потока положительно, скорость отрицательна).

В фазе систолического ускорения наблюдаются увеличения скорости в районе анастомоза для OA и OSA типов реконструкции. Это связано с локальным изменением кривизны кровеносного сосуда. Отметим, что OSA-модель демонстрирует формирование "серповидного" профиля скорости уже в начальной стадии систолы и, как следствие этого, увеличение максимальной скорости потока и смещение положения максимума скорости в пристеночную область (рис. 1).

Отрицательное ускорение потока приводит к деформации профиля скорости (рис. 2). Изменения в моделях NO и OAN развиваются синхронно. Течения в OA-модели и OSA-модели демонстрируют значительную нестабильность. В частности, максимум скорости смещается от внутренней стороны бифуркации к внешней.

Анализ картин течения, приведенных на рис. 3, показывает, что для OA-модели наблюдается уменьшение скорости в искусственном анастомозе, подобное тому, что наблюдается в эталонной NO-модели. Реконструкция бифуркации сонной артерии без формирования анастомоза демонстрирует отсутствие подобного механизма деформации поля скорости.

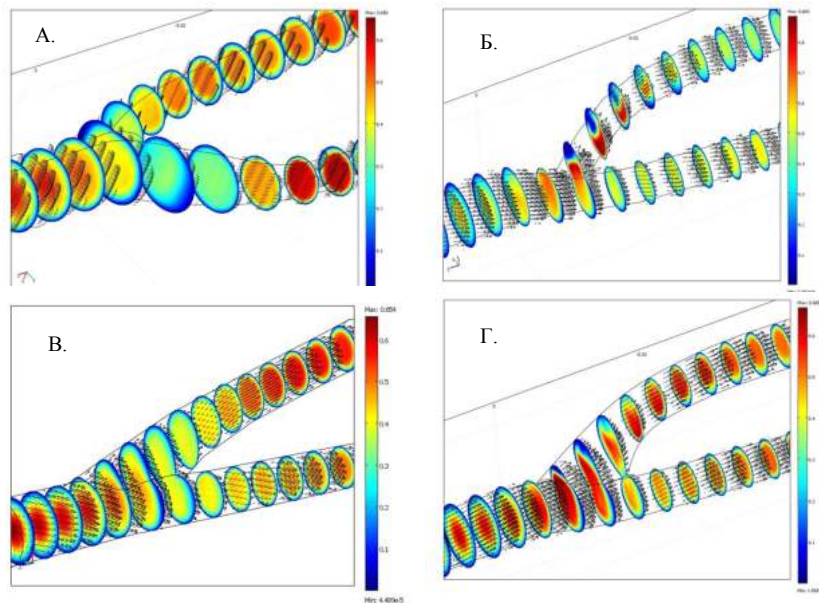


Рис. 1. Поле скорости,  $t=0,08$  с. (А - NO-модель, Б - OSA-модель, В - OA-модель, Г - OAN-модель).

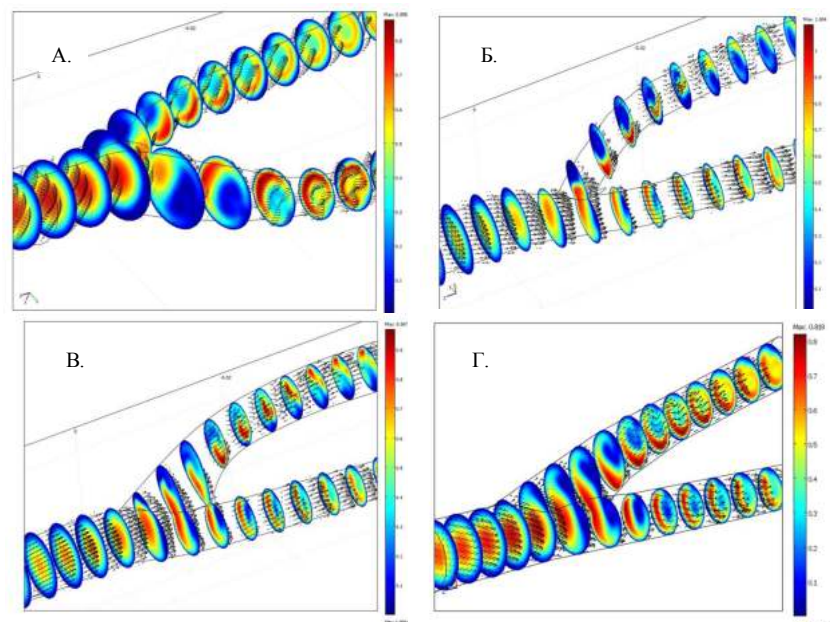
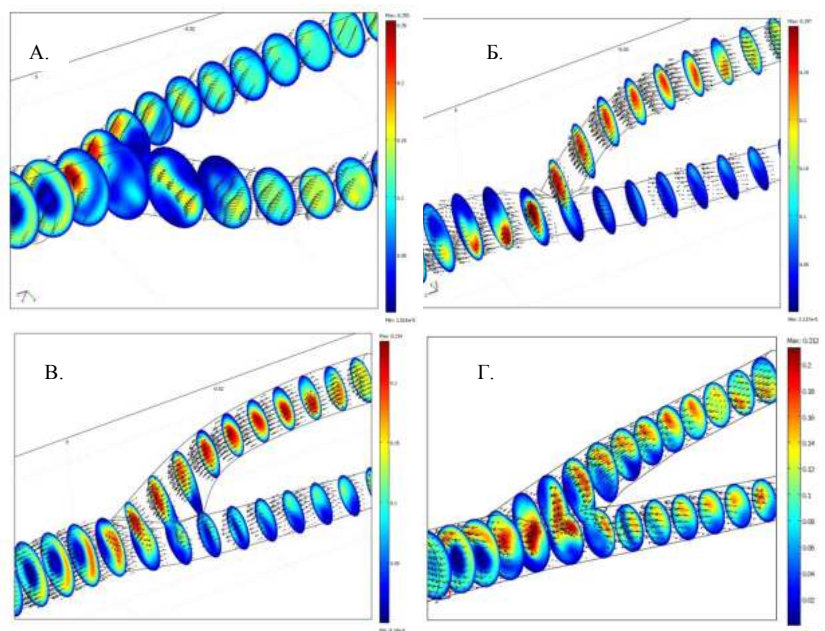


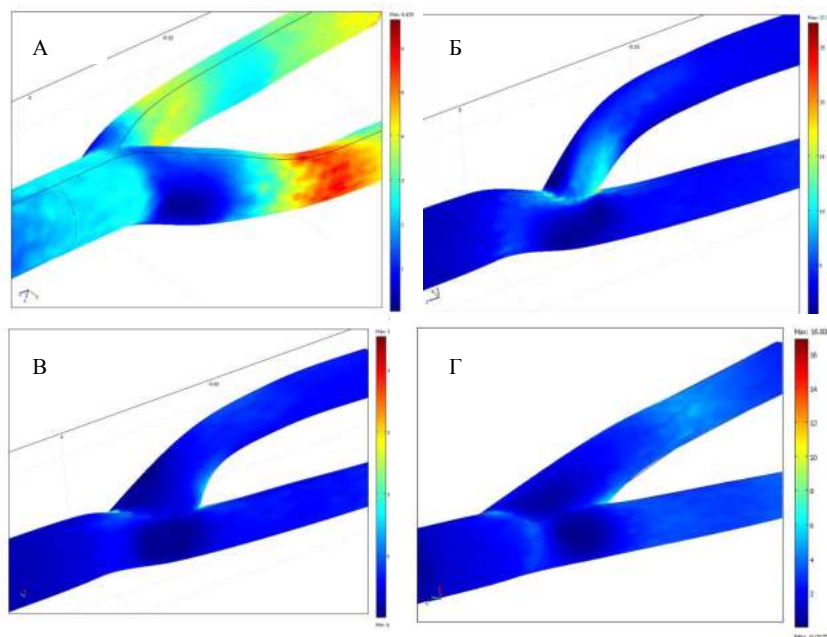
Рис. 2. Поле скорости,  $t=0,25$  с. (А - NO-модель, Б - OSA-модель, В - OA-модель, Г - OAN-модель).

Структура течения для  $t=0,58$  качественно подобна структуре на рис. 3. Количественные отличия показывают наличие тенденции к увеличению модуля скорости в районе разветвления для OSA-модели. Течение рассчитанной для OAN-модели показывает качественное и количественное сходство с эталонной NO-моделью.

Сопоставление тенденций изменения картины течения для этих моделей показывает, что отличия между реконструированным анастомозом и естественным можно нивелировать, если анастомоз удлинить еще



**Рис. 3.** Поле скорости,  $t=0.42$  с. (А - NO-модель, Б - OSA-модель, В- OA-модель, Г - OAN-модель).



**Рис. 4.** Вязкие напряжения на стенке,  $t=0.08$  с. (А - NO-модель, Б - OSA-модель, В- OA-модель, Г - OAN-модель).

больше в OSA, а угол разветвления уменьшить в соответствии с формулами Мюррея.

Определим влияние геометрии рассматриваемых моделей на вязкие напряжения на стенках в моменты времени, описанные выше.

Распределение вязких напряжений (рис. 4) выявляет наличие зон с увеличенными напряжениями, локализуемыми в районе шва. OSA-модель демонстрирует аномально высокие напряжение на входе в ВСА.

Искусственно сформированный анастомоз (OA-модель и OAN-модель) формирует зону с пониженными напряжениями, подобную зоне NO-модели. Вниз по потоку существенных отличий между эталонной моделью и реконструктивными моделями не обнаружено.

Распределения вязких напряжений в начале торможения подобны распределениям приведенным на рис. 4. Картина течения, отмеченная на предыдущих этапах, сохраняется и в заключительной фазе торможения потока.

Фаза повторного ускорения потока не показывает отличий с предыдущими фазами. Характер распределения вязких напряжений на стенке не изменяется в целом, отличия претерпевает только их величина.

Сравнение картин течения исследованных моделей показало, что при реконструкции бифуркации сонной артерии с формированием нового анастомоза ниже по потоку от естественного гидродинамические характеристики потока крови в значительной степени восстанавливаются. Основные отличия заключаются в незначительном перераспределении расходов в НСА и ВСА и увеличении вязких напряжений в районе шва, что необходимо учитывать при проведении оперативного вмешательства.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Математическое моделирование кровотока при реконструкции бифуркации сонной артерии продемонстрировало преимущества формирования нового анастомоза с учетом гемодинамических свойств потока крови и изучения вязких напряжений в области шва.

2. При проведении оперативного вмешательства необходимо учитывать незначительное перераспределение расходов в НСА и ВСА и увеличение вязких напряжений в районе шва.

Дальнейшие исследования в перспективе позволят моделировать поток крови в сосудах с различной патологией, что позволит понять патофизиологические процессы, происходящие внутри сосуда и оптимизировать тактику хирургического лечения.



## Список литературы

- Бубенчиков А.М. Гемодинамика крупных кровеносных сосудов с аневризмой /А.М.Бубенчиков, Д.К.Фирсов, Е.В.Альбрандт //Вестник Томского гос. унив.- 2001.- №4.- С.15.
- Воеводин А.Ф. Метод расчета нестационарных течений вязкой несжимаемой жидкости в переменных вихрь-функция тока. Фундаментальные и прикладные проблемы современной механики /А.Ф.Воеводин, Г.Е.Долбин //Докл. 3 Всеросс. Научн. конф.- 2003.- С.11-15.
- Скворцова В.И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В.И.Скворцова, Л.В.Стаховская, Н.Ю.Айриян //Consilium-medicum.- 2005.- Т.7, №1.- С.20-23.
- Стародубцева О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий /О.С. Стародубцева, С.В.Бегичева // Фундаментальные исследования.- 2012.- №8-2.- С.424-427.
- Berger S.A. Flows in stenotic vessels / S.A.Berger, L.D.Jou //Annual Review of Fluid Mechanics.- 2000.- №32.- P.347-382.
- de Carvalho J.J. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study /J.J. de Carvalho //Stroke.- 2011.- 42(12).- P.3341-3346.
- Post stenotic flow disturbances in a steady flow model /B.Dunmire, G.Pagel, K.W.Beach [et al.] //Proceedings of the SPIE.- 2001.- P.502-513.

**Родін Ю.В., Михайліченко В.Ю., Білоцерковська М.А., Яснопольська Н.В.**

### МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІФУРКАЦІЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ З ФОРМУВАННЯМ АНАСТОМОЗУ

**Резюме.** Було проведено математичне моделювання кровотоку при реконструкції біфуркації сонної артерії. Порівнювали розрахунки у 4 випадках: нормальна біфуркація, після оперативного втручання без формування анастомозу, з формуванням анастомозу і з формуванням анастомозу за новою методикою. Картини течії досліджених моделей показали, що при реконструкції біфуркації сонної артерії з формуванням нового анастомозу нижче по потоку від природного гідродинамічні характеристики току крові в значній мірі відновлюються.

**Ключові слова:** математичне моделювання, сонна артерія, біфуркація, анастомоз, в'язкі напруги.

**Rodin Y.V., Mihailichenko V.Y., Belotserkovskaya M.A., Yasnopolskaya N.V.**

### MATHEMATICAL MODELING CAROTID BIFURCATION AFTER SURGERY WITH THE FORMATION OF ANASTOMOSIS

**Summary.** The mathematical modeling of blood flow in the reconstruction of the carotid bifurcation was carried out. Calculations were compared in 4 cases: normal bifurcation, after surgery without the formation of the anastomosis, with the formation of the anastomosis and the formation of the anastomosis using the new method. Flow pattern of these models showed that the reconstruction of the carotid bifurcation with the formation of a new anastomosis downstream of the natural flow characteristics of blood flow largely restored.

**Key words:** mathematical modeling, the carotid artery bifurcation, anastomosis, viscous stresses.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Родін Юрій Владимирович - д. мед. н., ст. н. с., зав. відомом неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 500-85-59; rodin\_vask@bk.ru  
Михайліченко Вячеслав Юрьевич - д. мед. н., ст. н. с., ученый секретарь ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 050 981-18-00; pancreas1978@mail.ru

Білоцерковська Маргарита Владимировна - мл. н. с. отдела неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 066 526-64-56; margarita-amb@mail.ru

Яснопольська Наталья Валерьевна - н. с. отдела неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины"; +38 095 873-85-16; yasnopolskayan@gmail.ru

© Баріло О.С., Склярук Н.В., Фурман Р.Л.

УДК: 582.282.23.: 546.28.: 616-002.3

**Баріло О.С., Склярук Н.В.\*, Фурман Р.Л.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургічної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); \*ПП "Вінстом" м.Вінниця (вул. Хмельницьке шосе, 53, м.Вінниця, Україна)

## КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

**Резюме.** В статті наведено результати лікування 120 хворих з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки з використанням 0,04% розчину декаметоксину та комбінації сорбентів: гідрофільний - вискодисперсний двоокис кремнію і гідрофобний - поліметилсиллоксан.

**Ключові слова:** гнійно-запальні захворювання, антисептики, Декаметоксин, сорбенти, полісорб, поліметилсиллоксан.

### Вступ

Актуальність проблеми визначається поширеністю гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та несприятливим їх перебігом. Хворі з запальною патологією становлять від 40% до 60% пацієнтів, які звертаються за стоматологічною допомогою [Матмуратова,

1996]. З метою підвищення ефективності місцевого лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки в роботі використано вітчизняний антисептик декаметоксин.

Антисептики належать до могутніх і поширених ме-

тодів профілактики та лікування місцевих інфекційних захворювань та сепсису. В останні десятиріччя збільшилась зацікавленість до антисептиків і масштаби їх використання в зв'язку із змінами умов життя людей та збільшенням темпів еволюції умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Завдяки цьому відбулося абсолютне збільшення кількості місцевих інфекцій.

Використання в медицині антибіотиків спершу супроводжувалося зменшенням застосування антисептиків та звуженням спектру їх призначення. Але, більш ніж шестидесятирічний досвід їх використання показав складність та неоднозначність їх використання. Широка розповсюдженість використання антибіотиків супроводжувалась поширенням внутрішньолікарняних інфекційних ускладнень та хвороб та множинне стійких до антибіотиків варіантів.

Антисептичні препарати підрозділяють на хімічні елементи та їх неорганічні похідні (йод, хлор, бром, срібло, перекис водню та інші); біологічні сполуки (мікроцид, граміцидін, хлорофіліпт, лізоцим та інші); антисептичні органічні речовини абіогенної природи (поверхнево-активні сполуки, похідні спиртів, фенолів та інші).

Велику групу антисептичних препаратів складають поверхнево-активні речовини (ПАР). Вони містять в одній молекулі гідрофобну й гідрофільну групу, що дозволяє їм адсорбуватися на поверхні поділу фаз і, таким чином, знижує їхній поверхневий натяг. У живих організмів, включно з мікробами, головною поверхнею поділу фаз є клітинна мембрана, що складається з білків, на яких сорбується гідрофільна частина ПАР, і ліпідів, з якими взаємодіє гідрофобна частина. Основний механізм ушкоджуючої дії полягає в тому, що молекули ПАР входять у бішарову систему, і порушують укладання фосфоліпідів, що веде до збільшення їхньої рухливості, зміни фізико-хімічних, і функціональних властивостей. В залежності від концентрації, ПАР можуть призвести до лізису клітини, підвищення проникності мембран, порушення функцій ферментів, що входять до складу мембрани. Тому в одних випадках вони справляють мікробостатичну дію, а в інших - мікробостатичну дію.

Проте в результаті хімічних модифікацій удалося одержати велику й дуже активну групу антисептичних препаратів із низькою токсичністю. Це група катіонних четвертинно-амонієвих сполук (ЧАС). Катіонні ЧАС дисоціюють у воді з утворенням позитивно заряджених органічних іонів, що визначають їхню поверхневу активність. Численні дослідження виявили в ЧАС високий рівень антимікробної дії на широкий спектр грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій. Вони проявляють протигрибкові та антипротозойні властивості, віруцидну дію, у тому числі й на вірус імунодефіциту людини [Василіук, 1995]. Особливо цінною є політропність дії хімічних сполук цього ряду. Окремі з них, поряд з антимікробною дією, мають імуномодуючі, десенсибілізуючі, місцевознеболюючі, гангліоблокуючі, контрацептивні та інші корисні властивості [Кри-

ворученко, 1998].

До цієї групи сучасних малотоксичних катіонних антисептиків належить декаметоксин, який синтезовано в Україні [Красильников, 1995].

Потрапляючи в цитоплазму клітини, катіонні ПАР осаджують внутрішньоклітинні білки й нуклеїнові кислоти, що призводить до незворотних порушень життєдіяльності мікроорганізмів. Спектр їхньої дії включає в себе стафілококи, стрептококи, пневмококи, кишкову й тифозну паличку, холерний вібріон. Менш чутливі до катіонних антисептиків паличка синьо-зеленого гною й протей [Матмуратова, 1996]. Слід зазначити, що до катіонних ПАР у мікробів немає ні придбанної, ні природної резистентності, а їхню бактерицидну дію відносно грамнегативних бактерій можна підвищити за рахунок комбінації із трилоном Б. Особливо важливою для клінічної практики є виявлена здатність ПАР впливати на елімінацію й генетичне перенесення плазмід лікарської стійкості в бактерій [Франклин, Сноу, 1984].

Важливе значення має адгезія бактерій до тканин хазяїна. Протимікробний ефект під впливом декаметоксину проявляється інактивацією екзотоксину, деструкцією білків фімбрій, джгутиків, які розташовуються на поверхні мікробної клітини. Тому руйнування їх антисептичним лікарським засобом - декаметоксином без ушкодження мікробної клітини забезпечує значний лікувальний ефект.

У більшості випадків застосування антисептиків головним завданням є отримання мікробостатичного ефекту, що зменшує численність популяції небезпечних для людини мікроорганізмів. Мікроорганізми, що залишились живими після дії антисептиків не викликають захворювання в зв'язку з недостатньою інфікуючою дозою та зниженою вірулентністю, і знешкоджуються факторами імунної системи.

Дія антисептика декаметоксину спрямована на блокаду функцій клітинної стінки та пригнічення життєдіяльності ділянок клітини, відповідальних за синтез білку й поділ клітини. Окислення органічних сполук мікробної клітини підкоряється загальним закономірностям, які узгоджуються з теорією перекісного окислення. Активізований кисень і проміжні продукти окисники взаємодіють із реакційноздатними групами хімічних молекул бактеріальної клітини. Наслідком такої взаємодії є повна деструкція молекул, або виникають сполуки, які не можуть виконувати притаманну початковій сполуці фізіологічну функцію.

ЦПМ містить органічні речовини, що мають багато реакційноздатних груп, які обумовлюють їх високу чутливість до лікарських антисептичних препаратів. Мембраноатакуюча дія антисептиків супроводжується руйнуванням ЦПМ, та проявляється лізисом бактерій. Малі дози антисептиків викликають менш глибокі зміни мембран, але внаслідок цих змін гальмується поділ клітин та збільшення мікробної маси. Порушення метаболізму бактерій антисептичним лікарським засобом декаметоксином відбувається внаслідок дії на мембрани бактерій. Порушення

метаболізму бактерій відбувається внаслідок безпосередньої дії на ферменти бактерій [Палій, 1997].

