

Науковий центр радіаційної  
медицини АМН України  
Луганський державний медичний університет

# ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

*Сá³đí è ê í àóêî âè õ ï ðàöïï*  
Випуск 5 (92)

Київ - Луганськ  
2009

УДК 575.8:573.2:612.112.95

**Головний редактор**

д.мед.н., проф. **І.Р. Бариляк** (Київ)

**Заступники головного редактора:**

д.мед.н., проф. **Г.М. Дранник** (Київ)

д.мед.н., проф. **В.М. Фролов** (Луганськ)

**Збірник рекомендовано до друку Вченими радами Наукового центру радіаційної медицини АМН України (протокол № 4 від 29.04.2009) та Луганського державного медичного університету (протокол № 5 від 7.05.2009).**

Кожна робота, що представлена у збірнику, обов'язково рецензуються незалежними експертами - докторами наук, фахівцями у відповідній галузі медицини (біології, імунології, генетики, екології, біохімії, фармації, імунофармакології та інш.).

Збірник є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт в галузях медичних та біологічних наук (Постанова Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1-05/7 "Про затвердження переліку № 1 наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт"), а також фармацевтичних наук (Постанова Президії ВАК України від 08.06.2005 р. № 2-05/05; від 30.06.2005 р. № 1-05/06 "Про затвердження переліку №16 наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття ступенів доктора і кандидата медичних наук").

Опубліковано в Бюлетені ВАК України № 4 за 1999 р., с. 38 (біологічні науки); с. 54 (медичні науки), Бюлетені ВАК України № 9 за 2005 р., с. 22 (фармацевтичні науки).

Свідоцтво про держреєстрацію KB №10276 від 12.08.2005 р.

ISBN 966-95259-9-6

© Науковий центр радіаційної медицини, 2009

© Луганський державний медичний університет, 2009

## Редакційна колегія

### **з медичних наук:**

д.мед.н., с.н.с. **Г.Р.Акопян** (Львів)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **О.Я. Бабак** (Харків)  
д.мед.н., проф. **Д.А. Базика** (Київ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **В.Г. Бебешко** (Київ)  
академік АМН України, д.мед.н.,  
проф. **Ж.І. Возіанова** (Київ)  
д.мед.н., проф. **Ю.Л. Волянський** (Харків)  
д.мед.н., проф. **Ю.М. Вовк** (Луганськ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **Н.Г. Горovenko** (Київ)  
д.мед.н., проф. **Ю.А. Гриневич** (Київ)  
академік НАН України, д.мед.н.,  
проф. **В.І. Грищенко** (Харків)  
д.мед.н., проф. **В.Є. Дріянська** (Київ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **Г.Д. Жабоедов** (Київ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **Г.А. Ігнатенко** (Донецьк)  
д.мед.н., **А.І. Курченко** (Київ)  
д.мед.н., проф. **І.В. Лоскутова** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **В.О. Малижєв** (Київ)  
д.мед.н., проф. **А.М. Петруня** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **М.А. Пілінська** (Київ)  
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовий** (Луганськ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **М.М. Сергієнко** (Київ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **О.В. Синяченко** (Донецьк)  
чл.-кор. НАН і АМН України, РАМН,  
д.мед.н., проф. **А.Ф. Фролов** (Київ)  
чл.-кор. АМН України, д.мед.н.,  
проф. **К.Ф. Чернушенко** (Київ),  
д.мед.н., проф. **А.А. Чумак** (Київ)

**з біологічних наук:**

- д.біол.н., проф. **С.В. Демідов** (Київ)  
д.біол.н., проф. **О.М. Дуган** (Київ)  
д.біол.н., с.н.с. **Е.А. Дьоміна** (Київ)  
д.біол.н., проф. **М.І. Конопля** (Луганськ)  
д.біол.н., с.н.с. **Ж.М. Мінченко** (Київ)  
д.біол.н., проф. **О.Ф. Протас** (Київ)  
д.біол.н., проф. **В.К. Рибальченко** (Київ)  
д.біол.н., проф. **Б.П. Романюк** (Луганськ)  
д.біол.н., проф. **С.М. Смірнов** (Луганськ)  
д.біол.н., с.н.с. **М.Я. Співак** (Київ)  
д.біол.н., проф. **М.Ф. Стародуб** (Київ)  
д.біол.н., проф. **С.М. Федченко** (Луганськ)

**з фармацевтичних наук:**

- д.хім.н., проф. **Г.С. Григор'єва** (Київ)  
д.фарм.н., проф. **О.П. Гудзенко** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **В.Д. Лук'янчук** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **М.А. Мохорт** (Київ)  
д.мед.н., проф. **Л.В. Савченкова** (Луганськ)  
д.мед.н., проф. **А.І. Соловійов** (Київ)  
д.фарм.н., проф. **В.Й. Трескач** (Луганськ)

**Scientific Center of Radiation Medicine  
AMS of Ukraine  
Lugansk State Medical University**

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL  
AND MEDICAL GENETICS  
AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

**Volume 92, № 5**

**Kiev-Lugansk  
2009**

UDC 575.8:573.2:612.112.95

**Editor in Chief**

prof. **I.R.Barilyak**, M.D., Sci. D. (Kiev)

**Vice-Editors**

prof. **G.N.Drannik**, M.D., Sci.D. (Kiev)

prof. **V.M.Frolov**, M.D., Sci.D. (Lugansk)

**The collection of scientific articles was recommended for print by Scientific Center of Radiation Medicine AMS of Ukraine (record № 4 from 29.04.2009), Lugansk State Medical University (record № 5 from 7.05.2009).**

**Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).**

ISBN 966-95259-9-6

© Radiation Medicine Scientific Center, 2009

© Lugansk State Medical University, 2009

## Editorial Board

### *from medical science:*

- H.R. Akopiyan**, M.D., Sci.D. (Lviv)  
prof. **O.Ya. Babak**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **D.A. Bazyka**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **V.G.Bebeshko**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **G.I. Vozianova**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **Yu.L.Volyanskiy**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)  
prof. **Yu.N.Vovk**, M.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **N.H.Horovenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **Yu.A.Grinevich**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **V.I. Grischenko**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)  
prof. **V.E.Driyanskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **G.D. Zhaboedov**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)  
**A.I. Kurchenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **I.V. Loskutova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **V.O. Malyzhev**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **A.M. Petrunya**, M.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **M.A.Pilinskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **M.M. Sergienko**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **O.V. Sinyachenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)  
prof. **A.F. Frolov**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **E.F.Chernushenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **A.A.Chumak**, M.D., Sci.D. (Kiev)

### *from biological science:*

- prof. **S.V. Demidov**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **O.M. Dugan**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
**E.A. Dyomina**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **N.I. Konoplya**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)  
**J.N. Minchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **O.F. Protas**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **V.K. Rybalchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **B.P. Romanjuk**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **S.N.Smirnov**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

- prof. **M.Ja. Spivak**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **M.F. Starodub**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)  
**from pharmacy science:**  
prof. **G.S. Grigoryeva**, Chem. D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **A.P. Gudzenko**, Pharm.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **V.D. Lukyanchuk**, M.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **M.A. Mohort**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **L.V. Savchenkova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)  
prof. **A.I. Solovyov**, M.D., Sci.D. (Kiev)  
prof. **V.Y. Treskach**, Pharm. D., Sci.D. (Lugansk)



**ЗМІСТ**

**Вступ**..... 15

**ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ БІОЛОГІЇ  
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ**

**Агафонова О.О.** Вплив алкоголю в антенатальному періоді на генетичні показники та розумову діяльність дітей шкільного віку..... 17

**Барияк І.Р., Шапошнікова В.М., Неумержицька Л.В., Шкарупа В.М.** Екологічні аспекти міжрегіональних відмінностей частоти вроджених вад розвитку в Черкаській області..... 22

**Бичкова Г.М., Валова Л.М., Скибан Г.В., Барияк І.Р.** Психологічні проблеми медико-генетичного консультування..... 28

**Геник-Березовська С.О.** Динамічне спостереження за соціально вагомими природженими вадами розвитку у Львівській області..... 33

**Демченко О.М., Дьоміна Е.А., Савкіна М.Ю.** База цитогенетичних даних для побудови калібрувальних кривих "малі дози-ефект"..... 44

**Діденко Н.В., Черненко О.Г.** Гормональна регуляція репродуктивної функції самиць щурів за умов фракціонованого гамма-опромінення головного мозку..... 56

**Неумержицька Л.В., Барияк І.Р., Шкарупа В.М.** Дослідження антимутагенних і радіопротекторних властивостей речовин природного походження..... 64

**Романюк Б.П., Коваленко В.В.** Некоторые данные микроморфогистохимического исследования *toxocara mystas*..... 76

**Терпиляк О.І., Лозинська М.Р., Лозинський Ю.С., Яремцьо О.Р.** Розподіл та частота алелей гена *DQA1* у хворих на запальні захворювання товстої кишки..... 86

<b>Шеметун О.В.</b> Цитогенетичний ефект в клітинах-свідках при культивуванні з лімфоцитами периферичної крові осіб, які зазнали опромінення <i>in vivo</i> .....	95
---	----

## ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ

<b>Галкін О.Ю., Ніколаєнко І.В., Дуган О.М.</b> Одержання та вивчення властивостей нових моноклональних антитіл до IgM людини.....	105
--	-----

<b>Львова Л.В.</b> Динаміка показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів в періоді медичної реабілітації з включенням цинаріксу.....	119
---	-----

<b>Лоскутов А.Л.</b> Стан системи інтерферогенезу у хворих на хронічний необструктивний бронхіт у сполученні з цукровим діабетом II-го типу.....	129
--	-----

<b>Луговськов О.Д.</b> Вплив амізону на показники клітинної ланки імунітету при екстреній хіміопротекції вірусного гепатиту А в період водного спалаху цієї інфекції в умовах індустриального регіону.....	138
--	-----

<b>Петруня А.М., Задорожная А.И.</b> Нарушения местного иммунитета у больных первичной открытоугольной глаукомой.....	148
---	-----

<b>Полякова С.И.</b> Уровень относительных значений экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных эпителиальными опухолями слезной железы.....	154
---	-----

<b>Харченко В.В.</b> Стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації з використанням комбінації кардонату, цитраргініну та магне В <sub>6</sub> .....	166
--	-----

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ  
ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ**

- Висоцький А.А., Фролов В.М., Пересадін М.О.**  
Активність лактатдегідрогенази (КФ1.1.1.27) та її ізоферментний спектр у крові хворих із синдромом психоемоційного вигорання, поєднаним з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу..... 179
- Гарник К.В.** Корекція синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит в сполученні з остеопорозом в періоді медичної реабілітації з використанням сучасних комплексних препаратів..... 187
- Дьомін Ю.А., Лекішвілі С.Е., Гончарова Н.А.**  
Вплив природних антиоксидантів на біохімічні механізми розвитку ретинопатії у щурів зі стрептозотоциновим діабетом..... 195
- Дмитрук С.М.** Динаміка змін ліпідного та ліпопротеїнового обміну в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому періоді..... 202
- Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О.**  
Показники перекисного окислення ліпідів у хворих із синдромом хронічної втоми, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом, при лікуванні з включенням імуномаксу..... 210
- Поворознюк В.В., Нішкумай О.І.** Зниження рівню остеопротегерину - можливий взаємозв'язок остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі..... 221
- Уманская Ю.В., Путиенко А.А.** Состояние антиоксидантного статуса у больных с начальной формой возрастной макулодистрофии..... 230
- Шаповалова І.О.** Рівень циклічних нуклеотидів у крові хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням..... 235

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

<i>Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадін М.О. Вплив фітозасібу алфагіну на показники системи глутатіону у хворих на синдром психоемоційного вигорання.....</i>	245
<i>Залюбовская О.И., Карабут Л.В. Влияние изучаемых настоев из растительных сборов на центральную нервную систему лабораторных животных.....</i>	255
<i>Зленко В.В., Залюбовская О.И., Яворская Е.Н. Исследование диуретической активности амидов хинолин-3-карбоновых кислот.....</i>	264
<i>Киреев И.В., Самура Б.А. Влияние ксафубена на течение экспериментальной адъювантной болезни.....</i>	271
<i>Коломиец В.В., Красеха-Денисова В.В. Влияние приема кальция на состояние обмена магния у больных эссенциальной гипертензией и остеоартрозом.....</i>	281
<i>Лоскутова І.В., Фролов В.М. Цитокіновий профіль крові хворих на краснуху при застосуванні імуномаксу.....</i>	290
<i>Олейник Т. В. Влияние препаратов Мильгама и Факовит на показатели углеводного обмена и антиоксидантной системы в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией.....</i>	301
<i>Шупер С.В., Іванова Л.М. Вплив сучасного фітопрепарату інтеллану на стан вегетативної нервової системи у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою.....</i>	316

**ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН-  
ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

**Арбузова О.И., Иванова Л.Н.** Психосоматические проявления у больных с синдромом раздраженного кишечника в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких..... 331

**Матасар І.Т., Горчакова Л.А., Ватанха М., Кравченко В.І., Матасар Є.І.** Клініко-епідеміологічне обґрунтування необхідності та ефективності масової і групової профілактики йодзалежних захворювань в Україні..... 338

**Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Шехида С.Д.** Ближайшие результаты комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы..... 355

**Победенный А.Л., Семенец Ю.П., Сидоренко М.П.** Сравнительная характеристика различных методов лечения больных с черепно-мозговой травмой..... 364

**Сидоренко Ю.В., Иванова Л.М., Хапіліна В.Ф.** Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом, на тлі туберкульозу легень..... 371

**Ткачова Д.Л., Дуган О.М.** Харчові добавки - невід'ємна складова продуктів харчування..... 381

**Боброннікова Л. Р., Хворостінка В.М., Летік І.В.** Особливості жовчовиділення та жовчоутворення у хворих на хронічний холецистит в поєднанні з гіпертонічною хворобою..... 392

**ВСТУП**

*Випуск 5 (92) за 2009 рік вміщує 40 наукових статей співробітників Наукового центру радіаційної медицини АМН України (Київ), Інституту герантології АМН України (Київ), Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (Київ), Інституту математики НАН України (Київ), Інституту нейрохірургії АМН України (Київ), Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (Київ), Національного технічного університету України "Київський політехнічний інститут", Медичного інституту Української асоціації народної медицини (Київ), Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка (Київ), КМПУ ім. Б.Д.Грінченка, Національного фармацевтичного університету (Харков), Харківського національного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Інституту спадкової патології АМН України АМН України (Львів), Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Донецького національного медичного університету ім.М.Горького, Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України (Одеса), Луганського інституту праці та соціальних технологій та Луганського державних медичних університетів.*

*У роботах даного збірника висвітлені проблеми сучасної імунофармакології, клінічної імунології та імунореабілітації, нові методи лікування та медичної реабілітації різноманітних захворювань, більшість з яких супроводжується формуванням вторинних імунодефіцитних станів. У збірнику представлені роботи з актуальних проблем сучасної біології та медичної генетики, імунології, імунокорекції та імунореабілітації хворих.*

*Збірник розрахований на спеціалістів у галузі клінічної імунології, медичної генетики, клінічної фармакології, а також медиків і біологів різних спеціальностей, яких цікавлять сучасні проблеми клінічної та екологічної імунології, загальної біології та генетики.*

**Редколегія**

**ЕКОЛОГІЧНІ  
АСПЕКТИ  
СУЧАСНОЇ  
БІОЛОГІЇ  
ТА МЕДИЧНОЇ  
ГЕНЕТИКИ**





**ВПЛИВ АЛКОГОЛЮ В АНТЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ НА ГЕНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА РОЗУМОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ****О.О. Агафонова***Луганський державний медичний університет***Вступ**

Вплив алкоголю на ураження нервової системи у потомства дискутується в літературі не один десяток років[5]. Ще з 1914 р. В.Я. Канель у монографії "Алкоголізм та боротьба з ним" писав, що в Росії у 33% батьків-алкоголіків діти страждали тяжкою розумовою відсталістю[6]. Однією з основних причин відхилень у нервово-психічному розвитку дітей як на першому році життя, так і в подальшому є перинатальне ураження центральної нервової системи(ЦНС)[1,2]. Багаточисленими дослідженнями та практикою показано, що алкоголізм вагітних жінок тісно пов'язаний з різною психічною патологією в тому числі з розумовою відсталістю у дітей[4,8]. Результати клінічних спостережень показують, що специфічні симптоми, характерні для ураження складно організованих структур головного мозку, випадіння або запізнювання в становленні вищих психічних функцій (мовлення, мислення, рахування, письма, соціальної поведінки) часто відстрочені та починають виразно проявлятися лише в ті вікові періоди, коли настає час реалізації їх активності[3]. За поширеністю в контингентах розумово відсталих дітей алкогольний синдром плода (АСП) становить 10-20% і значно випереджує інші найбільш часті специфічні форми інтелектуального дефекту (хвороба Дауна, синдром Мартіна-Белл)[5].

Ознаки АСП у підлітків та дорослих зберігаються але у декількох зміненому вигляді, а саме: зріст та коло голови приблизно на 2 стандартних відхилення нижче середнього, проте варіабельність цього висока. З віком не відмічається значимої

компенсації у рості. Лицьові дизморфічні ознаки дітей з АСП з віком стають менш виразними. Хоча деякі риси (такі, як коротка пальпебральна щілина) залишаються, розвиток інших ділянок знижує виразність аномальної зовнішності[7,9].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Генетичні аспекти материнського алкоголізму (№ держреєстрації 0108U003715).

**Метою** роботи було вивчення генетичних розладів у дітей молодшого шкільного віку, матері яких зловживали алкоголем протягом вагітності.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом було 19 дітей віком від 6 до 11 років, 14(73,7%) з яких знаходилися в дитячому будинку інвалідів у м.Краснодоні (Луганська область), 5(26,3%) у школі-інтернаті для розумово відсталих дітей у м.Суходольську (Луганська область). В цю групу не входили діти із підтвердженим діагнозом хвороби Дауна, та ін.), а також з важкими вадами розвитку та дитячим церебральним паралічем.

Для визначення або виключення діагнозу АСП дослідження проводили згідно до "Протоколу обстеження дитини" (Наказ Київського ГУДА охорони здоров'я від 14.04.2005 р.). Дослідження згідно до "Протоколу" включало визначення найбільш специфічних соматичних ознак щодо АСП - зріст, маса тіла, коло голови, відстань між внутрішніми кутами очей, довжину очної щілини, та "фільтру" (відстань від кореня носа до верхньої губи), констатація наявності мікроаномалій. Проведено загально клінічне обстеження дитини із визначенням її соматичного статусу.

При статистичній обробці клінічного матеріалу використовувались методи варіаційної статистики. Вірогідність різниць вибірових середніх величин оцінювали різностним методом, а вірогідність різниць визначали за критерієм Ст'юдента (t).

### **Отримані результати та їх обговорення**

Діагноз АСП, який задокументовано, було у 4(21%) дітей, у решти (15 осіб - 79%) відзначалися ознаки алкогольного ураження плоду, однак остаточного діагнозу АСП підтвердити оказалось не можливо (друга група).

У всіх випадках АСП, були свідчення (прямі, а частіше непрямі) про те, що матері хворих дітей вживали алкоголь протягом усієї вагітності. Так, відставання в рості і/або у вазі тіла діагностовано у всіх дітей з АСП (100%) і у 15 (100%) дітей другої групи, наявність мікроцефалії у 4(100%) з АСП, довжина очної щілини < 10% у 2-х (50%) з АСП і у 5 (33,3%) дітей відповідно, косоокість у 1-ї (25%) дитини з АСП і у 1 (6,66%) дитини другої групи, контрактури в кульшових суглобах у 1-ї (25%) дитини з АСП, вада або шум серця у 1-ї (25%) з АСП і у 1 (6,66%) дитини другої групи, неврологічні проблеми у 4-х (100%) і у 3-х (20%) дітей відповідно.

Всі діти з АСП та 15 дітей другої групи мали діагноз розумова відсталість: тяжка розумова відсталість у 11 (58%) дітей, помірно виражена розумова відсталість у 2 (10,5%) дітей, легка розумова відсталість у 6(31,5%) дітей.

Всі діти з АСП та 3 дитини другої групи мали грубу затримку фізичного розвитку, 4 дитини другої групи мали симптом емоційно-вольової нестійкості

### **Висновки**

1. У дітей шкільного віку з АСП спостерігаються специфічні прояви алкогольного ураження: відставання в рості і/або у вазі, мікроцефалія, довжина очної щілини < 10%.

2. У дітей шкільного віку з алкогольним ураженням плоду спостерігалися також характерні ознаки АСП.

3. Діти шкільного віку з АСП та з алкогольним ураженням плоду мали діагноз розумової відсталості різного ступеня тяжкості: від легкої (31,5%) до тяжкої (58,0%).

4. У подальшому нами планується вивчення специфічних проявів у дітей іншої (старшого шкільного віку) групи, які піддавались дії алкоголю у внутрішньоутробному періоді.

## Література

1. Баранов А.А. Здоровье детей России / Баранов А.А., Цыбульская И.С., Альбицкий В.Ю. - М.: [б.и.], 1999. - 273.
2. Барашнев Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.А.Барашнев // *Акушерство и гинекология*. - 2000. - № 5.- С. 39-42.
3. Володин Н.Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия - дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики, терапии / Н.Н.Володин, М.И.Медведев, С.О.-Рогаткин // *Российский педиатрический журнал*. -2001. - № 1.- С. 4-8.
4. Григорович И.Н. Алкогольный синдром плода / И.Н.-Григорович, И.И.Мебелова, М.З.Никула // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2006. - № 1.- С. 10-13.
5. Фетальный алкогольный синдром в различных контингентах детей и подростков / Г.С.Маринчева, Е.Рали, В.В.Коновалова, Т.А.Куприянова // *Социология и клиническая психиатрия*. - 2003. - № 3.- С. 17-22.
6. Пащенко С.З. Об алкогольных эмбриопатиях / С.З.Пащенко // *Педиатрия*. - 1980. - № 12. - С. 47-49.
7. Jones K.L. Smith's recognizable patterns of human malformation / K.L.Jones // *Philadelphia-London: W.B. Saunders company*, 1992. - P. 555-558.
8. Jones K. Patterns of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers / K.Jones // *Lancet*. - 1973. - Vol. 126. - P. 76-127.
9. Olegword R. Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy / R.Olegword // *Acta Paediatr. Scand*. - 1979. - Vol. 275. - P. 112-119.

## Резюме

**Агафонова О.О.** Вплив алкоголю в антенатальному періоді на генетичні показники та розумову діяльність дітей шкільного віку.

В даній статті висвітлені питання впливу материнського алкоголізму на формуванню алкогольного синдрому плода. Доказано на основі проведеного обстеження, що діти шкільного віку мають менш виразні

специфічні прояви алкогольного синдрому плода, а також у них спостерігається розумова відсталість різного ступеня тяжкості.

**Ключові слова:** алкогольний синдром, діти шкільного віку.

### Резюме

**Агафонова Е.А.** *Влияние алкоголя в антенатальном периоде на генетические показатели и умственную деятельность у детей школьного возраста.*

В данной статье освещены вопросы влияния материнского алкоголизма на формирование алкогольного синдрома плода. Доказано на основе проведенного исследования, что дети школьного возраста имеют менее выраженные специфические проявления алкогольного синдрома плода, а также у них наблюдается умственная отсталость разной степени тяжести.

**Ключевые слова:** алкогольный синдром, дети школьного возраста.

### Summary

**Agaphonova E.A.** *Alcohol impact on genetic indices and mental activity among children of school age during antenatal period.*

The present article deals with the questions of mother's alcoholism influence on the development of alcohol syndrome of a fetus. On the background of conducted study it has been proved, that children of school age have less expressed specific manifestation of alcoholic syndrome of a fetus. They also can develop mental retardation of severity of various degree.