Отже, дія антисептика декаметоксину спрямована на блокаду функції клітинної стінки й пригнічення життєдіяльності ділянок клітини, відповідальних за синтез білка і клітинний поділ.

Декаметоксин підвищує неспецифічний захист макроорганізму, і негативно впливає на фактори патогенності мікроорганізмів. Під час лікування декаметоксином відзначали підвищення кількості Т-лімфоцитів, зниження показників ЦІК, нормалізацію показників фагоцитозу нейтрофілів. Декаметоксин пригнічує активність ферментів патогенності стафілококу, нейтралізує дифтерійний і стафілококовий екзотоксин, і пригнічує їх продукцію [Афиногенов, 2000].

Таким чином, необхідно відзначити, що декаметоксину властива висока антимікробна активність і тому його використання як ефективного антисептичного лікарського засобу для місцевого лікування інфекційної патології в хірургічній стоматології є досить обґрунтованим.

Важкість перебігу гнійно-запальних процесів залежить від ступеню ендогенної інтоксикації, яка напряму пов'язана із всмоктуванням продуктів розкладу некротичних тканин, токсинів мікроорганізмів та інших біологічно активних сполук. У зв'язку з чим, для лікування запальних захворювань особливе значення приділяється вилученню бактеріальних клітин, продуктів їх розкладу, тканинного детриту, бактеріальних токсинів та продуктів імунних реакцій. Для цього потрібно активне дренирування вогнища запалення. З цієї метою в останні роки для місцевого лікування вогнища запалення застосовуються сорбенти [Тимофеев, 2004].

На увагу заслуговують поєднання гідрофільних та гідрофобних сорбентів, які забезпечують сорбцію з рани максимально широкого спектру патогенних речовин та мікрофлори.

*Мета дослідження* - необхідно відзначити, що декаметоксину властива висока антимікробна активність і тому його використання як ефективного антисептичного лікарського засобу для місцевого лікування інфекційної патології в хірургічній стоматології є досить обґрунтованим.

### Матеріали та методи

Під наглядом знаходилося 120 хворих з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки. Чоловіків було 80, жінок 40. Вік хворих коливався від 18 до 80 років. Всі хворі були госпіталізовані за екстремними показами.

В залежності від застосованої терапії хворі були поділені на дві групи (основну та порівняльну, по 60 пацієнтів в кожній). В першу добу лікування в стаціонарі розтинили та дренирували вогнища гнійного запалення, видалявся "причинний" зуб. В основній групі для місцевого лікування було запропоновано метод, що ґрунтується на застосуванні 0,04% розчину декаметоксину, яким

обробляли гнійну порожнину, а за 15 хвилин порожнину заповнювали сорбуючою композицією.

Рану вище згаданим антисептиком промивали з першої доби після розтину гнійного вогнища та в подальшому щоденно, до зникнення гнійного відокремлюваного. Термін застосування антисептика був індивідуальним у кожного хворого та залежав від терміну очищення рани - пересічно 5 - 7 днів.

Склад сорбуючої композиції змінювався в залежності від стадії ранового процесу: максимальна дренируюча дія в першій фазі ранового процесу за рахунок переваги гідрофільного компонента та мінімальна дренируюча дія у другій фазі ранового процесу за рахунок переваги гідрофобного компоненту. Поліметилсилоксан - від 19,6% до 49,0%. Високодисперсний двоокис кремнію - від 80% до 50%. Поверхнево-активна речовина від - 0,4% до 1,0%

Для уточнення особливостей етіопатогенезу гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, а також для обґрунтування ефективності лікування в динаміці досліджувалися найбільш інформативні показники: видовий та кількісний склад мікрофлори вогнищ запалення, патоморфологічні дослідження та клініка перебігу запального процесу.

З метою дослідження ефективності лікування розчином декаметоксину із сорбуючою композицією та вивчення кількісного та якісного складу мікрофлори ран, бактеріологічне дослідження проводили до початку антибактеріальної терапії, на 3 та 6 добу лікування та в контрольній групі на 9 та 12 добу лікування.

### Результати. Обговорення

Під час застосування розчинів декаметоксину та гідрофільно-гідрофобної сорбуючої композиції у I фазі ранового процесу та гідрофобно-гідрофільної сорбуючої композиції у II фазі ранового процесу нормалізуються окисно-відновні процеси в тканинах, утилізуються всі продукти метаболізму, що поза сумнівом благотивно впливає на загоєння рани, зменшується тривалість фази запалення та сприяє скорішій регенерації.

Бактеріологічними дослідженнями в аеробних та анаеробних умовах до початку антибактеріальної терапії в 100% випадків виявлено патогенний збудник. Рівень бактеріального обсіменіння до початку антибактеріальної терапії перевищував критичний та складав 107 - 108 мікробних тіл в 1 г. тканини.

Початкові показники досліджуваних показників в основній та контрольній групі були рівновеликими.

При мікробіологічному дослідженні в 34 (56,7%) пацієнтів була виявлена тільки аеробна флора та в 10 (16,7%) випадках тільки анаеробна флора, у 16 (26,6%) були виявлені аеробно-анаеробні асоціації. У всіх випадках коли була виділена аеробна флора аеробно-аеробних асоціацій виявлено не було. У всіх випадках коли була виявлена анаеробна флора вона була присутня в анаеробно-анаеробних асоціаціях, від 2 до 4

збудників. Тобто у 26 (43,3%) були виявлені аеробно-анаеробні чи анаеробно-анаеробні асоціації.

Найчастіше з аеробної флори виявлявся стафілокок *Staphylococcus aureus* 30 (50%), та *Staphylococcus epidermidis* - 14 (23,2%), значно рідше виявлявся стрептокок - *Streptococcus pyogenes* - 4 (6,7%), та *Streptococcus phocalis* - 1 (1,7%), *Pseudomonas aeruginosa* зустрілась в 1 (1,7%) випадку. Дослідження флори в анаеробних умовах виявило полімікробний характер анаеробної інфекції при ГЗЗ ШЛД. Найбільш часто зустрічалися: *Peptostreptococcus anaerobius* 13 (21,6%), *Bacteroides ovatus* 11 (18,3%) *Peptococcus niger* 9 (15%), *Fusobacterium nucleatum* 3 (5%), *Veillonella parvula* 4 (6,7%), *Porphyromonas saccharolytica* 2 (3,3%). Інша анаеробна флора зустрічалася в поодиноких випадках.

Рівень бактеріального обсіменіння до початку антибактеріальної терапії був  $10^7$  -  $10^9$  мікробних тіл у 1 г. тканини. Комплекс лікувальних заходів у групі контролю, який складався з розчину гнійного вогнища, антибактеріальної та дезінтоксикаційної терапії дозволив на 9 добу знизити відсоток інфікованості ран до 81,7% та зменшити бактеріальне обсіменіння аеробами до  $10^3$  -  $10^4$  мікробних тіл в 1 г. тканини.

Інший мікробний пейзаж виникав підчас застосування розчину декаметоксину із сорбуючою композицією в комплексі лікувальних заходів при лікуванні ГЗЗ ШЛО. Перед усім це стосувалося зменшення інфікування тканин рани на 6 добу до 83,3%. У випадках, коли збудник висівався його вміст був мінімальним та суттєво меншим за критичний  $10^1$  -  $10^2$ .

Таким чином, застосування розчину декаметоксину із сорбуючою композицією є високоефективним методом боротьби з рановою інфекцією, має виразну антимікробну дію та дозволяє досягти високої якості обробки гнійних ран. Усе вище згадане дозволяє вважати перспективним для оптимізації комплексного та етіопатогенетично обумовленого гнійних ран застосування розчину декаметоксину із сорбуючою композицією.

Цитологічні дослідження гнійних ран хворих під час лікування яких застосовувався декаметоксин та сорбуюча композиція порівняно з контрольною групою показали, що на першу добу після розчину гнійника в мазках-відбитках було виявлено, що основним типом клітин є лейкоцити ( $41,47 \pm 2,17$ ), значна кількість з яких знаходилась в стані деструкції ( $82,33 \pm 1,43$ )% та дистрофічних змін. Більшість лейкоцитів були нейтрофілами ( $90,43 \pm 0,50$ )%. У поодиноких випадках у полі зору виявлялися одиничні незрілі мононуклеарні елементи. Позаклітинне розташування мікрофлори, детрит, нитки фібрину у вигляді великих скупчень виявлялися у всіх полях зору.

У фазі запалення в результаті лікування в обох групах хворих спостерігалася позитивна динаміка в цитологічній картині. Зміни в обох групах досить подібні, але відрізняються за терміном виникнення. Тип цитограми змінювався з некротичного типу на запально-регенеративний тип.

Останній характеризувався стиханням запальної реакції, зменшенням кількості лейкоцитів у полі зору ( $55,83 \pm 1,60$ ), зменшення кількості дегенеративних форм та зруйнованих лейкоцитів ( $52,50 \pm 1,66$ )%.

Структура клітинного складу цитограми також змінювалася: зменшилась кількість нейтрофілів ( $79,80 \pm 0,79$ )%, збільшилась кількість макрофагів ( $3,67 \pm 0,33$ )%, полібластів ( $11,33 \pm 0,68$ )%, лімфоцитів ( $3,27 \pm 0,30$ )%, з'явилися поодинокі фібробласти ( $1,47 \pm 0,18$ )%. Зросла активність фагоцитозу, зменшилась кількість позаклітинне розташованих мікроорганізмів. Відповідні зміни проходили як у дослідній, так і в контрольній групі, але в контрольній групі вони наставали пізніше на 4-5 дб.

Подальше цитологічне дослідження гнійних ран у дослідній групі свідчило про зміну цитограм із запально-регенеративного типу на регенеративний тип до 6-7 доби. Поряд зі зменшенням кількості лейкоцитів та їх дегенеративних та зруйнованих форм, змінилося й співвідношення окремих форм лейкоцитів. Суттєво збільшилась кількість лімфоцитів ( $4,77 \pm 0,51$ )%, моноцитів ( $2,37 \pm 0,19$ )%, полібластів ( $20,70 \pm 1,05$ )%, макрофагів ( $17,53 \pm 1,00$ )%, фібробластів ( $11,07 \pm 0,87$ )%.

Мікроорганізми були практично відсутні, а ті, котрі залишились, знаходилися внутріклітинно. Фагоцитоз був завершений, одночасно проходив процес крайової епітелізації. У препаратах епітелій був представлений у вигляді пластів клітин.

У фазі регенерації при лікуванні гнійних ран м'яких тканин щелепно-лицевої області із застосуванням традиційних схем лікування також відмічалася позитивна динаміка в змінах цитологічної картини, які проявлялися в зміні типу із запально-регенеративного на регенеративний, однак ці зміни проходили на 12-13 добу лікування. Клінічні спостереження доводять, що перебіг захворювання напряму залежить від типу збудника, локалізації процесу та його розповсюдженості, терміну звернення за лікарською допомогою, типом запальної реакції.

У групі хворих середньої тяжкості в 75,8% був нормергічний тип запалення, у 24,2% гіперергічний. У підгрупі хворих із тяжким станом нормергічний тип був у 55,6%, гіперергічний - у 44,4%.

Дослідження безпосереднього впливу розчинів декаметоксину та сорбуючої композиції на перебіг гнійно-запальних захворювань лица та шиї продемонстрував покращення загального стану хворих та більш сприятливий перебіг запального процесу: зниження температури, пульсу, ослаблення чи значне зменшення болювого синдрому, нормалізація сну.

Ознаки місцевого запалення також мали позитивну динаміку. Аналізуючи перебіг місцевих проявів запалення можливо помітити перевагу лікування розчином декаметоксину та сорбуючою композицією порівняно з контрольною групою. Так, зникнення гіперемії шкіри наставало в дослідній групі на  $5,90 \pm 0,27$  добу, набряк та інфільтрація м'яких тканин навколо рани зникали на  $6,97 \pm 0,33$  добу, болючість у рані зникала на  $5,07 \pm 0,23$  добу.

У контрольній групі гіперемія шкіри навкруги рани зникала на  $9,18 \pm 0,34$  добу. Зникнення інфільтрації та набряку м'яких тканин відбувалося на  $10,23 \pm 0,35$  добу. Болючість у рані зникала на  $8,76 \pm 0,34$  добу.

Клініко-лабораторні дослідження показали, що в дослідній групі некролізис тривав у підгрупі хворих із перебігом хвороби середньої тяжкості  $5,45 \pm 0,30$  дб, у тяжких хворих  $6,59 \pm 0,37$ , грануляції з'явилися в підгрупі середньої тяжкості на  $5,00 \pm 0,26$  добу, у тяжких хворих  $6,07 \pm 0,29$ . Початок епітелізації рани у хворих дослідної групи спостерігався в підгрупі з перебігом хвороби середньої тяжкості на  $6,12 \pm 0,32$  добу, у підгрупі тяжких хворих на  $7,19 \pm 0,31$ .

У контрольній групі хворих некролізис наставав у хворих середньої тяжкості на  $8,30 \pm 0,31$  добу, у тяжких хворих на  $9,09 \pm 0,60$  добу. Грануляції з'явилися у хворих середньої тяжкості на  $7,71 \pm 0,26$  добу, у тяжких хворих на  $8,82 \pm 0,55$  добу. Епітелізація починалася у хворих середньої тяжкості на  $8,62 \pm 0,24$  добу, у тяжких хворих на  $10,36 \pm 0,55$  добу.

Дослідження безпосереднього впливу декаметоксину та сорбуючої композиції на перебіг ГЗП лица та шиї переконливо продемонструвало покращення стану хворих. Уже після перших дб застосування в усіх хворих спостерігалось покращення загального стану та більш сприятливий перебіг запального процесу: зниження температури, пульсу, ослаблення та значне зменшення больового синдрому, відновлення психоемоційного стану, нормалізація сну, покращення апетиту, поступове відновлення функцій щелепового апарату.

Аналіз даних, які характеризують динаміку загального стану хворих різних груп виявив, що в обох групах присутні суттєві розбіжності в клінічному перебігу гнійно-запального процесу. В основній групі та групі порівняння під час госпіталізації ці результати не мали суттєвих розбіжностей.

В основній групі хворих з "локальними процесами" (32 хворих) на 4 добу лікування в пацієнтів збереглися лише місцеві ознаки запалення, у той час, як у групі порівняння все ще зберігалися симптоми ендогенної інтоксикації, температура підіймалась вище  $37^\circ\text{C}$ , в усіх пацієнтів спостерігалася слабкість, незначна нервова нестабільність, зберігався больовий синдром, хоча інтенсивність його зменшувалась.

У хворих із гнійно-запальними захворюваннями лица та шиї, які мали тенденцію до розповсюдження процесу (28 хворих) показники під час госпіталізації також не

мали суттєвих розбіжностей. Під час обстеження хворих на 5 добу від початку лікування було виявлено, що при застосуванні розчинів декаметоксину та сорбуючої композиції температура була в межах норми в 16 (57,1%), пульс нормалізувався в 14 (50,0%), та знизився в 2 (7,1%), інтенсивність больового синдрому зменшилась у 21 (75,0%) хворих.

На тлі традиційного лікування (група порівняння, 61 хворий) на 7 добу також було зареєстровано покращення самопочуття хворих, але в менш виразній формі: температура знизилася до норми в 10 (16,4%), пульс нормалізувався в 9 (14,7%), зменшився в 3 (4,9%), больовий синдром зменшився в 20 (32,8%).

На 6 добу в основній групі вже в 22 (78,6%) хворих була зареєстрована нормальна температура, у 24 (85,6%) нормалізувався пульс та в 21 (75,0%) больовий синдром був повністю купований. У порівняльній групі показники були значно гіршими: на 9 добу температура нормалізувалася в 15 (24,5%), пульс прийшов до норми в 12 (19,7%), а больовий синдром різної інтенсивності був присутній в усіх хворих.

Протягом усього терміну лікування декаметоксином та сорбуючою композицією ніяких проявів побічної дії цих медикаментів виявлено не було. Середні терміни лікування були в дослідній групі - 7,98 доби, у контрольній групі - 11,33 доби. Таким чином, дані клінічних, бактеріологічних та цитологічних досліджень свідчать про безсумнівну перевагу запропонованого методу перед традиційними схемами лікування.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Підсумовуючи наведені дані можливо зробити висновки, що застосування декаметоксину та сорбуючої композиції є ефективним методом боротьби з рановою інфекцією, володіє високою антимікробною дією та дозволяє досягнути високої якості обробки гнійних ран.

2. Ця схема лікування слугує необхідним доповненням до хірургічного втручання. Усе вище наведене дозволяє вважати застосування декаметоксину та сорбуючої композиції перспективним для подальшої оптимізації етіопатогенетично обумовленого лікування гнійних ран.

Планується в подальшому продовжити та поглибити вивчення використання композицій з використанням сорбентів та декаметоксину в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів.

## Список літератури

- Афиногенов Г.Е. Принципы антисептики в системе борьбы с раневойинфекцией /Г.Е.Афиногенов //Вісник Вінницького мед. унів-ту. - 2000. - Т.4, №2. - С.267.
- Васильюк В.М. Таблетки етонію /В.М.Васильюк //Пр. научн.- практ. конф. "Новые лекарственные средства, проблемы их производства и реализации, охрана окружающей среды". - Харьков. - 1995. - С.164-165.
- Криворученко Ю.Л. Дозозависимая инактивация внеклеточных вирусос иммунодефицита человека мирамистином / Ю.Л.Криворученко /Вопросы вирусологии. - 1998. - Т.43, №3. - С.122-144.
- Красильников А.П. Справочник по антисептике /Красильников А.П.- Минск, Вышейшая школа. - 1995. - 367с.
- Матмуратова Б.К. Иммунологические и иммуногенетические маркеры при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. Автореф. Дис. ... к-та мед.наук /Б.К.Матмуратова.- Алматы.- 1996. - 27с.
- Палій Г.К. Антисептичні препарати в системі профілактичних і лікувальних заходів //Антисептики у проф-

ілактиці й лікуванні інфекцій /За ред. акад. АН ВШ України проф. Г.К.Палія.- К.: Здоров'я.- 1997.- С.5-14.

Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии /Тимофеев А.А.- Киев, 2004.- 1062с.

Франклин Т. Биохимия антимикробного действия: Пер. с англ. / Т. Франклин, Дж. Сноу.- М.: Мир.- 1984.- 240с.

**Барило А.С., Склярук Н.В., Фурман Р.Л.**

### КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

**Резюме.** В статье приведены результаты лечения 120 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с использованием 0,04% раствора декаметоксина и комбинации сорбентов: гидрофильной -высокодисперсной двуокиси кремния и гидрофобного-полиметилсиллоксан.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные заболевания, антисептики, декаметоксин, сорбенты, полисорб, полиметилсиллоксан.

**Barylo O.S., Skliaruk N.V., Furman R.L.**

### COMPLEX TREATMENT OF THE PURULENT INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL REGION

**Summary.** This paper presents the results of the treatment of 120 patients with purulent inflammatory diseases of maxillofacial region using 0.04% decametoxine solution and combinations of sorbents: hydrophilic - the silicon dioxide and hydrophobic - polymethylsiloxan.

**Key words:** purulent inflammatory diseases, antiseptics, Decametoxine, sorbents, Polysorb, polymethylsiloxan.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Барило Олександр Семенович - д. мед. н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 093 272-02-47; alexandrb381@gmail.com

Склярук Назар Володимирович - лікар-стоматолог стоматологічної клініки ПП "Вінстом" м.Вінниця; +38 067 250-33-22; sklyarvin@mail.ru

Фурман Руслан Леонідович - асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 729-51-50; furmanruslan@mail.ru

© Ізюмець О.І., Лайко Л.І., Шевчук О.В.

УДК: 616.831-053.31

**Ізюмець О.І.<sup>1</sup>, Лайко Л.І.<sup>2</sup>, Шевчук О.В.<sup>2</sup>**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, <sup>1</sup>кафедра дитячих хвороб №2, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими дітьми (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ДІАГНОСТИКА СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ АСПІРАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ЦНС

**Резюме.** Аспіраційний синдром та його наслідки залишаються дуже актуальною темою. За офіційними статистичними даними в структурі головних причин загибелі плоду аспірація навколоплідних вод займає 5 місце поряд з пологовим травматизмом. Тому дуже важливим завданням неонатологів є вдосконалення клінічних і рентгенологічних методів діагностики як аспіраційного синдрому, так і його ступенів важкості у новонароджених в перші години життя.

**Ключові слова:** новонароджені, аспіраційний синдром, рентгенографія органів грудної клітини, перинатальне пошкодження ЦНС.

### Вступ

Аспіраційний синдром - це патологія, яка проявляється респіраторним дистрес-синдромом, який характеризується обструкцією дихальних шляхів внаслідок попадання в трахео-бронхіальне дерево плода навколоплідних вод.

По офіційним статистичним даним в структурі головних причин загибелі плоду аспірація навколоплідних вод займає 5-те місце поряд з пологовим травматизмом [Детская пульмонология, 2005]. В той же час серед причин ранньої неонатальної смертності новонароджених синдром масивної аспірації займає 7 місце (2,5%). Тенденція до зниження відмічається при запровадженні нових моніторних методів контролю стану плоду під час пологів, а також збільшення частоти кесаревого розтину, що виконується по різних показам. Середня частота аспіраційного синдрому, по даним різних авторів, коливається від 2 до 3%, в той час як

пологи з меконіальними навколоплідними водами спостерігаються у 9-15% породіль. Рання діагностика та профілактика аспіраційного синдрому залишаються резервом для зниження показників перинатальної захворюваності та смертності.