**Key words:** alcohol syndrome, children of school age.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.І.Р.Бариляк

**ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МІЖРЕГІОНАЛЬНИХ  
ВІДМІННОСТЕЙ ЧАСТОТИ ВРОДЖЕНИХ ВАД  
РОЗВИТКУ В ЧЕРКАСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

**І.Р. Баріляк, В. М. Шапошнікова,  
Л.В. Неумержицька, В.М. Шкарупа**

*Науковий центр радіаційної медицини АМН України (Київ)*

**Вступ**

Актуальність проблеми вроджених вад розвитку (ВВР) та спадкової патології в медицині і суспільстві в цілому обумовлена, насамперед, їх високою питомою вагою в структурі дитячої захворюваності, інвалідності та смертності [1-3]. Важливим аспектом цієї проблеми є дослідження тератогенних і генетичних наслідків забруднення довкілля. За даними ряду авторів, фактори довкілля є причиною від 30 до 50% ВВР [3-5]. В Україні це питання постало особливо актуально після Чорнобильської катастрофи, хоча питання хронічного впливу низьких доз іонізуючого опромінення на частоту ВВР залишається суперечливим та остаточно не з'ясованим [4-6]. Не виключено, що негативний вплив може бути обумовлений не лише прямим радіаційним впливом, а й комплексом факторів, що включають також хімічну, біологічну та соціальну компоненти. В умовах радіаційного і хімічного забруднення довкілля, поєднана дія цих факторів на організм людини може бути більш виражена у порівнянні з ізольованою дією кожного фактору [6-8]. Територія Черкаської області частково забруднена внаслідок аварії на ЧАЕС, насичена хімічними відходами та промисловими викидами.

**Метою** роботи було проаналізувати регіональні відмінності в частоті ВВР в Черкаській області за період 1997-2007 рр. з урахуванням екологічного стану довкілля.

**Матеріали і методи дослідження**

Матеріалами для виконання дослідження слугували дані медичної статистики закладів охорони здоров'я області, об-

ласного центру медичної статистики. Об'єктом дослідження були новонароджені в Черкаській області за 1997-2007 рр. Проаналізовано 3198 сповіщень про реєстрацію вроджених вад розвитку у пологових стаціонарах за 1997-2007 рр. Аналіз забруднення навколишнього середовища в області проводився за матеріалами ДУ "Науковий центр радіаційної медицини АМН України", Держкомстату України, Урядового порталу.

### **Отримані результати та їх обговорення**

Середня частота ВВР в Черкаській області за період 1997-2007 рр. складає 27,5 випадків на 1000 н/н і є порівнюваною з загальнодержавним рівнем [9]. Порівняльний аналіз частоти ВВР в області, свідчить, що дані показники значною мірою коливаються і мають регіональні відмінності. Найвища частота вроджених вад розвитку спостерігалась у Канівському (55,8:1000 н/н) та Корсунь-Шевченківському (52,5:1000 н/н) районах. В той же час частота ВВР в Чернобаївському районі майже в чотири рази нижча і дорівнює 13,2 на 1 000 н/н. Якщо аналізувати райони, де цей показник не перевищує 20 випадків на 1000 н/н, то такими районами є: Чигиринський, Кам'янський, Драбівський. Найбільша поширеність вроджених аномалій спостерігалась в Звенигородському, Канівському, Корсунь-Шевченківському, Маньківському, Уманському, Тальнівському районах.

Площа області, що зазнала радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії, становить 618 тис. га. та включає 4 населені пункти (с. Тростянець Канівського р-ну, с. Чичиркозівка і с. Княжа Звенигородського р-ну, с. Петрівська Буда Лисянського р-ну) віднесені до зони гарантованого добровільного відселення. Вміст  $^{137}\text{Cs}$  у ґрунті в цих населених пунктах становить 202-307 кБк/м<sup>2</sup>. Ареал підвищеного забруднення охоплює 13 районів: Городи щенський, Жашківський, Звенигородський, Корсунь-Шевченківський, Канівський, Катеринопільський, Лисянський, Маньківський, Тальнівський, Уманський, Христинівський, Черкаський, Шполянський.

На території області розташовані ряд потенційно небезпечних об'єктів. Для населення області велику потенційну загро-

Таблиця 1

**Частота вроджених вад розвитку в районах  
Черкаської області з різним рівнем радіаційного  
забруднення**

Райони області	В середньому за 1997-2007 рр.		
	кількість новонароджених	Кількість ВВР	Частота ВВР на1000 н/н
<i>Райони, які зазнали радіаційного забруднення:</i>			
Городищенський*	3644	82	22,5
Жашківський*	3985	96	24,1
Звенигородський **	5088	229	45,0
К-Шевченківський **	5218	234	52,5
Канівський **	2096	117	55,8
Катеринопольський *	3675	86	23,4
Лисянський *	3875	93	24,0
Маньківський **	3436	158	46,0
Тальнівський *	4224	147	34,8
Уманський *	6062	154	25,4
Христинівський*	4071	103	25,3
Черкаський *	4960	185	37,3
Шполянський *	3881	92	23,7
<i>Райони, які не зазнали радіаційного забруднення:</i>			
Драбівський	3316	65	19,6
Золотоніський	4968	159	32,0
Кам'янський	4717	92	19,5
Монастирищенський	3905	91	23,3
Чорнобаївський	4015	53	13,2
Чигиринський	2690	46	17,1
<i>Міста області:</i>			
м. Черкаси	18342	686	37,4
м. Сміла	5122	188	36,7
м. Умань*	8285	348	42,0
<i>Всього по області:</i>	117143	3198	27,3

**Примітки:** \* - рівень забруднення низький; \*\* - рівень забруднення високий.



зу, в першу чергу, становлять ВАТ "Азот", склади рідкого аміаку ТД "Інфоазот" у смт. Лисянка та с. Розсішки Христинівського р-ну, ТОВ "Черкаська продовольча компанія". Об'єктами підвищеної небезпеки та забруднення атмосфери є також більше 200 автозаправних станцій, розташованих у населених пунктах, що складає близько 45% від їх загальної кількості. Викиди шкідливих речовин від транспортних засобів є одним із основних чинників забруднення атмосфери. В містах області спостерігається значно більший рівень антропогенного навантаження внаслідок хімічного забруднення, ніж в сільській місцевості.

Результати аналізу частоти ВВР на рівні районів з різним ступенем забруднення представлені в таблиці 1.

Як показали результати аналізу, найбільша кількість дітей по області з ВВР народжується в містах: Умань (42,5:1000 н/н), Черкаси (37,4:1000 н/н), Сміла (36,7:1000 н/н) та в радіаційно-забруднених районах. Середній показник цієї патології на радіаційно-забруднених територіях Черкаської області складає - 33,2:1000 н/н, по умовно "чистих" районах - 21,9:1000 н/н. Таким чином, результати дослідження свідчать про залежність між підвищеним рівнем забруднення району та збільшенням частоти вроджених вад розвитку.

### **Висновки**

1. Виявлені значні регіональні відмінності частоти вроджених вад розвитку в Черкаській області (13,2 - 55,8 на 1000 н/н).

2. Середній показник цієї патології в радіаційно-забруднених районах більший (33,2:1000 н/н) ніж в умовно "чистих" (21,9:1000 н/н).

3. Найбільша частота вроджених вад розвитку спостерігається в районах з підвищеним рівнем хімічного забруднення навколишнього середовища.

### **Література**

1. *Congenital Malformations Worldwide: A Report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring systems.* - Amsterdam, 1991. - 150 p.

2. *EUROCAT Report 7 / Scientific Institute of Public Health*

- *Louis Pasteur.* - Brussels, 1997. - 181 p.

3. *Бариляк І.Р. Генетичний моніторинг і його роль у профілактиці спадкової патології та природжених вад розвитку у дітей / І.Р. Бариляк // Педіатрія, акушерство та гінекологія.* - 1999. - № 4. - С. 147.

4. *Мониторинг врожденных пороков развития / Н.П. Бочков, Н.А. Жученко, Е.А. Кириллова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* - 1996. - № 2. - С. 20-24.

5. *Лазюк Г.И. Облучение населения Беларуси вследствие аварии на Чернобыльской АЭС и динамика врожденных пороков развития / Г.И. Лазюк // Международный журнал радиационной медицины.* - 1999. - № 1. - С. 63-70.

6. *Частота вроджених вад розвитку в радіоактивно забруднених регіонах України / Л.В. Неумержицька, І.Р. Бариляк, В.М. Шкарупа [и др.] // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології : зб. наук. праць.* - Київ. - 2007. - Т.1 - С. 486-489.

7. *Пацкун Е.Й. Структура вроджених вад розвитку новонароджених в Закарпатській області в екологічному аспекті // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ; Харків. - 2005. - Вип. 4 (67). - С. 16-26.

8. *Бариляк І.Р., Неумержицька Л.В., Євтушок Л.Є., Шкарупа В.М. Оцінка вроджених вад розвитку в північно-західному регіоні України // Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. праць.* - Київ, 2008. - Т.4 - С. 358-362.

9. *Населення України, 2000 р. : статистичний щорічник.* - Київ: Держкомстат України, 2004. - 208 с.

### Резюме

**Бариляк І.Р., Шапошнікова В.М., Неумержицька Л.В., Шкарупа В.М.** *Екологічні аспекти міжрегіональних відмінностей частоти вроджених вад розвитку в Черкаській області.*

Частота вроджених вад розвитку в Черкаській області за період 1997-2007 рр. аналогічна середньому значенню цього показника по Україні (27,3 та 26,0 на 1000 н/н відповідно). Виявлені значні регіональні відмінності частоти вроджених вад розвитку в області (13,2 - 55,8 на 1000 н/н). Середній показник цієї патології в радіаційно-забруднених районах (33,2:1000 н/н) більший ніж в умовно "чистих"

(21,9:1000 н/н). Найбільша частота вроджених вад розвитку виявлена в районах з підвищеним рівнем хімічного забруднення.

**Ключові слова:** вроджені вади, радіаційне забруднення, хімічне забруднення.

### Резюме

**Бариляк І.Р., Шапошникова В.М., Неумержицкая Л.В., Шкарупа В.Н.** *Екологічні аспекти міжрегіональних відмінностей частоти вроджених пороков розвитку в Черкаській області.*

Частота вроджених пороков розвитку в Черкаській області за період 1997-2007 гг. аналогічна середньому значенню цього показателя по Україні (27,3 і 26,0 на 1000 н/р відповідно). Виявлені значительні регіональні відмінності частоти вроджених пороков розвитку в області (13,2 - 55,8 на 1000 н/р). Середній показатель цієї патології в радіаційно забруднених районах більше, ніж в умовно "чистих" (21,9:1000 н/р). Найбільша частота вроджених пороков розвитку виявлена в районах з підвищеним рівнем хімічного забруднення.

**Ключевые слова:** вроджені пороки, радіаційне забруднення, хімічне забруднення.

### Summary

**Barylak I.R., Shaposhnikova V.M., Neumergickaya L.V., Shkarupa V.M.** *Ecological aspects of intra-regional differences of frequency of congenital developmental anomalies in the Cherkassy region.*

Frequency of congenital developmental anomalies in the Cherkassy region for the period 1997-2007 is similar to average value of this parameter across Ukraine (27,3 and 26,0 on 1000 n/b accordingly). Significant regional differences of frequency of congenital developmental anomalies in the field of (13,2 - 55,8 on 1000 n/b) are revealed. The average indice of this pathology in radiation polluted areas is more, than in conditionally "pure" (21,9:1000 n/b). The greatest frequency of congenital developmental anomalies is revealed in areas with the raised level of chemical pollution.

**Key words:** congenital anomalies, radiation pollution, chemical pollution.

**Рецензент:** д.біол.н., проф.О.М.Дуган

## ПСИХОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ

**Г.М.Бичкова, Л.М.Валова, Г.В.Скибан, І.Р.Баріляк**  
*Науковий центр радіаційної медицини АМН України (Київ)*

### **Вступ**

Психологічні проблеми медико-генетичного консультування (МГК) визначаються самим процесом комунікативного процесу між консультантом і пацієнтом, мета якого передати складну генетичну інформацію для прийняття пацієнтом та його родиною адекватного рішення. Ще в 70-ті роки минулого століття було відмічено недостатнє розуміння пацієнтами отриманої інформації під час медико-генетичного консультування [1,2].

Більшість пацієнтів приходять до генетика з упередженням або нереальними очікуваннями [3,4]. По-перше, незалежно від інформації, яку вони отримують під час консультування, ці пацієнти ще з самого початку мають стійке переконання щодо дітонародження. Наявність цієї первинної психологічної установи не дозволяє пацієнтам адекватно сприймати інформацію про генетичний ризик. По-друге більша частина пацієнтів приходять на консультацію формально, не за внутрішнім переконанням, а за направленням лікаря або порадою родичів чи знайомих. Це свідчить про дуже низьку здатність пацієнтів брати на себе відповідальність за своє життя та здоров'я. Такі пацієнти не відчують потреби у МГК, що значно знижує рівень їх сприйняття інформації, і зрозуміло, знижує ефективність МГК. За нашою думкою, потреба у МГК витиснена з свідомості людей у зв'язку з почуттями сорому, провини, страху, особистої неповноцінності, характерними для нашої культури. Інформація про випадки тяжких, особливо спадкових захворювань, традиційно приховуються, навіть від родичів. Ще досі можна говорити про низький рівень генетичної культури як медичних працівників, так і населення [5].

Дуже часто пацієнти невірно розуміють генетичну інформацію в зв'язку з її складністю чи способом викладення цієї інформації лікарем. Тому важливість взаємодії та розуміння між лікарем і пацієнтом, індивідуальний підхід до хворого не викликає сумнівів.

**Метою** даної роботи було дослідити вплив психологічних факторів на ефективність медико-генетичного консультування.

### **Матеріали і методи дослідження**

Проведене психологічне дослідження 100 хворих на генетичні захворювання та членів їх родин та 10 лікарів-генетиків з декількох установ, що займаються МГК у м.Києві. Методи - медико-генетичне консультування, психодіагностичні дослідження. Психологічне тестування проводилось з використанням: а) оригінального індивідуально-психологічного опитувальника Л.Собчик (ІТО) [4]; б) тесту емоційного інтелекту Д.Голмана [6], що дає можливість визначити рівень розуміння власних емоцій та рівень розуміння емоцій інших людей; в) методики дослідження тривожності Ч.Спілбергера [7], яка використовувалась для вимірювання рівня тривожності пацієнтів.

### **Отримані результати та їх обговорення**

По результатах тестування лікарів-генетиків (тест ІТО) за 8 показниками ми змогли констатувати, що у кожного з опитованих є підвищеними показники за декількома шкалами. Всі показники, які перевищували норму (3-5 балів), можуть негативно впливати на встановлення та підтримання контакту під час проведення МГК. Наприклад, шкала інтроверсії при показниках 6-7 балів відображає значно знижену потребу в спілкуванні, а більш високі показники по цій шкалі свідчать про замкненість та аутичність. Підвищені бали по шкалі агресивності вказують на можливість агресивних проявів у поведінці. Показники 8-9 балів по шкалі спонтанності свідчать про високу імпульсивність. Шкала ригідності при показниках вище за 7 балів виявляє суб'єктивізм, інертність установок та підозрілість. Шкала лабільності при показниках вище за 5 балів свідчить про мінливість настрою, мотиваційну нестабільність. Таким чином, за результатами тестування психологічних рис

лікарів-генетиків ми можемо говорити, що деякі провідні тенденції (підвищена агресивність, ригідність та ін.)здійснюють негативний вплив на процес МГК, тим самим знижуючи його ефективність. Це свідчить про необхідність проведення психокорекційної роботи у формі тренінгу та індивідуальних консультацій для лікарів-генетиків, з метою зменшення небажаного впливу індивідуальних особливостей лікаря на процес консультування. Також було виявлено, що високий рівень емоційного інтелекту лікаря-генетика дає можливість встановлення глибокого контакту лікаря та пацієнта та підтримання цього контакту протягом всієї консультації. Якість цього контакту суттєво впливає на ефективність МГК.

Також у ході виконання роботи був визначений вплив психологічного стану (рівня тривожності) пацієнтів на ефективність МГК. Ефективність МГК визначалась за наступними критеріями:

- а) інформаційна готовність щодо прийняття рішення.
- б) рівень розуміння інформації
- в) рівень задоволення консультацією (самовідчуття пацієнта під час бесіди з лікарем).

В групі пацієнтів з нормальним рівнем тривожності (25 осіб) більшість (80%) пацієнтів адекватно зрозуміли інформацію та відповіли, що отриманої інформації їм достатньо для прийняття рішення. Також вони були задоволені результатами МГК. В групі пацієнтів з високим рівнем тривожності (60 осіб) жоден не відповів, що він отримав достатню кількість інформації для прийняття рішення. Більшість (70%) цих пацієнтів основний зміст консультації зрозуміли невірно, 75% з них були незадоволені результатами консультації та відповідали, що їм не вистачало уваги та підтримки з боку лікаря. В групі пацієнтів з низьким рівнем тривожності (15 осіб) жоден з пацієнтів не відповів, що він отримав достатню кількість інформації для прийняття рішення, 10 осіб з цієї групи не змогли повністю відтворити зміст консультації МГК та не готові до прийняття будь-яких рішень. Також ці пацієнти були незадоволені результатами консультації.

Виходячи з цього ми можемо говорити, що для групи пацієнтів з нормальним рівнем тривожності медико-генетичне консультування виявилось достатньо ефективним. Якщо рівень тривожності є високим, це створює емоційний фон, який заважає адекватному сприйняттю інформації в процесі консультування, пацієнт потребує багато інформації, високий рівень емоційного залучення, йому важко сфокусувати увагу на процесі консультування. При низькому рівні тривожності пацієнту не вистачає активності, мотивації, зацікавленості у контакті та сприйнятті необхідної інформації. Також низький рівень тривожності може свідчити про те, що пацієнт знаходиться під впливом сильного стресу та не сприймає будь-яку інформацію, тим самим захищаючи себе.

### **Висновки**

1. Аналіз результатів тестування пацієнтів дав підстави зробити висновок про необхідність проведення на наступному етапі роботи навчання лікарів методикам експрес-діагностики психологічного стану пацієнтів та навичкам його корегування з метою підвищення ефективності консультації.

2. За нашою думкою лікарям-генетикам слід проходити спеціальну психологічну підготовку, яка не тільки допоможе у спілкуванні з хворими, а й сприятиме профілактиці професійного вигорання лікарів.

3. Багато з цих проблем можна вирішити за допомогою індивідуальних консультацій та психологічних тренінгів для лікарів, які плануються на наступних етапах роботи.

### **Література**

1. Бочков Н.П. *Клиническая генетика* / Н.П.Бочков. - М.: Медицина, 1992. - 400 с.

2. Мерфи Э.А. *Основы медико-генетического консультирования* / Э.А.Мерфи, Г.А.Чейз. - М.: Медицина, 1995. - 398 с.

3. Иванов В.И. *Геномика и этика* / В.И. Иванов, В.Л. Ижевская // *Геномика - медицине* / под ред. В.И.Иванова, Л.Л.Киселева. - М.: Академкнига, 2006. - С. 392- 403.

4. Згречча Е. *Білетика* / Е.Згречча, Дж.Спаньйоло. - Львів: Медицина і право, 2007. - 670 с.

5. Mele V. *Ruolo del genetista in ambito diagnostico: analisi etico-deontologica* / V.Mele // *Difesa Sociale*. - 1993. - Vol.3 - P.141-154.

6. Собчик Л.Н. *Психология индивидуальности* / Л.Н.Собчик. - СПб.: Речь, 2006. - 624 с.

7. *Практикум по основам психологии: Тексты и хрестоматия : пособие для ст-тов мед. институтов / сост. Мельников В.А.* - Симферополь: Сонат, 1997. - 254 с.

### Резюме

**Бичкова Г.М., Валова Л.М., Скибан Г.В., Барияк І.Р.** *Психологічні проблеми медико-генетичного консультування.*

У роботі обговорені психологічні проблеми медико-генетичного консультування (МГК). У ході виконання проекту були розроблені критерії ефективності МГК та встановлений зв'язок між особливостями психологічного статусу пацієнтів та рівнем ефективності МГК. Показаний вплив психологічних характеристик лікарів-генетиків на ефективність МГК. Отримані результати показали необхідність проведення індивідуальних консультацій та психокорекційних тренінгів для лікарів-генетиків.

**Ключові слова:** медико-генетичне консультування, психологія.

### Резюме

**Бичкова Г.М., Валова Л.М., Скибан Г.В., Барияк І.Р.** *Психологические проблемы медико-генетического консультирования.*

В работе обсуждаются психологические проблемы медико-генетического консультирования (МГК). В ходе проекта были разработаны критерии эффективности МГК и установлена связь между особенностями психологического статуса пациентов и уровнем эффективности МГК. Показано влияние психологических характеристик врачей-генетиков на эффективность МГК. Полученные результаты показали необходимость проведения индивидуальных консультаций и психокоррекционных тренингов для врачей-генетиков.

**Ключевые слова:** медико-генетическое консультирование, психология.

### Summary

**Bichkova G.M., Valova L.M., Skiban G.V., Barylak I.R.** *Psychological problems of medical genetic consultation.*

Psychological problems of medical genetic consultation (MGC) are discussed in this work. During the project the criteria of the efficacy of MGC were worked up, also the connection between psychological status of patients and the level of the efficacy of MGC were established. The influence of psychological features of geneticists to the efficacy of MGC have proved. Results of the work have shown the necessity of carrying out of individual consultations and psychocorrectional trainings for geneticists.

**Key words:** medical genetic consultation, psychology.

**Рецензент: д.біол.н., проф.С.М.Смірнов**



**ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА СОЦІАЛЬНО  
ВАГОМИМИ ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ  
РОЗВИТКУ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ****С.О. Генік-Березовська***Інститут спадкової патології АМН України (Львів)***Вступ**

Загальновідомо, що в людських популяціях вже накопичений тягар генетичної патології і більш ніж 10% інвалідизації в Європейському регіоні припадає саме на природжені вади та спадкові хвороби, які протягом останніх років займають одне з чільних місць у дитячій захворюваності, інвалідності та смертності [1, 2].

Виходячи із цього, очевидно, що основні зусилля повинні бути спрямовані на попередження народження дітей із природженими вадами розвитку (ПВР). Серед профілактичних програм важливе місце займає моніторинг природжених вад розвитку. Моніторинг представляє собою швидкодіючу попереджуючу систему, за допомогою якої можна здійснювати виявлення зон із підвищеною частотою природжених вад розвитку і, таким чином в кінцевому результаті контроль середовищних факторів із тератогенними властивостями, що і призводить до виникнення природжених вад розвитку у дітей, які піддалися їх дії в період внутрішньоутробного розвитку. Основні завдання моніторингу можна поділити на три групи: вивчення епідеміології природжених вад розвитку, оцінка ефективності застосування профілактичних програм на популяційному рівні, а також виявлення і контроль нових тератогенних факторів середовища [3].

Основною ціллю програми моніторингу є виявлення змін частот природжених вад розвитку, що може бути сигналом до пошуку нових тератогенів або вказівкою існування підвищеної концентрації раніше діючих факторів. Відсутні раніше те-

ратогени і мутагени можуть появлятися, наприклад в результаті введення нових або модернізації існуючих раніше технологічних процесів і виробництв, відсутністю строгого контролю за медикаментами, пестицидами, підвищеним радіаційним фоном. Таким чином, моніторинг розглядається як один із головних засобів попередження природжених вад розвитку.

В залежності від терміну виникнення вроджені вади розвитку умовно діляться на гамето-, бласто-, ембріо- та фетопатії. До гаметопатій відносять патології внутрішньоутробного розвитку, пов'язану із змінами спадкового матеріалу в процесі закладки та дозрівання статевих клітин батьків (гаметогенез) або під час запліднення та перших стадій поділу зиготи. Бластопатії виникають в період інтенсивного поділу заплідненої яйцеклітини (із 4-го до 15-го дня після запліднення). До ембріопатій відносять патологію зародка, зумовлену впливом шкідливих факторів в період з 16-го дня після запліднення і до кінця 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Фетопатії - пошкодження плода, яке виникає під час впливу шкідливих факторів з 9-го тижня внутрішньоутробного періоду і до пологів [4].

В структурі етіологічних факторів 10 % природжених вад пов'язані із хромосомними мутаціями, 10 % - наслідок прямого тератогенного впливу факторів зовнішнього середовища, 80 % природжених вад має полігенну природу [5-11].

Щороку в Україні народжується близько 12 тис. дітей зі спадковою і природженою патологією. До 20% дітей-інвалідів є інвалідами внаслідок природжених вад. Природжена і спадкова патологія стабільно займає друге місце в структурі смертності дітей першого року життя. Майже кожна третя мертвонароджена дитина також має цю патологію.

**Мета роботи** - порівняння репродуктивного, генетичного анамнезу, особливостей перебігу даної вагітності у жінок, які народили дітей з ПВР та контрольної групи, оцінка ризику виникнення ПВР серед новонароджених.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Об'єкт дослідження - випадки природжених вад розвитку у новонароджених пологових установ Львівської області.

### Методи та об'єм дослідження

Збір та аналіз клініко-епідеміологічних і медико-статистичних даних проводили з джерел первинної документації про дітей, які народились в 2002- 2008 роках із ПВР методом "випадок-контроль" шляхом заповнення реєстраційних карт в пологових установах Львівської області. На кожен випадок ПВР заповнено "Карту реєстрації дитини з вродженою аномалією" та, в якості контролю 1-2 "Карти реєстрації здорової доношеної дитини" на здорову доношену дитину цієї ж статі, народжену в найкоротший проміжок часу від дитини з вадою розвитку (згідно методичних рекомендацій "Організація генетичного моніторингу" узгодженою начальником лікувально-організаційного Управління АМН України В.П.Неділько від 17.05. 2002р. та начальником Управління організації медичної допомоги дітям і матерям МОЗ України Р.О.Моїсеєнко від 21.10.2001р.) [10]. Заповнено 417 карт на дітей із ПВР та 419 карт на здорових дітей. Створено базу ПВР у форматі Excel. За рекомендаціями європейського реєстру брались до уваги наступні вади: аненцефалія, spina bifida, енцефалоцеле, гідроцефалія, аотія, мікротія, щілина піднебіння (без щілини губи), щілина губи (із або без щілини піднебіння), атрезія стравоходу, атрезія прямої кишки, агенезія нирок, редуційні вади кінцівок, полідактилія, омфалоцеле, гастрошизис, дефекти черевної стінки, діафрагмальна кила, транспозиція магістральних судин, гіпоплазія лівих відділів серця, синдром Дауна, МПВР, мікроцефалія, ариненцефалія / голопрозенцефалія, анофтальмія, мікрофтальмія, атрезія хоан, атрезія або стеноз тонкого кишківника, гіпоспадія, невизначена стать, епіспадія, екстрофія сечового міхура, кистозна хвороба нирок, трисомія 13, трисомія 18.

Отримані дані стандартизовані згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ - 10) та оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм "Statistica 5" та Microsoft Excel - 2000: визначали середнє арифметичне значення ( $M$ ), відхилення від середнього арифметичного значення ( $m$ ), співвідношення шансів (odds ratio - OR), довірчий інтервал співвідношення шансів (Exp) .

Шляхом проспективного та ретроспективного аналізу медичної документації пологових установ Львівської області проведено аналіз факторів ризику виникнення ПВР серед новонароджених методом "випадок - контроль" за 2002-2007 роки та 9 місяців 2008 року. За даний період заповнено 417 карт на дітей із природженими вадами розвитку та 419 карт на здорових дітей.

### **Отримані результати та їх обговорення**

В групі ПВР перша вагітність закінчилася артифіціальним абортom у 5,9% випадків, в контрольній групі - в 2,7% випадків. Загалом в досліджуваній групі артифіціальних абортів було у 10,4% випадків, в контрольній - 6,0% ( $P>0,05$ ). Самовільним викиднем закінчилося 34 вагітності в досліджуваній групі, з них 30 - викидні першого триместру, що становить 7,1% випадків, в контрольній групі самовільний викидень був у 31 випадках, з них в першому триместрі - у 24 випадках - 5,7% ( $P>0,05$ ). Серед матерів групи ПВР померлі діти були у 11-ти випадках, що складає 2,6%, в контрольній групі - у 6-ти випадках, що становить 1,4%. Мертвонародження спостерігалися у 14-ти випадках (3,3%) досліджуваної групи та в 2-ох випадках (0,47%) контрольної групи ( $P<0,05$ ). Середнє значення віку початку менструації у матерів групи ПВР складає  $13,5 \pm 1,2$  років і не має статистично значимої різниці ( $P>0,05$ ) з контрольною групою, де цей показник становить  $13,4 \pm 1,2$ . Менструальний цикл матерів обох груп становив 20-35 днів, менструації тривали 3 - 8 днів. Регулярне вживання гормональних контрацептивів спостерігалось в 1,0% випадків групи ПВР та в 0,8% випадків контрольної групи ( $P>0,05$ ).

Порівняння питомої ваги анемії протягом вагітності в досліджуваній та контрольній групах представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

### **Порівняння питомої ваги анемії протягом вагітності матерів дітей з ПВР та контрольної групи**

Анемія	Випадки ПВР		Контрольна група	
	кількість	питома вага, %	кількість	питома вага, %
Присутні	176	42,2	173	41,2
Відсутні	199	47,7	199	47,4
Невідомо	42	10,0	47	11,2

Під час вагітності анемія була у 42,2% випадків досліджуваної групи та 41,2% - контрольної групи ( $P>0,05$ ). Ризик народження дитини (odds ratio - OR) з ПВР при анемії у матері складає 1,0 при довірчому інтервалі (0,31; 2,55).

Порівняння питомої ваги гестозу першої половини вагітності в досліджуваній та контрольній групах представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Порівняння питомої ваги гестозу першої половини вагітності матерів дітей з ПВР та контрольної групи**

Гестоз першої половини вагітності	Випадки ПВР		Контрольна група	
	Кількість	Питома вага, %	Кількість	питома вага, %
Присутні	136	32,6	131	31,2
Відсутні	232	55,6	256	61,0
Невідомо	49	11,7	32	7,6

Гестоз першої половини вагітності у матерів був у 32,6% випадків досліджуваної групи та 31,2% - контрольної групи ( $P>0,05$ ). Ризик народження дитини (OR) із ПВР при гестозі першої половини вагітності становить 1,1 при довірчому інтервалі (0,45; 2,53).

Порівняння питомої ваги гестозу другої половини вагітності в досліджуваній та контрольній групах представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Порівняння питомої ваги гестозу другої половини вагітності матерів дітей з ПВР та контрольної групи**

Гестоз другої половини вагітності	Випадки ПВР		Контрольна група	
	Кількість	Питома вага, %	Кількість	питома вага, %
Присутні	144	34,6	132	31,5
Відсутні	221	52,9	228	54,4
Невідомо	52	12,4	59	14,0

Гестоз другої половини вагітності у матерів був у 34,6% випадків досліджуваної групи та 31,5 % - контрольної групи

( $P > 0,05$ ). Ризик народження дитини (OR) із ПВР при гестозі другої половини вагітності становить 1,1 при довірчому інтервалі (0,57; 2,61).

Імунний конфлікт між матір'ю та дитиною був у 8-ми випадках досліджуваної групи та у 6-ти - контрольної групи. Рентгено-радіологічне обстеження протягом вагітності проводилося у 4-х випадках групи ПВР та в одному випадку контрольної групи.

Перший термін проведення УЗД в досліджуваній групі становив -  $17,3 \pm 7,4$ , в контрольній -  $18,9 \pm 8,5$  тижнів. Вдруге, ультразвукове дослідження в групі ПВР було проведено в середньому - в  $24,2 \pm 6,5$  тижнів, в контрольній групі - в  $26,2 \pm 6,2$  тижнів. Отже, при проведенні ультразвукового обстеження матерів досліджуваної групи, не виявлено статистично значимої різниці ( $P > 0,05$ ) з контрольною групою.

Двічі до 28-ми тижнів вагітності УЗ дослідження було проведено у 44,5% випадків групи ПВР та у 50,1% - контрольної групи ( $P > 0,05$ ). Вроджені аномалії при проведенні УЗД виявлено у 49 випадках, що становить 11,7%.

Діагностовано 14 випадків *spina bifida*, 11- синдроми МПВР; по 1-му випадку менінгоенцефалоцеле, омфалоцеле, атрезії тонкого кишківника, кистозної хвороби нирок, голопрозенцефалії, вродженого гідронефрозу та синдрому Дауна; по 2 випадки гідроцефалії та агенезії нирок; по 3 випадки атрезії стравоходу, гіпоплазії лівих відділів серця та діафрагмальної киля та у 4-ох випадках спостерігався гастрошизис.

Наявність фізичної травми підтверджено у 10-ти випадках досліджуваної групи, а психічний стрес пережили 15 жінок. В контрольній групі наявність фізичної травми та психічного стресу заперечено.

Ускладненими були пологи у 38,5% випадків групи ПВР та 41,9% - контрольної групи ( $P > 0,05$ ). Патологічні пологи (кесарів розтин) спостерігалися у 29 випадках досліджуваної групи матерів, що становить 6,9%, в контрольній групі - у 19 випадках (4,5%). Отже, порівнюючи кількість випадків патологічних пологів групи ПВР не виявлено статистично значимої різниці ( $P > 0,05$ ) з контрольною групою.

При порівнянні генетичного анамнезу матерів досліджуваної групи вроджені аномалії виявлено у 6-ти випадках: 3 ? природжений вивих стегна, двобічний, 1 - природжений коксартроз кульшових суглобів, косозміщений таз, 1 - полідактилія, 1 - розщелина губи та піднебіння зліва. У контрольній групі спостерігалось 7 випадків природжених вад розвитку: 5 - природжений вивих стегна, двобічний, 1 - додаткова нирка, 1 - щілина губи.

Серед близьких родичів групи ПВР вроджені аномалії виявлено у 5-ох випадках - 1 - природжена вада розвитку системи кровообігу, неуточнена (у брата матері досліджуваної групи), 1 випадок - *spina bifida*, 1 випадок - гіпоспадія, 1 - полідактилія (у діда по батьковій лінії), 1 - розщелина губи та піднебіння. В контрольній групі природжених аномалій та генетичних порушень у близьких родичів не спостерігалось. В обох групах шлюб не був кровноспоріднений. На обліку в жіночій консультації за місцем проживання перебували всі жінки, за виключенням 14-ти випадків у досліджуваній групі та 6-ох - у контрольній.

Таким чином, зареєстровано більшу кількість випадків мертвонароджень (3,3%) у жінок групи ПВР, ніж у жінок контрольної групи (0,47% випадків). Отже, враховуючи вказані особливості репродуктивного анамнезу та перебігу вагітності і пологів, спостерігається статистично значима різниця досліджуваної групи матерів ( $P < 0,05$ ) з контрольною.

Порівнюючи інші особливості гінекологічного анамнезу (порядковий номер вагітності та пологів, інтервал між останніми вагітностями, кількість артифіціальних абортів, самовільних викиднів першого триместру вагітності, кількість померлих дітей, вік початку менструацій, тривалість менструального циклу, регулярне вживання гормональних контрацептивів), перебігу даної вагітності (анемії, гестозу першої та другої половини вагітності, наявність імунного конфлікту, проведення рентгенорадіологічного обстеження, УЗД), ускладнених та патологічних пологів та генетичного анамнезу не виявлено статистично значимої різниці між групою

ПВР та контрольною групою ( $P>0,05$ ).

Вперше проведено аналіз ефективності використання регіонального реєстру ПВР шляхом впровадження наказу № 501 від 01.08.2006 р. "Про внесення доповнень до Програми моніторингу природжених вад розвитку у Львівській області".

На додаток до заповнення в пологових будинках області карт реєстрації дитини з вродженою аномалією (ВА) та карт реєстрації здорової доношеної дитини згідно наказу ГУОЗ ЛОДА № 707 від 29.12.2004 р. "Про впровадження Програми моніторингу природжених вад розвитку у Львівській області" районні педіатри Львівської області та м.Львова заповнювали реєстраційну форму на кожну дитину з ПВР щодо даних, які стосуються проведених лікувальних заходів у дітей з ПВР з метою моніторингу стану здоров'я дитини.

В результаті аналізу даних реєстраційних форм усі діти із виявленими природженими вадами розвитку знаходяться на диспансерному спостереженні у поліклініках по місцю проживання. В залежності від виявленої природженої вади розвитку у реєстраційних формах вказано оперативне чи консервативне лікування було проведено.

За період від впровадження в дію наказу № 501 від 01.08.2006 р. у районах Львівської області померли дванадцять дітей, з яких п'ять - із вродженою вадою серця, двоє - із синдромом Дауна, двоє - із вродженою вадою головного мозку (синдром Арнольда-Кіарі), одна дитина із МПВР, двоє - із діафрагмальною килою. У трьох дітей після проведеної консультації у ЛОДКЛ "ОХМАТДИТ" та у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі раніше встановлений діагноз був знятий (хлопчик із епіспадією, дівчинка із кишковою непрохідністю та дівчинка із синдромом Дауна).

### **Висновки**

1. Не виявлено статистично значимої різниці щодо відсотку артифіціальних абортів (10,4%), самовільних викиднів (7,1%), померлих дітей (2,6%) у матерів досліджуваної групи ( $P>0,05$ ) в порівнянні з контрольною (6,0%, 5,7% та 1,4% відповідно).



2. Виявлено статистично значиму різницю ( $P < 0,05$ ) щодо відсотку мертвонароджень, (3,3%) у матерів, які народили дитину з природженою вадою розвитку порівняно із жінками контрольної групи (0,47%) відповідно.

3. Порівнюючи особливості перебігу вагітності, не виявлено статистично значимої різниці щодо анемії, гестозу першої та другої половини вагітності, імунного конфлікту між матір'ю і плодом, рентгенорадіологічного обстеження, ультразвукового дослідження, фізичної та психічної травми, ускладнених та патологічних пологів у жінок групи ПВР в порівнянні з контрольною ( $P > 0,05$ ).

4. Ризик народження дитини з ПВР при анемії у матері складає 1,0 при довірчому інтервалі (0,31; 2,55). Ризик народження дитини із ПВР при гестозі першої половини вагітності становить 1,1 при довірчому інтервалі (0,45; 2,53). Ризик народження дитини із ПВР при гестозі другої половини вагітності становить 1,1 при довірчому інтервалі (0,57; 2,61).

5. Вважаємо продовжити в подальшому динамічне спостереження за соціально вагомими природженими вадами розвитку у Львівській області та порівняти з аналогічними даними інших областей Західного регіону.

### Література

1. Чебан В.І. Вроджені вади розвитку як показник порушень популяційного репродуктивного розвитку / В.І.Чебан // Буковинський медичний вісник. - 2003. - Т. 7, № 2. - С.200 - 203.

2. Поширеність генетичної патології серед живонароджених в Україні / О.І. Тимченко, В.В.Єлагін, В.О. Галаган [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2001. - № 5. - С. 5-8.

3. Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии / Н.С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - № 4.-С.13-17.

4. Хаматханова Е.М. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития / Е.М.Хаматханова, Ю.И.Кучеров // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* - 2007. - № 6. - С. 35-39.

5. Новиков П.В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней детей / П.В.Новиков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* - 2004. - №1.-С.5-9.

6. Новиков П.В.Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации ( по материалам деятельности медико-генетических учреждений) / П.В.Новиков // *Акушерство и гинекология.*- 2006.- № 2. - С. 3-7.

7. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии / Н.Р.Максимова, А.Л.Сухомясова, Е.Е.Гуринова [и др.] // *Медицинская генетика.* - 2008. - № 10 (76). - С. 35-43.

8. Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies / S.C.Heath, I.G.Gut , P.Brennan [e.a.] // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2008. - № 16. - P. 1413-1429.

9. Carrier detection in families affected by Duchenne/Becker muscular dystrophy [In Hungarian] / H.Piko, B.Nagy, J.Balog [e.a.] // *Orv. Hetil.* - 2007. - Vol. 148, № 51. - P. 2403-2409.

10. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies / A.Laszlo, E.A.Schuler, E.Sallay [e.a.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2003. - Vol. 26, № 7. - P. 693-698.

11. Torok D.Twenty years experience in rapid identification of congenital adrenal hyperplasia in Hungary / D.Torok, G.Eckhardt, J.Solyom // *Eur. J. Pediatr.* - 2003. - Vol. 162, № 12. - P. 844-849.

#### Резюме

**Геник-Березовська С.О.** Динамічне спостереження за соціаль-

но вагомими природженими вадами розвитку у Львівській області.

Проведено аналіз пренатальних факторів ризику у жінок, які народили дітей із природженими вадами розвитку у м.Львові та Львівській області за 2002-2008 рр. Виявлено статистично вірогідну різницю ( $P < 0,05$ ) по мертвородженнях (3,3%) у матерів досліджуваної групи порівняно із жінками контрольної групи (0,47%).

**Ключові слова:** епідеміологія, генетичний моніторинг, новонароджені, природжені вади розвитку.

### Резюме

**Генник-Березовская С.А.** *Динамическое наблюдение за социально значимыми врожденными пороками развития во Львовской области.*

Проведен анализ пренатальных факторов риска у женщин, родивших детей с врожденными пороками развития в г. Львове и Львовской области за 2002-2008 гг. Выявлено статистически значимую разницу ( $P < 0,05$ ) по мертворождениях (3,3%) у матерей исследуемой группы сравнительно с женщинами контрольной группы (0,47%).

**Ключевые слова:** эпидемиология, генетический мониторинг, новорожденные, врожденные пороки развития.

### Summary

**Genic-Berezovskaya S.A.** *Dynamic supervision after the socially ponderable newborns in the Lvov district.*

The analysis of prenatal risks factors among womens, which gave birth to newborns with congenital malformations in Lviv and Lviv district during 2002-2008 was carried out. The statistically significant increase ( $P < 0,05$ ) in stillborns (3,3%) among mothers of examined group comparatively to control group (0,47%) was revealed.

**Key words:** epidemiology, congenital malformations, genetic monitoring, newborns.

**Рецензент:** д.біол.н., проф.С.М.Федченко

УДК 599:539.1.047

**БАЗА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАНИХ ДЛЯ  
ПОБУДОВИ КАЛІБРУВАЛЬНИХ КРИВИХ "МАЛІ  
ДОЗИ - ЕФЕКТ"****О.М. Демченко, Е.А. Дьоміна, М.Ю. Савкіна***Інститут експериментальної патології, онкології і радіо-  
біології ім. Р. Є. Кавецького НАН України (Київ)  
Інститут математики НАН України (Київ)***Вступ**

Малі дози опромінення індукують генетичні пошкодження, що відіграють критичну роль у розвитку радіаційного мутагенезу і канцерогенезу, що було підтверджено в дослідженнях, проведених серед багаточисельних груп населення, які зазнали опромінення за рахунок променевої діагностики; професіоналів, що працюють в сфері дії іонізуючих випромінювань, мешканців радіаційно забруднених територій та ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [1-4].

З метою прогнозування несприятливих наслідків на здоров'я населення необхідно вчасно і точно оцінити величину поглиненої дози радіації. Для оцінки поглинених доз радіації використовують методи біологічної дозиметрії, так як вони, на відміну від методів фізичної дозиметрії дають можливість визначення сумарного ефекту дії радіаційно-індукованого опромінення з урахуванням індивідуальної радіочутливості [5]. Біологічний метод оцінки поглинених доз радіації - це основний безальтернативний метод, який базується на дозових залежностях виходу структурних пошкоджень хромосом в лімфоцитах периферичної крові людини [6]. Існує ряд критеріїв, які обумовлюють застосування методів біологічної дозиметрії, що зводяться до наступного: дозова залежність ефекту у широкому діапазоні доз; висока радіочутливість (зміна величини ефекту на одиницю дози радіації); прояв реакції, використаної як індикатор, протягом визначеного часу після опромінення; специфічність ефекту до дії іонізуючої радіації [7-10].

Однією з небагатьох таких тест - систем є культура лімфоцитів людини. Невисокий спонтанний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові, з одного боку, і, навпроти, високий ступінь радіочутливості хромосом людини порівняно з хромосомами інших видів, з другого, дозволяють вірогідно рееструвати радіаційно - індуковані структурні ушкодження при досить низьких дозах, порядку сГр [11].

Слід зазначити, що для визначення дози радіаційно-індукованого опромінення за частотою структурних аберацій, при побудові калібрувальних кривих "доза-ефект" потрібно враховувати, помилку прогнозу поглиненої дози за певними цитогенетичними показниками, яка повинна бути мінімальною [12].

**Мета** роботи - отримати та оцінити цитогенетичні дані в діапазоні дії малих доз радіації з урахуванням індивідуальної радіочутливості та за допомогою методів математичного моделювання.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Дослідження виконано з використанням тест-культури лімфоцитів периферичної крові донорів (3 особи) з подальшим аналізом аберацій хромосом та деякими модифікаціями, описаними нами раніше. Культивування клітин проводили протягом 52 годин. Для оцінки рівня і спектру структурних перебудов хромосом та визначення їх калібрувальних кривих "доза-ефект" культуру лімфоцитів периферичної крові опромінювали  $\gamma$ -променями на терапевтичному апараті "Рокус", джерелом яких є  $^{60}\text{Co}$ , з потужністю дози 0,9 Гр/хв, в діапазоні доз 0,1 - 1,0 Гр. Метафазний аналіз аберацій хромосом виконували з елементами каріотипування. Для визначення індивідуальної радіочутливості (IP) донорів культуру лімфоцитів периферичної крові опромінювали на  $G_2$  стадії клітинного циклу [13].

Апроксимацію залежностей цитогенетичних ефектів радіаційно-індукованого опромінення проводили за допомогою моделей регресії: лінійної  $y=aD+b$ ;

лінійно-квадратичної  $y=aD^2+bD+c$ ;

сплайнної  $y = \begin{cases} a_1D + b_1, & \text{якщо } D < D_0 \\ a_2D + b_2, & \text{якщо } D > D_0 \end{cases}$

де  $y$  - кількість аберацій хромосом на кожні 100 проаналі-

зовані метафази;  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  - коефіцієнти (параметри) моделей,  $D_0$  - точка переходу у моделі сплайнової регресії.

Похибка моделей визначається остаточною сумою квадратів отриманих в результаті порівняння експериментальних та розрахункових даних: чим менша остаточною сума квадратів, тим більш точна модель [14].

### **Отримані результати та їх обговорення**

Результати цитогенетичних досліджень представлені в табл.1-6. Продовжені дослідження кількісних закономірностей виходу аберацій хромосом в діапазоні малих доз гамма-опромінення [15].

На табл. 1-3 представлена база цитогенетичних даних для донорів з різною індивідуальною чутливістю до дії радіаційно-індукованого опромінення, визначеною за допомогою  $G_2$  - radiosensitivity assay. По-перше, встановлено, що спонтанний рівень хромосомних аберацій у досліджених осіб не корелює з індивідуальною радіочутливістю. Так у обстежених осіб спонтанна частота хромосомних аберацій становить  $2 \pm 1,54$ ;  $1,5 \pm 1,54$ ;  $18 \pm 2,61$ , а індивідуальна радіочутливість 6,8; 20; 23 хроматидні делеції на 100 метафаз відповідно. У досліджуваного донора 3 спонтанна частота становить  $18 \pm 2,61$ ; в спектрі пошкоджень основний відсоток становить частота хроматидних делецій -  $15,1 \pm 1,62$ . Відомо, що високий рівень спонтанної частоти аберацій хромосом за рахунок хроматидних делецій може вказувати на мутагенність навколишнього середовища де проживають обстежені особи, або ж на вплив хімічних мутагенів. Тому ми пов'язуємо підвищений рівень генетичних пошкоджень у донора 3 з додатковою мутагенною дією хімічних агентів.