Ведучою патогенетичною ланкою розвитку аспіраційного синдрому у новонароджених є гостра чи прогресуюча хронічна гіпоксія плоду [Дементьева и др., 2001]. Здавлення судин пуповини чи навіть короткочасне їх стиснення супроводжується гіпоксичним станом плоду, що викликає спазм мезентеріальних судин, підвищення перистальтики кишківника та відходження меконію. Одночасно гіпоксія плоду виступає дихальним стимулом, що викликає збільшення частоти, амплітуди дихальних рухів та появу патологічних форм дихальних рухів, при яких частинки меконію потрапляють в дихальні шляхи, викликаючи релаксацію гладком'язової структури трахеї

шляхом дії проміжних продуктів обміну циклооксигенази, білків та жирних кислот. Подальша дія частинок меконію викликає хімічні та морфологічні зміни легеневої тканини, обструкцію дихальних шляхів, порушення газообміну і, як наслідок, тяжкі респіраторні розлади, спазм судин та зміни мікроциркуляції в легенях, розвиток легеневої гіпертензії та екстрапульмональних шунтів. За останніми літературними даними, частинки меконію в малих розведеннях не мають токсичного впливу на пневмоцити 2-го порядку, а компоненти меконію такі як протеїни навіть збільшують секрецію сурфактанту, що пояснює часті недіагностовані випадки аспірації меконіальними аспіраційними водами [Михельсон и др., 1998].

Перинатальними факторами ризику для розвитку аспіраційного синдрому у новонароджених є захворювання вагітних (гестози, серцево-судинні та хронічні легеневі захворювання, цукровий діабет, хвороби нирок), резус-конфлікт, а також пізній вік матері, що сприяють розвитку фетоплацентарної недостатності різного ступеня важкості. До інтранатальних факторів ризику аспірації навколоплідними водами належать переносування вагітності більше 40 тижнів, пізні пологи, аномалії пологової діяльності (слабкість або дискордантна), тривалий перебіг пологів у жінок з хронічною гіпоксією плоду, тривале та нераціональне використання утеротонічних засобів у пологах при вже порушеному стані плоду, крупний плід, обвиття пуповини.

Клінічні прояви аспіраційного синдрому в постнатальному періоді. В залежності від кількості аспірованих мас може настати несподівана смерть, колапс або найвища ступінь диспноє (дистрес-синдром). При незначній кількості аспірованої рідини розвиваються клапанні механізми або стани закупорки бронхіального дерева з послідовними мікроателектазами. Якщо способи видалення аспірату ефективні, то дитина деякий час бліда, з помірними порушеннями дихання, в протилежних випадках прослуховується жорстке дихання з крупнопухирцевими хрипами та з місцями послабленого чи відсутнього дихання. Можливий розвиток ускладнень у вигляді дисперсної вогнищевої аспіраційної пневмонії, зливної чи навіть абсцедуючої, іноді з реакцією зі сторони плеври чи з емпіємою, також може відбуватися процес перетравлення легеневої тканини аспірованим шлунковим соком (хімічний пневмоніт).

Враховуючи все вище перераховане, досить високу частоту аспіраційного синдрому та його негативні наслідки на організм новонародженого, метою нашої роботи було вдосконалення діагностики, а саме: рентгенологічна візуалізація для встановлення ступені важкості аспіраційного синдрому у новонароджених з перинатальним пошкодженням центральної нервової системи.

### Матеріали та методи

Відомим способом діагностики аспіраційного синдрому у новонароджених є клініко-рентгенологічні паралелі [Рентгенодіагностика ... , 2006]. Недоліки способу

пов'язані з використанням суб'єктивних ознак, що знижують точність діагностики захворювання та залежать від кваліфікації лікаря (шкала Downes), якості рентгенограм. В нашому дослідженні ми скористалися патентом на корисну модель "Спосіб діагностики ступеня тяжкості аспіраційного синдрому у новонароджених з перинатальним ураженням ЦНС", який здійснюють шляхом проведення рентгенографії органів грудної клітки, визначаючи критерії, що вказані в таблиці 1. Ступені важкості аспіраційного синдрому представлені в таблиці 2.

### Результати. Обговорення

Серед обстежених 30 новонароджених хлопчиків і дівчаток було по 50%. Усі новонароджені були з перинатальним пошкодженням ЦНС.

У залежності від супутньої патології вони були розділені на групи: перша група - 15 новонароджених з діагнозом гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС та аспіраційний синдром (дистрес-синдром важкого ступеня по Downes) який відмічався у 4 дітей (у віці до 3-х діб), у 8 дітей (у віці 4-7 діб) і у 3 дітей більше у віці 8 діб. Серед них 3 новонароджених перенесли хімічний пневмоніт (через 48 год), а у 3-х розвинулася аспіраційна пневмонія (на 3 добу). Друга група - 10 новонароджених з діагнозом гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС без супутньої патології у віці 4-14 діб. Третя група 5 новонароджених з діагнозом гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС з іншою супутньою патологією, а саме: 1 новонароджений у віці 23 доби - краніоспінальна пологова травма, 1 новонароджений у віці 1 доба - внутрішньоутробна пневмонія, 1 новонароджений у віці 6 діб - стигми дизембріогенезу ротової порожнини (розщілина верхньої губи, м'якого та твердого піднебіння, носового ходу зліва), 1 новонароджений у віці 6 діб - неонатальна жовтяниця. Всім новонародженим було проведено рентгенографію органів грудної клітини у віці 1-3 доби - 5 новонародженим; 4-7 діб - 17; а 8-23 доби - 8 новонародженим.

**Таблиця 1.** Рентгенологічні критерії діагностики ступеня тяжкості аспіраційного синдрому у новонароджених з перинатальним ураженням ЦНС.

Ознака	Норма
Стан правого купола діафрагми	На рівні V-VI ребра
Величина кардіо-торакального індексу (КТІ)	49-54%
Вогнищеві та інфільтративні зміни	Відсутні

**Таблиця 2.** Ступені тяжкості аспіраційного синдрому.

Ознака	I ступінь	II ступінь	III ступінь
Стан правого купола діафрагми	6 ребро	7 ребро	8 ребро
КТІ	55-57%	58-60%	Більше 61%
Вогнищеві та інфільтративні зміни	Вогнищеві тіні у верхньо-медіальних відділах	Тіні в медіальних відділах легень	Вогнищеві тіні на всьому протязі легень. Симптом "снігової бурі".

За результатами рентгенографії у новонароджених з першої групи було встановлено: у віці 1-3 доби: 1 ступінь аспіраційного синдрому - 2 дітей, без аспіраційної пневмонії; 2 ступінь аспіраційного синдрому у 2 дітей (1 з та 1 без аспіраційної пневмонії); 3 ступінь аспіраційного синдрому у дітей даної групи виявлено не було. У новонароджених у віці 4-7 дб було діагностовано: 1 ступінь аспіраційного синдрому у 2 дітей (в 1 новонародженого з та 1 без аспіраційної пневмонії), 2 ступінь аспіраційного синдрому у 6 дітей (2 новонароджених з та 4 без аспіраційної пневмонії), 3 ступінь аспіраційного синдрому у новонароджених даної групи не відмічалось.

У новонароджених у віці більше 8 дб 1 ступінь аспіраційного синдрому відмічалась у 2 дітей без аспіраційної пневмонії, 2 ступінь аспіраційного синдрому - у одного новонародженого заспіраційною пневмонією; 3 ступінь аспіраційного синдрому - виявлено не було.

За результатами рентгенографії у новонароджених з гіпоксично-ішемічним пошкодженням ЦНС без супутньої патології (10), які були віднесені до другої групи було встановлено: 1 ступінь аспіраційного синдрому - у 6 дітей, у 2 з них аспіраційна пневмонія; 2 ступінь аспіраційного синдрому у 2 дітей, всі з аспіраційною пневмонією; 3 ступінь аспіраційного синдрому у 2 дітей, всі з аспіраційною пневмонією.

За результатами рентгенографії у новонароджених із 3 групи з гіпоксично-ішемічним пошкодженням ЦНС з іншою супутньою патологією було встановлено: у 4 новонароджених була 1 ступінь аспіраційного синдрому,

а в 1 новонародженого 2 ступінь аспіраційного синдрому.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Для правильної постановки діагнозу та адекватного лікування необхідно використовувати рентгенологічні критерії оцінки ступені важкості аспіраційного синдрому: у новонароджених з перинатальним пошкодженням ЦНС виявлено 1 ступінь аспіраційного синдрому у 16 новонароджених (53,3%), 2 ступінь аспіраційного синдрому у 12 новонароджених (40%), 3 ступінь аспіраційного синдрому у 2 новонароджених (6,7%).

2. При більш ранній рентгенологічній діагностиці (до 3-х дб) виявлявся легкий ступінь аспіраційного синдрому без ускладнень.

3. Визначення рентгенологічних критеріїв ступені важкості аспіраційного синдрому дають можливість більш об'єктивно оцінювати стан новонародженого.

4. Рентгенологічні критерії ступенів важкості аспіраційного синдрому дозволяють не лише поставити правильний діагноз, а також контролювати ефективність своєчасно проведеного лікування та попереджати розвиток ускладнень.

У подальшому необхідно враховувати перинатальні фактори ризику по розвитку аспіраційного синдрому та своєчасно направляти новонароджених на рентгенологічне обстеження для встановлення ступенів важкості аспіраційного синдрому.

### Список літератури

- Дементьева Г.М. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных / Г.М.Дементьева, И.И.Рюмина, М.В.Кушнарева //Росс. вестник перинатол. и педиатрии.- 2001.- №5.- С.14-19.
- Детская пульмонология /под ред. Н.Л.Аряева.- Київ: Здоров'я, 2005.- С.155-159.
- Михельсон В.А. Интенсивная терапия аспирационного синдрома у новорожденных /В.А.Михельсон, В.А.Гребенников, И.С.Замлынская //Педиатрия.- 1998.- №5.- С.70-74.
- Патент на корисну модель: "Спосіб діагностики ступеня тяжкості аспіраційного синдрому у новонароджених з перинатальним ураженням ЦНС" UA 29692, МПК (2006), А 61В6100 Рентгенодіагностика гострих захворювань органів дихання у дітей. Навчальний посібник /за ред. І.О.Крамного.- Харків: "Крокус", 2006.- С.120-122.

*Ізюмець О.І., Лайко Л.І., Шевчук Е.В.*

### ДИАГНОСТИКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АСПИРАЦИОННОГО СИНДРОМА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦНС

**Резюме.** Аспирационный синдром и его последствия остаются очень актуальной темой. По официальным статистическим данным в структуре главных причин гибели плода аспирация околоплодных вод занимает 5-е место рядом с родильным травматизмом. Поэтому очень важной задачей неонатологов является совершенствование и клинических, и рентгенологических методов диагностики как аспирационного синдрома, так и его степени тяжести у новорожденных в первые часы жизни.

**Ключевые слова:** новорожденные, аспирационный синдром, рентгенография органов грудной клетки, перинатальные поражения ЦНС.

*Izumec O.I., Layko L.I., Shevchuk O.B.*

### DIAGNOSIS OF SEVERITY RATE OF ASPIRATION SYNDROME THAT NEWBORNS HAVE WITH PERINATAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE

**Summary.** Aspiration syndrome and its implications are very relevant topic. According to official statistics, the structure of the main causes of fetal death aspiration of amniotic fluid occupies the 5th place among maternity injuries, accounting for 0.6%. Therefore, an important task is to improve the neonatologists and clinical and radiological diagnostic methods like aspiration syndrome and its severity in infants during the first hours of life.

**Key words:** infants, aspiration syndrome diagnosis.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

*Ізюмець Ольга Іванівна* - к. мед. н., доцент кафедри дитячих хвороб №1 ВНМУ імені М.І.Пирогова; +38 067 509-47-14

*Лайко Лілія Іванівна* - к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими ВНМУ імені М.І. Пирогова; +38 067 775-12-82

*Шевчук Олена Василівна* - к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими ВНМУ імені М.І. Пирогова; +38 067 316-48-06



© Голубовський І.А., Дусик А.В., Бурков М.В.

УДК: 611.656:618.12

**Голубовський І.А., Дусик А.В., Бурков М.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ НЕПРОХІДНОСТІ МАТКОВИХ ТРУБ

**Резюме.** В статті проведено аналіз сучасних підходів та напрямків в комплексному лікуванні непрохідності маткових труб. З'ясовано, що за сучасними даними комплекс засобів щодо лікування трубного безпліддя повинен включати наступні етапи: хірургічну корекцію для відновлення прохідності маткових труб; усунення порушень відновлювальних процесів в стінці маткових труб; зниження титру антигенів та інгібування проліферації фібробластів; корекцію гормонального стану та функції яєчників зокрема.

**Ключові слова:** маткові труби, трубна непрохідність, безпліддя трубного походження.

Консервативна терапія трубного безпліддя, незважаючи на досить високий ефект відновлення прохідності труб (до 70%), призводить до настання вагітності тільки в 30-40% випадків [Кулаков, 2006], що змушує застосовувати хірургічні методи лікування. Однак і вони не завжди дають бажаний результат [Іванова, 2010]. Частота наступлення вагітності сягає всього 20-35%, а полівів - 12,5-15,8% [Воробій та ін., 2009; Казначеева, 2009; Памфаміров и др., 2012]. Впровадження мікрохірургічної техніки при операціях на маткових трубах дозволяє підвищити показник наступлення вагітності до 40-60% [Belaisch-Allart, 2007; Sadowski et al., 2008; Moura, Vieira, 2010].

Тому метою нашої роботи став аналіз сучасних тенденцій та узагальнення даних що до хірургічного лікування непрохідності маткових труб.

Відновлювальні операції на маткових трубах вперше виконані більше ніж 100 років тому.

Сальпінгонеостомія, сальпінгопластика - запропонована у 1881 році Martin та Sherede у Германії, Dudley у США. Вона передбачає створення нового отвору в ампулі маткової труби при її зарощенні шляхом розсічення, при цьому слизову оболонку фіксують кетгуттовими швами до серозної оболонки. Імплантація труби в матку запропонована у 1899 році Wathius.

Сальпінголізис - звільнення маткової труби та яєчника від злук. Вперше дане втручання було виконане у 1884 році. Зараз ця операція є найбільш поширеною.

Сальпінгоанастомоз - видалення непрохідної ділянки маткової труби з наступним відновленням її цілісності шляхом накладання анастомозу, який з'єднує дистальні і проксимальні ділянки труби, виконується в багатьох клініках Німеччини, Франції та США на початку ХХ століття.

Ще більш широкого застосування в сучасній клінічній практиці набули мікрохірургічні та лапароскопічні операції на маткових трубах при трубно-перитонеальних формах безпліддя. Проте, на думку деяких авторів, наслідки таких операцій прямо залежать від етіологічних, патогенетичних та ятрогенних факторів [Ahmad et al., 2007; Moura, Vieira, 2010]. Автори вважають, що прогностично сприяючими факторами в хірургічному лікуванні трубного безпліддя є відсутність попередніх операцій на органах черевної порожнини і

малого тазу та гнійно-запальних процесів в анамнезі, збережений двохфазний яєчниковий цикл, одностороння локалізація процесу, ураження ампул маткових труб, а також вік до 30 років і безпліддя до 3-х років. В свою чергу, наявність великих гідросальпінгсів є несприятливим чинником (якщо після їх видалення залишається менше 5 см труби). Також до несприятливих факторів відносять: вік більше 35 років, безпліддя більше 5 років, наявність в анамнезі запалення з частими рецидивами або викликаного специфічними збудниками, наявність вираженого злукового процесу II-IV ступенів в черевній порожнині або малому тазі, недостатність II фази менструального циклу в поєднанні з кістозними змінами в яєчнику, а також спроби екстракорпорального запліднення, проведеного перед хірургічною операцією [Schippert, Garcia-Rocha, 2011].

Морфологічні і гістохімічні зміни в тканинах маткових труб та яєчниках після резекції у жінок з непліддістю запального ґенезу залежать від тривалості захворювання, віку жінки і поширеності запального процесу.

З огляду на вищевказане багато авторів роблять висновок, що переглядати план лікування у бік хірургічного слід не через 10-15 років безуспішного консервативного лікування, а через 2 роки рекомендують використовувати комп'ютерне прогнозування ефективності мікрохірургічного лікування трубно-перитонеальної безплідності. Це дозволить підвищити ефективність хірургічної реабілітації репродуктивної функції жінок [Іванюта, Іванюта, 2005; Belaisch-Allart, 2007].

Запропоновано наступну класифікацію операцій на маткових трубах з метою відновлення їх прохідності:

1. Сальпінго-оваріолізис - звільнення маткових труб та яєчників від злук гострим шляхом (злуки мають бути тільки розсічені, але не видалені): а) при незначних змінах (коли 1 см труби або яєчника залучені в процес); б) при помірних змінах; в) при значних змінах (інкапсулярні зрощення навколо труб і яєчника).

2. Трубно-маткова імплантація: а) імплантація перешийку сегмента труби; б) імплантація ампулярного сегмента труби.

3. Трубний анастомоз (сальпінго-сальпінгоанастомоз): а) інтерстиціально-істмічний; б) інтерстиціально-ампулярний; в) істмо-істмічний; г) істмо-ампулярний; е) ампуло-фімбріальний.

4. Сальпінгостомія (сальпінгонеостомія): а) термінальна; б) ампулярна; в) істмічна.

5. Фімбріопластика.

Таким чином, за даними літератури в хірургічному лікуванні трубного безпліддя можна виділити наступні етапи [Pandian et al., 2008]: 1. Макрохірургічний. 2. Мікрохірургічний. 3. Ендохірургічний.

Макрохірургічна тактика оперативного лікування трубного безпліддя передбачає застосування всіх основних прийомів корекції (сальпінголізис, фімбріопластика, сальпінгостомія, імплантація труби в матку)

В 1959 році вперше використано операційний мікроскоп і мікрохірургічні інструменти та методики, що зробило можливим забезпечити ретельний гемостаз, зберегти очеревинний покрив, меншу травматизацію тканин [Юзько та ін., 2003; Приймак, 2004; Geyter et al., 2007].

На ендохірургічному етапі лікування трубного безпліддя лапароскопія з діагностичної стала оперативною і дозволила застосовувати нові методики при виконанні сальпінгостомії. Так, виділяють наступні її види: в термінальному відділі труби - термінальна; на бічній поверхні стінки труби, ближче до яєчника, - латеральна; на місці ампутації зміненої ділянки маткової труби - трансверзальна сальпінгостомія.

При лапароскопії використовували перфузію маткових труб індигокарміном або метиленовим синім для інтраопераційного визначення місця оклюзії та дослідження стану слизової оболонки труби за допомогою тубоскопії та інтраопераційної гідролапароскопії [Назаренко, 2011; Geyter et al., 2007; Sadowski, et al., 2008]. З метою роз'єднання злук застосовували CO<sub>2</sub>-лазери, ультразвукову різку, потік рідини під високим тиском тощо [Таразов и др., 2009].

Отже, частота настання вагітності при використанні різних методів хірургічного лікування на сьогоднішній час становить [Воробій та ін., 2009]: Макрохірургія - маткова вагітність настає в 10-15%. Мікрохірургія - 25-30%.

Після лапароскопічних реконструктивних пластичних операцій (ЛРПО) частота наступлення вагітності складає 21-28% [Запорожан, 2006]. Але на ефективність ЛРПО впливають функція яєчників та злуковий процес [Маркін, 2010; Шувалов, 2009].

Виділяють такі ступені злукового процесу: I ступінь - наявність тонких безсудинних злук; II ступінь - розповсюджені тонкі невазуляризовані злуки, які охоплюють один або декілька органів черевної порожнини; III ступінь - злуки множинні, частково васкуляризовані, охоплюють один або декілька органів черевної порожнини, які призводять до порушення їх функції; IV ступінь - злуки повністю васкуляризовані, охоплюють серозну оболонку тонкої і товстої кишки та фіксують їх до очеревинного покриву інших органів.

Таким чином, ефективність ЛРПО при різних ступенях злукового процесу становить: I ступінь - 35%;

II ступінь - 25%; III ступінь - 12%; IV ступінь - 6%.

Оцінка оклюзії маткових труб і характеру злукового процесу має діагностичне значення тому, що маткова вагітність практично не настає у хворих з оклюзією маткових труб IV ступеня і при щільних судинних злуках [Квициани, 2009]. Тому ендоскопічну пластику маткових труб не рекомендують хворим із злуковим процесом III-IV ступеню [Герич та ін., 2004; Robinson et al., 2004]. Ефективність ЛРПО при сальпінгостомії, особливо при наявності гідросальпінксу, становить 20-25%.

Огляд літератури показав, що в дослідників є широке поле діяльності для хірургічного вирішення проблеми непрохідності маткових труб, як у вдосконаленні вже існуючих хірургічних методів лікування, так і у розробці нових способів оперативного лікування неплідності трубного походження.

Регенерація стінок маткової труби в післяопераційному періоді

На процеси формування рубця в стінці маткової труби в післяопераційному періоді впливають численні фактори: преморбідний стан жінки, особливо наявність осередків інфекції. Вважається, що рани заживають за єдиними біологічними законами. Після пошкоджуючої фази морфогенез репаративного процесу складається із фаз ексудації, проліферації та диференціювання.