Аналіз цитогенетичних даних за допомогою лінійної, лінійно-квадратичної та сплайнової регресії показав, що для абераційних метафаз та загальної кількості аберацій хромосом в діапазоні малих доз у всіх випадках спостерігається плато, тобто дозозалежна ділянка. Наприклад у донора 2 кількість абераційних метафаз при дозі 0,1 Гр становить  $14,0 \pm 2,66$  та при дозі 0,5 Гр відповідно-  $14,1 \pm 2,66$ ; загальна кількість аберацій хромосом в дозі 0,1 Гр дорівнює  $14,0 \pm 2,90$  та при дозі 0,5 Гр -  $14,7 \pm 2,90$  (табл.4-6).

У всіх обстежених донорів при тестуючому радіаційному навантаженні (in vitro) променеві маркери, а саме дицентричні

Таблиця 1  
База цитогенетичних даних отриманих для донора 1

Цитогенетичний показник	Спонтанний рівень	Доза опромінення,			Стандартне відхилення	Стандартна похибка	(чл 1
		Гр.	0,1	0,5			
Аберантні метафази	2	4,5	9,3	15	4,362503	1,542378	
Загальна кількість аберацій хромосом	2	4,5	9,3	15	4,516557	1,596844	
Парні фрагменти	0	0,5	1,7	1	1,371066	0,484745	
Точки та ацентричні кільця	1	0	1,2	1	1,849131	0,653767	
Аномальні моноцентрики	0	0	0,6	2	0,70862	0,250535	
Центричні кільця	0	0	0	0	0	0	
Дисцентрики	0	0	0	3	2,232071	0,789156	
Хроматидні делеції	1	4	4,66	6	2,023616	0,715456	
Хроматидні обміни	0	0	0	0	0	0	

Таблиця 2  
База цитогенетичних даних отриманих для донора 2

Цитогенетичний показник	Слопаний рівень	Доза опромінення, Гр.			Стандартне відхилення	Стандартна похибка	х) де
		0,1	0,5	1,0			
Аберантні метафази	1,5	14	14,1	21	7,541398	2,666287	
Загальна кількість аберацій хромосом	1,5	14	14,7	21	8,228685	2,909279	
Парні фрагменти	0,5	4,5	3,06	3	1,391813	0,49208	
Точки та ацентричні кільця	0	2	0	2	1,391813	0,49208	
Аномальні моноцентрики	0	0	0,6	0	0,302076	0,1068	
Центричні кільця	0	0	0	1	0,372012	0,131526	
Дисцентрики	0	0	1,2	5	1,66256	0,587804	
Хроматидні делеції	1	7,5	9,84	9	5,420426	1,91641	
Хроматидні обміни	0	0	0	0	0	0	



Таблиця 3  
База цитогенетичних даних отриманих для донора 3

Цитогенетичний показник	Сполонаний рівень	Доза опромінення,			Стандартне відхилення	Стандартна похибка
		0,1	Гр. 0,5	1,0		
Аберантні метафази	18	17	25,6	36	9,067809	2,617651
Загальна кількість аберацій хромосом	19	19,6	28,4	42	11,58277	3,343658
Центри фрагменти	0	5,06	3,5	9	4,229931	1,221076
Точки та ацентричні кільця	3,8	1,9	4,2	10	2,545882	0,734933
Аномальні моноцентрики	0	0	0,5	0	0,58225	0,168081
Центричні кільця	0	0	0	0	0	0
Дисцентрики	0	0	1,4	9	3,121868	0,901206
Хроматидні делетії	15,1	12,6	18	13	5,632993	1,626105
Хроматидні обміни	0	0	0	0	0,57735	0,166667

Таблиця 4  
**Параметри лінійної, лінійно-квадратичної та сплайнової регресії ( донор 1)**

Цитогенетичний показник	Помилка моделі			Лінійна регресія			Лінійно-квадратична регресія			Сплайн	
	лінійна	лінійно-квадратична	сплайнова	a	b	a	b	c	X <sub>0</sub>	a <sub>i</sub>	b <sub>i</sub>
Аберантні метафази	4,387	2,156	0,875	12,206	3,278	-6,329	18,723	2,486	0,300	19,532	2,19
Загальна кількість аберацій хромосом	4,387	2,156	0,875	12,206	3,278	-6,329	18,723	2,486	0,300	19,532	2,19
Гарні фрагменти	1,607	0,629	0,622	0,794	0,622	-4,192	5,110	0,082	0,200	6,619	-0,05
Точки та ацентричні кільця	21,431	17,495	12,726	0,183	1,503	-8,406	8,839	0,420	0,300	11,717	-0,19
Аномальні моноцентрики	0,284	0,041	0,001	2,122	-0,309	2,088	-0,028	-0,041	0,300	0,043	-0,00
Центричні кільця	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дилентрики	1,695	0,112	1,240	2,977	-0,542	5,331	-2,513	0,144	0,500	0,000	-0,00
Хроматидні делеції	5,572	5,433	3,548	3,998	2,144	-1,583	5,629	1,940	0,100	20,751	1,00
Хроматидні обміни	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 5

Цитогенетичні показники, лінійно-квадратичної та сплайнової регресії (донор 2)

Цитогенетичні показники	Помилка моделі				Лінійно-квадратична регресія			Сплайно						
	Лінійна лінійна	Лінійно-квадратична	сплайнова	Х <sub>0</sub>	а	в	с	а <sub>1</sub>	в <sub>1</sub>					
										Лінійна	Лінійно-квадратична	Сплайно		
Аберантні метафази	4,87	2,156	0,875	13,992	7,786	13,602	28,000	6,035	0,100	106,055	1,500			
Загальна кількість аберацій хромосом	4,87	2,156	0,875	14,130	7,838	15,069	29,647	5,898	0,100	106,953	1,500			
Парні фрагменти	1,507	0,629	0,622	9,682	3,6849	1,250	1,872	-1,208	0,100	21,350	0,500			
Точки та ацентричні кліста	21,431	17,495	12,726	8,370	3,704	0,550	1,108	1,064	0,100	16,772	0,000			
Аномальні моноцентричні	0,284	0,041	0,001	0,370	0,187	0,084	0,173	-0,600	0,500	1,514	-0,073			
Центричні кліста	0	0	0	0,254	0,099	0,878	-0,057	1,443	0,500	-0,068	0,115			
Дисцентричні	1,695	0,172	1,240	8,048	4,908	4,908	-0,301	1,634	0,500	2,838	0,076			
Хроматидні делеції	5,572	5,433	3,548	19,175	2,285	5,467	5,219	24,750	0,100	67,123	1,000			
Хроматидні обміни	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
				2,486	0,300	19,532	2,198	0,300	19,532	2,198	0,082	0,200	6,619	-0,05
				0,420	0,300	11,717	-0,19	0,420	0,300	0,043	-0,00	0,300	0,000	-0,00
				0,144	0,500	0,000	-0,00	0,144	0,500	0,000	-0,00	0,100	20,751	1,000
				1,940	0,100	20,751	1,000	1,940	0,100	20,751	1,000	0	0	0

Таблиця 6  
**Параметри лінійної, лінійно-квадратичної та сплаймової регресії (донор 3)**

Цитогенетичний показник	Повилка моделі			Лінійна регресія		Лінійно-квадратична регресія			Сплайно		
	лінійна	лінійно-квадратична	сплаймова	a	b	a	b	c	X <sub>0</sub>	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>
Аберантні метафази	87,546	80,633	74,317	18,229	16,720	11,140	6,757	18,154	0,300	4,011	18,816
Загальна кількість аберантний хромосом	113,051	104,731	99,687	22,191	18,483	12,222	9,605	20,057	0,300	7,900	20,590
Кірні фрагменти	21,617	17,366	15,978	8,736	-1,385	1,673	1,882	12,537	0,300	-1,673	1,882
Точки та ацентричні кільця	6,695	2,800	2,771	6,908	2,232	8,362	-1,703	3,309	0,500	2,378	3,057
Аномальні моноцентрики	0,200	0,117	0,068	0,115	0,043	-1,222	1,373	-0,114	0,500	0,946	-0,108
Центричні кільця	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дисцентрики	6,495	1,494	0,532	8,908	-0,968	9,475	-0,849	0,252	0,500	3,324	0,049
Хроматидні делеції	98,060	89,760	80,762	-2,115	16,357	-12,206	10,455	14,785	0,200	4,432	15,156
Хроматидні обміни	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

хромосоми, зростають з дозою опромінення. Наприклад, у донора 1 в дозі 0,5 Гр частота дицентричних хромосом становить  $1,4 \pm 0,90$ ; а при дозі 1,0 Гр  $9,0 \pm 0,90$ .

У табл. 4-6 представлені параметри, використаних для інтерпретації отриманих експериментальних даних, моделей регресії, а саме лінійної, лінійно-квадратичної та сплайнової.

Показано, що дозові залежності радіаційно-індукованих генетичних ефектів найточніше апроксимуються на основі моделі сплайнової регресії, похибка якої має найменше значення для всіх структурних перебудов обстежених донорів. Як бачимо з отриманих даних, у обстежених донорів найменша похибка моделі майже всіх цитогенетичних показників для сплайнової регресії. Наприклад, у донора 2 похибка для аберантних метафаз обрахована за допомогою лінійної регресії становить 69,868; лінійно-квадратичної -59,652; сплайнової -8,731; це означає що використання моделі сплайнової регресії в десятки разів підвищує точність інтерпретації характеру дозових кривих.

Окремий інтерес представляє оцінка виходу променивих маркерів (дицентричних хромосом) за дії малих доз. Наприклад, для донорів 2 і 3 вихід дицентриків найбільш коректно апроксимується за допомогою сплайнової моделі, похибка якої становить 0,488 та 0,532 відповідно. А для донора 1, вихід обмінних аберацій - дицентричних хромосом, найкраще апроксимується лінійно-квадратичною регресією з перевагою значення лінійного члену регресії -  $\alpha$ . При цьому похибка моделі лінійної регресії становить 1,695; лінійно-квадратичної - 0,112; сплайнової - 1,240. Цей факт цікавий тим, що саме для цього донора визначена відносна радіо-резистентність організму (6,8/100 метафаз).

### **Висновки**

1. Спонтанний рівень хромосомних аберацій не корелює з індивідуальною радіочутливістю обстежених осіб, визначеною за допомогою G2 - radiosensitivity assay.

2. Апроксимацію цитогенетичних ефектів за дії малих доз опромінення найкраще здійснювати за допомогою сплайнової регресії.

### **Література**

1. *Радиационная защита в медицинской рентгенологии /*

Р.В.Ставицкий, Н.Н.Блинов, И.Х.Рабкин, Л.А.Лебедев. - М. : Кабур, 1994. - 270 с.

2. Сравнительное исследование структуры генных и хромосомных мутаций у работников ядерно химических предприятий / А. В.Севаньяев [и др.] // Радиационная биология. Радиозэкология. - 2005. - Т. 45, №2. - С. 149-161.

3. Sanberg A. A. Chromosome abnormalities in human cancer and leukemia / A. A. Sanberg // *Mutat. Res.* - 1991. - Vol. 247, № 2. - P. 231-240.

4. Цитогенетический анализ генотоксических эффектов у работников теплоэнергетического производства / Я.А.Савченко, В.Г.Дружинин, В.И.Минина [и др.] // Генетика. - 2008. - Т 44, № 6. - С.857-862.

5. Дьоміна Е. А. Індивідуальна радіочутливість людини / Е.А.Дьоміна, М.О.Дружина, Н.М.Рябченко. - Київ : Логос, 2006. - 125 с.

6. Пикалова Л. В. Применение цитогенетических методов исследования хромосом в радиобиологии / Л.В.Пикалова // Молекулярная биология. - 2007. - № 9. - С. 160 -168.

7. Бариляк І.Р. Біологічна індикація та дозиметрія за частотою нестабільних аберацій хромосом у лімфоцитах людини / І.Р.Бариляк, Е.А. Дьоміна // Цитология и генетика. - 2004. - № 4. - С. 72-85.

8. Дьоміна Е. А. Закономірності утворення аберацій хромосом в соматичних клітинах людини в залежності від дози опромінення / Е.А.Дьоміна, О.М. Ворошук // Вісник тов. генетиків і селекціонерів. - 2008. - Т. 6, № 1. - С. 166-174.

9. Мазурик В. К. Некоторые проблемы радиационной биохимии ДНК / В.К. Мазурик // Современные проблемы радиобиологии. Радиационная биохимия. Т. 4. : под ред. Е.Ф. Романцова. - М.: Атомиздат, 1975. - С. 5-59.

10. Altman K. J. Criteria for the evaluation and selection of radiation induced metabolic changes as biochemical indicator of radiation damage / K.J.Altman // Biochemical indicators of radiation injury in man: Proc. Sci. Meet / Paris - Le Vesinet. - IAEA / WHO/ Vienna: IAEA, 1971. - P. 11- 32.

11. Севаньяев А. В. Радиочувствительность хромосом

лимфоцитов человека в митотическом цикле / А.В.Севаньяков. - М.: Энергоатомиздат, 1987. - 160 с.

12. Теория и практика построения калибровочных кривых в биодозиметрии / А.В.Рубанович, Г.П.Снигирева, В.А.Шевченко [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2006. - Т. 46, № 4. - С. 447 - 456.

13. Цитогенетичний спосіб (G2assay) визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку : метод. рекомендації / Е.А.Дьоміна, Н.М.Рябченко, М.О.Дружина, В.Ф.Чехун - Київ : Логос, 2007. - 28 с.

14. Ключин Д. А. Доказательная медицина: Применение статистических методов / Д. А.Ключин, Ю. И.Петунин. - М: Диалектика, 2008. - 315 с.

15. Індукція генетичних пошкоджень за дії малих доз іонізуючої радіації / О. М.Демченко, Е. А.Дьоміна, Ю. І.Петунін, М. Ю.Савкіна // Пробл. екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : збірник наук.праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 1-2. - С. 52-63.

#### Резюме

**Демченко О. М., Дьоміна Е. А., Савкіна М. Ю.** База цитогенетичних даних для побудови калібрувальних кривих "малі дози-ефект".

В роботі представлена база цитогенетичних даних для побудови калібрувальних дозових кривих з урахуванням індивідуальної радіочутливості.

**Ключові слова:** біологічна дозиметрія, малі дози опромінення, радіочутливість.

#### Резюме

**Демченко Е. Н, Демина Э. А., Савкина М. Ю.** База цитогенетических данных для построения калибровочных "малые дозы-эффект".

В работе представлена база цитогенетических данных для построения калибровочных дозовых кривых с учетом индивидуальной радиочувствительность человека.

**Ключевые слова:** биологическая дозиметрия, малые дозы облучения, радиочувствительность.

#### Summary

**Demchenko E.N., Dyomina E.A., Savkina M.Yu.** The cytogenetic benchmarking database for the plotting of 'low-dose vs. effect' curves.

The cytogenetic database is presented which can be used for calibration dose curves plotting that take into account personal radiosensitivity.

**Key words:** biological dosimetry, low doses of ionizing radiation, radiosensitivity.

**Рецензент: д.біол.н., проф.Б.П.Романюк**

## ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ САМИЦЬ ЩУРІВ ЗА УМОВ ФРАКЦІОНОВАНОГО ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**Н.В.Діденко, О.Г.Черненко**

*Науковий центр радіаційної медицини АМН України(Київ),  
Інститут нейрохірургії АМН України(Київ)*

### **Вступ**

Іонізуюче випромінювання викликає глибокі зміни у гормональній регуляції репродуктивної функції жінок [1, 2]. Необхідність застосування променевої терапії за наявності найбільш поширених серед жінок репродуктивного віку онкологічних захворювань, - пухлин головного мозку, молочної залози, раку легенів та хвороби Ходжкіна, призводить до стійкої оваріальної дисфункції [3]. Побічна дія радіотерапії щодо порушень репродуктивної функції фахівцям добре відома [4, 5]. Проте закономірності розвитку структурних порушень у формуванні дисфункції яєчників та пов'язаної з нею інфертильності за умов опромінення головного мозку, залишаються на сучасному етапі мало з'ясованими [6].

**Мету** проведеного експериментального дослідження складо визначення закономірностей морфофункціональних змін в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі за умов фракціонованого опромінення головного мозку.

### **Матеріал і методи дослідження**

Експериментальні тварини (самиці щурів лінії Вістар, статевозрілі, масою 240-280 г), опромінені фракціоновано, -одно-разова доза 2,0 Гр на головний мозок щодобово упродовж 5 діб (рентгенівський апарат "РУМ-17" (Росія), (напруга 180 кВ, сила струму 10 мА, відстань 40 см, фільтри 0,5 мм Сu + 1,0 мм Аl, потужність експозиційної дози  $2,09 \cdot 10^{-4}$  Кл/(кг·с), отримали загальну дозу 10,0 Гр. Контролем слугували ложноопромінені тварини.



Морфологічну характеристику стану гормонопродукуючих клітин аденогіпофіза та яєчника оцінювали за допомогою гістологічних, електронно-мікроскопічних та морфометричних методів дослідження у терміни 1, 3 та 6 міс після опромінення.

Для гістологічного дослідження вилучені шматочки досліджуваних тканин після фіксації у 15 % нейтральному формаліні заливали у парафінові блоки, з яких виготовляли мікротомні зрізи товщиною до 10 мкм з наступним їх забарвлення гематоксиліном та еозином. Дослідження гістологічних препаратів проводилось за допомогою світлової оптики (ЛОМО ЕС Бимам Р-13). Електронно-мікроскопічне дослідження тканин проводили за стандартною методикою. Шматочки тканини фіксували в 2 % розчині глутаральдегіда, виготовленого на фосфатному буфері з рН 7,4 з наступною дофіксацією у 2 % розчині тетраокису осмію. Після зневоднення в спиртах висхідної міцності біоптати тканини заливали у епоксидні смоли. Для прицільної ультратомії і більш заглибленої оцінки дистрофічних змін, що мають місце, та клітинних елементів, виготовлялися напівтонкі зрізи товщиною до 1 мкм (1000 А) на ультрамікротомах ЛКБ і Рейхорт, фарбувалися толуїдиновим синім - піраніном і проглядалися на світлооптичному мікроскопі. Ультратонкі зрізи товщиною 400-600 А виготовлялися на ультрамікротомах ЛКБ і Рейхорт. Для підвищення контрастності ультратонкі зрізи фарбувалися ураніацетатом і нітратом свинцю за Рейнтгольдсу і проглядалися на електронному мікроскопі EM-400 Т фірми "Філіпс" (Нідерланди).

Ідентифікація процесів, що визначалися в клітинах яєчника проводилася методом морфометричної обробки електроннограм за наступними показниками: відсоткове відношення хроматину визначалося з розрахунку 10 ядер на кожен досліджуваний випадок; відсоткове відношення площі, займаної мітохондріями, визначалося відношенням площі, займаної мітохондріями, до фіксованої ділянки цитоплазми клітини; відсоткове відношення площі, займаної ліпідними гранулами, визначалося відношенням площі, займаної ліпідними включеннями, до фіксованої ділянки цитоплазми клітини.

---

Морфометрична оцінка електронограм проводилася на системному аналізаторі зображення ІБАС-2000 фірми "Kontron" (Німеччина).

### **Отримані результати та їх обговорення**

Важливе значення має висока радіочутливість нейрогуморальної регуляції, що особливо яскраво проявляється в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Іонізуюче випромінювання здатне викликати моделюючий вплив на прямі та зворотні зв'язки типу тропний гормон-залоза-мішень, гормон-відповідна центральна структура, яка регулює діяльність залози і впливає водночас на різні компоненти системи або впливає вибірково на окремі її компоненти. Наші дослідження морфологічної структури у різні терміни після фракціонованого опромінення виявили у гіпоталамусі щурів зміни, що не мали специфічного характеру і проявлялись порушенням мікроциркуляції і різноманітними дегенеративно-дистрофічними ураженнями нейронів (нісселевська дегенерація, просте зморщення Шпильмейера, набрякові зміни, гостре набубнявіння, ішемічні ураження).

При фракціонованому опроміненні голови через 1 міс після опромінення на тлі різкого набряку виникала розенталівська дистрофія нервових волокон. Спостерігається реактивний пікноз і гіперхроматоз ядер нейронів, поряд з цим виявляється і інша клітинна патологія (нісселевська дегенерація, просте зморщення Шпильмейера, набрякові зміни, гостре набубнявіння, ішемічні ураження). Відмічались дистрофічні зміни ендотелія, розпушення волокнистого субентотеліального матриксу та розшаруванням судинної стінки, субпіальні геморагії. Через 3 міс зберігалися різні типи тяжких уражень нервових клітин, в окремих клітинах спостерігається нісселевська дегенерація, одночасно з хроматолізом відбувалось набубнявіння нейронів, з каріолізісом і некробіотичними змінами. В судинах мозкових оболонок відмічались дистрофічні зміни ендотелію з відшаруванням інтими, деградація і фрагментація внутрішньої еластичної мембрани, дистрофічні зміни в непокреслених міоцитах середньої оболонки судини з їх вакуолізацією. З часом (через 6 міс) щільність розташування нейрональних еле-

ментів зменшувалась, виявлялись ділянки випадіння нервових клітин із замісним скупченням на цих місцях гліальних клітин (переважно мікроглії). Активація субепендимарної зони виявлялась незначною порівняно з іншими групами. В судинах мозкових оболонок спостерігались склеротичні зміни.

При фракціонованому опроміненні голови через 1 міс після опромінення в тканині аденогіпофізу спостерігались значні розлади кровообігу з з імбібіцією паренхіми залози кров'ю, порушення архітектоніки трабекул, формування гематом з вогнищевими некробіотичними змінами аденоцитів, дистрофією клітин навколо уражених ділянок.

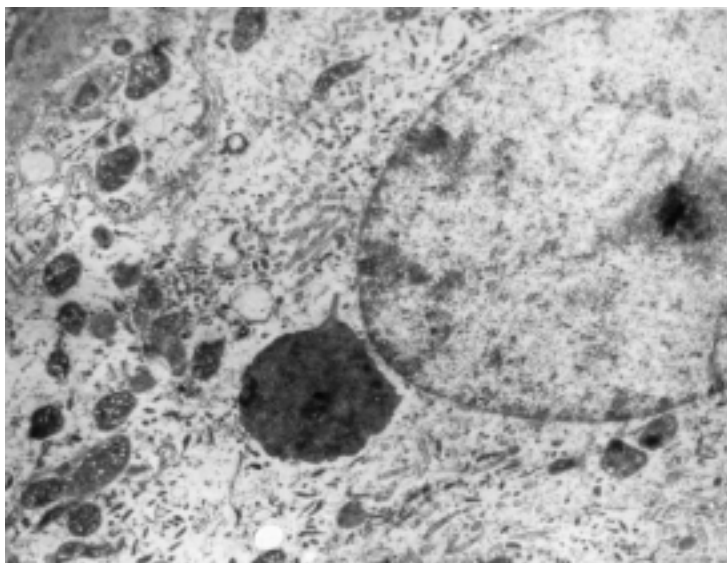
Через 3 міс після опромінення виявляються чисельні аденоцити з дистрофічними змінами, відмічається відносне зменшення у популяції кількості ацидофілів. Подібні зміни реєструвалися навіть через 6 міс після опромінення.

Через 1 міс після фракціонованого опромінення головного мозку виявлялись помірні дистрофічні зміни фолікулярного епітелію фолікулів яєчників різних стадій визрівання (примордіальних, первинних, антральних і порожнистих вторинних), третинних фолікулів з ознаками деградації овоцита. З часом в мультиовоцитарних комплексах розвивались різноманітні патологічні зміни з нерівномірною проліферацією і дегенерацією фолікулярних клітин. Стінки артерій дрібного і середнього калібрів потовщувались за рахунок склерозу адвентиції і гіпертрофії м'язового шару з гіалінозом внутрішньої еластичної мембрани.

За нашими даними негативний вплив ІВ на яєчники проявлявся зменшенням кількості первинних фолікулів, ранніми дегенеративними змінами статевого синцитію (зменшення загальної потенційної кількості статевих клітин). Відбувалися зміни кінетики різних етапів визрівання фолікулів (інтенсифікація процесів проліферації одночасно з активізацією апоптозу, дистрофічні зміни фолікулярного епітелію). Променево-індуковані порушення мікроциркуляції призводили до дегенеративно-дистрофічних змін з наступним склерозом строми.

Електронномікроскопічне дослідження яєчника цілком підтвердило дані світлової мікроскопії. Насамперед, було відзна-

чено, що в основній масі внутріорганих судин спостерігаються досить виразні деструктивні зміни ендотеліальної вистілки аж до порушення її цілісності (рис.).



**Рис.** Дистрофічні зміни примордіальних та зростаючих фолікулів на тлі порушеного мікроциркуляторного кровообігу через 1 місяць після фракціонованого опромінення головного мозку самиці щура в дозі 10,0 Гр. Напівтонкий зріз. Фарбування метиленовим синім - піроніном, x 600. Електронорама x 13000

На серії напівтонких зрізів були видні частково і цілком зруйновані примордіальні і зростаючі фолікули з порушенням цілісності клітин фолікулярного епітелію. При цьому спостерігаються досить виразні прояви перикапілярного набряку. У деструктивно зміненій цитоплазмі ендотеліоцитів видно змінені внутрішньоклітинні органели і різко знижена мікропіноцитозна активність. В основній масі фолікулярних клітин як примордіальних, так і зростаючих фолікулах, а також в текалютеїнових клітинах строми яєчника спостерігалися різного ступеня виразності дистрофічно-деструктивні зміни (таблиця).

**Морфометричні показники стану внутрішньоклітинних органел у текалютеїнових клітинах яєчника після фракціонованого опромінення головного мозку самиць щурів у дозі 10,0 Гр**

№	Органели	Контроль	1 місяць після опромінення	3 місяці після опромінення
1	Хроматин, % відношення	30,0±2,5	15,0±1,5*	19,0±2,0**
2	Мітохондрії, % відношення	35,0±3,0	17,0±2,0*	21,0±1,5**
3	Ліпіди, % відношення	20,0±2,0	31,0±1,5*	18,0±2,0**

**Примітка:** \* - вірогідно щодо контролю; \*\* - вірогідно відносно 1 місяця після опромінення.

Якщо оцінювати морфофункціональний стан текалютеїнових клітин по відсотковому відношенню мітохондрій і активності ядерного хроматину, що є показниками енергопродуруючої і білоксинтезуючої функцій цих клітин, а також вміст ліпідних включень, що характеризує синтез і екскрецію естрогена, упродовж 3 місяців після фракціонованого опромінення головного мозку тварин у дозі 10,0 Гр, то було встановлено, що через 1 міс після опромінення тварин спостерігається суттєве зменшення величин всіх досліджуваних параметрів (див.таблицю).

Згідно отриманим морфометричним даним, через 1 місяць після опромінення головного мозку тварин у 2 рази зменшується відсоткове відношення хроматину в ядрах текалютеїнових клітин відносно контролю (30,0±2,5 % у нормі до 15,0±1,5 % через один місяць після опромінення). Більш ніж у 2 рази зменшується відсоткове відношення площі, займаної інтактними мітохондріями в цитоплазмі текалютеїнових клітин (з 35,0±3,0% до 17,0±2,0 %), що є вираженою статистично достовірною величиною. Водночас у 1,5 рази через місяць після опромінення збільшується відсоток площі, займаної ліпідними включеннями - з 20,0±2,0 % до 31,0±1,5 %, що є статистично достовірною величиною і відповідає підвищенню синтезу і

секреції естрогена, котрий бере активну участь у процесі розвитку фолікула II порядку (див. таблицю).

При морфометричному дослідженні внутрішньоклітинних органел текалютеїнових клітин через 3 місяці після опромінення було встановлено, що в порівнянні з терміном 1 міс після опромінення суттєвих змін не спостерігається. Що ж стосується ліпідних включень, то цей показник поступово зменшується до рівнів контролю через 3 міс після опромінення.

### **Висновки**

1. Вплив іонізуючого випромінювання викликає зміни в паренхіматозній і стромальних складових ендокринних залоз і внутрішніх органах, як в гострий період так і у віддалені терміни.

2. При опроміненні патологічні зміни нейронів мають неспецифічний характер, зміни у мозковій речовині проявляються порушенням мікроциркуляції і дегенеративно-дистрофічними ураженнями нейронів.

3. Відбуваються фазові зміни морфології гіпофізу, що характеризуються в короткі після опромінення терміни формуванням псевдофолікулярних секреторних порожнин, у віддалені - зменшенням у популяції хромофільних і відносним збільшенням хромофобів.

4. Для радіаційного ураження яєчника характерні зміни кінетики різних етапів визрівання фолікулів (інтенсифікація процесів проліферації одночасно з активізацією апоптозу, дистрофічні зміни фолікулярного епітелію).

5. Променево-індуковані порушення мікроциркуляції у гіпоталамо-гіпофзарній системі та статевих залозах проявляються порушенням гормональної регуляції, які патогенетично пов'язані з окремими віддаленими нестохастичними ефектами.

### **Література**

1. *Ogilvy-Stuart A.L. Effect of radiation on the human reproductive system / A.L.Ogilvy-Stuart, S.M.Shalet // Envir. Health Persp. Suppl. - 1993. - Vol. 101 (Suppl.2). - P. 109-116.*

2. *Дубчак А.Є. Прогнозування, профілактика та лікування порушень репродуктивної функції жінок, які зазнали радіаційної дії внаслідок аварії на ЧАЕС : автореф. дис. на*

здобуття наук.ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 - "Акушерство та гінекологія" / А.Є. Дубчак. - К., 2001. - 40 с.

3. Wallace W.H.B. *The radiosensitivity of the human oocyte* / W.H.B.Wallace // *Hum. Repro.* - 2003. - Vol. 18, № 1. - P. 1838-1844.

4. Gleeson H.K. *The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumors* / H.K. Gleeson, S.M. Shalet // *Endocrine-Related Cancer.* - 2004. - Vol. 11. - P. 589-602.

5. Darzy K.H. *Hypopituitarism following radiotherapy* / K.H.Darzy, S.M.Shalet // *Pituitary.* - 2008. - Vol.2. - P.112-119.

6. Ginsburg E.S. *In vitro fertilization for cancer patients and survivors* / E.S.Ginsburg, E.H.Yanushpolsky, K.V.Jackson // *Fertil. Steril.* - 2001. - Vol. 75 (4). - P. 705-710.

#### Резюме

**Діденко Н.В., Черненко О.Г.** *Гормональна регуляція репродуктивної функції самиць щурів за умов фракціонованого гамма-опромінення головного мозку.*

В експерименті досліджені особливості морфофункціональних змін в гормонопродукуючих клітинах яєчника та аденогіпофізу самиць щурів після фракціонованого гамма-опромінення головного мозку в дозі 10,0 Гр.

**Ключові слова:** іонізуюча радіація, аденогіпофіз, яєчник.

#### Резюме

**Диденко Н.В., Черненко О.Г.** *Гормональная регуляция репродуктивной функции самок крыс при фракционированном гамма-облучении головного мозга*

В эксперименте исследованы особенности морфофункциональных изменений в гормонпродуцирующих клетках яичника и аденогипофиза самок крыс после фракционированного гамма-облучения головного мозга в дозе 10,0 Гр.

**Ключевые слова:** ионизирующая радиация, аденогипофиз, яичник.

#### Summary

**Dydenko N.V., Chernenko O.G.** *Hormonal regulation for reproductive function in female rats after fractional whole brain irradiation*

Peculiarities of morpho-functional changes in the hormone producing cells of ovary and adenohypophysis were studied experimentally in female rats after fractional whole brain irradiation by 10,0 Gy.

**Key words:** ionizing radiation, adenohypophysis, ovary.

**Рецензент:** д.біол.н., проф.С.М.Смірнов

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМУТАГЕННИХ І  
РАДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
РЕЧОВИН ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**Л.В. Неумержицька, І.Р. Баріляк, В.М. Шкарупа**  
*Науковий центр радіаційної медицини АМН України (Київ)*

Проблема антимутагенезу останнім часом займає провідне місце і найбільш актуальним аспектом в цій області є пошук антимутагенів, причому таких, які самі не мають мутагенних і токсичних властивостей. Такими речовинами можуть бути продукти природного походження. Накопичено безліч даних про те, що різні природні комплексні сполуки здатні знижувати частоту мутацій, викликаних дією певних мутагенів. В той же час, дослідження механізмів антимутагенної дії показують, що один і той же антимутаген може діяти як десмутаген і як біоантимутаген. У першому випадку хімічна взаємодія відбувається між антимутагеном і генотоксикантом, що призводить до інактивації останнього, в другому - антимутаген втручається в метаболізм мутагену всередині клітини, інгібує ініційованим ним ланцюгові вільнорадикальні реакції, впливає на репарацію ДНК або екранує сайти мутагенної атаки в ДНК [1,2].

Такі природні речовини, як екстракти плаценти й амніону ссавців, здатні знижувати рівень мутацій, індукованих радіацією й хімічними агентами [2,3]. Більшість досліджень велику увагу приділяють дії екстрактів харчових, лікарських, дикоростучих рослин, а також водоростей і грибів. Вивчається специфіка активності екстрактів рослин, що виготовляють із різних їх частин [2,4,5,6].

Одним з прикладів таких досліджень є виявлення властивостей антимутагенів в шкірці ягід винограду, точніше того, що міститься в ній - антоціал-антоціанового (червоного) фарбника. Співробітники Російського НДІ пивоварної, безалкогольної та виноробної промисловості встановили, що, якщо в їжу



додавати цей фарбник, то можна істотно знизити мутагенну дію таких речовин як циклофосфамід і діоксидин, які викликають хромосомні пошкодження в клітинах кісткового мозку щурів [4].

В дослідженнях на самцях мишей було виявлено антимутагенний ефект екстракту берести (БЕ) на фоні дії мутагенів. Було показано, що однократне введення діоксидину в дозі 200 мг/кг призводило до збільшення числа клітин з хромосомними аберациями до  $10.2 \pm 1.4 \%$ , (в контролі -  $1.6 \pm 0.6\%$ ), а після введення комбінації БЕ в дозі 50 мг/кг і діоксидину з розрахунку 200 мг/кг, зафіксовано тільки  $4.8 \pm 1.0 \%$  аберантних метафаз. Це відповідає 53 % зниженню цитогенетичного ефекту діоксидину. Вживання БЕ в більшій дозі (150 мг/кг) призводило до зростання антимутагенного ефекту до 61 %. Антимутагенні ефекти БЕ були також підтвержені і при використанні мутагену циклофосфаміду. Таким чином був встановлений захисний антимутагенний ефект екстракту берести (в діапазоні доз 50 - 450 мг/кг), який в більшості випадків перевищував 50 % [6].

В Інституті загальної генетики ім. М.І. Вавилова РАН було досліджено антимутагенну дію часникового екстракту і виявлено, що часник стимулює відновлення ушкодженої ДНК, а в деяких випадках захищає від ушкоджень. Експерименти проводилися на культурі фібробластів людини, що обробляли одним із трьох мутагенів: гамма-випромінюванням, хлористим кадмієм або 4-нітрохінолін-1-оксидом, далі іменованому 4-НХО. Ці мутагени обрані тому, що клітина заліковує, тобто репарує нанесені ними ушкодження з різною швидкістю. Розриви ДНК, викликані дією радіації, відновлюються вже через 15 хвилин, ушкодження від 4-НХО частково репаруються за чотири години, а повністю - за добу, а від дії хлористого кадмію клітина й через добу не може отямитися. Часниковий екстракт розтирали в живильному середовищі, на якому вирощували клітини, а потім крапельку цього розчину вносили в культуральне середовище. Через добу клітини обробляли мутагеном, а через якийсь час оцінювали число розривів ДНК. У

всіх трьох варіантах дослідники виявили захисну дію часнику, яке проявлялося по-різному. Якщо на клітини діяли сіллю кадмію або гамма-випромінюванням, часник охороняв ДНК від розривів. А якщо хлористий кадмій руйнував приблизно п'яту частину клітинної ДНК, під дією часнику ця кількість скорочувалась до восьми відсотків, та й ці розриви клітини практично повністю відновлювались вже через чотири години (нагадаємо, що в нормі репарація не проходить і за добу). Як відомо, випромінювання і солі кадмію викликають утворення вільних радикалів, на чому й засновано їх мутагенна дія, а часниковий екстракт ці радикали перехоплює. На думку дослідників, у цьому випадку захисна дія часнику пов'язана саме із цією його властивістю. Інакше виглядає справа у випадку з 4-НХО. Ця речовина вільних радикалів не утворює, часнику перехоплювати немає чого, і, як показує досвід, на кількість ушкоджень він практично не впливає. Але репарацію ДНК прискорює дуже сильно. Отже, часниковий екстракт охороняє ДНК від ушкоджень, а відновлення того, що він не зміг зберегти, проходить набагато швидше, ніж у звичайних умовах [5].

Велика увага приділяється препаратам рослинного походження, тому що передбачається, що вони не мають побічного ефекту. Досліджували радіопротекторну дію 41 рослини на частоту еритроцитів з мікроядрами в периферичній крові мишей. Водний екстракт вводили мишам внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг маси тіла і впливали радіацією на рентгенівській установці РУМ-17 у дозі 1Гр. Досліджувані екстракти виявили різні рівні антикластогенної активності. До першої групи віднесені екстракти з низьким рівнем антикластогенної активності: це глід кров'яночервоний, звіробій подірявлений, калина звичайна, журавлина болотна, лабазник шестипелюстковий, ялівець звичайний, горобина чорноплідна, серпуха вінценосна, хвощі болотні, польові, губка, чистотіл великий, шипшина травнева. До другої групи ввійшли екстракти, що виявили більш високу активність і знизили кількість мікроядер в еритроцитах: це сумарні комплекси, отримані із сировини наступних видів: аїр звичайний, багно болотне, буркун лікарсь-

кий, лихнис халцедонський, реп'ях повстяний, м'ята перцева, обліпіха крушиновидна, пижма звичайна, подорожник великий, полин гіркий, горобина звичайна, ряска мала, сухоцвіт болотний, ммин звичайний, деревій звичайний, хвощ польовий, чорниця звичайна, часник. Найбільш виражені антикластогенні властивості були встановлені для екстрактів таких відомих рослин, як валеріана лікарська, календула лікарська, кропива дводомна, льон звичайний, цибуля ріпчаста, кульбаба лікарська, подорожник ланцетний, подорожник середній, хвощ лісовий, що ввійшли до третьої групи [4].

Важливий внесок в антикластогенну активність вносить і листя кропиви дводомної, тому що в ньому утримується значна кількість вітамінів (аскорбінова кислота і каротиноїди, що проявляють захисну дію), хлорофілу й солей заліза, які нормалізують ліпідний обмін і проявляють стимулюючу дію на еритропоез. Аскорбінова кислота у значних кількостях, яка є в листях кропиви, виступає як сильний антиоксидант, має виражену здатність знижувати дію мутагенів різних класів, у першу чергу вільних радикалів [4].

Вважається, що одним із механізмів антимуутагенної дії каротиноїдів і вітаміну А, є порушення метаболічної активації мутагенів шляхом конкуренції із цитохромом Р-450. Іншим можливим механізмом антимуутагенної дії біологічно-активних речовин (БАР) є їх здатність обривати цепну реакцію окислювання, нейтралізувати вільні радикали - антиоксидантний ефект. Не менш активна в зазначеному відношенні група БАР - сапоніни. Рядом досліджень встановлено, що тритерпенові сапоніни інтенсивно гнітять метаболізм про-канцерогенів. Сапоніни календули виявились сильним інгібітором мутагенезу в тесті Еймса.

Хлорофіл і його водорозчинний дериват хлорофіллін мають виражену здатність блокувати активацію промутагенів ферментами мікросом, діяти як десмутаген, утворюючи неактивні комплекси з мутагенами, а також нейтралізувати вільні радикали [5,6].

Антимуутагенну дію етанольних екстрактів із біомаси культивованих клітин *Rhodiola rosea* та *Polyscias filicifolia* в кон-

центрації 20 і 40 % вивчали на клітинах кісткового мозку щурів, індукованих мутагеном тіофосфамідом в дозі 20 мкг/кг. Аналіз цитогенетичного дослідження виявив, що щоденне введення щурам спиртових витягів обраних рослин знижує рівень індукованих мутагеном хромосомних аберацій до контрольного [7 - 11].

Біологічно-активні речовини з морських і наземних організмів відвіку використовувалися в народній медицині для лікування різних захворювань. Каротиноїди розповсюджені майже усюди в живій природі і представляють багаточисельну і поширену групу пігментів. Є дані про здатність ряду каротиноїдів підсилювати імунну відповідь, інгібувати мутагенез, зменшувати індуковані ядерні пошкодження. За кордоном бета-каротин розглядається як потенційний засіб профілактики онкологічних захворювань, вживається як добавка в їжу і використовується в лікарських і косметичних препаратах.

Дослідження антимуутагенної активності концентрату бета-каротиноїду в дозах 0,1 і 1,0 мг/кг, які були проведені за допомогою тесту ДЛМ на лінійних щурах, показали, що вивчена речовина здатна зменшувати внутрішньоутробну загибель зародків щурів, а значить проявляти антимуутагенну дію [12].

Наступною групою біологічно активних речовин є фолієва кислота, яка здатна зменшувати ризик вроджених вад розвитку. Відомо, що фолієва кислота бере участь в процесах метаболізму метильної групи, а також синтезу і репарації ДНК. [13].

В експерименті на рослинній тест-системі *Allium* сера L. досліджували генопротекторні властивості фолієвої кислоти ФК при індукції пошкоджень хромосом тіофосфамідом в дозах від 10 до 40 мг/л і встановили антимуутагенний ефект, сила якого зростала з концентрацією ФК. Частота аберантних клітин зменшувалася з  $37,58 \pm 1,96$  %, при концентрації ФК 2,5 мг/л, до  $12,77 \pm 1,26$  %. Причому, протекторна дія спостерігалась тільки за умов одночасної дії мутагену та антимуутагену, про що свідчить дозозалежне зниження частоти аберантних анафаз. Результати експерименту з  $\gamma$ -опроміненням насіння показали дозозалежне зростання частоти хромосом-

них пошкоджень за всіх застосованих доз. Рівень хромосомних пошкоджень при пострадіаційній обробці проростків *Allium* сера фоліевою кислотою, показав захисну дію ФК за певних експериментальних умов [13-16].

До групи речовин з високою фізіологічною активністю належать гумінові речовини. Є дані, що під впливом гумінових сполук спостерігається зменшення мутагенності радіаційного випромінювання, пестицидів, алкілюючих агентів, сумарної мутагенної активності забруднених ґрунтів [17-19]. Так, в експерименті з використанням клітин апікальної меристеми проростків насіння *Allium* сера L. (вік насіння на момент експерименту складав 9 місяців), було встановлено радіопротекторну дію лігногумату натрію і лігногумату калію. Для цього повітряно-сухе насіння спочатку опромінювали на установці РУМ-17 - доза опромінення 10 Гр (напруга 200 кВ, сила струму 10 мА, фільтри  $\text{Cu}$  0,5 мм +  $\text{Al}$  1мм, фокусна відстань 50см, потужність дози 0,415 Гр/хв), а потім опромінене і неопромінене насіння пророщували в чашках Петрі на фільтрах, змочених розчинами лігногумату натрію (100 мг/л) та лігногумату калію (100 мг/л), в контролі - дистильованою водою, при температурі 25°C на протязі 72 год. При цитогенетичному аналізі ана-телофаз клітин кореневої меристеми було виявлено достовірне зниження числа аберантних анафаз при сумісній дії гумітів на фоні іонізуючої радіації [20].

Є також дані, що під впливом гумату натрію у концентрації 50 мг/л, рівень хромосомних аберацій при рентгенівському опроміненні насіння гороху в дозі 10 Гр зменшується в 1,43 рази, а озимої пшениці - в 4,38 рази [21].

Відомо, що солі гумінових кислот в залежності від основного катіону, можуть мати різні фізіологічні властивості. Так, при використанні гумату натрію, гумату калію та гумату амонію для стабілізації клітинних мембран показано, що найбільшим стабілізуючим ефектом володіє гумат натрію, найменшим - гумат амонію [22]. На нашу думку, відмінність антимуагенної ефективності лігногуматів з різними основними катіонами солей гумінових кислот, може бути зумовлена відмінностями

в трансмембранному транспорті цих речовин. Виходячи з цього, нами були проведені дослідження впливу гумату натрію у високих концентраціях (від 50, 100, 300, 500, 1000 мг/л.) на частоту кластогенних ефектів, індукованих прооксидантним мутагеном діоксидином (в дозі 20 мг/л) в клітинах апікальної меристеми проростків насіння *Allium* сера L. В результаті дослідження було виявлено, що під впливом гумату натрію, незалежно від його обраної концентрації, спостерігається зменшення мутагенності діоксидину в 2,01-2,76 разів, що вказує на відсутність прямої залежності доза-ефект у дослідженому діапазоні.

Десмутагенна активність гумінових кислот була показана в експерименті на клітинах китайського хом'ячка. В результаті інгібування гуміновими кислотами мутагенності мітоміцина С та гербіциду малеїнового гідразиду, спостерігалось зниження частоти СХО в досліджуваних клітинах, індукованих мутагенами [23-26]. Значне зменшення генотоксичності малеїнового гідразиду спостерігається при вирощуванні проростків *Vicia faba* на ґрунтах, оброблених високоочищеними гуміновими речовинами (хоча в цьому випадку виявлена й недесмутагенна компонента антимутагенного ефекту гумінових речовин) [27]. При комбінованій обробці культури клітин лімфоцитів людини гуміновими кислотами з гербіцидами малеїновим гідразидом і алахлором спостерігалось зменшення частоти СХО в порівнянні з роздільною обробкою всіма цими агентами, що пояснюється можливою взаємодією гумінової кислоти з гербіцидами, особливо в комбінаційній обробці з малеїновим гідразидом [28].

Порівняльне вивчення дії різних гумінових препаратів показало, що гумати натрію буровугільного й торф'яного походження, гумусовий торф'яний препарат ДО-67, приблизно однаковою мірою знижують інгібуючу дію іонізуючої радіації на процеси синтезу ДНК і функціональний стан інтерфазних ядер клітин кореневої меристеми проростків гороху. Це може бути зумовлено посиленням активності позапланового синтезу ДНК, пов'язаного з репарацією радіаційних ушкоджень ДНК. Крім того, гумати натрію при впливі на опромінені клітини

китайського хом'ячка, усувають одониткові спонтанні й -індуковані розриви ДНК за рахунок посилення ними активності репараційної системи клітини [21]. Під впливом гумінового торф'яного препарату Tolpa Peat Preparation (TRP), спостерігалася дозозалежна індукція інтерферону в лейкоцитах периферичної крові людини, що також веде до стимулювання репаративних процесів [29].

### **Висновки**

Таким чином, на сьогоднішній день є численні експериментальні дослідження з виявлення речовин, що володіють захисними властивостями на різних біологічних тест-системах. Однак, незважаючи на те, що всі перераховані дослідження проводилися для пошуку зняття або зменшення ефекту ушкодження радіацією та хімічними речовинами, проблема захисту живих організмів від впливу мутагенних факторів навколишнього середовища залишається не вирішеною.

### **Література**

1. Лукаш Л.Л. Мутагенез і антимутагенез- протилежно спрямовані процеси, що визначають рівень генетичної мінливості та стабільності / Л.Л.Лукаш // *Биополимеры и клетка*. - 1998. - Т.14, № 6. - С.500-511.
2. Алекперов У.К. Антимутагенез. Теоретические и практические аспекты / У.К.Алекперов. - М. : Наука, 1984. - 99 с.
3. Lukash L.L. Approach for detection of the substances with anticarcinogenic and antimutagenic action from natural extracts / L.L.Lukash // *Int. Symp. on the Cell. and Mol. Mechanisms of Carcinogenesis and Mutagenesis : abstracts*. - 1997. - P.42.
4. Ефимов С.Н. Антимутагенная активность лекарственных растений / С.Н.Ефимов, С.И.Дмитрук, Н.Н.Ильинских // *Бюллетень сибирской медицины*. - Томск, 2004. - № 3. - С. 17-25
5. Защитное действие антимутагенов в репаративно-дефектных клетках человека / И. М. Васильева, А. Н. Семьякина, С. С. Семенова, Г. Д. Засухина // *Радиационная*

биология том. - 2008. - Т. 48, № 2. - С. 195-198.