Під час оперативного втручання відбувається пошкодження цілісності всієї стінки маткової труби, його судинного русла, нервових елементів. Так, під час фази проліферації розмножуються молоді недиференційовані клітини, які мають назву стовбурових або клітин-попередників. В фазу диференціювання відбувається структурно-функціональна спеціалізація молодих клітин [Айзикович и др., 2005; Запорожан та ін., 2007; Комушенко и др., 2010].

При повній регенерації або реституції відбувається заміщення дефекту тканиною, яка повністю ідентична зруйнованій. Такі процеси характерні для тканин, в яких переважає клітинна регенерація.

При неповній регенерації або субституції дефект заміщується сполучнотканинним рубцем. Субституція характерна для тканин, в яких переважає внутрішньоклітинна форма регенерації або вона поєднується з клітинною регенерацією [Голубовський та ін., 2011].

При репаративній регенерації відновлення гладких міоцитів в стінці маткової труби відбувається за рахунок їх поділу та диференціювання міофібробластів в міоцити [Казначеева, 2009; Талаш, 2004].

Пошкодження, відновлення та регенерація судин стінки маткової труби після оперативного втручання є важливою складовою всіх фаз ранового процесу. До змін в судинах ГМЦР відносять підвищену проникливість їх стінок, вазоконстрикцію та вазоділятацію. При цьому автори виявляють пошкодження та в подальшому відновлення ендотеліальних клітин судин ГМЦР, зміну проникливості судинної стінки і проліферацію судин та їх зворотній розвиток. До внутрішньосудинних змін

відносять зміну швидкості їх кровотоку та стаз крові, порушення в системі зсідання крові і фібриногенезу, зміну будови та функції елементів крові (розмірів, форми, агрегативних властивостей еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів) [Leonte et al., 2003].

Механічна травма судин, розширення їх просвітів, стаз крові та тромбування призводять до появи позасудинних змін - ексудації плазми, виходу формених елементів крові, дегрануляції тучних клітин тощо (розвиваються набряк та лейкоцитарна інфільтрація тканин). В судинах, розташованих в ділянках, поблизу рани, відмічають уповільнення кровотоку, формування тромбів в дрібних венах та нагубання епітеліоцитів.

Ступінь адекватності перфузії крові в судинах ГМЦР впливає на ступінь зрілості міоцитів. В ділянці тканинної гіпоксії міоцитів значно пригнічені обмінні процеси та порушена їх функціональна активність [Маршарапов и др., 2010].

Головним джерелом для новоутворення судин при репаративній регенерації є капіляри, що збережені. Відновлення судин гемодинамічного русла в ділянках його пошкодження починається з росту капілярів і утворення капілярних сіток, які потім трансформуються в пре- та посткапіляри. Прекапіляри трансформуються в артеріоли, в свою чергу посткапіляри - в венули. За рахунок регенерації ендотеліоцитів в новоутворених судинах формується ендотеліальна вистилка та базальна мембрана. Тобто швидке відновлення кровопостачання є свідченням успішності регенерації стінки маткової труби без відхилення від норми.

Утворення всіх інших структур стінок судин пов'язано з диференціюванням періартеріально розташованих перцитів в фібробласти та лейоміоцити [Кузьменко, 2007].

Заслужують уваги процеси регенерації тканин маткових труб після різних хірургічних втручань. Так, протягом першої доби після операції в рані в зоні розсічення стінки маткової труби спостерігаються переважно мікробіотичні та некротичні явища. При цьому поряд з деструкцією розвиваються явища реактивного запалення [Шафранов и др., 2003; Герич та ін., 2004; Абаев, 2005].

На 3-10 добу в зоні контакту країв рани йде утворення молоді сполучної тканини, яка збагачена на клітинні елементи. В молодих гладком'язових клітинах спостерігаються мітотичні поділи [Дворчин та ін., 2008].

У період з 15 по 30 добу сполучна тканина ущільнюється. Серед її клітин переважають фібробласти, а в ділянці пошкодження виявляється велика кількість кровонесних судин. В цей період м'язовий регенерат має неоднорідну будову - поряд з м'язовими клітинами, які мають поперечний напрямок, виявляються поздовжнь-оспрямовані м'язові волокна [Талаш, 2004].

Окрім того, що гладком'язові клітини мають різну форму диференціювання на місці розрізу, деякі з них схильні до дистрофічних змін. Звертає на себе увагу

той факт, що з вираженістю диференціювання та щільності сполучної тканини зменшується кількість гладких міоцитів [Айламазян, 2008].

Для формування повноцінного рубця необхідна регенерація нервових волокон. Так, на 3-15 добу нервові волокна дистрофічно змінені, а їх відновлення відбувається за 2 місяці. Джерелом їх регенерації є проксимальні ділянки нервових волокон [Дворчин, 2008].

Ряд авторів [Забненкова, 2007; Луцевич и др., 2008] вказують на те, що серед факторів, що впливають на якість репаративних процесів, є характер розрізу маткової труби, тривалість операції, тип шовного матеріалу та спосіб ушивання розрізу. Також відмічається те, що ріст м'язової тканини більше виражений з боку проксимальної ділянки розсіченої маткової труби. Також, негативно на загоєння рани можуть впливати такі захворювання, як цукровий діабет, ожиріння або недостатнє харчування, наявність асциту та злоякісного процесу, попереднє опромінення або хіміотерапія, вік, застосування дренажів, імуносупресія, в тому числі тривала терапія кортикостероїдами [Шевченко, 2010].

Відомо, що рановий процес має 4 стадії: запалення, міграція, проліферація та дозрівання. Ускладнення нормального процесу загоєння рани може трапитися на будь-якому етапі, що залежить від етіопатогенетичних факторів. Важливим є те, що фаза проліферації (фаза фібробластів) триває від 5 до 20 діб, забезпечуючи найбільшу міцність рани. До 21-ої доби більшість ран зберігає лише 30 % початкової міцності на розрив. Також необхідно пам'ятати про ризик ранової інфекції, прямо залежить від забруднення рани [Занько, 2010].

Велике значення відіграє вибір шовного матеріалу, що залежить від типу розтину, міцності ниток та реакції на організм людини. Тому на думку деяких авторів, ідеальний шовний матеріал повинен мати достатню міцність на розрив, бути інертним, гнучким, неалергенним, мати передбачувану швидкість абсорбції та у меншій мірі впливати на процеси регенерації в стінці маткової труби [Запорожан, 2006].

При загоєнні ран найчастіше зустрічаються два типи розладів: уповільнення процесу ранового заживлення та надмірна репарація, яка призводить до утворення гіпертрофічного рубця та келоїда [Шафранов и др., 2003; Талаш, 2004].

Гіпертрофічне рубцювання і келоїдоутворення характеризується вираженою продукцією колагену та порушенням процесів його деградації. Встановлено, що у всіх гіпертрофованих рубцях містяться вогнищеві запалення і васкуляризація. Колаген відкладається в цих вогнищах у вигляді спіралей та вузлів. Ступінь гіпертрофічного рубцювання залежить від тривалості запалення в рані. Більшість з них розсмоктується від 6 місяців до 1,5 року [Абаев, 2005]. При уповільненні процесів загоєння рани розлади відбуваються в фазі запалення, причиною яких можуть бути призначення протизапальних стероїдів, які пригнічують фазу запалення.

лення, що в свою чергу порушує фіброплазію та ангиогенез.

Звертає на себе увагу те, що деякі авторів вважають, що операції по відновленню прохідності маткових труб необхідно здійснювати в фазу проліферації, що прискорює післяопераційне загоєння. Інші автори рекомендують проводити операції на 8-10 день проліферативної фази менструального циклу, що на їх думку впливає на якість реабілітаційної терапії, яка спрямована на попередження утворення злук, та реоклюзії маткових труб у післяопераційному періоді [Кулаков, 2006]. З цієї метою ряд дослідників висувують наступні вимоги до операцій, які впливають на перебіг післяопераційного періоду: зниження травматичності операцій, ретельний гомеостаз, осередкова коагуляція, зволоження серозних покривів маткових труб, запобігання потрапляння іншородних речовин в черевну порожнину, попередження ішемії тканин, промивання черевної порожнини, застосування ареактивних шовних матеріалів.

Дотепер немає спільної думки у хірургів щодо необхідності лапароскопії на 4-5 добу після операції для оцінки прохідності маткових труб за допомогою канюль або дренажних трубок, які залишаються в черевній порожнині [Талаш, 2004; Таразов и др., 2009]. Так, одні автори [Шувалов, 2009] вважають, що це дозволить розсікати свіжі злуки у випадку їх утворення. Інші дослідники вважають, що злуки виникають в більш пізній період, і заперечують ефективність релапароскопії на 4-5 добу та рекомендують її проводити через 8 днів, аргументуючи це тим, що в більш пізні строки злуки стають значно щільніми.

Існує також думка, що антибактеріальну терапію необхідно проводити протягом 3-5 днів після операції. При виражених анатомічних змінах органів малого тазу (злуків процес IV ступеня), значна частина клініцистів проводить інфузійну терапію розчинами колоїдів та кристаліодів.

Ряд авторів для зниження посттравматичної реакції тканин, пов'язаних з хірургічними маніпуляціями, пропонує використовувати десенсибілізуючі засоби, які, на їх думку, блокують утворення простагландинів. Проте значна частина дослідників використання глюкокортикоїдів вважає недоцільним, тому що вони негативно впливають на функцію імунного захисту та на перебіг репаративних процесів. Для розчинення фібрину, який створює умови для утворення злук, дослідники рекомендують використовувати ферментні препарати. Інші дослідники для активації процесів обміну в тканинах та стимуляції імунної системи пропонують біо- та імуностимулятори [Шевченко, 2010]. Фізіотерапевтичне лікування доцільно починати з 5-ї доби тривалістю до першого менструального циклу. Під час лікування та впродовж 1-2 місяців після фізіотерапевтичного лікування, на думку деяких авторів, необхідно застосовувати контрацептивні препарати. Для покращення мікроциркуляції в судинах малого тазу та реологічних властивостей крові

рекомендують застосовувати плазморефрез, ендovasкулярне лазерне опромінення крові (ЕЛОК). Озонотерапія, як правило, використовується у пацієнток з гнійно-запальними захворюваннями при значних анатомічних змінах органів малого тазу та при великих об'ємах хірургічного втручання [Кулаков, 2006].

Контрольну гістеросальпінгографію деякі автори рекомендують виконувати на 16-20 добу після пластичних операцій, що дозволяє, провести оцінку анатомічного стану органів [Perquin et al., 2006; Sadowski et al., 2008; Kitilla, 2010; Emanuel, Explto, 2011]. Крім того, для оцінки ступеня стенозування маткових труб також застосовують хромогідротубацію розчином індигокарміну в 4-х режимах тиску - 80, 120, 140, 180 мм. рт. ст.

Для оцінки стану прохідності маткових труб розроблена наступна класифікація ступеню їх оклюзії:

I ступінь - фімбріальні злуки, які поділяють на 2 групи: 1) справжні злуки (прозорі безсудинні); 2) фімбріальні злуки без змін з боку фімбрій.

II ступінь - повна непрохідність дистального відділу маткових труб без збільшення їх діаметру;

III ступінь - повна оклюзія з розширенням ампули маткової труби до 2,5 см;

IV ступінь - повна оклюзія з розширенням ампули маткової труби більше 2,5 см.

При відсутності ефекту пацієнтам ряд акушерів-гінекологів рекомендують ЕКЗ (екстракорпоральне запліднення), як найефективніший метод в даній ситуації [Краснопольская, 2003; Смольников, 2005; Хорошун, Муратова, 2009].

Частим ускладненням пластичних операцій на маткових трубах є облітерація їх просвіту, тому сама операція розглядається як частина лікування, після якої важлива реабілітація.

Для підтримки прохідності маткових труб після хірургічної корекції використовують різні протезні засоби, "провідники", кільцевий протез при імплантації труби в матку, ковпачки при сальпінгостомії. Крім того, під час операцій деякі клініцисти застосовують поліетиленові протектори d - 2 мм, які в подальшому використовують для введення сумішей ліків [Хорошун, Муратова, 2009].

Вибір оптимальних строків перебування катетера в просвіті маткової труби має велике значення. Так, при ранньому його видаленні може виникнути рубцеве звуження просвіту труби, а при тривалому перебуванні в просвіті маткової труби - атрофічні і дистрофічні зміни в її епітелії [Тапака et al., 2011]. Однак в літературі немає спільної думки щодо терміну перебування катетера в просвіті маткової труби. Так, одні автори стверджують, що катетер повинен знаходитись в просвіті маткової труби 8-10 тижнів. Інші дослідники стверджують, що при імплантації труби в матку достатньо 5 тижнів для перебування катетера в просвіті труби, а при сальпінгостомії - 10-14 днів. Існують дані про використання протекторів з очеревинної гетерогенної тканини, що самостійно розсмоктуються через 1-3 місяці. Деякі ав-

тори пропонують видаляти катетер на 4-5 добу після його введення з подальшою гідротубацією протягом 2 тижнів з інтервалом в 1 день.

Значна частина робіт присвячена післяопераційному моніторингу та лікуванню хворих. Ефективність післяопераційної тактики лікування залежить від антибактеріальної терапії (з урахуванням чутливості до мікрофлори), яку необхідно проводити протягом 10 діб, і гідротубація. До складу рідини, що використовується при гідротубації, входять антибіотики, гормональні та ферментні препарати. Гідротубацію рекомендують проводити на 3, 7, 14 добу післяопераційного періоду. Для зменшення запального процесу при гідротубаціях використовуються також нестероїдні протизапальні препарати [Catenacci, Goldberg, 2011].

### Список літератури

- Абаев Ю.К. расстройство заживления ран и методы их коррекции /Ю.К.Абаев //Вестник хирургии им. И.И.Грекова.- 2005.- Т.164, №1.- С.111-113.
- Айзикович Б.И. Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса (обзор литературы) /Б.И.Айзикович, И.В.Айзикович, Н.А.Хонина //Проблемы репродукции.- 2005.- №6.- С.7-13.
- Айламазян Э.К. Особенности репарации миометрия после операций кесарева сечения /Э.К.Айламазян, Т.У.Кузьминых //Акуш. и гинекол.- 2008.- №1.- С.34-36.
- Возрастные особенности вне- и внутриорганных вен маточных труб /У.М. Маршарапов, Т.В.Сагатов, С.Ж.Хожаназарова [и др.] //Матер. докл. X Конгресса Междун. ассоциации морфологов.- Морфология.- 2010.- Т.137, №4.- С.129.
- Воробий В.Д. Ефективність лікування безпліддя, зумовленого трубно-перитонеальним фактором /В.Д. Воробий, Я.В.Босацький, Т.Б.Сніжко //Здоров'я жінки.- 2009.- №3.- С.205.
- Герич І.Д. Вульнерометрична оцінка швидкості загоєння ран різної локалізації /І.Д.Герич, О.М.Дворчин, Н.О.Дворчин //Клін. хірургія.- 2004.- №11-12.- С.21.
- Дворчин Н.О. Комп'ютерний моніторинг ранового процесу /Н.О.Дворчин, Т.Д.Герич, О.М.Дворчин //Клін. хірургія.- 2008.- №11/12.- С.11-12.
- Експериментальне підтвердження ефективності нового способу відновлення прохідності маткових труб /І.А.Голубовський, Г.Я.Костюк, А.В.Дусик [та ін.] //Вісник морфології.- 2011.- Т.17, №3.- С.653-656.
- Забненкова О. Клинический опыт коррекции гипертрофических, келоидных и атрофических рубцов /О.Забненкова //Врач.- 2007.- №2.- С.32-34.
- Занько С.Н. Гинекология /С.Н.Занько.- Вышэйшая школа, 2010.- 640с.
- Запорожан В.М. Оперативна гінекологія /Запорожан В.М.- Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2006.- 448с.
- Іванова А.Є. Сучасні методи діагностики і лікування, фактори ризику трубно-перитоніального безпліддя /А.Є.Іванова //Матер. наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів: Актуальні питання теоретичної медицини, 21-23 квітня 2010 р., м.Суми, 2010.- С.105.
- Іванюта Л.І. Неплідний шлюб /Л.І.Іванюта, С.О.Іванюта.- К.: ТОВ "Задруга", 2005.- С.9-49.
- Казначеева Т.В. Роль хирургических техник в преодолении женского бесплодия /Т.В.Казначеева //XXXI итоговая конференция молодых ученых МГМСУ. Тр. конф. (16-30 марта 2009 г., г. Москва).- 2009.- С.142-143.
- Келоидные рубцы: этиология, клиническая, морфологическая, физикальная диагностика и лечение СВЧ-криогенным методом: руководство для врачей /В.В.Шафранов, Е.Н.Борхунова, А.В.Таганов [и др.]- М., 2003.- 192 с. - Библиогр.: С. 169-191.
- Комушенко Н.В. Особенности морфологии маточных труб у женщин при трубной беременности /Н.В.Комушенко, В.В.Малиев, О.С.Слепуха //Молодь та медицина майбутнього: матеріали V Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених (2-3 квітня 2008 р., м. Вінниця).- 2010.- С.161.
- Краснопольская К.В. Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 /К.В.Краснопольская.- М., 2003.- 304с.
- Кузьменко А.В. Особенности артериального коллатерального кровообращения таза /А.В.Кузьменко //Клін. анат. та оперативна хірургія.- 2007.- Т.6, №2.- С.10-12.
- Кулаков В.И. Бесплодный брак. Современный подходы к диагностике и лечению /В.И.Кулаков.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 616с.
- Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы /Т.А.Назаренко, Н.Г.Мишиева //Мед. аспекты здоровья женщины.- 2011.- №4(44).- С.58.
- Оперативна лапароскопія та штучне запліднення в лікуванні хворих з неплідністю трубного походження /О.М.Юзько, Т.А.Юзько, С.П.Польова [та ін.] //Педіатрія, акушерство та гинекол.- 2003.- №6.- С.111-115.
- Приймак С.Г. Лікування безплідності трубного походження за допомогою лапароскопії /С.Г.Приймак //Матер. 85-ї підсумкової конф.: Актуальні пит. клін. та експерим. медицини, присв. 60-річчю БДМА.- Чернівці: БДМА, 2004.- С.200-203.
- Селективная сальпингография и чрескатетерная реканализация маточных труб у пациенток с трубным бесплодием /П.Г.Таразов, С.Ю.Румянцева, Д.В.Овчаренко [и др.] //Акуш. и гинекол.- 2009.- №1.- С.41-44.
- Смольников В.Ю. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия /В.Ю.Смольников, Е.Я.Финогенова; под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова.- М: МИА, 2005.- С.91-135.
- Современные аспекты диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки /Ю.К.-Памфамиров, В.А.Заболотнов, О.И.Парменов [и др.] //Медицинские аспекты здоровья женщины.- 2012.- №2(53).- С.45-57.
- Стимуляция репаративных процессов при заживлении ран /О.Э.Луцевич, В.Г.Ширинский, А.Б.Шехтер [и др.] //Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова.- 2008.- №6.- С.6-10.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, ми можемо зробити висновок, що за сучасними даними комплекс засобів щодо лікування трубного безпліддя повинен включати наступні етапи: хірургічну корекцію для відновлення прохідності маткових труб; усунення порушень відновлювальних процесів в стінці маткових труб; зниження титру антитіл та інгібування проліферації фібробластів; корекцію гормонального стану та функції яєчників зокрема.

Проведений аналіз сучасних даних щодо особливостей лікування трубної непрохідності та перебігу ранового процесу в стінці маткових труб, дасть можливість більш раціонально вирішувати питання вибору методу відновлення їх прохідності.

- Сучасні біотехнології у регенеративній медицині: (огляд літератури та власних досліджень) /В.М.Запорожан, О.Л.Холодкова, Д.М.Пихтєєв [та ін.] //Журнал АМН України.- 2007.- Т.13, №1.- С.65-77.
- Талаш В.В. Морфологічні особливості перебігу ранового процесу в оперованих матці та її придатках при застосуванні шовного матеріалу біофілу (анат.-експ. досл.): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01. /В.В.Талаш.- Харківський держ. мед. ун-т.- Харків, 2004.- 19с.
- Хорошун Н.Д. Восстановление проходимости маточных труб в интерстициальных отделах путем трансцервикальной рентенохирургической катеризации /Н.Д.Хорошун, Л.А.Муратова //XXXI итоговая конф. молодых ученых МГМСУ: Тр. конф. (16-30 марта 2009 г., Москва).- 2009.- С.374.
- Шевченко Т.В. Клініко-імунологічне обґрунтування імунотерапії імунофаном при хронічному сальпінгоофориті /Т.В.Шевченко //Матер. наук.- практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів: Актуальні питання теоретичної медицини, 2010 21-23 квітня, м.Суми.- 2010.- С.103.
- Шувалов О.Е. Лапароскопическая сальпинготомия прогрессирующей трубной беременности /О.Е.Шувалов //Матер. 81-й Междунар. научно-практ. конф. студентов и молодых ученых: Теоретические и практические аспекты современной медицины.- Симферополь.- 2009.- С.15.
- Ahmad G. Laparoscopy or laparotomy for distal tubal surgery? A meta-analysis /G.Ahmad, A.J.Watson, M.Metwally //Hum. Fertil.- 2007.- Vol.10, №1.- P.43-47.
- Belaisch-Allart J. French results in Assisted Reproductive Techniques: are we, really, so bad? /J.Belaisch-Allart //Gynecol. Obstet. Fertil.- 2007.- Vol.35, №4.- P.287-289.
- Catenacci M. Transvaginal hydrolaparoscopy /M.Catenacci, J.M.Goldberg //Semin. in Reprod. Med.- 2011.- Vol.29, №2.- P.95-100.
- Emanuel M.H. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): a new technique to visualize tubal patency /M.H.Emanuel, N.Exalto //Ultrasound. in Obstet. and Gynecol.- 2011.- Vol.37, №4.- P.498-499.
- Kitilla T. Hysterosalpingography in the evaluation of infertility: a five years review (FGAE, 2001-5) /T.Kitilla //Ethiop. Med. J.- 2010.- Vol.48, №4.- P.267-275.
- Laparoscopic Pomeroy tubal ligation: a comparison with tubal cauterization in a teaching hospital /D.C.Robinson, S.K.Stewart, R.E.Reitan [et al.] //J. Reprod. Med.- 2004.- Vol.49.- P.717-720.
- Moura E.R. Tubal reconstructive surgery and conditions for implementation of tubal ligation /E.R.Moura, R.P.Vieira //Rev. Gaucha. de Enferm.- 2010.- Vol.31, №3.- P.536-543.
- MR hysterosalpingography with an angiographic time-resolved 3D pulse sequence: assessment of tubal patency /E.A.Sadowski, J.E.Ochsner, J. M. Riherd [et al.] //Am. J. Roentgen.- 2008.- Vol.191, №5.- P.1381-1385.
- Renaissance of surgical recanalization for proximal fallopian tubal occlusion: falloposcopic tuboplasty as a promising therapeutic option in tubal infertility /Y.Tanaka, H.Tajima, S.Sakuraba [et al.] //Minim. Invasive Gynecol.- 2011.- Vol.18, №5.- P.651-659.
- Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial /D.A.M. Perquin, P.J.Dorr, A.J. M. de Craen, F.M.Helmerhorst //Human Reproduction.- 2006.- Vol. 21, №5.- P.1227-1231.
- Schippert C. Is there still a role for reconstructive microsurgery in tubalinfertility? /C.Schippert, G.J. Garcia-Rocha //Curr. Opin. in Obstet. and Gynecol.- 2011.- Vol.23, №3.- P.200-205.
- Selective visualization of the Fallophian tube with magnetic resonance imaging /C. de Geyter, S. Steimann, J.M.Frohlich [et al.] //Reprod. Biomed. Online.- 2007.- Vol.14, №5.- P.593-597.
- Surgery for tubal infertility /Z.Pandian, V.A.Akande, K.Harrild [et al.] //Cochrane Database Syst. Rev.- 2008.- Vol.16, №3.- P.15-64.
- Vascular Factors of age-related female tubal infertility /T.Leonte, D.Ulmeanu, B.Zaharia [et al.] //1st Toint Meeting of EACA and AACA.- 2003.- P.115-116.

**Голубовский И.А., Дусик А.В., Бурков Н.В.**

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕПРОХОДИМОСТИ МАТОЧНЫХ ТРУБ

**Резюме.** В статье проведен анализ современных подходов и направлений в комплексном лечении непроходимости маточных труб. Выяснено, что по современным данным комплекс средств по лечению трубного бесплодия должен включать следующие этапы: хирургическую коррекцию для восстановления проходимости маточных труб; устранения нарушений восстановительных процессов в стенке маточных труб; снижение титра антител и ингибирование пролиферации фибробластов; коррекцию гормонального состояния и функции яичников.

**Ключевые слова:** маточные трубы, трубная непроходимость, бесплодие трубного генеза.

**Golubovskiy I.A., Dusik A.V., Burkov M.V.**

#### MODERN APPROACHES TO TREATMENT TUBAL OCCLUSION

**Summary.** This article analyzes the current approaches and trends in the complex treatment of tubal occlusion. We found that according to modern data set of tools for the treatment of tubal infertility should include the following steps: surgical correction for recovery of the fallopian tube; eliminate violations of regenerative processes in the wall of the fallopian tubes; reduction in antibody titer and inhibition of fibroblast proliferation; correction of hormonal status and function of the ovaries.

**Key words:** uterine tubes, tubular obstruction, tubal infertility.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Голубовський Ігор Анатолійович - к. мед. н., доцент каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-37-18

Дусик Андрій Володимирович - к. мед. н., доцент каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-37-18

Бурков Микола Валентинович - к.м.н., доцент каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-37-18

© Барасий А.А., Шатова О.П.

УДК: 616-006.66

**Барасий А.А., Шатова О.П.**

Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького, кафедрахимики (пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003, Украина)

## РОЛЬ МИКРО-РНК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** Представлены результаты анализа функций микроРНК в норме и при опухолевом росте. Описаны многочисленные факторы, которые влияют на экспрессию микроРНК. Авторы выделяют различные онкотипы рака молочной железы (РМЖ) в зависимости от уровня экспрессии различных микроРНК. Установлено изменения уровней микроРНК при метастазировании и опухолевой прогрессии. Однозначно, изучение данной молекулы - это поиск новых целей для терапии и новые знания в понимании канцерогенеза.

**Ключевые слова:** микроРНК, рак молочной железы, экспрессия эстрогеновых рецепторов.

### Введение

Согласно современным тенденциям медицины, много внимания уделяется генетике и в последнее десятилетие рибонуклеиновой кислоте, которая не кодирует белок - микроРНК. Первые малые РНК были описаны еще в 90-е годы XX столетия - это РНК lin-4 и let-7 (выявлены у *Caenorhabditis elegans*). На данный момент выделяют три большие группы малых РНК: 1. короткие интерферирующие РНК; 2. микроРНК (в свою очередь miR - незрелая микроРНК, а miR - зрелая микроРНК); 3. пиРНК (от Piwi-interaction RNA).

Все они вовлечены в такой феномен, как РНК-интерференция суть, которой заключается в подавлении экспрессии генов на стадии транскрипции или трансляции при активном участии малых молекул РНК [Чехун и др., 2012].

Целью работы был анализ и обобщение новой современной научной информации о функциях микроРНК в норме и при опухолевом росте.

МикроРНК - это класс малых некодирующих РНК (из 19-30 нуклеотидов), которые функционируют на посттранскрипционном уровне как регуляторы экспрессии многих генов. Приблизительно 30% генов регулируются с помощью микроРНК, тогда как гены кодирующие эти регуляторные РНК составляют не больше 1% [Чехун и др., 2012].

### Образование микроРНК

Информация о структуре микроРНК кодируется интронами последовательностями. Путь образования микроРНК начинается с транскрипции обеих цепей геномной ДНК с помощью РНК полимеразы II. После чего образуется промежуточная форма - при-микроРНК, которая под действием РНКазы III (Drosha), совместно с другими факторами превращается в "шпильку" или пре-микроРНК - последовательность длиной в 70 нуклеотидов. Далее незрелая микроРНК (miR) переносится в цитоплазму экспортином-5 и под действием фермента Dicer (РНКаза III) расщепляется на короткие фрагменты, которые трансформируются в зрелые микроРНК (miR). Окончательный результат созревания микроРНК - это формирование РНК-дуплексов. Последние связываются с РНК-индуцирующей подавление комплексом (RISC) и, либо при частичной, либо при полной комплементарности расщепляют и вызывают деградацию РНК, либо

подавляют трансляцию матричной РНК (мРНК).

Функции микроРНК разнообразны и продолжают изучать. К некоторым из них относятся: регуляция экспрессии генов; влияние на апоптоз; ингибирование и стимулирование синтеза белка, в зависимости от условий и состояния клетки; влияние на миграцию и инвазию клеток; регуляция клеточного цикла.

Особенный интерес представляют исследования, посвященные участию микроРНК в канцерогенезе. Так, некоторые микроРНК: 720, 155 [Higgs, 2013], - взаимосвязаны с развитием опухоли и рака молочной железы (РМЖ) в частности. Установлено, что экспрессия микроРНК 720 снижена при метастическом РМЖ, а реэкспрессия этой же miR ингибирует клеточную инвазию и миграцию как *in vitro*, так и *in vivo*. Отмечено, что при реэкспрессии микроРНК 720 увеличиваются эпителиальные маркеры (Е-кадгерин, ?-катенин) и снижаются мезенхимальные маркеры (N-кадгерин, фибронектин, виментин и матричные металлопротеиназы (MMP-2)) в ткани опухоли молочной железы [Li et al., 2013]. Самое выраженное снижение в экспрессии микроРНК отмечается для мир125 b [Feliciano et al., 2013]. При этом установлено, что для данной микроРНК около 65 мишеней, одна из которых - эпидермальный фактор роста - HER-2/neu или CD340, определение которого является обязательным в тактике терапии онкобольных РМЖ [Fassan et al., 2013].

Также имеются данные о других мишенях микроРНК при РМЖ, такие как: ERK5 (Extracellular signal Regulated Kinase) для микроРНК 143, E2F1 (транскрипционный фактор, активатор) для микроРНК-17, CDH1(Е-кадгерин) - miR-9, AIB1 ("amplified in breast 1" или коактиватор-3 ядерных рецепторов) - 17-5p [Чехун и др., 2012].

Было выделено 4 субгруппы онкотипа РМЖ - BRCAХ, которые отличаются специфическими микроРНК: 1. "подобная норме" BRCAХ-А; 2. "пролиферативная" BRCAХ-В; 3. "подобная BRCA1/2" BRCAХ-С; 4. "неопределенная (недифференцированная)" BRCAХ-Д [Rinaldis et al., 2013].

Выявлено, что регулирование (HMGB3 - High-mobility group protein B3) микроРНК 205 снижает деление и метастазирование опухолевых клеток при РМЖ [Tanic et al., 2013; Kane et al., 2014]. Гиперэкспрессия микроРНК

205 (её мишень p73) в p73 предотвращает возникновение резистентности в метастатических клетках, увеличивая апоптоз и снижая опухолевый рост *in vivo* (через Bcl-2 и АТФ-связанные кассетные транспортеры A2 (ABCA2) и A5 (ABCA5)) [Elgamal et al., 2013].

При исследовании доброкачественных (фиброаденома, фиброаденоматоз) опухолей и РМЖ были определены микроРНК, которые влияют на пролиферацию опухолевых клеток: являясь супрессорами опухолевого роста (193b, 193a-3p, 126, 134, 132, 486-5p, 886-3p, 195, 497, 143), а также, онкогенами (21,155, 17, 9, let7) (дерегулирование экспрессии в злокачественных и доброкачественных опухолях) [Чехун и др., 2012].

Интересно, что существуют микроРНК, устойчивые к действию РНКазы А, а также в литературе описаны везикул-ассоциированные микроРНК [Brest et al., 2011].

Гистон-деацетилазные ингибиторы (трихостатин-А и вориностат) индуцируют гиперэкспрессию микроРНК 129-5p, кроме того, данная микроРНК усиливает антипролиферативный эффект химиотерапии (в исследовании использовали этопозид или HAMLET) в первичной культуре раковых клеток [Chen et al., 2014].

Авторами описаны микроРНК, которые могут выступать защитными факторами и снижать риск развития РМЖ. Так, в одном из исследований установлена эндемичная разница показано, что для азиатов это микроРНК 196a-2, 499, 605, а для кавказцев это микроРНК 27a [Huang et al., 2013].

Гомологическая рекомбинация опосредует безошибочную репарацию ДНК после поломок двойной нити. МикроРНК 103/107 вовлечена в процесс восстановления ДНК вместе с RAD51 и BRCA1, контролирует клеточный цикл, а именно переход из фазы G1 в M-фазу (циклин В) [Luo et al., 2013]. Кроме этого, гиперэкспрессия микроРНК-497 ингибирует клеточный рост, является супрессором клеточной миграции и инвазии, а также ингибирует G1- клеточный цикл (циклин E1 - это мишень для микроРНК 497) [Chu et al., 2014].

Известно, что ключевую роль в патогенезе РМЖ играет гиперэстрогения. Авторами установлено, что гиперэкспрессия микроРНК обусловлена регуляторным влиянием эстрогеновых рецепторов (ЭР) альфа, которые в свою очередь взаимосвязаны со специфической протеазой, а данное влияние приводит к снижению метастазирования при РМЖ. Установлено, что 17-бета

эстрадиол связан с экспрессией микроРНК 190a [Rinaldis et al., 2013]. Также установлена роль микроРНК 17-92 и 106b-25 при негативном рецепторном статусе (triple-negative) РМЖ [Wang et al., 2013].

Кроме того, показано, что микроРНК 21 является потенциальной мишенью для иммунотерапии опухолей, так как ингибирование микроРНК 21 приводит к увеличению высвобождения хемоаттрактантов, что в свою очередь увеличивает миграцию лимфоцитов [Brest et al., 2011].

МикроРНК имеют важную роль в развитии резистентности к химиопрепаратам [Brest et al., 2011]. Авторами изучено 183 микроРНК в 2-х клеточных линиях (MCF-7/Адриамицин и MCF-7/Доцетаксель) и показано, что две микроРНК: 222 и 29a, вовлечены в развитие резистентности к противоопухолевым препаратам, что объясняют возможным влиянием на регуляцию экспрессии PTEN (phosphatase and tensin homolog) [Zhao et al., 2013]. Данный фактор (PTEN) выполняет роль опухолевого супрессора и участвует в регуляции клеточного цикла [Zhong et al., 2013].

Описано влияние маммография на экспрессию микроРНК, так микроРНК 34a в MCF-10A (нормальные клетки молочной железы) и MCF-7 (опухолевые клетки молочной железы) клеточных линиях: через 4 часа после облучения (при низкой дозе) увеличивались в обеих клеточных линиях, однако более выражено в неопухолевых клетках, а через 24 часа после облучения уровень микроРНК 34a снижался во всех линиях. Таким образом, был сделан вывод, что экспрессия микроРНК 34a коррелирует с дозой облучения, временем после облучения и типом клеток [Zhao et al., 2013]. МикроРНК 34a ингибирует пролиферацию клеток через мишень LMTK3 (lemur tyrosine kinase 3), и может быть использован, как анти ЭР - альфа препарат в терапии РМЖ [Zhao et al., 2013].

## Выводы и перспективы дальнейших разработок

Таким образом, установлено изменения уровней микроРНК при метастазировании и опухолевой прогрессии.

Изучение в дальнейшем микроРНК - это поиск новых целей для терапии и новые знания в понимании канцерогенеза.

## Список литературы

- Чехун В.Ф. Микро-РНК би опухолевый процесс /В.Ф.Чехун, Н.В.Бородай, О.В.Юрченко //Онкология.- 2012.- Т.15, №2.- С.136-140.
- A novel estrogen receptor-microRNA 190a-PAR-1-pathway regulates breast cancer progression, a finding initially suggested by genome-wide analysis of loci associated with lymph-node metastasis /H.Chu, C.Cheng, W.Chou [et al.] //Hum. Mol. Genet.- 2014.- Vol.23(2).- P.355-367.
- Chen Q. Ethnicity modifies the association between functional microRNA polymorphisms and breast cancer risk: a HuGE meta-analysis /Q.Chen, Q.Wang, B.Zhang //Tumour Biol.- 2014.- Vol.35(1).- P.529-543.
- Concise Review: MicroRNAs as Modulators of Stem Cells and Angiogenesis /N.Kane, A.Thrasher, G.Angelini [et al.] //Stem Cells.- 2014.- Vol.32(5).- P.1059-1066.
- Higgs G. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis /G.Higgs, F.Slack //J. Clin. Bioinforma.- 2013.- Vol.3(1).- P.17.
- Integrated genomic analysis of triple-negative breast cancers reveals novel microRNAs associated with clinical and molecular phenotypes and sheds light on the pathways they control /E. de Rinaldis, P.Gazinska, A.Mera [et al.] //BMC Genomics.- 2013.- Vol.14.- P.643.
- MiRNA-21 inhibition enhances RANTES



- and IP-10 release in MCF-7 via PIAS3 and STAT3 signalling and causes increased lymphocyte migration / Z.Wang, J.Han, Y.Cui [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2013.- Vol.439 (3).- P.384-349.
- MicroRNA-34a Suppresses Cell Proliferation by Targeting LMTK3 in Human Breast Cancer MCF-7 Cell Line /G.Zhao, J.Guo, D.Li //DNA Cell Biol.- 2013.- Vol.32 (12).- P.699-707.
- MiR-125b acts as a tumor suppressor in breast tumorigenesis via its novel direct targets ENPEP, CK2-?, CCNJ, and MEGF9 /A.Feliciano A.J.Castellvi, A.Artero-Castro [et al.] //PLoS One.- 2013.- Vol.8(10).- P.76247.
- MiR-129-5p is required for histone deacetylase inhibitor-induced cell death in thyroid cancer cells /P.Brest, S.Lassalle, V.Hofman [et al.] // Endocrine - Related Cancer.- 2011.- Vol.18(6).- P.711-719.
- MiRNA-497 regulates cell growth and invasion by targeting cyclin E1 in breast cancer /Q.Luo, X.Li, Y.Gao [et al.] // Cancer Cell Int.- 2013.- Vol.13(1).- P.95.
- MiR-720 inhibits tumor invasion and migration in breast cancer by targeting TWIST1 /L.Z.Li, C.Z.Zhang, L.L.Liu [et al.] //Carcinogenesis.- 2013.- Vol.35 (2).- P.469-478.
- Systematic Screen Identifies miRNAs That Target RAD51 and RAD51D to Enhance Chemosensitivity /J.Huang, Y.Wang, K.Dhillon [et al.] //Mol Cancer Res.- 2013.- Vol.11(12).- P.1564-1573.
- The HER2-miR125a5p/miR125b loop in gastric and esophageal carcinogenesis /M.Fassan, M.Pizzi, S.Realdon //Hum Pathol.- 2013.- Vol.44(9).- P.1804-1810.
- Tumor suppressive function of mir-205 in breast cancer is linked to HMGB3 regulation /O.Elgamal, J.Park, Y.Gusev [et al.] //PLoS One.- 2013.- Vol.8(10).- P.76402.
- MiR-222 and miR-29a contribute to the drug-resistance of breast cancer cells / S.Zhong,W.Li, Z.Chen [et al.] //Gene.- 2013.- Vol.531 (1).- P.8-14.
- The microRNA-based molecular classification of non-BRCA1/2 hereditary breast tumours /M.Tanic, E.Andrjys, S.Rodriguez-Pinilla [et al.] //Br. J. Cancer.- 2013.- Vol.109(10).- P.2724-2734.

**Барасій А.А., Шатова О.П.**

#### РОЛЬ МІКРО-РНК ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** Представлені результати аналізу функцій мікроРНК в нормі і при пухлинному рості. Описано численні фактори, які впливають на експресію мікроРНК. Автори виділяють різні онкотипи раку молочної залози (РМЗ) залежно від рівня експресії різних мікроРНК. Встановлено зміни рівнів мікроРНК при метастазуванні та пухлинній прогресії. Безумовно, вивчення даної молекули - це пошук нових цілей для терапії та нові знання в розумінні канцерогенезу.

**Ключові слова:** мікроРНК, рак молочної залози, експресія естрогенових рецепторів.

**Barasii A.A., Shatova O.P.**

#### ROLE OF MICRO-RNA WITH BREAST CANCER

**Summary.** The results of the function analysis of miRNAs in normal and tumor growth are presented. There are numerous factors that affect the expression of micro-RNAs. The authors identify various oncotypes of breast cancer (BC) depending on the level expression different micro-RNAs. They represented the change in the levels of microRNA in tumor progression and metastasis. Definitely, the study of this molecule is a search for new targets for therapy and new knowledge in the understanding of carcinogenesis.

**Key words:** micro-RNA, breast cancer, estrogen receptor expression.

Статья поступила в редакцию 29.04.2014 г.

Барасій Анастасія Андріївна - студентка 6 курсу Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; +38 095 064-04-33; barasii91@mail.ru

Шатова Ольга Петрівна - к. мед. н., доцент кафедр хімії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; shatova.op@gmail.com

© Заїчко Н.В., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатсько О.І.

УДК: 547.436: 616.833

**Заїчко Н.В., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатсько О.І.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

#### БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

**Резюме.** Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) асоціюється з розвитком нейроваскулярних, нейродегенеративних та психічних захворювань. Нейротоксична дія ГГЦ опосередковується через активацію іонотропних та метаболічних глутаматних рецепторів, оксидативний стрес, гіпометилування, модифікацію протеїнів, порушення нейромедіаторного та нуклеотидного обміну, розлади епігенетичної регуляції в тканинах мозку. Нейротоксичний ефект ГГЦ може реалізуватись через порушення обміну гідрогенсульфіду (біологічно-активного метаболіту гомоцистеїну) в тканинах мозку, що є перспективним напрямком подальших досліджень.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, гідрогенсульфід, мозок, нейротоксичність.

Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) розглядають як незалежний фактор ризику нейроваскулярних та нейродегенеративних захворювань - церебральної мікроангіопатії, інсультів, судинної деменції, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, когнітивних розладів, депресії [Пен-тюк та ін., 2003; Herrmann, Obeid, 2011; Petras et al., 2014;

Kwon et al., 2014]. Питання чи є високий рівень гомоцистеїну (ГЦ) патогенетичним чинником, чи лише маркером неврологічної патології і досі залишається дискусійним [Herrmann, Obeid, 2011]. З одного боку, чисельні експериментальні дослідження in vitro та in vivo переконливо свідчать про нейротоксичну дію високих

рівнів ГЦ та нейропротекторний ефект гіпогемістемічних засобів. З іншого боку, корекція ГГЦ не завжди дає очікуваний результат в клінічних умовах.

Метою даної роботи є аналіз та узагальнення сучасної наукової нової інформації про механізми нейротоксичної дії ГГЦ.

В цілісному організмі патогенетична дія ГГЦ реалізується на рівні генному, протеому та метаболому і включає [Пентюк та ін., 2003]: 1) порушення процесів метилування ДНК, протеїнів та інших сполук в результаті накопичення потужного інгібітора метилтрансферази S-аденозилгемістеміну; 2) хімічну модифікацію протеїнів та зміну їх активності внаслідок інкорпорації в них ГЦ чи його тіолактону (S- та N-гемістемінування) чи трансляційного включення S-нітрозогемістеміну в протеїни; 3) індукцію оксидативного стресу в наслідок аутооксидативної дії ГЦ і генерації  $O_2$ , гідроксильного, тільних радикалів, пероксинітриду; 4) порушення продукції біологічно-активних молекул та вазодилататорів (NO, аденозину, ацетилхоліну) та зменшення чутливості клітин-мішеней до них. Практично на всіх цих механізмах ґрунтується нейротоксична дія ГГЦ, але є і специфічні шляхи її реалізації.

**ГЦ та глутаматні рецептори.** ГГЦ-індуковані ураження мозку пов'язують з підвищенням глутаматергічної ексайтотоксичності. ГЦ є ендogenous агоністом глутаматних рецепторів іонотропного та метаботропного типу, що експресуються в нейронах, астроцитах та гліальних клітинах. Крім того, в мозку ГЦ може перетворюватись у більш потужні ексайтотоксичні інтермедіати - гемістемінову кислоту та гемістемінусульфінат [Shi et al., 2003]. Ключовою мішенню для ГЦ та його похідних виступають іонотропні N-метил-D-аспартатні (NMDA) рецептори, які опосередковують процеси пам'яті та навчання. ГЦ як агоніст взаємодіє з глутаматним сайтом NMDA-рецепторів, стимулює інтрацелюлярне надходження кальцію ( $Ca^{2+}$ ), активує кальцій-кальмодулінзалежну кіназу (CaMKII) та інші кінази (p38 MAPK, ERK), що включає механізми нейроапоптозу (ексайтотоксичний ефект) [Lipton et al., 1997; Ziemska et al., 2003; Poddar et al., 2013]. За низьких концентрацій гліцину в тканинах мозку ГЦ може справляти нейропротекторний ефект, оскільки є антагоністом гліцинового сайту NMDA-рецепторів [Lipton et al., 1997]. В культурі нейрональних клітин за фізіологічних концентрацій гліцину (10 мкМ) ГЦ проявляє токсичний ефект лише у надвисоких (мілімолярних) концентраціях. За високих концентрацій гліцину, що буває при травмі мозку, інсульті, ексайтотоксичний ефект ГЦ виникає у фізіологічному діапазоні концентрацій (10-100 мкМ) [Lipton et al., 1997]. ГЦ має слабкі властивості ексайтотоксину порівняно з глутаматом ( $EC_{50}$  17,4 та 0,17 мМ, відповідно), але в присутності гліцину (50 мкМ) нейротоксичність ГЦ посилюється [Ziemska et al., 2003]. ГЦ в концентрації 1000 мкМ знижував активність нейронів гіпокампу та індукував їх апоптоз [Fang et al., 2014].

ГЦ та його інтермедіати також можуть взаємодіяти з

іншими іонотропними (не-NMDA) рецепторами глутамату - AMPA-рецепторами та кайнатними (KARs) рецепторами, які є іонними каналами для  $Na^+$  та  $K^+$ , передають швидкі збуджуючі сигнали у синапсах, опосередковують судомний ефект [Mares et al., 2004]. Ін'єкція ГЦ в гіпокамп щурів викликала зростання концентрації глутамату; підвищення експресії субодиниць NR1/NR2B NMDA-рецепторів та GluR2/3 субодиниці AMPA-рецепторів; збільшення рівня фосфорильованих NMDA-рецепторів та зниження рівня фосфорильованих AMPA-рецепторів, що асоціювалось із депресивними змінами поведінки тварин [Liu et al., 2013]. Нейротоксичність ГЦ реалізується і через активацію метаботропних глутаматних рецепторів I групи (mGluR), з якими пов'язують синаптичну пластичність, координацію рухів та просторове навчання. В присутності антагоністів mGluR (LY367385) зменшуються ГГЦ-індуковані порушення в мозку *in vitro* та *in vivo* [Ziemska et al., 2003; Yeganeh et al., 2013]. Застосування антагоністів mGluR1 (LY367385) та mGluR5 (MPEP) потенціює нейропротекторний ефект антагоністів NMDA-рецепторів, що більш ефективно протидіє нейродегенерації за умов ГГЦ [Yeganeh et al., 2013].

ГЦ пригнічує аптейк глутамату астроцитами та блокує роботу глутаматних транспортерів, посилюючи глутаматергічну стимуляцію. Гостра ГГЦ викликала зниження аптейку глутамату в парієтальній корі головного мозку щурів, а хронічна ГГЦ не лише знижувала аптейк глутамату, а й пригнічувала експресію натрій-залежного глутамат/аспартатного транспортеру (GLT-1) та гліального глутаматного транспортеру (GLAST) [Matte et al., 2010].

ГЦ може змінювати продукцію ендogenous антагоніста іонотропних глутаматних рецепторів - кінуренінової кислоти в мозку. Залежно від концентрації DL-гемістеміну стимулював (0,1-0,5 мМ) або інгібував ( $IC_{50}$ =6,4 мМ) синтез кінуренінової кислоти в мозковій корі у щурів [Luchowska et al., 2005]. ГГЦ спричиняє порушення іонного гомеостазу, вторинного транспорту та аптейку нейротрансмітерів через пригнічення активності мембранної  $Na^+/K^+$ -АТФази та  $Ca^{2+}$ -АТФази [Pavlikova et al., 2011; Scherer et al., 2013].

**ГЦ та оксидативний стрес.** Як прооксидант ГЦ здатний підтримувати у відновленому стані іони перехідних металів - джерела електронів під час утворення активних форм кисню; індукувати окиснення ліпопротеїнів низької щільності; стимулювати експресію прооксидантних ензимів та інгібувати експресію антиоксидантних ензимів; пригнічувати синтез глутатіону; стимулювати утворення пероксинітриду [Пентюк та ін., 2003]. ГГЦ-індукований оксидативний стрес в мозку асоціюється з нейрозапальними та нейродегенеративними процесами, нейроваскулярним ремоделюванням. ГЦ (100 мкМ) викликає активацію NADPH-оксидази та індукував апоптоз в клітинах нейробластоми [Fujiki et al., 2012]. 24-годинна інкубація астроцитів з 100 мкМ ГЦ (на відміну від концентрації 10 мкМ) викликала пошкодження актинового цитоскелету клітин та порушення сітки гліаль-

ного фібрилярного кислого протеїну (GFAP) [Loureiro et al., 2010]. Інтрацеребральне одноразове введення мишам ГЦ (0,5 мкмоль/мкл) індукувало оксидативний стрес та нейрозапальні та нейродегенеративні зміни - підвищення рівня малонового діальдегіду, нітритів, прозапальних цитокінів (ФНП-альфа, інтерлейкіну-1 $\beta$ ), активності ацетилхолінестерази та iNOS, рівня гліального фібрилярного кислого протеїну та зниження рівня відновленого глутатіону; підвищення експресії нейрон-специфічної енолази, протеїну S100B та зниження експресії синаптичних протеїнів; підвищення експресії MMP9, MMP2 та зниження експресії TIMP-1, TIMP-2 [Kamat et al., 2013]. В досліджах на тваринах показано, що навіть помірна ГЦ проявляє нейротоксичний ефект. Тривала ГЦ викликала достовірне зростання прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6), хемокінів (MCP-1), простагландину E2 в гіпокампі та сироватці крові; зростання рівня нітритів в гіпокампі та зниження їх рівня в сироватці крові; підвищення ацетилхолінестеразної активності та вмісту цитозольної та ядерної субодиноць NF- $\kappa$ B/p65 в гіпокампі [da Cunha et al., 2012]; зменшення захоплення глутамату, зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази в корі головного мозку [da Cunha et al., 2012b]. Хронічна ГЦ у щурів-самиць упродовж вагітності спричинила зниження експресії гліального кислого протеїну та зростання активності процесів ліпопероксидації в мозку плодів, з подальшим зниженням здатності до навчання та погіршенням довготривалої просторової пам'яті у щурят [Koz et al., 2012]. Тривала помірна ГЦ викликала втрату просторової пам'яті, зниження кількості холінергічних нейронів в мозку, ураження мікросудин кори головного мозку, порушення гематоенцефалічного бар'єру у щурів [Ehrlich et al., 2012]. Нейротоксичність ГЦ зменшується в присутності антиоксидантів: введення вітаміну С підвищувало аптейк глутамату, активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази, каталази та супероксиддисмутази в гіпокампі щурів з ГЦ [Machado et al., 2011]. При поєднанні ГЦ з гіперхолестеролемією значно зростають оксидативні та прозапальні зміни в корі головного мозку, поглиблюється дисфункція гематоенцефалічного бар'єру, порушуються процеси навчання та пам'яті у тварин [Pirchl et al., 2012; Sharma et al., 2014].

**ГЦ та модифікація протеїнів.** В організмі ГЦ частково перетворюється у тіолактон, який має високу реакційну здатність. ГЦ та його тіолактон хімічно модифікують протеїни шляхом S- та N-гомоцистеїнування, що надає їм автоімунних, протромбогенних та амілоїдогенних властивостей. N-гомоцистеїнування залишків лізину підвищує агрегаційні властивості та нейротоксичність амілоїдного  $\beta$ -пептиду A $\beta$ (1-42) та стабілізує його розчинні олігомерні інтермедіати [Khodadadi et al., 2012]. Нокаут гену параоксонази-1 у мишей підвищує нейротоксичність тіолактону ГЦ та супроводжується порушенням експресії специфічних функціональних протеїнів головного мозку (Nrgn), протеїнів антиоксидантного за-

хисту (Prdx2, DJ-1), енергетичного обміну (Akt1), клітинного циклу (GDI1, Ran) та цитоскелету (Tbcb) [Suszynska-Zajczyk et al., 2014]. ГЦ індукує гіперфосфорилування регуляторних протеїнів мозку - тау-протеїну, Akt, NF- $\kappa$ B/p65, що супроводжується порушенням пам'яті у тварин [da Cunha et al., 2012a].

**ГЦ та гіпометилування.** Гіпометилування вважають важливим механізмом розвитку нейродегенерації, деменції та хвороби Альцгеймера [Herrmann, Obeid, 2011]. При ГЦ в клітинах мозку підвищується вміст S-аденозилгомоцистеїну - інгібітору метилтрансфераз, що асоціюється з гіпометилуванням ДНК, накопиченням  $\beta$ -амілоїду, порушенням продукції оксиду азоту та нейромедіаторів. S-аденозилгомоцистеїн дозозалежно підвищує формування  $\beta$ -амілоїду, збільшує експресію прекурсору  $\beta$ -амілоїдного протеїну та пресеніліну 1 в клітинах мікроглії, що пов'язано з гіпометилуванням промотору генів цих протеїнів [Lin et al., 2009]. При ГЦ в тканинах мозку посилюється генерація асиметричного диметиларгініну (ADMA) - інгібітору ендотеліальної та нейрональної NO-синтази, що супроводжується пошкодженням церебральних артеріол [Rodionov et al., 2010]. Рівень ADMA регулюється диметиларгінін-диметиламіногідролазою (DDAH), експресію якої інгібують високі рівні ГЦ [Liu et al., 2012]. Гіпометилування та оксидативний стрес спричиняють розлади нейромедіаторного обміну за умов ГЦ. У щурів з метоніновою ГЦ знижувався рівень серотоніну та дофаміну в гомогенатах кори головного мозку, зменшувався вміст нейротрофічного фактору мозку (BDNF) в спинномозковій рідині, виникали когнітивні розлади [Gao et al., 2012]. ГЦ потенціювала зниження відношення дигідроксифенілацетат / дофамін, 5-гідроксиіндолацетат / серотонін у мозочку, гіпоталамусі та сенсомоторній корі у щурів з хронічним стресом [Javelot et al., 2014].

**ГЦ та гідрогенсульфід (H<sub>2</sub>S).** H<sub>2</sub>S - біологічно-активний метаболіт ГЦ та цистеїну, який активно синтезується та депонується в тканинах мозку за участі цистатіонін- $\beta$ -синтази, цистеїнамінотрансферази та 3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази [Kimura, 2013]. H<sub>2</sub>S збільшує чутливість NMDA-рецепторів нейронів гіпокампу до глутамату, стимулює надходження Ca<sup>2+</sup> в астроцити, збільшує синаптичну активність [Kimura, 2013]. H<sub>2</sub>S проявляє нейропротекторні властивості і запобігає розвитку глутамат-індукованого оксидативного стресу, активує цистин-глутаматні антипортери, стимулює надходження цистеїну в мітохондрії, підвищує активність  $\gamma$ -глутамілцистеїнсинтетази та синтез глутатіону в нейронах та астроцитах [Kimura, 2013]. H<sub>2</sub>S може безпосередньо взаємодіяти з нейроглобіном - гемпротеїном, який запобігає апоптозу нейронів [Brittain et al., 2008].

Особливості обміну H<sub>2</sub>S в мозку в умовах ГЦ мало вивчені. Показано, що експозиція ендотеліальних клітин мозку мишей (bEnd3) з метіоніном викликала підвищення експресії NADPH-оксидази, зниження експресії тіоредоксину-1 та посилену генерацію активних форм

кисню, а їх передінкубація з донором  $H_2S$  - NaHS зменшувала прояви оксидативного стресу [Tyagi et al., 2009]. У мишей з дефіцитом цистатіонін- $\beta$ -синтази спостерігається значне підвищення проникності церебральних мікросудин, що асоціюється зі збільшенням експресії матриксних металопротеїназ MMP-2, MMP-9 та їх тканинного інгібітору TIMP-3 в мозку, в той час як введення NaHS зменшувало вказані порушення і сприяло нормалізації співвідношення MMP/TIMP в мозку [Tyagi et al., 2010]. Попереднє введення NaHS (30 мкмоль/кг інтраперітонеально) протягом 7 діб достовірно запобігало розвитку нейродегенеративних процесів та невровазкулярної дисфункції у мишей з ГГЦ [Kamat et al., 2013].

### Список літератури

- Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко [та ін.] //Укр. біохім. журнал.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.
- Acute homocysteine administration impairs memory consolidation on inhibitory avoidance task and decreases hippocampal brain-derived neurotrophic factor immunoccontent: prevention by folic acid treatment /C.Matt?, L.O.Pereira, T.M.Dos Santos [et al.] // Neuroscience.- 2009.- Vol.163, №4.- P.1039-1045.
- Behavioral and neurochemical effects of dietary methyl donor deficiency combined with unpredictable chronic mild stress in rats /H.Javelot, M.Messaoudi, C.Jacquelin //Behav Brain Res.- 2014.- Vol.261.- P.8-16.
- Brittain T. The interaction of human neuroglobin with hydrogen sulphide / T.Brittain, Y.Yosaatmadja, K.Henty // IUBMB Life.- 2008.- Vol.60, №2.- P.135-138.
- Chronic hyperhomocysteinemia increases inflammatory markers in hippocampus and serum of rats /A.A.da Cunha, A.G.Ferreira, S.O.Loureiro [et al.] // Neurochem. Res.- 2012.- Vol.37, №8.- P.1660-1669.
- Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat /L.Gao, X.N.Zeng, H.M.Guo [et al.] //Neurol. Sci.- 2012.- Vol.33, №1.- P.39-43.
- Dual effect of DL-homocysteine and S-adenosylhomocysteine on brain synthesis of the glutamate receptor antagonist, kynurenic acid /Luchowska E., Luchowski P., Paczek R. [et al.] //J. Neurosci. Res.- 2005.- Vol.79, №3.- P.375-382.
- Effect of N-homocysteinylolation on physicochemical and cytotoxic properties of amyloid  $\beta$ -peptide /S.Khodadadi, G.H.Riaz, S.Ahmadian [et al.] //FEBS Lett.- 2012.- Vol.586, №2.- P.127-131.
- Ehrlich D. Chronic vascular risk factors (cholesterol, homocysteine, ethanol) impair spatial memory, decline cholinergic neurons and induce blood brain barrier leakage in rats in vivo / D.Ehrlich, C.Humpel //J. Neurol. Sci.- 2012.- Vol.322, №1-2.- P.92-95.
- Evidence that AKT and GSK-3 $\beta$  pathway are involved in acute hyperhomocysteinemia /A.A. da Cunha, A.P.Horn, J.B.Hoppe [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci.- 2012.- Vol.30, №5.- P.369-374. (a)
- Fang M. Camk2b protects neurons from homocysteine-induced apoptosis with the involvement of HIF-1 $\alpha$  signal pathway /M.Fang, C.Feng, Y.X.Zhao [et al.] //Int. J. Clin. Exp. Med.- 2014.- Vol.7, №7.- P.1659-1668.
- Gingko biloba extract inhibits oxidative stress and ameliorates impaired glial fibrillary acidic protein expression, but can not improve spatial learning in offspring from hyperhomocysteinemic rat dams /Koz S.T., Baydas G., Koz S. [et al.] // Phytother. Res.- 2012.- Vol.26, №7.- P.949-955.
- $H_2S$  protects against methionine-induced oxidative stress in brain endothelial cells /N.Tyagi, K.S.Moshal, U.Sen [et al.] //Antioxid. Redox. Signal.- 2009.- Vol.11, №1.- P.25-33.
- Herrmann W. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases /W.Herrmann, R.Obeid //Clin. Chem. Lab. Med.- 2011.- Vol.49, №3.- P.435-441.
- Homocysteine alters glutamate uptake and  $Na^+, K^+$ -ATPase activity and oxidative status in rats hippocampus: protection by vitamin C /F.R.Machado, A.G.Ferreira, A.A. da Cunha [et al.] // Metab. Brain Dis.- 2011.- Vol.26, №1.- P.61-67.
- Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke /H.M.Kwon, Y.S.Lee, H.J.Bae [et al.] //Stroke.- 2014.- Vol.45, №3.- P.871-873.
- Homocysteine has anti-inflammatory properties in a hypercholesterolemic rat model in vivo /M.Pirchl, C.Ullrich, B.Sperner-Unterweger [et al.] //Mol Cell Neurosci.- 2012.- Vol.49, №4.- P.456-463.
- Homocysteine induced SH-SY5Y apoptosis through activation of NADPH oxidase in U251MG cells /Y.Fujiki, Y.Hirashima, S.Seshimo [et al.] //Neurosci Res.- 2012.- Vol.72, №1.- P.9-15.
- Homocysteine induces cytoskeletal remodeling and production of reactive oxygen species in cultured cortical astrocytes /S.O.Loureiro, L.Rom?o, T.Alves [et al.] //Brain Res.- 2010.- Vol.1355.- P.151-164.
- Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice /P.K. Kamat, A.Kalani, S.Givvimani [et al.] //Neuroscience.- 2013.- Vol.252.- P.302-319.
- Hydrogen sulfide mitigates matrix metalloproteinase-9 activity and neurovascular permeability in hyperhomocysteinemic mice /N.Tyagi, S.Givvimani, N.Qipshidze [et al.] // Neurochem. Int.- 2010.- Vol.56, №2.- P.301-307.
- Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders / M.Petras, Z.Tatarkova, M.Kovalska [et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2014.- Vol.65, №1.- P.15-23.
- Inactivation of the paraoxonase 1 gene affects the expression of mouse brain proteins involved in neurodegeneration / J.Suszynska-Zajczyk, M.Luczak, L.Marczak [et al.] //J. Alzheimers. Dis.- 2014.- Vol.42, №1.- P.247-260.
- Kimura H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system //Neurochem Int.- 2013.- Vol.63, №5.- P.492-497.
- Lin H.C. S-Adenosylhomocysteine increases beta-amyloid formation in BV-2 microglial cells by increased expressions of beta-amyloid precursor protein and presenilin 1 and by hypomethylation of these gene promoters /H.C.Lin, H.M. Hsieh, Y.H.Chen [et al.] //Neurotoxicology.- 2009.- Vol.30ю- P.622-627.
- Liu H. Modulation of hippocampal glutamate and NMDA/AMPA receptor by homocysteine in chronic unpredictable mild

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, одним із важливих механізмів реалізації нейротоксичної дії ГГЦ можуть бути порушення метаболізму  $H_2S$  в ЦНС. Водночас залишається багато відкритих питань: чи змінюється ефективність нейропротекторів за умов ГГЦ, чи впливають нейропротектори на обмін  $H_2S$  в ЦНС, чи впливають модулятори обміну  $H_2S$  на ефективність нейропротекторів.