6. Коломиец Н.Э. Сравнительное химико-фармакологическое исследование растений рода *Equisetum* : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Н.Э.Коломиец. - Томск, 2003. - 24 с.

7. Неумержицька Л.В. Дослідження антимутагенної властивості спиртових витягів, виділених з родіоли рожевої / Л.В.Неумержицька, І.Р.Баріляк // Актуальні питання екогенетики та імунології : Республ. наук. конф., 16-17 травня 1995р. : тези допов. - Київ; Полтава, 1995. - С.93.

8. Barilyak I. Study of antimutagenic properties of several plant preparations / I.Barilyak, L. Neumerzhitskaya, V. Korkach // Cytogenetics and Cell Genetics : 1st European Cytogenetics conference, 22-25June 1997 : abstract. - Athens, 1997. - P.68.

9. Неумержицька Л.В. Дослідження антимутагенних властивостей деяких рослинних препаратів / Л.В.Неумержицька, І.Р.Баріляк // II з'їзд медичних генетиків України, 18-20 жовтня 1995 р. : тези допов. - Львів, 1995. - С.107.

10. Неумержицкая Л.В. Влияние комплекса сапонинов с фосфолипидами на эмбриогенез и генетический аппарат крыс / Л.В.Неумержицкая, И.Р.Баріляк, Н.А.Бойцова // Гигиена населенных мест. - Киев, 2000. - Вып. 37. - С. 58-62.

11. Дуган О.М. Дослідження антимутагенної активності екстрактів із біомаси культивованих клітин деяких лікарських рослин в тесті Реймса / О.М.Дуган, І.Р.Баріляк, Т.І.Нестер // Цитологія і генетика. - 1999. - Т.33, № 6. - С. 19-25.

12. Неумержицкая Л.В. Влияние концентрата каротиноидов на генетический аппарат и эмбриогенез крыс / Л.В.Неумержицкая, И.Р.Баріляк, Н.А.Бойцова // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології : зб.наук.праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1999. - Вип.3.(23). - С.35-45.

13. Антитератогенна дія фолієвої кислоти та її роль в запобіганні злоякісних пухлин і серцево-судинних захворювань



рювань / І.Р.Барилляк, В.С.Качура, Л.В.Неумержицька, Г.М.Кузнєцова // Сучасні проблеми токсикології. - 2002. - № 2. - С.7-14.

14. Куцоконь Н.К. Вплив ФК на рівень спонтанної та індукованої тіоТЕФ хромосомної нестабільності в клітинах *Allium* *sepa* L / Н.К.Куцоконь, Л.В.Неумержицька, І.Р.Барилляк // Проблеми екологічної та медичної генетики і клін. імунології : зб.наук.праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2003. - Вип. 3(49). - С. 76-88.

15. Антимутагенна і антитератогенна активність фолієвої кислоти / І.Р.Барилляк, Л.В.Неумержицька, Н.К.Куцоконь, В.М.Шкарупа // II з'їзд токсикологів України 12-14 жовтня 2004 р. : тези допов. - Київ, 2004. - С.124.

16. Вплив фолієвої кислоти на рівень спонтанної та індукованої тіоТЕФ хромосомної нестабільності в клітинах *Allium* *sepa* L. / Н.К.Куцоконь, Л.В.Неумержицька, Г.А.Кузнєцова, І.Р.Барилляк // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб.наук.праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2003. - Вип. 3 (49). - С. 76-88.

17. Cytogenetic effect of folic acid in *Allium sepa* test-system / G.M.Kuznetsova, N.K.Kutsokon, I.R.Baryliak, L.V.Neumerzhitska // The Sixth International Symposium and Exhibition on Environmental Contamination in Central and Eastern Europe and the Commonwealth of Independent States. - Prague, 2003. - P. 156.

18. Горовая А.И. Гуминовые вещества / А.И.Горовая, Д.С.Орлов, О.В.Щербенко. - Киев, 1995. - 303 с.

19. Горовая А.И. Цитогенетические механизмы действия физиологически активных гуминовых веществ в нормальных и экстремальных условиях / А.И.Горовая, Т.В.Скворцова, А.В.Павличенко // Гігієна населених місць. - Вип.42. - К.: Полімед, 2003. - С. 491-503.

20. Ferrara G. Aquatic humic substances inhibit clastogenic events in germinating seeds of herbaceous plants / G.Ferrara, E.Loffredo, N.Senesi // J.Agric.Food Chem. - 2001. -Vol.49, №3. - P.1652-1657.

21. Humic acids from compost in antimutagenesis processes in soil / S.Marconi, R.Angelucci, M.Errichetti [e.a.] // *Fresenius Environ. Bull.* - 2004. - Vol.13, № 12a. - P.1395-1397.

22. Desmutagenic activity of natural humic acids: inhibition of mitomycin C and maleic hydrazide mutagenicity / R.Cozzi, M.Nicolai, P.Perticone [e.a.] // *Mutat. Res.* - 1993. - Vol. 299, № 1. - P. 37-44.

23. Шкарупа В. М. Вплив гумату натрію на рівень хромосомних пошкоджень індукованих тіофосфамідом в клітинах кореневої меристеми *Allium* сера L. / В. М.Шкарупа, Л.В.Неумержицька, І.Р. Баріляк // *Матер. міжнар. конф.: ["Радіобіологічні ефекти: ризики, мінімізація, прогноз"]*, (Київ, 22-24 березня 2005 р.). - Київ, 2005. - С.38-39.

24. Шкарупа В.М. Мутагенез індукований діоксидином в *Allium* тесті / В.М.Шкарупа, І.Р.Баріляк // *Цитологія і генетика.* - 2006. - №5. - С. 31-36.

25. Шкарупа В.М. Антимутагенний ефект лігногуматів при X-опроміненні / В.М.Шкарупа, Л.В.Неумержицька, І.Р.Баріляк // *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: зб. наук. праць.* - К., 2006. - Вип. 12. - С. 239-243.

26. Модифікуючий вплив лігногуматів на кластогенез, індукований X-опроміненням у *Allium* сера L. / В.М.Шкарупа, Л.В.Неумержицька, І.Р.Баріляк, І.Д.Гуменюк // *Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання : міжнар. наук.-практич. конф., 23-25 травня 2007 р. : тези допов.* - Київ, 2007. - С.259-260.

27. Buthionine sulfoximine prevents the reduction of the genotoxic activity of maleic hydrazide by soil humic substances in *Vicia faba* seedlings / A. De Marco, C.De Simone, C.D'Ambrosio, M.Owczarek // *Mut. Res.* - 1999. - Vol. 438, №2. - P. 89-95.

28. Genotoxicity of humic acid in cultured human lymphocytes and its interaction with the herbicides alachlor and maleic hydrazide / G.Ribas, E.Carbonell, A.Creus [e.a.] // *P. Environ. Mol. Mutagen.* - 1997. - Vol. 29, №3. - P.272-276.

29. Peroxisome proliferation, adipocyte determination and

*differentiation of C3H10T1/2 fibroblast cells induced by humic acid : induction of PPAR in diverse cells / Y.Lee, T.S.Huang, M.L.Yang [e.a.] // J. Cell. Physiol. - 1999. - Vol. 179, № 2. - P. 218-225.*

#### Резюме

**Неумержицька Л.В., Баріляк І.Р., Шкарупа В.М.** *Дослідження антимуtagenних і радіопротекторних властивостей речовин природного походження.*

Проведено науковий огляд експериментальних досліджень щодо антимуtagenних і радіопротекторних властивостей речовин природного походження: рослини, екстракти з рослин, гумінові речовини, вітаміни, каротиноїди.

**Ключові слова:** антимуtagenни, радіопротектори, речовини природного походження.

#### Резюме

**Неумержицькая Л.В., Баріляк И.Р., Шкарупа В.Н.** *Исследование антимуtagenных и радиопротекторных свойств веществ природного происхождения.*

Проведен научный обзор экспериментальных исследований об антимуtagenных и радиопротекторных свойствах веществ природного происхождения: растения, экстракты из растений, гуминовые вещества, витамины, каротиноиды.

**Ключевые слова:** антимуtagenны, радиопротекторы, вещества растительного происхождения.

#### Summary

**Neumerzhickaya L.V., Baryliak I.R., Shkarupa V.M.** *Study of antimutagenic and radioprotective properties of matters of natural origin.*

A scientific review over of experimental researches is shown about antimutagenic and radioprotektion properties of matters of natural origin: plants, extracts from plants, humic matters, vitamins, karotinoids.

**Key words:** antimutagen, radioprotectors, matters of natural origin.

**Рецензент: д.біол.н., с.н.с. Е.А.Дьоміна**

## НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ МИКРОМОРФОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ Т Х САРА МУСТАС

**Б.П.Романюк, В.В.Коваленко**

*Луганский государственный медицинский университет*

### **Введение**

Среди паразитарных болезней, которым практические врачи уделяют крайне недостаточное внимание, несмотря на широкое их распространение и важное значение этих болезней в патологии, как взрослых, так и детей, следует в первую очередь указать на ларвальный токсоплазмоз. Инвазию человека вызывает миграция личинок аскаридат собак и кошек.

Возбудители токсокароза относятся к типу Nematelminthes, классу Nematoda, подотряду Ascaridata. Известны два вида рода Тохосара - Тохосара canis (Werner, 1782) - гельминты семейства псовых и Тохосара mystas (Leder, 1800) - гельминт семейства кошачьих [1].

**Цель работы:** наименее изученной из группы этих аскаридат является Тохосара mystas, а поэтому ее изучение имеет как теоретическое, так и практическое значение.

### **Материалы и методы исследования**

Наша работа состоит из поэтапного проведения исследования.

Первым этапом было исследование тонкого кишечника 10-ти бродячих беспородных кошек (5 молодых весом 1,5 кг, что соответствует 7 мес. возрасту и 5 весом 2,5 кг, 19 мес., что соответствует взрослому репродуктивному возрасту) [2].

Вскрытие и умерщвление бродячих животных проводили в полном соответствии с правилами "Европейской Конвенции защиты животных, которые используются в экспериментальных и других исследовательских целях" [3].

### **Полученные результаты и их обсуждение**

После вскрытия животных, был исследован тонкий кишеч-

ник и другие органы на наличие токсокар. Из 10-ти животных у 8-ми были обнаружены паразиты, как неполовозрелые, так и половозрелые особи. После промывания их дистиллированной водой определяли линейные размеры половозрелых особей (мм) (табл.1, рис.1,2,3).

Таблица 1

Возраст животных	самцы		самки		
	количество экземпляров	средний размер (мм)	количество экземпляров	средний размер (мм)	
Молодой	1	10	66,0	10	101,0
	2	7	65,0	8	98,0
	3	8	59,0	11	92,0
	4	12	55,0	7	81,0
Средний показатель	-		61,25		93,0
Зрелый	1	8	50,0	8	79,0
	2	7	39,0	12	74,0
	3	10	38,0	11	69,0
	4	11	61,0	10	67,0
Средний показатель	-		47,0		72,25



Рис.1.Токсокары, выделенные из кишечника кошки (тотальный препарат).



**Рис. 2.** Неполовозрелые формы (тотальный препарат).



**Рис. 3.** Половозрелая форма токсокары (тотальный препарат).

Вторым этапом было морфогистохимическое исследование половозрелых и неполовозрелых токсокар на предмет:

- морфологических изменений (окраска препаратов гематоксин-эозином);
- выявления содержания гликогена (метод Шифф-иодная кислота по Мак-Манусу);
- выявление гликозамингликанов (мукополисахаридов) по Хейлу.

Для характеристики микроструктуры делали гистопрепараты, которые окрашивали гематоксилин-эозином. После этого просматривали в световом микроскопе и фотографировали [4,5]. Стенка червя состоит из кожно-мускульного мешка. Последний состоит из кутикулы, гиподермы и мышечного слоя (рис.4).

Кутикула служит наружным скелетом и защищает червя от воздействия секретируемого кишечными железами хозяина на кишечного сока [6].



**Рис. 4.** Поперечный срез *Toxocara mystax*. Гематоксилин-эозин. x 100

Под кутикулой находится гиподерма, представляющая собой симпластическую ткань, которая состоит из субкутикулы и продольных валиков. Толщина слоя гиподермы неравномерна. Дорзально-вентральные валики, около которых проходят наиболее развитые нервные стволы, мелкие, а латеральные значительно выступают. Возле них располагаются две кожистые железы выделительной системы. Под гиподермой расположен один слой продольных мышц, разделенных валиками гиподермы на несколько продольных лент, представленных сократительной и плазматической частью.

Полость тела не имеет специальной выстилки. Пищевая система представлена ртом и прямой кишечной трубкой, заканчивающейся анальным отверстием.

Половая система (ПС) имеет трубчатое строение. У самцов одна непарная трубка, разные участки которой выполняют соответствующие функции. Самый узкий, начальный отдел (семенник), а самый широкий извергательный канал.

У самок ПС состоит из двух трубок. Начальный самый узкий представляет собой яичник, а самый широкий - матка. Две матки соединяются между собой и образуют непарное влагалище.

Следующим - было исследование по выявлению на гистопрепаратах, после соответствующей окраски содержимого, гликогена. Как известно, гликоген - это смесь нескольких полисахаридов с разной степенью полимеризации. Он выполняет функцию энергетического материала, а поэтому наибольшее количество его содержится в тех тканях, где проходят интенсивные обменные процессы. Так как у аскаридат отсутствует кровеносная система, то распределение энергетического материала, его запасы имеются в каждой ткани [7,8,9,10].

При рассмотрении препаратов кожно-мышечного мешка (поперечный срез) у неполовозрелых особей выявлено более интенсивное скопление гликогена в плазматическом мышечном слое (рис.5,6) по сравнению с половозрелыми (рис.7). Это, по всей видимости, связано с большей подвижностью неполовозрелых токсокар (личинок) и необходимостью энергетической обеспеченности при их миграции.



Рис. 5. Поперечный срез неполовозрелой *Toxocara mystax*. Шифф-йодная реакция на гликоген. x 100.





**Рис. 6.** Стенка гельминта (поперечный срез). Неполовозрелая форма гельминта. Шифф-йодная реакция по Манн-Манусу на гликоген. х 400.

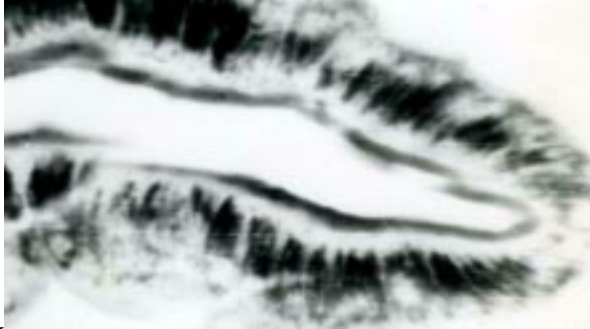


**Рис. 7.** Поперечный срез половозрелой формы *Toxocara mystax*. Шифф-йодная реакция по Манн-Манусу на гликоген. х 100.

Много гликогена находилось в стенках кишечника, но как видно на рисунке 8, он располагается неравномерно в виде тяжа в средней части стенки, ближе к наружному краю, а в "щеточной кайме" он отсутствует.

Следует отметить, что количественные показатели гликогена в тканях токсокары подвержены возрастным изменениям.

У молодых форм наибольшее количество гликогена обнаружено в плазматической мускулатуре (интенсивность +6), глыбки гликогена слиты в комплексы.



**Рис. 8.** Кишечник гельминта (поперечный срез стенки кишечника). Неполовозрелая форма гельминта. Шифф-йодная реакция по Манн-Манусу на гликоген. х 400.

Такое скопление гликогена, по всей видимости, обусловлено большой подвижностью молодых токсокар (гликоген в плазматических мышцах является источником энергии). В то же время в самих сократительных мышцах гликогена меньше (интенсивность всего +3), объясняется большим потреблением его мышцами. Также мало гликогена выявлено в плазматических мышцах (интенсивность +4), но с возрастом постепенно увеличивается содержание гликогена в гиподерме (интенсивность +5), особенно в боковых валиках (рис.9).

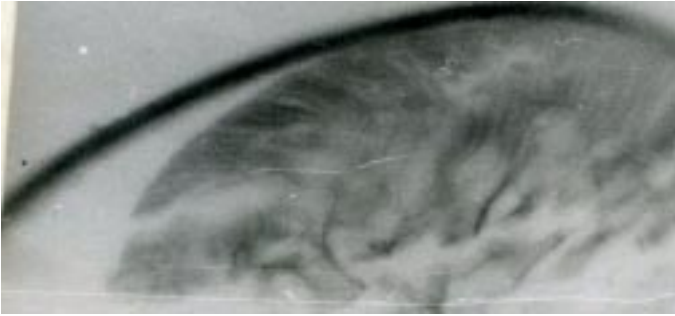


**Рис. 9.** Поперечный срез червя (взрослая форма). Окраска методом Шиффа. х 400.

В дальнейшем исследовали гликозамингликаны. Это сложные полисахариды, молекулы которых построены из остатков различных моносахаридов и их производных. В организме они выполняют различные функции. Так, хондроитинсерная кислота - опорную, гепарин - защитную, гиалуроновая кислота - регулятор-

ную. То есть они обеспечивают ткани и органы энергией, участвуют в процессе роста, регулируют поступление в организм из окружающей среды питательных веществ и воды. У паразитических червей выполняют функцию увеличения проницаемости тканей хозяина. Их подразделяют на две группы: гликозамингликаны и глюкополисахариды. Гликозамингликаны подразделяются на кислые и нейтральные.

В стенке молодого червя нейтральных гликозамингликанов не выявлено (рис.10).



**Рис. 10.** Поперечный срез стенки молодого червя. Окраска методом Шиффа. х 400.

Большое количество нейтральных гликозамингликанов выявлено в щеточной кайме (показатель +4). Это объясняется тем, что здесь они реагируют всасыванием организмом питательных веществ и воды. Также их много у самок молодых форм (показатель +4), а у взрослых они отсутствуют. Это различие, по всей видимости, связано с тем, что у молодых паразитов обменные процессы более интенсивные.

У молодых и взрослых токсокар много кислых гликозамингликанов содержалось в "щеточной кайме" и в стенке кишечника. В стенке кишечника они размещены таким же образом, как и гликоген (в виде тяжей).

### **Выводы**

Таким образом, у *Toxocara mystax* с возрастом происходит уменьшение содержания гликогена в плазматических мышцах, что по всей видимости связано с затратой энергетических ре-

сурсов при миграции личиночных форм.

В гиподерме распределение гликогена изменяется в возрастном аспекте (увеличивается у половозрелых форм).

В кутикуле просматривается уменьшение кислых мукополисахаридов у взрослых форм.

### Литература

1. Алексеева М.И. Токсокароз: клиника, диагностика, лечение: Лекции / М.И.Алексеева // *Мед. паразитология и паразитарные болезни*. - 1984. - № 6. - С.66-72.

2. Западнюк В.И. *Гериатрическая фармакология* / В.И. Западнюк. - Киев, Здоров'я, 1977. - С.8-9.

3. *European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Council of Europe*. - Strasburg, 1986. - 52 p.

4. Богоявленский Ю.К. Анализ результатов исследования тонкой структуры кутикулы нематод, относящихся к различным экологическим группам / Ю.К.Богоявленский // *Актуальные вопросы современной паразитологии: труды Московской мед. академии*. - М., 1985. - С.29-31.

5. Волкова О.В. *Основы гистологии с гистологической техникой* / О.В.Волкова, Ю.К.Елецкий. - [2-е изд.].- М.: Медицина, 1982. - С.189-228, 273.

6. Рибальченко В.К. *Цитофізіологія травлення: навчальний посібник* / В.К.Рибальченко, Т.В.Берегова, Т.В.Рибальченко. - Київ: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2004. - С.45-78.

7. Кононский А.И. *Гистохимия* / А.И.Кононский. - Київ: Вища школа, 1976. - С.33, 139-155.

8. Кучеренко М.Є. *Сучасні методи біохімічних досліджень* / М.Є.Кучеренко, Ю.Д.Бабенюк, В.М.Войцицький. - Київ: Фітосоціоцентр, 2001. - С.68-72.

9. Кононський О.І. *Біохімія тварин* / О.І.Кононський. - [2-е вид.]. - Київ: Вища школа, 2006. - С.32, 327, 368.

10. *Біохімія* / [М.Є.Кучеренко, Ю.Д.Бабенюк, В.К.Рибальченко та ін.]. - К.: Видавничо-поліграфічний центр

"Київський університет", 2002. - С.26, 38, 104.

**Резюме**

**Романюк Б.П., Коваленко В.В.** *Некоторые данные микроморфогистохимического исследования Toxocara mystas.*

Изложены результаты микроморфогистохимического исследования *Toxocara mystas* неполовозрелых и половозрелых форм. Было установлено, что в процессе онтогенеза происходит уменьшение гликогена в мышцах и в гиподерме. В кутикуле уменьшаются нейтральные и кислые гликозамингликаны у взрослых токсокар.

**Ключевые слова:** *Toxocara mystas*, гликоген, гликозамингликаны.

**Резюме**

**Романюк Б.П., Коваленко В.В.** *Деякі дані мікрморфогістохімічного дослідження Toxocara mystas.*

Викладено результати мікрморфогістохімічного дослідження *Toxocara mystas* нестатевозрілих та статевозрілих форм. Було встановлено, що в процесі онтогенезу відбувається збільшення глікогену в м'язах та гіподермі. В кутікулі зменшуються нейтральні та кислі глікозамінглікани у дорослих токсокар.

**Ключові слова:** *Toxocara mystas*, глікоген, глікозамінглікани.

**Summary**

**Romanyuk B.P., Kovalenko V.V.** *Some data of micromorphohistochemical research of Toxocara mystas.*

The results of micromorphohisto-chemical research of *Toxocara mystas* unisexual and mature forms are expounded. It was set, that in the process of ontogenesis there is reduction of glycogen in muscles and in hypoderm. In a cuticle diminishes neutral and sour glycosaminglycan at adult *Toxocara mystas*.

**Key words:** *Toxocara mystas*, glycogen, glycosaminglycan.

**Рецензент:** д.біол.н., с.н.с.Ж.М.Мінченко

УДК: 616.345-002:616-078.7

## РОЗПОДІЛ ТА ЧАСТОТА АЛЕЛЕЙ ГЕНА QA1 У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТОВСТОЇ КИШКИ

**О.І. Терпиляк, М.Р. Лозинська, Ю.С. Лозинський,  
О.Р. Яремцьо**

*Інститут спадкової патології АМН України (Львів)  
Львівський національний медичний університет  
ім.Данила Галицького*

### **Вступ**

Не дивлячись на значний прогрес у розумінні запальних захворювань товстої кишки (ЗЗТК), при яких спостерігається ідіопатичне, пожиттєве, хронічне деструктивне запалення товстої кишки чи всього шлунково-кишкового тракту, до цього часу етіологія цих захворювань залишається невідомою, а патогенез не повністю зрозумілий [1]. Встановлена низка фактів, що свідчать про участь генетичних механізмів у їх генезі. ЗЗТК - неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК) є моделлю генетичної гетерогенності. До цього часу не відомо, чи це єдина хвороба, але з різною симптоматикою, чи ні. Можливо існує декілька форм захворювань, які залежать від генетичних локусів [2]. Генетичних маркерів, які б були однозначно патогномонічними для хронічних ЗЗТК, до цих пір не виявлено.