Вивчення патогенетичної ролі ГГЦ з акцентом на обмін  $H_2S$  є перспективним напрямком подальших досліджень і дозволить оптимізувати стратегію корекції патології ЦНС у майбутньому.

- stress-induced rat depression /H.Liu, L.M.Wen, H.Qiao [et al.] //Sheng Li Xue Bao.- 2013.- Vol.65, №1.- P.61-71.
- Mares P. Excitatory aminoacids and epileptic seizures in immature brain /P.Mares, J.Folbergrov, H.Kubov //Physiol Res.- 2004.- Vol.53, Suppl.1.- P.115-124.
- Mild hyperhomocysteinemia reduces the activity and immunocontent, but does not alter the gene expression, of catalytic ? subunits of cerebral Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase / E.B.Scherer, S.O.Loureiro, F.C.Vuaden [et al.] //Mol. Cell. Biochem.- 2013.- Vol.378, №1-2.- P.91-97.
- Neuroprotective effects of NMDA and group I metabotropic glutamate receptor antagonists against neurodegeneration induced by homocysteine in rat hippocampus: in vivo study /F.Yeganeh, F.Nikbakht, S.Bahmanpour [et al.] //J. Mol. Neurosci.- 2013.- Vol.50, №3.- P.551-557.
- Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor /S.A.Lipton, W.K.Kim, Y.B.Choi [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1997.- Vol.94, №11.- P.5923-5928.
- Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase protects against cerebral vascular effects of hyperhomocysteinemia /R.N.Rodionov, H.Dayoub, C.M.Lynch [et al.] //Circ. Res.- 2010.- Vol.106, №3.- P.551-558.
- Physical exercise reverses glutamate uptake and oxidative stress effects of chronic homocysteine administration in the rat / M.J.da Cunha, A.A.da Cunha, A.G.Ferreira [et al.] //Int. J. Dev. Neurosci.- 2012.- Vol.30, №2.- P.69-74. (b)
- Poddar R. Novel crosstalk between ERK MAPK and p38 MAPK leads to homocysteine-NMDA receptor-mediated neuronal cell death /R.Poddar, S.Paul /J. Neurochem.- 2013.- Vol.124, №4.- P.558-570.
- Protection of DDAH2 overexpression against homocysteine-induced impairments of DDAH/ADMA/NOS/NO pathway in endothelial cells /L.H.Liu, Z.Guo, M.Feng [et al.] //Cell. Physiol. Biochem.- 2012.- Vol.30, №6.- P.1413-1422.
- Response of secretory pathways Ca(2+) ATPase gene expression to hyperhomocysteinemia and/or ischemic preconditioning in rat cerebral cortex and hippocampus /M.Pavlikova., M.Kovalska, Z.Tatarkova [et al.] //Gen. Physiol. Biophys.- 2011.- Vol.30, Spec.No.- P.61-69.
- Sharma B. Salutary effect of NF?B inhibitor and folacin in hyperhomocysteinemia-hyperlipidemia induced vascular dementia /B.Sharma, N.Singh //Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.- 2012.- Vol.38, №2.- P.207-215.
- Ziemska E. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons /E.Ziemska, A.Stafiej, J.W.Lazarewicz //Neurochem Int.- 2003.- Vol.43, №4-5.- P.481-492.

**Заичко Н.В., Юрченко П.А., Мельник А.В., Штатко Е.И.**

#### БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

**Резюме.** Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциируется с развитием нейроваскулярных, нейродегенеративных и психических заболеваний. Нейротоксическое действие ГГЦ опосредуется через активацию ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов, оксидативный стресс, гипометилирование, модификацию протеинов, нарушения нейромедиаторного и нуклеотидного обмена, расстройства эпигенетической регуляции в тканях мозга. Нейротоксический эффект ГГЦ может реализоваться через нарушения обмена гидрогенсульфида (биологически активного метаболита гомоцистеина) в тканях мозга, что является перспективным направлением дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, гидроген сульфид, мозг, нейротоксичность.

**Zaichko N.V., Yurchenko P.O., Melnik A.V., Shtatko O.I.**

#### BIOCHEMICAL ASPECTS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA NEUROTOXICITY

**Summary.** Hyperhomocysteinemia (HHC) is associated with the development of neurovascular, neurodegenerative and psychiatric diseases. The neurotoxic effects of HHC is mediated through ionotropic and metabotropic glutamate receptors activation, oxidative stress, hypomethylation, modification of proteins, disorders of neurotransmitter and nucleotide metabolism, epigenetic regulation disorders in the brain. HHC neurotoxicity can be realized through hydrogen sulfide dimetabolism (biologically active metabolite of homocysteine) in the brain that is perspective direction for future research.

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, hydrogen sulfide, brain, neurotoxicity.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Заїчко Наталія Валентинівна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім.М.І.Пирогова; nzaichko@mail.ru

Юрченко Петро Олександрович - асистент кафедри біологічної та загальної хімії; +38 0432 35-53-22

Мельник Андрій Володимирович - к. мед. н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ; +38 0432 57-02-69

Штатко Олена Іванівна - к. мед. н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-02-69

© Ткач А.А.

УДК: 616.33-006. 018. 7

Ткач А.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАЛІАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНЬ З МЕТОЮ ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

**Резюме.** У статті піднято питання вдосконалення роботи існуючих закладів охорони здоров'я з метою можливості надання в них паліативної допомоги, створення в Україні розгалуженої системи хоспісів. Метою дослідження був аналіз літературних даних щодо основних напрямків паліативної допомоги хворим на рак легень з метою покращення якості життя таких пацієнтів.

**Ключові слова:** рак легень, паліативна допомога, система медичної допомоги, хоспіс, радикальне лікування.

## Вступ

В усіх розвинених країнах світу триває стабільне підвищення рівня онкологічної захворюваності. Зареєстровано 850000 осіб з онкологічною патологією. Щорічно реєструється 160000 хворих на рак. Кожного року помирають 100000 онкопацієнтів, з яких тільки 5000 невиліковно хворих людей можуть знайти притулок в лікувальних установах країни [Аксель, Давыдов, 2002]. Адже через недоліки чинного законодавства для українських онкохворих знеболюючі препарати, як правило, недоступні: Україна посідає 92 місце у світі за медичним споживанням наркотичних анальгетиків. Це в країні, де кожен 57 житель має онкологічний недуг, а 31% неоперабельних онкологічних хворих - літні та самотні люди. Відсоток виживання при визначенні діагнозу і лікуванні на першій стадії раку легень становить 92%, на другій - 88%, на третій - 42%, на четвертій - 13%. У зв'язку з пізньою діагностикою цієї недуги приблизно 40% онкохворих вмирають протягом року, а показник 5-річного виживання в середньому не перевищує 41% [Давыдов, Аксель, 2003]. Метою роботи був аналіз літературних даних щодо основних напрямків паліативної допомоги хворим на рак легень з метою покращення якості життя таких пацієнтів. Основні ресурси при лікуванні спрямовують на спеціалізоване онкологічне лікування і одужання хворого. Якщовилікувати цього хворого не вдається, то людина виявляється фактично поза системою надання медичної допомоги [Суховерша та ін., 2007].

Спеціалізовані онкологічні лікувально-профілактичні заклади не можуть узяти на себе турботу про термінальних онкологічних хворих, оскільки, зважаючи на занедбаність пухлинного процесу, вони не підлягають радикальному лікуванню (комбінованому або комплексному). Середня тривалість життя хворих на рак легень коливається від кількох місяців до 1,5-2 років, причому, як зазначалося вище, останні місяці життя термінального онкологічного хворого, як правило, супроводжуються важкими болями, пов'язаними з прогресуванням основного захворювання і наростаючою кахексією [Мерабишвили, 2007]. Слабка матеріально-технічна база онкологічних диспансерів не дозволяє здійснювати належну допомогу важким хворим. Частина хворих на злоякісні пухлини в 4 стадії потребує специфічної паліативної протипухлинної терапії, інша частина хворих при безперспективності протипухлинної терапії не підлягає спеціальному лікуванню. Такі хворі потребують і повинні отримувати виключно симптоматичне лікування [Сузуки, 2004].

В літературі і у побуті нерідко використовується термін "інкурабельний хворий". З деонтологічних міркувань цей термін абсолютно неприйнятний, оскільки він дезорганізує лікаря, орієнтує його на пасивність у проведенні лікувальних заходів, у тому числі й симптоматичних. Дороге медичне обладнання спеціалізованих онкологічних клінік повинно використовуватися максимально для спеціалізованого радикального лікування хворих на злоякісні новоутворення, а кожний терміналь-

ний онкологічний хворий, прийнятий у клініку для симптоматичного лікування, знижує ступінь використовування цього обладнання у хворих на рак легень [Бисенков и др., 2009].

Рак бронха й легень, зазвичай, розглядають разом, поєднуючи їх назвою "бронхопальмональний рак". Розрізняють центральний рак легені, що росте переважно всередину або зовні бронха (80% випадків); периферичний рак; рідко діагностується медіастінальна форма, міліарний карциноз й ін. [Довгалюк, 2008]. За гістологічною структурою рак легені найчастіше буває плоскоклітинним, хоча спостерігаються також залозисті форми (аденокарциноми), різко анаплазовані - дрібноклітинний рак, вівсяноклітинний і деякі інші варіанти.

Розвитку рака легені можуть передувати хронічні запальні процеси: хронічна пневмонія, бронхоектатична хвороба, хронічний бронхіт, рубці в легені після раніше перенесеного туберкульозу і т.п. [Завьялов, 2003]. Чималу роль грає і куріння: при викурюванні 2 і більше пачок сигарет на добу частота рака легень зростає в 15-25 разів. Інші фактори ризику - робота на асбестовому виробництві, опромінення. При раку бронха (центральний рак) захворювання, зазвичай, починається із сухого надсадного кашлю, а потім з'являється харкотиння, нерідко з домішками крові. Характерним для цієї форми є періодичне безпричинне виникнення пневмоніту, що супроводжується посиленням кашлю, високою температурою, загальною слабкістю. Причиною розвитку пневмонітів служить тимчасова закупорка бронха пухлиною внаслідок запалення, що приєднується. При цьому настає ателектаз того чи іншого сегмента або частки легені, що неминуче супроводжується спалахом інфекції в ателектазованій ділянці. При зменшенні запального компонента навколо пухлини або розпаду її просвіт бронха знову частково відновлюється, ателектаз зникає і всі явища тимчасово припиняються для того, щоб спалахнути знову через декілька місяців. Дуже часто ці "хвилі" пневмоніту приймають за грип, загострення бронхіту і проводять медикаментозне лікування, не обстежуючи хворого рентгенологічно [Потанин, Ларюков, 2002]. Надалі перебіг захворювання приймає стійкий характер: стійкий кашель, наростаюча слабкість, підвищення температури й біль в грудній клітині. Порушення дихання можуть бути значними при розвитку гіповентиляції й ателектазу частки або всієї легені.

Для периферичного рака легень, що розвивається в самій легеневій тканині, початок хвороби майже безсимптомний. У цих стадіях пухлину нерідко виявляють випадково при профілактичному рентгенологічному обстеженні хворого. Лише зі збільшенням розмірів, приєднанням запалення або при проростанні пухлиною бронха чи плеври виникає яскрава симптоматика сильних болів, кашлю з підвищенням температури. При термінальній стадії внаслідок поширення пухлини в порожнину плеври розвивається раковий плеврит із

прогресуючим накопиченням кров'янистого випоту [Трахтенберг и др., 2006].

Діагностика. При великому ураженні легеневої тканини чи значній ділянці ателектазу виникає задишка, сірувато-блідий колір обличчя, западіння грудної стінки відповідної ателектазу сторони. При раку легені досить рано спостерігають підвищення ШОЕ, іноді лейкоцитоз і анемію. Основний метод розпізнавання рака легені - рентгенологічне дослідження [Конєко, 2004]. Для центрального рака характерний симптом ателектазу, а при периферичному на знімках видно округлу, із нерівними контурами інтенсивну тінь, від якої нерідко йде "доріжка" до кореня легені, яка виникає внаслідок ракового лімфангіту. При наявності метастазів у лімфатичні вузли кореня легені останні видні на рентгенограмі у вигляді декількох кулястих тіней, що зливаються між собою. При недостатньо ясній рентгенологічній картині застосовують бронхографію [Михина, 2003]. Симптом "кукси", що виявляється при цьому, має вигляд обриву одного з бронхів, підтверджує наявність центрального рака. Другий обов'язковий метод дослідження - бронхоскопія, при якій буває видно виступаючу в просвіт бронха пухлину, інфільтрацію стінки бронха, або його стиснення ззовні. Діагноз, як правило, прагнуть підтвердити морфологічним дослідженням, для чого повторно (до 6-8 разів) досліджують харкотиння на атипіві ракові клітини, беруть мазки з поверхні пухлини при бронхоскопії або змиви із бронха. При підозрі на метастатичне ураження лімфатичних вузлів середостіння застосовують медіастіноскопію.

Госпіталізація в спеціалізований онкологічний стаціонар пацієнтів із занедбаним пухлинним процесом, перебування яких може закінчитися смертю, також негативно впливає на онкологічних хворих з ранніми стадіями злоякісного процесу і часто призводить до відмови цих хворих від спеціального радикального лікування. Таким хворим на злоякісні пухлини у IV стадії онкологічного процесу потрібна паліативна медична допомога.

ВООЗ, формулюючи стратегію боротьби проти раку, серед чотирьох пріоритетних, найважливіших напрямів, разом з первинною профілактикою, раннім виявленням, повноцінним лікуванням назвала полегшення страждань хворих [Горбунова, 2001].

Паліативна допомога - підхід, який дозволяє покращити якість життя пацієнтів та членів їх сімей, що стикнулися з проблемою невиліковного захворювання, шляхом запобігання та полегшення страждань завдяки ранньому виявленню та точній оцінці проблем, що виникають, проведенню адекватних лікувальних втручань (при больовому синдромі та інших розладах життєдіяльності), а також наданню психо-соціальної та моральної підтримки.

Психоемоційні порушення і методи їх корекції. Діагноз раку є для хворого тяжким емоційним випробуванням, тому без перебільшення можна сказати, що корекція психоемоційних порушень є найважливішим

завданням симптоматичної терапії.

Умовно всі психоемоційні порушення поділяють на три групи: 1) психогенні, 2) соматогенні і 3) змішані психогенно-соматогенні. З психогенних порушень доцільно виділити інтоксикаційні психози. В термінальних стадіях сама пухлина та її метастази обумовлюють інтоксикацію продуктами розпаду, що впливає на психіку хворого. Інтоксикаційні психози при дисемінованих формах злоякісних пухлин мають виражене депресивно-іпохондричне забарвлення. Хворі пригнічені, заторможені, характеризуються станом приреченості, апатії.

Лікування психозу полягає у призначенні дезінтоксикаційної терапії, а також седуксена (сібазона) до 30 мг/добу. В якості антидепресанта призначається амітриптілін до 100 мг/добу, або хлорацізин по 0,153 рази в день [Новиков и др., 2005].

У хворих на поширений злоякісний процес найчастіше психогенні реакції проявляються у вигляді тривожно-депресивного синдрому, який характеризується стурбованістю і навіть страхом, відчуттям безнадійності, думками про неминучу смерть, тощо. Виникнення тривожно-депресивної симптоматики вимагає застосування психофармакологічних засобів. При перевазі тривожного компонента показане призначення седуксена (20-30 мг/добу), еленіуму (до 60 мг/добу). У випадках підвищеної тривоги може бути рекомендоване призначення тизерцину (до 50 мг/добу), особливо у тих випадках, коли є розлади сну. Якщо ефект недостатній, або спостерігається психомоторне збудження, показане призначення галоперидолу (до 10 мг/добу) чи аміназину (до 100/150 мг/добу).

При астено-депресивному синдромі спостерігається пригніченість, приреченість, сльозливість, які поєднуються з виснаженням, нездатністю ні до фізичної, ні до психологічної напруги. Хворих турбують постійний головний біль, безсоння, загальна слабкість. В таких випадках показане застосування препаратів антидепресивного ряду, а також стимулюючих препаратів: амітриптіліну (до 150 мг/добу), меліпраміну (до 75 мг/добу), хлорацізину (до 90 мг/добу) [Барчук, 2003].

При проведенні психотерапії слід враховувати особливості стосунків, які встановлюються між хворим та лікарем. Необхідно пам'ятати, що онкологічні хворі на поширені стадії хвороби, відзначаються особливою чутливістю; вони гостро реагують, швидко ображаються. Потрібна постійна увага зі сторони медичного персоналу і оточуючих.

Симптоматична терапія кахексії і інших порушень обміну речовин. Кахексія - прогресуюче виснаження організму, яке супроводжується фізичною слабкістю, втратою апетиту, порушенням білкового і водно-електролітного обміну, відхиленнями в гормональному балансі. Це один з найбільш загальних і характерних наслідків поширеного пухлинного процесу при раку легень. Існує принаймні два пояснення генезу кахексії при злоякісних пухлинах. Одне з них пов'язують з час-

тковим заміщенням або деструкцією "стратегічно" важливого органу, друге пояснення спирається на положення про те, що пухлина продукує білкові речовини (токсини), які фактично призводять до отруєння організму [Михайлович, Фецич, 2000].

Анорексія - одна з важливіших причин кахексії. В основі її лежить хронічна ендогенна інтоксикація, яка пригнічує харчовий центр. Нажаль, арсенал медикаментозних препаратів, що стимулюють апетит, не такий уже й великий. Підвищити апетит можна призначенням речовин, що подразнюють смакові рецептори язика. Сюди належать настій трав полину, тміну, м'яти, кориці, гірчиці, кислі на смак напої (сухе вино, квас, кефір, соки). У випадках кандидомікозного ураження слизової оболонки рота призначають протигрибковий антибіотик ністатин 1000000 ОД на добу і леворин 500000 ОД/добу, полоскання рота риванолом (0,1%), фурациліном (1:5000), відваром ромашки, дубової кори, шалфею [Лактионов и др., 2003]. Велике значення для покращення якості життя хворих на рак легень відіграє онкологічна деонтологія. Деонтологічний підхід в лікуванні, який ґрунтується на знанні особливостей психології хворих при поширеному пухлинному процесі, забезпечує хворому певний психологічний комфорт і є запорукою успішної співпраці хворого з лікарем. Без цього неможливо розраховувати на успіх в лікуванні [Davies, Higginson, 2005].

В проблемі онкологічної деонтології одним з важливих питань є питання інформації хворого про діагноз хвороби та її прогноз. Загально відомо, що діагноз "рак", "злаякісна пухлина" у немедичному і навіть медичному середовищі, не дивлячись на певні здобутки клінічної онкології та інтенсивну протиракову пропаганду, викликають почуття безнадійності, приреченості. Особливо це стосується хворих, яким специфічне протипухлинне лікування не показано. Для таких хворих інформація про наявність злаякісної пухлини поряд з відмовою від радикального лікування дійсно є тяжкою психічною травмою. У випадках, коли передбачається радикальне лікування зі сприятливим прогнозом, інформація про справжній діагноз, як вважають деякі автори [Косе, Суховерша, 2007; Моисеев, Жарков, 2008], не завжди доцільна. Пряма інформація про діагноз раку може викликати, в одних випадках, психологічний шок з розвитком невротичних і психологічних реакцій, а в інших - відмову від лікування. В деяких випадках, лікар вимушений сказати правду про наявність злаякісної пухлини. Це стосується хворих, які категорично відмовляються від лікування, і інформація про істинний діагноз є аргументом переконання хворого в життєвій необхідності лікування. Обов'язковою умовою повідомлення хворому про злаякісну пухлину повинні бути сприятливий прогноз при виконанні лікувальних заходів і тактовність лікаря.

Діаметрально протилежним повинен бути підхід до хворих, які підлягають виключно симптоматичному лікуванню. В таких випадках лікарська інформація про істинний характер хвороби просто недопустима, особливо

коли хворий знає, що протипухлинні лікувальні заходи йому не показані (чи протипоказані). Тут доцільна так звана "єдина деонтологічна легенда" про неспецифічний характер захворювання, важливість медичної допомоги [Подгаевская, 2001]. Паліативна допомога спрямована на послаблення болю та інших тяжких симптомів, стверджує цінність життя, але відноситься до смерті як до природної події, не прагнучи її прискорення чи відстрочення. Паліативна допомога включає психологічну та моральну підтримку, спрямовану на допомогу хворому зберігати в максимально можливій формі активне життя до останнього дня. В деяких випадках виникає необхідність застосування психологічного консультування родичів померлих пацієнтів. Використовуючи комплексний підхід, паліативна допомога чуйно реагує на потреби хворих та їх близьких. Вона сприяє покращенню якості життя та може позитивно вплинути на протікання захворювання. Її застосування можна починати на ранніх стадіях захворювання паралельно з іншими видами лікування, спрямованими на продовження життя (наприклад, хіміотерапією, променевою терапією). Паліативна допомога включає діагностичні заходи, необхідні для максимально точної оцінки характеру клінічних ускладнень, що викликають страждання хворого, та їх адекватного лікування [Шпарик та ін., 2000; Харченко и др., 2001].