ЗЗТК відносяться до автоімунних захворювань із важкими симптомами. Питання про контроль автоімунних реакцій на генетичному рівні є дуже важливим для вивчення патологічних процесів схильності та розвитку автоімунності, а також можливості проводити точнішу діагностику з метою коректного лікування. Поки що не виявлено конкретного гена (чи групи генів), які безпосередньо відповідають за розвиток автоімунної патології. Проте, можна говорити про асоціації певних генів із захворюванням. Зокрема, широко вивчена асоціація

автоімунних захворювань з генами головного комплексу гістосумісності (HLA). Показано, що в представників кавказької раси схильність до автоімунних захворювань асоціюється з HLA-DRB1\*0301, DQA1\*0501, DQB1\*0201, а у азійської раси - з генами DRB1\*0405, DQA1\*03, DQB1\*0401 [3]. Відомі конкретні алелі варіантів генів II класу HLA-системи, що свідчить про асоціативні зв'язки цих генів з автоімунними захворюваннями [4, 5, 6]. В літературі описана асоціація з автоімунними захворюваннями генів субрегіону DQ II класу HLA-системи. Субрегіон DQ генів складається з двох локусів: DQA1/DQB1 та DQA2/DQB2 [7]. Вважають, що саме локус DQA1/DQB1 бере участь в імуносупресивних шляхах та збереженні толерантності [8], а з автоімунними порушеннями пов'язаний ген DQA1. Ген DQA1 має 8 алелей: \*0601, \*0501, \*0401, \*0301, \*0201, \*0101, \*0102, \*0103. Регуляторні послідовності алелей гена (W-, X-, та Y-цисактиватори) внаслідок високого поліморфізму володіють різною здатністю приєднувати транскрипційні фактори, внаслідок чого і регулюється експресія гена. Залежно від алельних комбінацій гена DQA1 проявляється те, чи інше автоімунне захворювання. Для кожного типу автоімунного захворювання характерний свій домінуючий алельний варіант гена DQA1. При ЗЗТК встановлені асоціативні зв'язки HLA-антигенів. Вони відрізняються між конкретними нозологіями (НБК та ХК) та етнічними групами, а також можуть визначати розвиток захворювання та ускладнень, особливо позакишкову маніфестацію [9]. Так, в японській популяції ХК асоціюється з алеллю DQB1\*04, а протекторну роль відіграє алель DQA1\*0102 [10]. Проведено дослідження асоціативних зв'язків HLA-антигенів II-го класу з ХК та НБК серед євреїв-ашкеназі [11]. Встановлено, що при ХК підвищеною частотою володіє алель DRB1\*0103, а при НБК спостерігалася значно вища частота незвичайного для цієї популяції гаплотипу DRB1\*0103-DQA1\*0501-DQB1\*0301 та, в дещо меншій мірі, більш характерного DRB1\*0103-DQA1\*0101-DQB1\*0501. Отже, існують різні механізми формування патології, зокрема автоімунної, із залученням можливих імуногенетичних мар-

керів. Імуноопосередковані порушення включають різноманітні пошкодження гуморального та клітинного імунітету і генералізацію підвищеної реактивності проти бактеріальних антигенів товстої кишки. Виходячи з того, що імунологічна індивідуальність організму і, відповідно, схильність до того чи іншого захворювання зумовлена головним комплексом гістосумісності, важливим є визначення ролі HLA-АГ та їх позитивних чи негативних асоціацій у схильності до виникнення ЗЗТК.

**Метою** роботи є вивчити розподіл та частоту алелей гена DQA1 у хворих на запальні захворювання товстої кишки.

### **Матеріали й методи дослідження**

Обстежено 20 хворих на ЗЗТК, з них у 16 діагностовано НВК (вік пацієнтів від 22 до 65 років; мужчин - 9, жінок - 7), у 4 - хворобу Крона (вік пацієнтів від 34 до 50 років; мужчин було - 2, жінок -2) та 45 осіб контрольної групи (віком - від 22 до 49 років; мужчин - 25, жінок -20). У всіх пацієнтів було діагностовано НВК та хворобу Крона з використанням клінічного, морфологічного та ендоскопічного методів дослідження на базі кафедри хірургічних хвороб з курсом проктології. У роботі використано також молекулярно-генетичний та статистичний методи.

Матеріалом для дослідження була ДНК, виділена з ядерних клітин периферійної крові методом висолювання. Типування алелей гена DQA1 II-го класу головного комплексу гістосумісності людини проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у ДНК, отриманій з ядерних клітин крові. Відомо вісім алелей цього гена, тобто у кожного індивіда наявні дві алелі з восьми можливих. Першим етапом типування була ампліфікація цілої ділянки гена, в результаті якої синтезується специфічний фрагмент величиною 216 п.н. Даний фрагмент є матрицею для постановки наступних ПЛР і типування алелей. Для виявлення кожної із алелей проводилася ампліфікація із праймерами, гомологічними певній алелі. Наявність тих чи інших продуктів ампліфікації відповідної величини дозволяє встановити генотип. Продукти ПЛР розділяють шляхом електрофорезу у 3% агарозному гелі та візуалізуються на УФ-



трансліюмінаторі. Використовували набори реагентів фірми "ДНК-технологія" (м. Москва, Росія).

### Отримані результати та їх обговорення

Вивчено розподіл та частоту алелей гена DQA1 у групі 20 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки та 45 осіб контрольної групи. Проведено типування наступних алелей гена DQA1: \*0101, \*0102, \*0103, \*0201, \*0301, \*0401, \*0501, \*0601. Як свідчать результати, наведені в табл. 1, найбільш поширеними алелями гена DQA1 у контрольній групі є алелі \*0501, \*0101, \*0102, \*0201 та \*0103. Частота цих алелей становить відповідно 28,9%, 22,2%, 17,8%, 15,6% і 10% з розрахунку на 90 алелей. Алелі \*0301 та \*0401 характеризуються пониженою частотою (4,4% і 1,1% відповідно), а алель \*0601 взагалі відсутня в осіб контрольної групи. Виявлено, що найбільш поширеними у групі пацієнтів зі ЗЗТК є алелі \*0501 (35,0%), \*0101 (15,0%), \*0301 (15,0%), \*0102 (12,5%) та \*0103 (12,5%) з розрахунку на 40 алелей. Зі значно нижчою частотою траплялися алелі \*0201 (5,0%) та алель \*0401 (2,5%).

Таблиця 1

### Розподіл та частота алелей гена DQA1 у групі хворих на запальні захворювання товстої кишки

Алелі гена DQA1	Контрольна група (n=45, алелі=90)		Група хворих на запальні захворювання товстої кишки (n=20, алелі=40)	
	абсолютні значення	частота, %	абсолютні значення	частота, %
*0101	20	22,2	6	15
*0102	16	17,8	5	12,5
*0103	9	10	5	12,5
*0201	14	15,6	2	5
*0301	4	4,4	6	15
*0401	1	1,1	1	2,5
*0501	26	28,9	14	35
*0601	0	0	0	0

Згідно з результатами наведеними у табл. 1, найбільш поширеними алелями гена DQA1 у контрольній групі є алелі \*0501, \*0101, \*0102, \*0201 та \*0103. Їх частота становить відповідно 28,9%, 22,2%, 17,8%, 15,6% і 10% з розрахунку на 90 алелей. Алелі \*0301 та \*0401 трапляються з низькою частотою (4,4% і 1,1% відповідно), а алель \*0601 - взагалі відсутня у контрольній групі. У групі пацієнтів із ЗЗТК найбільш поширеними є алелі \*0501 (35%), \*0101 (15%), \*0301 (15%), \*0102 (12,5%) та \*0103 (12,5%) із розрахунку на 40 алелей. Зі значно нижчою частотою трапляються алелі \*0201 (5%), та \*0401 (2,5%).

Порівнюючи результати дослідження двох груп (табл. 1) можна відзначити як подібні, так і відмінні особливості. У контрольній і дослідній групі хворих із ЗЗТК алелі \*0501, \*0101, \*0102 та \*0103 належали до найбільш поширених, хоча їхні частоти дещо відрізняються. Розподіл алелей \*0201 та \*0301 у цих групах є протилежним: алель \*0201 належить до найбільш частих у контрольній групі (15,6%) та найменш поширених у групі хворих на ЗЗТК (5,0%), а алель \*0301, характеризується високою частотою у групі хворих на ЗЗТК (15,0%) та суттєво нижчою - у контрольній групі (4,4%). Алель \*0401 володіє низькою частотою як в контрольній групі (1,1%), так і в групі хворих із ЗЗТК (2,5%), а алель \*0601 відсутня в обох групах.

Було вивчено асоціації виявлених DQA1-алелей та проведено порівняльне дослідження частот алелей дослідної та контрольної груп. У результаті статистичних розрахунків показано, що в групі хворих на ЗЗТК виявлено вірогідно вищу частоту алелі гена DQA1\*0301 порівняно з контрольною групою ( $\chi^2=4,34$ ,  $p<0.05$ ). Отримані результати, які торкаються перевірки незалежності рядів алелей гена DQA1 у пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки, наведені в таблиці 2.

Отже, лише алель гена DQA1\*0301 характеризувалася позитивною асоціацією в групі хворих на ЗЗТК. Тому її можна віднести до групи алелей "агресорів".

Таблиця 2

**Перевірка незалежності рядів алелей гена DQA1**

Алелі гена DQA1	контрольної групи, та групи пацієнтів зі запальними захворюваннями шлункової кишки	групи хворих, що мають	Р
	п=4	п=10	
	абс.	абс.	
*0101	20	6	0,9
*0102	16	5	0,6
*0103	9	5	0,2
*0201	14	2	2,9
*0301	4	6	4,34
*0401	1	1	0,4
*0501	26	14	0,5
*0601	0	0	-

Силу асоціації алелі DQA1\*0301 встановлено шляхом визначення показника відносного ризику (RR) та етіологічної фракції (EF). Біологічний зміст показника RR полягає у визначенні ризику розвитку захворювання у носіїв антигена порівняно з індивідами, котрі не несуть цей антиген. Значення RR=1 вказує на відсутність асоціації. Якщо RR>1, то це означає, що антиген частіше трапляється у хворих (позитивна асоціація), якщо RR<1 - це вказує на зниження частоти антигена у хворих (від'ємна асоціація). Показник RR>2 вважається значним. Етіологічна фракція (EF), виражена в частках одиниці, показує ту частину хворих, в яких захворювання пов'язане з наявністю одного HLA-антигена. Результати дослідження наведено в табл. 3.

Як видно з результатів, наведених у табл. 3, значення показника відносного ризику RR підтверджує характер позитивної асоціації алелі DQA1\*0301 із групою пацієнтів зі ЗЗТК та свідчить про її вагомую роль як алелі-"агресора". Цей висновок

підтверджується значним показником етіологічної фракції EF.

Таблиця 3

Показник відносного ризику (RR) та етіологічної фракції (EF) для алелі "агресора" гена DQA1*0301 у групі хворих на запальні захворювання товстої кишки	Величина відносного ризику (RR)	Етіологічна фракція (EF)
*0301	4,02	0,12

### Висновки

1. У результаті проведеного дослідження можна стверджувати, що існує чітка позитивна асоціація між групою хворих на ЗЗТК та алеллю гена DQA1\*0301 головного комплексу гістосумісності людини II-го класу.

2. Ця асоціація може свідчити про особливу роль алелі DQA1\*0301 у схильності до виникнення цієї патології. Крім того, згідно з літературними повідомленнями, алель DQA1\*0301 асоціюється з автоімунними захворюваннями.

3. Отримані результати підтверджують положення, що автоімунні порушення є вагомими складовими в патогенезі ЗЗТК.

### Література

1. *Screening for IBD susceptibility: Subclinical markers / J.F.Colombel, S. Joossens, P.Vandewalle [e.a.] // Falk Symp. 122, IBD: A clinical Case Approach to Pathophysiology, Diagnosis and Treatment, 2002. - P. 17 - 21.*

2. *Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика, лечение / И.Л.Халиф, И.Д. Лоранская. - М, 2004. - 88 с.*

3. *Reveille J.D. The genetic basis of autoantibody production / J.D.Reveille // Autoimmunity Reviews. - 2006. - Vol.5, № 6. - P. 389 - 398.*

4. *Assosiation of antiphosphatidylserine/protrombin autoantibodies with HLA class II genes / M.L.Bertolcini,*

T.Atsum, A.R.Caliz [e.a.] // *Arthritis & Rheumatism*. - 2000. - Vol.43, № 3. - P. 683 - 688.

5. Evaluation of fine mapping strategies for a multifactorial disease locus: systemic linkage and association analysis of IDDM1 in the HLA region on chromosome 6p21 / M.Herr, F.Dudbridge, P.Zavattari [e.a.] // *Human Molecular Genetics*. - 2000. - Vol.9, № 9. - P. 1291 - 1301.

6. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T-lymphocytes is associated with DQA1\*0501; implications i autoimmunity / N.S.Lambert, P.C.Evans, T.L.Hashizumi [e.a.] // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 164, №11. - P. 5545 - 5548.

7. Absence of in vivo DNA-protein interactions in the DQA2 and DQB2 promoter regions / P.Indovina, F.Megiorni, G.Fontemaggi [e.a.] // *Hum. Immunol.* - 2001.- Vol.62, № 5. - P. 504 - 508.

8. Cis-trans complementation of DQA1-DQB1 genes are modulated by DQ alleles: an immunogenetics analysis of DQ association with the down-regulatory function of CD8 cell in trichosanthin-induced immunosuppression / K.Y.Chou, S.L.Fu, N.L. Li [e.a.] // *Europ. J. of Immunogen.*- 1999.- Vol. 26, № 1. - P. 5 - 13.

9. Yap L. M. The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype / L.M.Yap, T.Ahmad, D.P.Jewell // *Gastroenterol.* - 2002. - V.123, №3. - P. 714 - 718.

10. HLA-linked susceptibility and resistance genes in Crohn's disease / A.Nakajima, N.Matsushashi, T.Kodama [e.a.] // *Gastroenterol.* - 1995. - Vol.109, №5. - P.1462 - 1467.

11. HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish Caucasian populations / E.A.Trachtenberg, H.Yang, E.Hayes [e.a.] // *Hum.Immunol.* - 2000. - V.61, №3. - P.326 -333.

### Резюме

**Терпиляк О.І., Лозинська М.Р., Лозинський Ю.С., Яремцьо О.Р.**  
Розподіл та частота алелей гена DQA1 у хворих на запальні захворювання товстої кишки.

Вивчено розподіл та частоту алелей гена DQA1 у 20 хворих на запальні захворювання товстої кишки та 45 осіб контрольної групи.

Найбільш поширеними у групі хворих були наступні алелі гена DQA1 головного комплексу гістосумісності людини II-го класу: \*0501 (35%), \*0101 (15%), \*0301 (15%), \*0102 (12,5%) та \*0103 (12,5%), а у контрольній групі - \*0501, \*0101, \*0102, \*0201 та \*0103. У хворих виявлено вірогідно вищу частоту лише по одній алелі DQA1\*0301 порівняно з контрольною групою. Значення показника відносного ризику RR свідчить про вагомую роль алелі DQA1\*0301 у хворих на запальні захворювання товстої кишки як алелі-"агресора".

**Ключові слова:** запальні захворювання, товста кишка, алелі гена DQA1, показник відносного ризику RR.

### Резюме

**Терпыляк О.И., Лозинская М.Р., Лозинський Ю.С., Яремцьо О.Р.** *Распределение и частота аллелей гена DQA1 у больных на воспалительные заболевания толстой кишки.*

Изучено распределение и частоту аллелей гена DQA1 в 20 больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки и 45 лиц контрольной группы. Наиболее распространенными в группе больных были следующие аллели гена DQA1 главного комплекса гистосовместимости человека II-го класса: \*0501 (35%), \*0101 (15%), \*0301 (15%), \*0102 (12,5%) и \*0103 (12,5%), а в лиц контрольной группы ? \*0501, \*0101, \*0102, \*0201 и \*0103 из расчета на 40 аллелей. В больных только по одной аллели DQA1\*0301 выявлено достоверно высшую частоту по сравнению с контрольной группой. Значения показателя относительного риска свидетельствуют о важной роли аллели DQA1\*0301 у больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки как аллели-"агрессора".

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания, толстая кишка, аллели гена DQA1, показатель относительного риска RR.

### Summary

**Terpyliak O.I., Lozynska M.R., Lozynskyy Y.S., Jaremtsio O.R.** *The distribution and frequency of DQA1 gene alleles in patients with inflammatory bowel diseases.*

It was carried out the distribution and frequency of DQA1 gene alleles in 20 patients with inflammatory bowel diseases and 45 persons of control group. The most prevalent in group of illness people were following gene alleles of human lymphocyte antigene (HLA) class II genes: \*0501 (35%), \*0101 (15%), \*0301 (15%), \*0102 (12,5%) and \*0103 (12,5%), in control group - \*0501, \*0101, \*0102, \*0201 and \*0103 in estimation on 40 alleles. In illness persons significantly higher frequency only for one DQA1\*0301 alleles in compare to control group it was determined. The value of relative risk index (RR) evidence the importance role of DQA1\*0301 gene alleles in patients with inflammatory bowel diseases if an allel-"agressor".

**Key words:** inflammatory diseases, large bowel, DQA1 gene alleles, relative risk RR.

**Рецензент: д.біол.н., проф.Б.П.Романюк**

**ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ В КЛІТИНАХ-СВІДКАХ  
ПРИ КУЛЬТИВУВАННІ З ЛІМФОЦИТАМИ  
ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ  
ОПРОМІНЕННЯ IN VIVO****О.В. Шеметун***Науковий центр радіаційної медицини АМН України (Київ)***Вступ**

Вивчення мутаційних змін в соматичних неопромінених клітинах, що виникають внаслідок індукції ефекту свідка навколо ушкоджених радіацією клітин, є важливим для оцінки та прогнозування віддалених наслідків опромінення людини. В клітинах-свідках відмічено посилення утворення вільних радикалів, активізацію експресії генів, індукцію мутацій, виникнення мікроядер і розвиток апоптозу [1-3]. За сучасними уявленнями існує прямий зв'язок між мутаційними змінами в геномі соматичних клітин та їх злоякісним переродженням [4, 5]. Хромосомні аберації можуть слугувати доклінічним маркером виникнення злоякісних утворень при розрахунках канцерогенного ризику. Популяційно-цитогенетичними дослідженнями скандинавських вчених показана достовірна кореляція між ризиком виникнення раку та частотою аберацій хромосом [6].

Враховуючи викладене та беручи до уваги масштабність наслідків аварії на Чорнобильській атомній станції, виконання роботи з вивчення цитогенетичних аспектів радіаційно-індукованого ефекту свідка є актуальним і буде сприяти розкриттю механізмів хромосомної нестабільності та індукції канцерогенезу після опромінення.

**Метою** представленої роботи було встановлення цитогенетичного ефекту в соматичних клітинах людини внаслідок радіаційно-індукованого ефекту свідка при опроміненні *in vivo* в малих дозах.

## Матеріали і методи дослідження

Робота виконана з використанням моделі для виявлення радіаційно-індукованого ефекту свідка в клітинах людини на цитогенетичному рівні [7-9]. При виконанні роботи визначено цитогенетичні показники в неопромінених лімфоцитах крові (клітинах-свідках) донорів жіночої статі (популяції лімфоцитів № 7-9) при культивуванні в модельній системі з лімфоцитами, отриманими від чоловіків (популяції лімфоцитів № 1-6), які, згідно з офіційними документами, зазнали опромінення *in vivo* в дозах 0,35-0,69 Гр внаслідок ліквідації аварії на ЧАЕС.

Культивування цільної крові проводили за загальноприйнятим напівмікрометодом [10]. Для виявлення ефекту свідка використовували змішану культуру з двох різностатевих популяцій лімфоцитів (по 0,3 мл крові донорів чоловічої і жіночої статі), одна з яких була опромінена *in vivo*, а інша (неопромінена) використовувалась як свідок. Для розрізнення лімфоцитів периферичної крові, що культивувались в змішаних культурах, використовували статеві хромосоми Y та XX (як головні маркери) та морфологічні варіанти деяких соматичних хромосом (9qh++; 9qh+; 13ps+, 15cenh+) як допоміжні ознаки.

Цитогенетичний аналіз виконували з використанням диференційного G-забарвлення метафазних хромосом з використанням барвника Гімза (Merck, Німеччина) та трипсину за методом M.Seabright [11]. Це дозволило виявити весь спектр стабільних та нестабільних аберацій хромосом та коректно встановити їх рівень.

Хромосомний аналіз проводили на зашифрованих препаратах. Всі проаналізовані метафази відповідали необхідним вимогам [12]. Аналіз здійснювали за допомогою мікроскопів зі збільшенням  $\times 1000$ . Реєстрували аберації хроматидного (хроматидні розриви, обміни) і хромосомного (дицентричні й кільцеві хромосоми, транслокації, пара- та перичентричні інверсії, інсерції, термінальні та інтерстиціальні делеції) типів. Під час аналізу реєстрували пошкоджені хромосоми та точки розривів згідно з міжнародною номенклатурою ISCN- 2005 [13].

При виконанні роботи проаналізовано 1840 диференційно забарвлених метафаз.



Отримані дані опрацьовували з використанням методу порівняння середніх величин за Ст'юdentом-Фішером [14].

### Результати досліджень і їх обговорення

Цитогенетичний аналіз неопромінених лімфоцитів периферичної крові людини, що культивувались в змішаних культурах з лімфоцитами ліквідаторів аварії на ЧАЕС, опроміненими *in vivo*, показав, що частота аберантних клітин та рівень аберацій хромосом ( $4,67 \pm 0,56$  на 100 метафаз) в клітинах-свідках статистично достовірно перевищували показники контрольних неопромінених культур ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Рівень аберацій хроматидного типу в клітинах-свідках становив  $3,42 \pm 0,48$  на 100 метафаз і перевищував показники контролю ( $p < 0,01$ ). Вони були представлені хроматидними розривами (96 % від загальної кількості) та хроматидними обмінами (4 %).

Таблиця 1

### Цитогенетичні показники в неопромінених клітинах-свідках при культивуванні в змішаних культурах з лімфоцитами

Тип пошкоджень	Частота аберацій, на 100 клітин	
	контроль	клітини-свідки
Аберації хромосом	$1,73 \pm 0,65$	$4,67 \pm 0,56$
хроматидного типу	$0,25 \pm 0,25$	$3,42 \pm 0,48$
хромосомного типу	$1,48 \pm 0,60$	$1,25 \pm 0,29$
делеції	$0,74 \pm 0,43$	$1,18 \pm 0,28$
транслокації і інверсії	$0,49 \pm 0,35$	$0,07 \pm 0,07$
дицентрики і центричні кільця	$0,25 \pm 0,25$	$0,00 \pm 0,00$

З аберацій хромосомного типу в неопромінених клітинах, що культивувались в змішаних культурах з лімфоцитами ліквідаторів, зареєстровано термінальні, інтерстиціальні делеції та інверсії. Їх середня частота ( $1,25 \pm 0,29$  на 100 клітин) не мала істотної різниці з рівнем в контрольних культурах лімфоцитів ( $p > 0,05$ ).

Переважає більшість (94 %) пошкоджень хромосомного

типу була представлена делеціями. Їх частота не перевищувала контрольного показника ( $p > 0,05$ ).

Рівень стабільних маркерів опромінення в клітинах-свідках не перевищував популяційного. Нестабільних маркерів дії радіації не виявлено. Дані щодо підвищеного рівня хромосомної нестабільності в неопромінених клітинах свідках при їх культивуванні в змішаних культурах з опроміненими *in vivo* в малих дозах лімфоцитами ліквідаторів аварії на ЧАЕС добре корелюють з результатами, отриманими нами в дослідженнях індукції ефекту свідка при дії рентгенівського опромінення *in vitro* в дозах 0,25 і 1,00 Гр та *in vivo* в дозах 1,01-2,37 Гр [15-17].

I. Emerit зареєструвала кластогенну активність плазми у персоналу Чорнобильської атомної електростанції [18]. Персистенцію кластогенних факторів протягом багатьох років автор пояснює зсувом прооксидантного і антиоксидантного балансу в організмі після опромінення.