Паліативну допомогу слід надавати по мірі виникнення потреб, до того як симптоми стануть неконтрольованими. Вона не повинна бути виключним пріоритетом спеціалізованих бригад та служб паліативної допомоги або хоспісів, які надають її хворому лише після скасування усіх інших видів лікування. Необхідно забезпечити можливість надання паліативної допомоги у будь-яких умовах в якості невід'ємної частини загальної системи надання медичної допомоги. Завдання паліативної допомоги є контроль больового синдрому та інших проявів хвороби, визначення потреб пацієнтів та їх близьких, а також проведення, із дотриманням необхідної гнучкості, адекватних дій, покликаних допомогти людям адаптуватися та справитися із важкою ситуацією [Тюляндін, Полоцкий, 2006].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Програма паліативного лікування включає в себе: допомогу на дому, консультативну службу, денну та стаціонарну допомогу. Основою позалікарняної допомоги є постійний професійний нагляд.

2. Паліативна терапія має на меті покращити якість життя хворого, але її ефективність може бути оцінена лише за "критеріями" досить умовним. Невипадково суб'єктивність більшості оцінок якості життя часто розглядається як фактор, що обмежує їх застосування. Як правило, фізичні симптоми, збереження функцій організму, а також психологічний статус хворого і соціальне благополуччя є складовими оцінки його стану.



3. Паліативна допомога - це лікування, спрямоване, цією недугою. Паліативна допомога необхідна у випадку термінальної стадії захворювання.

### Список літератури

- Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2002 году /Е.М. Аксель, М.И.Давыдов //Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002: сб. /РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. М., 2002.- С.15-20.
- Барчук А.С. Стандарты лечения мелко-клеточного рака легкого /А.С.Барчук //Мат.1 Росс. научн.-практ. конф.: Торакальная онкология.- Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина.- 2003.- №1.- С.15-21.
- Бисенков Л.Н. Рак лёгкого /Л.Н.Бисенков, С.В.Гришаков, С.А.Шалаев //Клинич. Мед. и патофизиология.- 2009.- №3.- С.14-18.
- Горбунова В.А. Химиотерапия рака легкого /В.А.Горбунова //Русск. мед. журнал.- 2001.- Т.9, №5.- С.10.
- Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ /М.И.Давыдов, Е.М.Аксель.- М.: МИА, 2003.- С.296.
- Довгалик А.З. Рак лёгкого /Довгалик А.З.- СПб.: "СпецЛит".- 2008.- С.207.
- Завьялов А.А. Совершенствование комбинированного лечения немелкоклеточного рака лёгкого III стадии /А.А.Завьялов //Автореф. дис. д. м. н.- М., 2003.- С.165-167.
- Конек М.М. Лучевая диагностика раннего рака лёгкого /М.М.Конек //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.- 2004.- №4.- С.61-62.
- Коссе В.А. Індивідуалізація комплексного лікування хворих на недрібноклітинний рак легень IIIA ст. (N2) /В.А.-Коссе, О.А.Суховерша //Львівський мед. часопис.- 2007.- Т.8 (3).- С.20-27.
- Лактионов К.К. Биологические факторы прогноза и их клиническое применение при немелкоклеточном раке легкого /К.К.Лактионов, Б.Е.Полоцкий, Д.И.Юдин //Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина.- 2003.- №1.- С.22-24.
- Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге /В.М.Мерабишвили.- СПб.: ООО "Издательско-полиграфическая компания КОСТА", 2007.- С.424.
- Михайлович Ю.Й. Обґрунтування проведення періопераційної профілактичної антибактеріальної терапії у хворих на рак кардіального відділу шлунка /Ю.Й.Михайлович, Т.Г.Фецич //Онкологія.- 2000.- Т.2, №3.- С.198-200.
- Михина З.П. Лучевая терапия при раке легкого /Михина З.П. //Новое в терапии рака легкого.- Москва, 2003.- МИФИ 2001.- С.123-125.
- Моисеев П.И. Роль хирургии в комбинированном лечении больных мелко-клеточным раком лёгкого: собственный опыт /П.И.Моисеев, В.В.Жарков //Онкологич. журнал.- Минск, 2008.- №1.- С.25-37.
- Оцінка хіміотерапевтичного патоморфозу недрібноклітинного раку легень /О.А.Суховерша, І.В.Біленький, С.М.Чекан [та ін.] //Морфологія.- 2007.- Т.1, №2.- С.82-90.
- Паллиативная помощь. Убедительные факты под ред. Elizabeth Davies и Irene J. Higginson.- ВОЗ, 2005.- С.12-15.
- Подгаевская Т.П. Рак легких в сочетании с туберкулезом /Подгаевская Т.П. //Укр. мед. часопис.- 2001.- №1 (21).- С.96-101.
- Потанин В.П. Анализ отдаленного метастазирования рака легкого /В.П.Потанин, А.В.Ларюков //Росс. онкол. Журнал.- 2002.- №3.- С.35-37.
- Состояние и перспективы развития паллиативной помощи онкологическим больным /Г.В.Новиков, В.И.Чижов, Б.М.Прохоров [и др.] //Паллиативная мед. и реабилитация.- 2005.- №2.- С.6-8.
- Сузуки Т. Программа и перспективы раннего рака лёгкого /Т.Сузуки //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.- 2004.- №4.- С.99-100.
- Трахтенберг А.Х. Крупноклеточный; рак лёгкого /А.Х.Трахтенберг, Г.А.Франк, В.А.Поддубный //Росс. онкол. журн.- 2006.- №1.- С.53-56.
- Тюляндин С.А. Тактика лечения немелкоклеточно раку лёгкого III стадии /С.А.Тюляндин, Б.Е.Полоцкий //Практич. онкология.- 2006.- Т.7, №3.- С.39-44.
- Харченко В.П. Комбинированное лечение рака легкого при метастатическом плеврите /В.П.Харченко, Г.А.Галил-Оглы, Г.А.Паныин //Вопр. онкологии.- 2001.- Т.47, №1.- С.93-95.
- Шпарик Я.В. Довідник онколога /Я.В.Шпарик, І.В.Ковальчук, Б.Т.Білінський.- Львів: "Галицька видавнича спілка".- 2000.- С.71.

**Ткач А.А.**

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАЛЛИАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЛЕГКИХ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

**Резюме.** В статье подняты вопросы усовершенствования работы уже существующих учреждений охраны здоровья с целью возможности оказания в них паллиативной помощи, создания в Украине разветвленной системы хосписов. Целью исследования был анализ литературных данных про основные направления паллиативной помощи больным с раком легких с целью улучшения качества жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** рак легких, паллиативная помощь, система медицинской помощи, хоспис, радикальное лечение.

**Tkach A.A.**

### MODERN APPROACHES TO PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER FOR IMPROVING THE QUALITY OF LIFE

**Summary.** The article raised the questions of improvement of existing health institutions with a view to the possibility of providing them in palliative care, the creation of an extensive system of Ukraine in hospices. Objective: based on literature review the main directions of palliative care for lung cancer in order to improve the quality of life of these patients.

**Key words:** lung cancer, palliative care, a system of care, hospice, radical treatment.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2014 р.

Ткач Андрій Анатолійович - к.мед. наук, доцент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології ВНМУ; +38 067 916-03-67

**Антощук К.Ф., Юкальчук М.І.**

Національний музей-садиба М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 155, м. Вінниця, 21008, Україна)

## ВНЕСОК ПРОФЕСОРА БОЛЯРСЬКОГО М.М. У РОЗВИТОК МЕДИЦИНИ М.ВІННИЦІ І СТВОРЕННЯ ПИРОГОВСЬКОГО МЕМОРІАЛУ



Середдіячів вітчизняної медицини, які зробили великий внесок у розвиток медичної науки, вагоме місце належить Миколі Миколайовичу Болярському.

Народився він 1878 року на хуторі Дернівському Шадринського повіту Пермської губернії у родині сільського вчителя. По закінченні Шадринської гімназії він поступив на медичний факультет Дерптського університету. Щоб

заробити на навчання, незможному студенту довелося давати приватні уроки, а під час канікул підробляти фельдшером у Кушвинській лікарні, де лікувалися робітники, що працювали на золотих копальнях. Умови праці там були важкими, що призводило до величезної кількості травм і хвороб. М.М.Болярський бачив, що у більшості випадків медицина того часу була невзможна надати належну допомогу. Тому в університеті він самовіддано і з особливою наполегливістю вивчає анатомію, фізіологію, хірургію, відвідує клініку, подовгу просиджує біля ліжок хворих, його часто бачать присутнім під час операцій, нічних чергувань. У Дерптському університеті, де свого часу працював М.І.Пирогов, М.М.Болярський знайомиться з його величезною науковою спадщиною. Праці М.І.Пирогова, які з захопленням вивчає М.М.Болярський, зробили великий вплив на молодого хірурга і остаточно переконали у правильності обраної ним професії. Він прагне надавати практичну медичну допомогу. Тому, не завершивши навчання, М.М.Болярський їде у с.Скорodne Курської губернії, де працює земським лікарем. Щоб мати повну університетську освіту, 1906 року він повертається до Дерпта, здає державні іспити, отримує диплом з відзнакою і їде до тієї ж самої земської лікарні. Тут він уже безпосередньо зіткнувся з байдужістю влади до земської медицини, поганою організацією стаціонарної медичної допомоги в селах, переслідуванням передових земських лікарів царськими чиновниками тощо. Все це глибоко хвилювало молодого хірурга, і він розпочинає наполегливу боротьбу за якість стаціонарного лікування сільського населення, збільшення кількості ліжок, надання належної медичної допомоги. Він самовіддано працює і швидко завойовує глибоку повагу і довіру до себе. Цей період життя і практичної діяльності на посаді земського лікаря відіграв значну роль у формуванні М.М.Болярського як лікаря з чіткою громадянською позицією.

Товариші і вчителі М.М.Болярського, високо оцінюючи здібності, прагнення до наукової роботи, працездатність, намагалися переконати його переїхати до Санкт-Петербурга, де було більше можливостей для професійного росту і наукової діяльності. Згодом М.М.Болярський починає працювати у хірургічному відділенні Обухівської лікарні, яка стала прекрасною школою для молодого науковця. Він працює під керівництвом таких видатних хірургів, як Т.Ф.Цейдлер, Л.Г.Стуккей, а згодом І.І.Греков і Б.М.Хольцов. З самого початку своєї лікарської діяльності в Обухівській лікарні М.М.Болярський щодня відвідує анатомічний театр, активно займається науковими дослідженнями, експериментує. З часом, ставши відомим хірургом і професором, він продовжував дослідження трупів, поглиблюючи свої знання з анатомії і удосконалюючи оперативну техніку. В лікарні він намагався частіше чергувати, асистувати і самостійно здійснювати оперативні втручання. Водночас наполегливо і систематично працює над дисертацією, присвятивши її проблемі травматичного пошкодження печінки. Дисертацію М.М.Болярський захистив 1910 року у Санкт-Петербурзькій медико-хірургічній академії.

Сім років наполегливої практичної роботи в лікарні у поєднанні з систематичним вивченням вітчизняної і зарубіжної літератури дали змогу М.М.Болярському стати всебічно освіченим вченим-хірургом, визнаним не лише в Петербурзі, але й далеко за його межами. Однак його вабила практична діяльність на периферії, бажання нести свої знання, вміння і допомогу народу. Тому 1917 року, після демобілізації з армії, доктор медичних наук, активний член Петербурзького Пироговського товариства М.М.Болярський, маючи перспективу повернутися до Петербурга, приймає пропозицію Вінницької земської управи і у травні 1918 року на конкурсній основі обирається головним лікарем Вінницької Пироговської лікарні, яку не встиг відкрити Людвіг Малиновський. Водночас він був також призначений і головним хірургом цієї лікарні, де працював 22 роки, фактично до останніх своїх днів. В минулому земський лікар, дотримуючись принципів земської медицини, він легко засвоїв профілактичний напрямок у системі організації охорони здоров'я і постійно втілював його в життя. Слід наголосити на тому, що саме М.М.Болярський стояв біля витоків створення системи охорони здоров'я на Поділлі. Саме він брав активну участь в організації хірургічної допомоги у Вінницькій області, чимало сил і енергії витратив на розширення мережі лікувальних установ та покращення медичної допомоги сільському населенню Вінниччини [Штеренберг, 1958].

Іноземна військова інтервенція і громадянська війна, що тривали на Поділлі до кінця 1920 року, призвели до

руйнації всього господарства і повної дезорганізації медичних установ, зокрема і Пироговської лікарні. На той час прилікарняна територія була пустирем, приміщення вологі, занедбані, меблі відсутні, бракувало медичних інструментів, працювати доводилося у надзвичайно важких умовах, однак працівники лікарні трудилися наполегливо і з ентузіазмом. Невдовзі всі приміщення були відремонтовані і оснащені. Завдяки високій кваліфікації і авторитету лікаря М.М.Болярського, по допомогу до лікарні почали звертатися все більше і більше хворих. А головний лікар вимагав від колег не обмежуватися вузькими рамками свого профілю, а оволодівати суміжними галузями медицини. М.М.Болярський високо підняв авторитет лікарні. Він був талановитим клініцистом-хірургом, високотехнічно і блискуче виконував різноманітні та складні хірургічні втручання, починаючи з операцій на органах черевної порожнини і закінчуючи операціями на серці і мозку. За час своєї діяльності хірург зробив майже 35 тисяч оперативних втручань. Микола Миколайович вивчав апендицити, перитоніти, урологію, розробляв питання травматології. Всі проблеми, що його цікавили, він досліджував і висвітлював у своїх наукових працях. Будучи молодим хірургом, двічі з гарним результатом виконав кардіографію під час поранення серця, зробив понад 40 операцій на пошкоджених великих судинах, з успіхом застосовувавши судинний шов. Він вважав, що найкращим способом оперування травматичних аневризм є застосування судинного шва, надаючи при цьому перевагу методу Карелля. На той час ці складні операції вимагали високої хірургічної техніки і були великою подією в хірургії.

В хірургічній діяльності М.М.Болярського вражали точність, узгодженість, суворий стиль, акуратність і чіткість виконання. Весь тягар щодо організації Пироговської лікарні професор М.М.Болярський переносив стійко: а це і розширення лікарні, і покращення якості обслуговування хворих, забезпечення їх ліками тощо.

Завдяки високій кваліфікації і авторитету М.М.Болярського, на початку 20-х років ХХ ст. Пироговська лікарня стає зразковим лікувальним закладом в Подільському регіоні. Він розпочав свою діяльність у Пироговській лікарні з 20 ліжок, а сьогодні Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова нараховує їх понад 500.

Ім'я М.М.Болярського також тісно пов'язане з Вінницьким медичним інститутом - він був одним з ініціаторів і організаторів його створення. Чимало М.М.Болярський зробив для оснащення клінік, створення лабораторії, організації наукової роботи, навчання і виховання майбутніх спеціалістів. Багато сил приклав для створення кафедри факультетської хірургії, брав активну участь у спорудженні двох великих корпусів на території Пироговської лікарні для клінік медичного інституту, також першого анатомічного, а згодом великого морфологічного корпусів.

1934 року М.М.Болярському було присвоєно звання

професора. Під його керівництвом було підготовлено декілька дисертаційних робіт, присвячених практичним питанням медицини, і надруковано чимало наукових статей у спеціальних медичних журналах.

Він був чудовим педагогом, постійно намагався передати свої знання учням. Його лекції базувалися на останніх досягненнях медицини, вирізнялись глибоким змістом і водночас надзвичайною ясністю і простотою. Великою увагою серед лікарів і студентів користувались його клінічні обходи та амбулаторні прийоми. Через хірургічне відділення Пироговської лікарні пройшли тисячі студентів не лише Вінницького медичного інституту, але й з інших вузів. Впродовж декількох років М.М.Болярський завідував кафедрою хірургії Київського клінічного інституту удосконалення лікарів [На рубежі сторіччя, 1997].

М.М.Болярський був надзвичайно працездатним. Так як він постійно проживав на території лікарні, то майже не виходив з хірургічного відділення. Як правило, він завжди робив вечірні обходи, його часто викликали на термінові операції. Уважність, доступність, безкорисність, м'якість, гарне ставлення до хворих - це ті риси, які характеризували його як лікаря-гуманіста впродовж всієї лікарської практики.

Загально визнаною заслугою М.М.Болярського є його ініціатива і активна безпосередня участь у проведенні робіт зі збереження тіла М.І.Пирогова. 1926 року на Першому Українському з'їзді хірургів, який проходив в Одесі, з ініціативи М.М.Болярського і його вчителя І.І.Грекова була створена спеціальна комісія у складі професора Н.К.Лисенкова та секретаря оргбюро з'їзду доктора М.Я.-Зільберберга і направлена до Вінниці [Лисенков, 1927]. Члени комісії побачили усипальницю з тілом вченого у незадовільному стані. Н.К.Лисенков писав: "...все справляє враження занедбаності: видно, що давно турботлива рука не торкалася цих стін і того, що вони оточують ... варто сказати, що дорогим останкам незабутнього М.І.Пирогова, завдяки дії часу і повній бездоглядності, загрожує руйнація, якщо несприятливі умови будуть продовжуватися. Честь і слава вельмишановним професору І.І.Грекову і доктору М.М.Болярському, які першими порушили питання щодо необхідності охорони цих дорогих останків" [Лисенков, 1927]. В результаті були проведені ремонтні роботи, однак питання щодо ребалязації тіла М.І.Пирогова залишалось відкритим.

1935 року М.М.Болярський спільно з професором Г.М.Гуревичем знову звертається до Всесоюзного товариства хірургів щодо проведення заходів зі збереження тіла М.І.Пирогова: "25 (13) листопада 1935 р. виповнюється 125 років від дня народження Миколи Івановича Пирогова. Останні 20 років його діяльності проходили у Вінниці. Тут збереглися його будинок і амбулаторія, де він приймав своїх хворих. Зберігся і склеп, де знаходиться його тіло. Пирогов належить не лише тій країні, де він народився. Він належить світовій хірургії, і справа честі хірургів, прямих послідовників Пирогова,

увічнити його пам'ять. Кращим пам'ятником Пирогову стане створення у будинку, де він жив, Музею-заповідника історії хірургії імені Пирогова..." [Труды 1 Всеукраинского съезда хирургов ..., 1927]. Він також просить, щоб Товариство порушило це питання перед відповідними компетентними відомствами.

Неймовірними зусиллями питання вдалося зрушити з місця. Здійснення першої ребалязації тіла М.І.Пирогова та проведення комплексу ремонтних робіт було заплановано на 1939 рік, але перешкодила війна. Це стало можливим лише 1945 року відповідно до Урядового Розпорядження від 27 жовтня 1944 року. Для відвідувачів музей був відкритий 9 вересня 1947 року. При цьому слід віддати належне професору М.М.Болярському, який взяв найактивнішу участь у збереженні меморіального комплексу, організації музею, популяризації життя і наукової спадщини геніального вченого і великого хірурга.

Свою велику практичну, педагогічну і наукову роботу Микола Миколайович активно поєднував з активною громадською діяльністю: 10 років працював головою науково-медичного товариства, входив до складу науково-медичної конференції, очолював Вінницьку

філію Всесоюзного Хірургічного товариства, був членом Вінницької міськради декількох скликань, брав активну участь в організації семінарів та конференцій для лікарів периферії. Він домагається поліпшення якості медичного обслуговування хворих, навчає кадри медичних працівників.

Помер М.М.Болярський 19 жовтня 1939 року на 61 році життя від приступу стенокардії після сильного психічного переживання, пов'язаного з пожежею у морфологічному корпусі інституту [Болярская, 1962]. Поховали його біля хірургічного корпусу, який знаходиться перед входом до Пироговської лікарні. І сьогодні, через сім з половиною десятиліть, пацієнтів далеко відомої за межами області "пироговки" М.М.Болярський немовби зустрічає і проводить до різних відділень лікарні, вселяючи у хворих надію на одужання. Лікар-гуманіст завжди пам'ятав, що коли далекого 1910 року віннічани вперше порушили питання щодо спорудження у місті лікарні ім.М.І.Пирогова, вони керувалися тим, що лікарня, "надаючи допомогу стражденим, завжди нагадуватиме про ті високі ідеали служіння ближньому, які були найдорожчі серцю М.І.Пирогова" [НАНМУП. ОФ.-3165].

### Список літератури

- |  |   |   |
|--|---|---|
| Штеренберг Р.И. Профессор Николай Николаевич Болярский-видный отечественный хирург /Р.И.Штеренберг //Новый хирург. Архив.- К., 1958.- №3.- С.122-123 | М.І.Пирогова.- Вінниця, 1997.- С.4-5.   | р. //Новый хирург. архив.- Днепропетровск, 1927.- С.282-283.  |
| На рубежі сторіччя //Матер. з історії Вінницької обл. клініч. лікарні ім.  | Лисенков Н.К. Новый хирург. архив. / Н.К.Лисенков.- Днепропетровск, 1927.- Т.13.- С.163, 166. | Болярская В.Н. Жизнь и деятельность Николая Николаевича Болярского / /Вестник хирургии.- 1962.- №8.- С.101-105. |
|  | Труды 1-го Всеукраинского съезда хирургов. Одесса, 15/IX - 19/IX 1926                         | НАНМУП. ОФ.-3165  |

*Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.*

*Антощук Клавдія Феліксівна* - завідувачка відділу наукової експозиційної та екскурсійної роботи; +38 0432 43-71-49  
*Юкальчук Марія Іванівна* - заслужений працівник культури України, старший науковий співробітник відділу наукової експозиційної та екскурсійної роботи; +38 0432 43-71-49