Аналіз індивідуальних рівнів аберацій хромосом в неопромінених клітинах, що культивувались з опроміненими *in vivo* лімфоцитами ліквідаторів аварії на ЧАЕС, зареєстрував підвищений рівень аберацій хромосом в усіх поставлених культурах, що свідчить про індукцію ефекту свідка (табл. 2).

Таблиця 2

**Індивідуальні частоти аберацій хромосом в неопромінених клітинах-свідках при культивуванні в змішаних культурах з лімфоцитами ліквідаторів аварії на ЧАЕС**

Культура	Доза опромінення суміжної популяції лімфоцитів, Гр	Частота аберацій, на 100 клітин					
		хроматидного типу		хромосомного типу		всього	
		контроль	клітини-свідки	контроль	клітини-свідки	контроль	клітини-свідки
7+1	0,69	0,00	3,28	1,43	0,44	1,43	3,72
9+2	0,36	0,00	3,03	0,80	0,76	0,80	3,79
8+2	0,36	0,72	2,20	2,14	3,84	2,86	6,04
8+3	0,38		4,63		0,93		5,56
8+4	0,65		3,53		1,18		4,71
8+5	0,42		3,72		0,53		4,25
8+6	0,35		3,43		2,28		5,71

Частоти аберацій хромосом знаходились в межах від 3,72 до 6,04 % на 100 клітин порівняно з 0,80-2,86% в контролі. Лімфоцити донора 8 культивували з кров'ю п'яти різних ліквідаторів. Показано, що рівень пошкоджень в клітинах-свідках не залежав від дози опромінення суміжної субпопуляції лімфоцитів. Так, при культивуванні з кров'ю ліквідатора 2 (культура 8+2), опроміненого в дозі 0,36 Гр, частота аберацій в клітинах-свідках складала 6,04%, а при культивуванні з кров'ю ліквідатора 4 (культура 8+4), опроміненого в дозі 0,65 Гр, - 4,71%.

### **Висновки**

В результаті цитогенетичного аналізу неопромінених лімфоцитів периферичної крові людини, що культивувались в змішаних культурах з лімфоцитами осіб, які зазнали опромінення в дозах 0,35-0,69 Гр внаслідок ліквідації аварії на ЧАЕС, зареєстровано радіаційно-індукований ефект свідка. Встановлено, що частота аберацій хромосом в клітинах-свідках статистично достовірно перевищувала показники контрольних культур неопромінених лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) за рахунок підвищеної частоти хроматидних розривів. Цитогенетичні маркери дії радіації індукувались з популяційною частотою.

### **Література**

1. *Wright E.G. Commentary on radiation-induced bystander effects / E.G. Wright // Human and Experimental Toxicology. - 2004. - Vol. 23. - P. 91-94.*
2. *Литтл Д.Б. Немишеневые эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям / Д.Б.Литтл // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2007. - Т. 47, № 3. - С. 262-272.*
3. *Azzam E. I. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect / E. I. Azzam, S. M.de Toledo, J. B.Little // Oncogene. - 2003. - Vol. 22. - P. 7050-7057.*
4. *Sorsa M., Wilbourn J., Vainio H. Mechanisms of carcinogenesis in risk identification / M.Sorsa, J.Wilbourn,*

H.Vainio. - Lyon: Int. Agency for Research on Cancer, 1992. - P. 543-554.

5. Турусов В.С. Канцерогенез / В.С.Турусов. - М.: Научный Мир, 2000.- С. 251-259.

6. Hagmar L. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: result from nordic and italian cohorts / L.Hagmar, U.Stromberg, S.Bonassi [e.a.]// Cancer Research. - 2004. - Vol.64, № 3 - P. 2258-2263.

7. Шеметун Е.В. Моделирование радиационно-индуцированного "эффекта свидетеля" в культуре лимфоцитов периферической крови человека / Е.В.Шеметун, М.А. Пилинская // Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций : материалы III Междунар. конф. (Дубна, 4-7 октября 2005 г.). - М., 2005. - С. 136-138.

8. Шеметун О.В. Модель для дослідження радіаційно-індукованого ефекту свідка з використанням лімфоцитів периферичної крові людини / О.В.Шеметун, О.О.Талан, М.А.Пілінська //Журнал АМН України. - 2006. - Т. 12, № 3. - С. 556-565.

9. Шеметун О.В. Методика цитогенетичного дослідження радіаційно-індукованого ефекту свідка : Інформац. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 190-2007 / О.В.Шеметун, М.А.Пілінська, О.О. Талан. - Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2007. - 4 с.

10. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини : метод. рекомендації / КМАПО МОЗ України. - Київ, 2003. - 23 с.

11. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes/M.Seabright //Lancet.-1971.-Vol. 2.-P. 971-972.

12. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини : метод. рекомендації / КМАПО МОЗ України. - К., 2003. - 52 с.

13. An International system for human cytogenetic nomenclature: high-resolution banding (2005) // Standing committee on Human Cytogenetic nomenclature. - Basel: Karger, 2005. - 130 p.

14. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / [ Осипов В.П., Лук'янова Е.М., Антипкин Ю.Г. и др. ] ; под ред. В.П. Осипова. - Киев: Планета людей, 2002. - 200 с.

15. Шеметун О.В. Дослідження радіаційно індукованого ефекту свідка на цитогенетичному рівні / О.В.Шеметун, О.О.Талан, М.А.Пілінська // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології. - Київ: Логос, 2007. - С. 551-554.

16. Шеметун О.В., Талан О.О., Курінний Д.А. Зростання частоти аберацій хромосом в неопромінених клітинах внаслідок радіаційно-індукованого ефекту свідка / О.В.Шеметун, О.О. Тала., Д.А.Курінний // XI Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 28-30 серпня 2006 р.) : тези доповідей. - Полтава, 2006. - С. 664-665.

17. Шеметун О.В. Моделювання радіаційно-індукованого ефекту свідка в лімфоцитах крові людини при опроміненні *in vitro* / О.В.Шеметун, О.О.Талан, М.А. Пілінська // Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання : міжнародна конф., 23-25 травня 2007р. : тези доповідей. - Київ, 2007. - С.218-219.

18. Emerit I. Transferable clastogenic activity in plasma from persons exposed as salvage personnel of the Chernobyl reactor / I.Emerit // J. Cancer Res. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 120. - P. 558-561.

### Резюме

**Шеметун О.В.** Цитогенетичний ефект в клітинах-свідках при культивуванні з лімфоцитами периферичної крові осіб, які зазнали опромінення *in vivo*.

Наведені результати дослідження радіаційно індукованого ефекту свідка з використанням моделі з лімфоцитів крові людини. Рівень аберацій хромосом в неопромінених клітинах-свідках при культивуванні в змішаних культурах з опроміненими *in vivo* в дозах 0,35-0,69 Гр лімфоцитами достовірно перевищував контрольний.

**Ключові слова:** радіоіндукований ефект свідка, лімфоцити периферичної крові людини, опромінення *in vivo*.

---

**Резюме**

**Шеметун Е.В.** *Цитогенетический эффект в клетках-свидетелях при культивировании с лимфоцитами периферической крови лиц, облученных in vivo.*

Приведены результаты исследования радиационно индуцированного эффекта свидетеля с использованием модели из лимфоцитов крови человека. Уровень aberrаций хромосом в необлученных клетках при культивировании в смешанных культурах с облученными in vivo в дозах 0,35-0,69 Гр лимфоцитами достоверно превышал контрольный.

**Ключевые слова:** радиоиндуцированный эффект свидетеля, лимфоциты периферической крови человека, облучение in vivo.

**Summary**

**Shemetun O.V.** *Cytogenetic effect in bystander cells cultivated jointly with human blood lymphocytes irradiated in vivo.*

The results of cytogenetic investigation of radioinduced bystander effect with the help of human blood lymphocytes had been presented. It had been shown that the level of chromosome aberrations in bystander cells cultivated jointly with irradiated in vivo in dose 0,35-0,69 Gy human blood lymphocytes was significantly higher, than control level.

**Key words:** radioinduced bystander effect, human blood lymphocytes, in vivo irradiated.

**Рецензент: д.біол.н., проф.С.М.Федченко**

**ЕКОЛОГІЧНА І  
КЛІНІЧНА  
ІМУНОЛОГІЯ  
ТА  
ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ**





**ОДЕРЖАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
НОВИХ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ ДО IgM  
ЛЮДИНИ****О.Ю. Галкін, І.В. Ніколаєнко, О.М. Дуган**

*Національний технічний університет України "Київський  
політехнічний інститут",  
Науково-виробнича компанія "Вітропест"*

**Вступ**

Однією з головних задач імунної системи є захист організму від різноманітних інфекцій. Існує ряд факторів природного імунітету, клітинного та гуморального, які відповідають за боротьбу з інфекційними агентами. Імуноглобуліни, які знаходяться у біологічних рідинах організму, є найважливішими ефекторами гуморальної імунної відповіді [1]. IgM-антитіла синтезуються в початковій фазі імунної відповіді. Даному класу імуноглобулінів властива відносно низька спорідненість до антигену, яка не зростає в процесі імунної відповіді, що обмежує їх біологічну активність [2-4]. Визначення у сироватці крові загального IgM проводять для оцінки імунного статусу організму, а специфічних IgM - для діагностики низки інфекційних захворювань, зокрема у випадку TORCH-інфекцій [5-7]. Серед арсеналу реагентів, які застосовуються для визначення IgM, провідне місце належить відповідним специфічним антитілам. Поліклональні сироватки до імуноглобулінів людини мають низку недоліків (неспецифічне зв'язування, перехресна реактивність, недостатня відтворюваність досліджень тощо), які суттєво обмежують їх використання [8-9]. Більш вдалим реагентами у даному випадку є анти-IgM моноклональні антитіла. До переваг останніх можна віднести виключну специфічність, гомогенність та можливість одержання практично необмежених кількостей. Маючи на озброєнні панель МКАТ до імуноглобулінів людини певного класу можливо відібрати високоафінні та спе-

цифічні клони, ті, що дають найкращі результати у певній тест-системі. Відомо, що для розробки будь-якого імуноферментного тест-набору необхідно мати широкий набір відповідних МКАТ, адже, зазвичай, із всієї панелі антитіл лише одне чи декілька виявляють задовільні результати [10-12].

**Метою** нашої роботи було: вибір схеми імунізації та одержання моноклональних антитіл до IgM людини, вивчення їх властивостей та відбір діагностично значущих МКАТ.

### **Матеріали і методи дослідження**

Одержання МКАТ. Для імунізації мишей лінії Balb/c використовували препарат IgM людини, одержаний за методикою [13]. Імунізацію проводили в подушечки задніх лапок мишей у сумарній дозі 50 - 60 мкг IgM на тварину. Перші дві ін'єкції здійснювали з повним ад'ювантом Фрейнда ("Sigma", США), а третю - без ад'юванта. Імунізація тривала 7 - 8 днів. На третій день після останньої ін'єкції антигену здійснювали гібридизацію лімфоцитів, отриманих з регіонарних лімфатичних вузлів мишей, із клітинами мієломи Sp 2/0. Злиття здійснювали за допомогою поліетиленгліколю 3500 - 3700 ("Sigma", США) за методикою G. Kohler і C. Milstein [14] у модифікації D. Lane [15]. Отримані клони гібридом вирощували на фідері з перитонеальних макрофагів у повному ростовому середовищі [Н-У ("Sigma", США) з 15% ембріональної телячої сироватки (ЕТС, "Sigma", США)] з додаванням середовища НАТ ("Sigma", США). Клітини культивували на 96-лункових планшетах для культур клітин ("Costar", США).

На 10 - 12 день зростаючі клони тестували на IgM людини в непрямому твердофазному імуноферментному аналізі (ТІФА). Позитивними вважали лунки, сигнал у яких у 2 - 3 рази перевищував контроль кон'югату. Гібридами з таких лунок пересажували на 24-лункові планшети з фідером з перитонеальних макрофагів і культивували в повному ростовому середовищу з додаванням середовища НТ ("Sigma", США), розмножували і заморожували в середовищі, що містить 50% сироватки новонароджених телят ("Sigma", США), 43% середовища DMEM ("Sigma", США), 7% диметилсульфоксиду ("Sigma",

США). Відібрані культуральні рідини використовували для визначення специфічності МКАТ, їхнього титру і константи афінності, а також ізотипу. Специфічність МКАТ перевіряли в непрямому ТІФА при тестуванні на IgA, IgG і IgM людини, а також на Fc-фрагменти останніх. Для наступного аналізу відбирали гібридами, що синтезують найбільш специфічні і високоафінні МКАТ, ті які давали позитивну відповідь при тестуванні на IgM людини і їх Fc-фрагменти і не мали перехресних реакцій з іншими класами імуноглобулінів. Відібрані клони гібридом розморожували і клонували кілька разів до повної стабільності за рівнем синтезу антитіл. Клонування здійснювали методом лімітувальних розведень на фідері з перитонеальних макрофагів у повному ростовому середовищі. Скринінг зростаючих клонів гібридом проводили на IgM у непрямому ТІФА.

Гібридами, що стабільно продукували антитіла, розмножували і для одержання асцити вводили мишам, які попередньо були праймовані пристаном ("Sigma", США). МКАТ виділяли з асцитної рідини дворазовим осадженням  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  у концентраціях 18% і 16% вага на об'єм [9]. Отримані в такий спосіб МКАТ використовували для приготування пероксидазних кон'югатів.

Процедура непрямого ТІФА. Сорбцію IgM і Fc-фрагментів проводили у 0,05 М карбонат-бікарбонатном буфері (рН 9,6) протягом ночі при 4 С в концентрації 5 і 2,5 мкг/мл відповідно. Для відмивання використовували фосфатно-сольовий буфер з додаванням 0,05% твін-20 (ФСБТ), рН 7,2 - 7,4. Планшет інкубували 1 годину при 37 С і потім відмивали. Для виявлення зв'язаних антитіл використовували кон'югат козячих антитіл до імуноглобулінів миші з пероксидазою хрому (ПХ), який інкубували 1 годину при кімнатній температурі. Планшет тричі відмивали ФСБТ і один раз водою. Як субстрат використовували 0,003 % розчин перекису водню в 0,15 М цитратному буфері, рН 5,0, а як хромоген - 3,3',5,5'-тетраметилбензидину (ТМБ). Реакцію зупиняли 2 М сірчаною кислотою. Оптичну щільність при довжині хвилі 450/620 нм вимірювали на спектрофотометрі (Multiskan Ascent 354, TermoLab).

Конкурентний ТІФА. Дану модифікацію аналізу використо-

ували для встановлення епітопної специфічності отриманих МКАТ. IgM людини сорбували в 0,05 М карбонат-бікарбонатному буфері в концентрації 5 мкг/мл на 96-лункові планшети для ТІФА. Планшет інкубували протягом ночі при 4 °С та потім двічі відмивали ФСБТ. У всі лунки планшета вносили досліджуваний пероксидазний кон'югат МКАТ. Після чого в лунки різних рядів для конкуренції вносили МКАТ інших клонів у різних концентраціях: починали із 0,4 мг/мл та кожний наступний раз розводили вдвічі. Як контроль використовували різницю значення оптичної густини кон'югату МКАТ та оптичної густини аналізу при конкуренції однойменних МКАТ. Подальшу процедуру проводили як для непрямого ТІФА.

Визначення афінності антитіл. Константу афінності МКАТ визначали методом інгібування за А. Кулаковим [16]. Різні концентрації IgM (від  $10^{-9}$  до  $10^{-6}$  моль/л) змішували із зразками культуральних рідин, що містять МКАТ. Проінкубовані зразки (1 годину при 37°C) переносили в 96-лунковий планшет, попередньо сенсibilізований IgM людини. Далі здійснювали процедуру непрямого ТІФА. Як контроль використовували зразки культуральних рідин, що попередньо не інкубували з IgM.

Визначення ізотипу МКАТ. Ізотип отриманих моноклональних антитіл визначали із використанням стандартного набору для ізотипування ISO-2 ("Sigma", США). Ізотипування проводили за допомогою антигенопосередкованого ТІФА. Для цього в планшет сенсibilізований IgM людини вносили культуральні рідини гібридом у шести повторностях. Ізотип визначали за допомогою моноспецифічних козячих сироваток. Типуючі антитіла виявляли антикозячим пероксидазним кон'югатом ("Sigma", США). Облік результатів проводили відповідно до рекомендацій виробника.

Синтез пероксидазних кон'югатів. Кон'югування МКАТ з пероксидазою хрому проводили у масовому співвідношенні антитіл до ферменту 2:1 методом періодатного окислювання по P.Tijssen [17] із модифікаціями. Пероксидазу хрому ("Sigma", США) розчиняли в 0,1 М бікарбонатному буфері (рН 8,3) до концентрації 15 мг/мл і додавали рівний об'єм водного розчи-

ну періодату натрію із концентрацією 14 мМ. Для окислювання ПХ суміш інкубували 2 години при кімнатній температурі. Отриманий розчин окисленої ПХ змішували з розчином антитіл, попередньо віддіалізованих проти 0,1 М карбонатного буфера (рН 9,2). Суміш переносили в хроматографічну колонку і додавали 1/3 частину сухого сефадексу G-25 ("Fluka", Швейцарія), інкубували 3 години при кімнатній температурі. Розчин кон'югату елюювали з колонки і додавали 1/20 об'ємну частину водного розчину  $\text{NaBH}_4$  (5 мг/мл). Для зупинки реакції суміш залишали на 30 хвилин при кімнатній температурі, додавали ще 3/20 частини розчину  $\text{NaBH}_4$ , інкубували 60 хвилин. Отриманий розчин пероксидазного кон'югату МКАТ діалізом переводили в 0,02 М фосфатний буфер, що містить 0,15 М  $\text{NaCl}$ .

### **Отримані результати і їх обговорення**

У результаті здійсненої гібридизації було отримано більш ніж 1000 клонів гібридом. З метою ефективного відбору клонів супернатанти тестували: на IgM людини для первинного відбору, на Fc-фрагменти для визначення специфічності, а також на IgA та IgG людини для відсіву перехреснореагуючих МКАТ.

При первинному тестуванні після гібридизації антитіла специфічні до IgM людини були виявлені у всіх лунках семи планшетів. З метою виявлення найбільш активних клонів гібридом культуральні рідини при скринінгу розводили в кілька разів, що дозволяло відчутно знизити фоновий сигнал. Таким чином, було відібрано 82 клони, що мали найбільш високі сигнали за результатами ТІФА. Всі відібрані гібридами були кріоконсервовані, а культуральні рідини залишені для подальшого вивчення. Після повторного тестування на IgM людини висока активність МКАТ підтвердилася у 34 клонів гібридом.

Для забезпечення високої специфічності та чутливості МКАТ на наступному етапі перевіряли супернатанти відібраних клонів гібридом на перехресну активність з IgG та IgA людини, а також визначали специфічність МКАТ до Fc- або Fab-області молекули IgM. Аналіз результатів перевірки показав наступне: 15 клонів характеризувалися високими сигнала-

ми при тестуванні на IgM людини і Fc-фрагменти та не виявляли перехресної реактивності з IgG та IgA (клони 111C2, 111D2, 111G9, 112C7, 114C8, 114D12, 114G10, 115D5, 116F8, 116F12, 116A2, 116H6, 116E5, 117B4, 117D9); 10 клонів характеризувалися відносно низькими сигналами як на IgM людини, так і на Fc-фрагменти (клони 111A4, 111C9, 112C5, 112G9, 112H12, 112G11, 113F8, 114B8, 116C4, 117B5); 9 клонів відповідали більш інтенсивно на IgM людини ніж на Fc-фрагменти або засвідчували інтенсивну перехресну реактивність із IgG та IgA (клони 111A5, 112C12, 112B8, 113F3, 113G9, 113H9, 114D5, 115F8, 117C8).

Серед 34 гібридом, відібраних при повторному скринінгу, для подальшої роботи залишили лише 25 клонів, які характеризувалися відносно високими сигналами на IgM людини і Fc-фрагменти і не виявляли перехресної реактивності з IgA та IgG.

Оскільки перед нами стояло завдання розробити універсальну технологію отримання діагностично значущих антивидових МКАТ, то слід було визначити критерії оцінки антитіл, за якими проводити подальшу характеристику та подальший відбір клонів гібридом. Грунтуючись на літературних даних аналіз гібридом здійснювали за наступними ознаками: титром антитіл у культуральній рідині, афінністю моноклональних антитіл та їх ізотипом [8, 18, 19]. Відбір МКАТ за першими двома критеріями - титром та афінністю - мав забезпечити високі показники специфічності та чутливості імуноферментного аналізу із використанням таких антитіл.

При дослідженні ізотипів МКАТ синтезованих 25 отриманими гібридомами були одержані наступні результати: 14 антитіл мали IgG2b ізотип, 6 - IgG1 ізотип, 2 - IgM ізотип, 2 - IgG2a ізотип, а 1 МКАТ (112C5) виявило позитивну реакцію одночасно на IgG2b та IgM ізотипи. Такі результати щодо МКАТ 112C5 можна пояснити присутністю в одній лунці двох клонів гібридом, які продукують антитіла різного ізотипу.

Сукупність одержаних даних - активність у ТІФА, ізотип, титр та константа афінності МКАТ - використовували для остаточного відбору клонів гібридом для їх подальшого розмо-

рожування, клонування, нарощування та накопичення антитіл. Для подальших досліджень не використовували гібридами, що продукують антитіла ізотипу IgM. Крім того, перевагу надавали клонам з високим титром та константою афінності, а також інтенсивним сигналом у непрямому ТІФА. Таким чином, аналіз даних щодо 25 клонів гібридом призвів до того, що для подальших досліджень були відібрані 12 гібридом (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика моноклональних антитіл до IgM людини**

№	Назва	Оптична густина у ТІФА*	Ізотип	Титр у КР	Константа афінності $K_a$ , $10^9 \times$ моль/л	Епітоп, до якого спрямовано антитіло
1	111A4	2,324	IgG <sub>2b</sub>	800	10,0	A1
2	111C2	2,660	IgG <sub>2b</sub>	1000	10,0	A1
3	111C9	2,785	IgG <sub>2a</sub>	500	14,0	A1
4	112C5.2	3,201	IgG <sub>2b</sub>	1000	5,0	A1
5	112G9	2,004	IgG <sub>2b</sub>	1000	5,0	A2
6	112H12	2,998	IgG <sub>1</sub>	1000	10,0	A2
7	113F8	3,012	IgG <sub>2b</sub>	800	5,0	A1
8	114B8	2,825	IgG <sub>2b</sub>	1000	5,0	A2
9	114G10	2,431	IgG <sub>1</sub>	1000	5,0	A3
10	116A2	3,021	IgG <sub>2b</sub>	800	5,0	A3
11	116C4	3,010	IgG <sub>1</sub>	800	5,0	A2
12	117B5	3,003	IgG <sub>2b</sub>	800	5,0	A3

**Примітка:** \* тестування у непрямому ТІФА при сорбції IgM людини 0,5 мкг на лунку

Клонування гібридом здійснювали найбільш простим та ефективним способом - методом лімітуючих розведень. Всі клони пройшли по 2 - 3 клонування до майже повної стабільності по рівню синтезу специфічних МКАТ. Так при першому клонуванні гібридом позитивними виявилися від 40 до 60 % лунок. На другому та третьому клонуваннях частка позитивних лунок становила 90 - 100 %. Такий перебіг подій, скоріше за все, пояснюється поступовою загальною стабілізацією геному гібридних клітин після їх кріоконсервування, зокрема розблокуванням генів, які відповідають за синтез імуноглобулінів.

При клонуванні гібридами 112C5 її вдалося розділити на 2

клони (112С5.1 та 112С5.2) із різним сигалу у непрямому ТІФА. Повторне визначення ізотопів даних антитіл показало, що клон 112С5.1 має ізотип IgM, а клон 112С5.2 - ізотип IgG2b. Для подальших досліджень використовували лише клон 112С5.2.

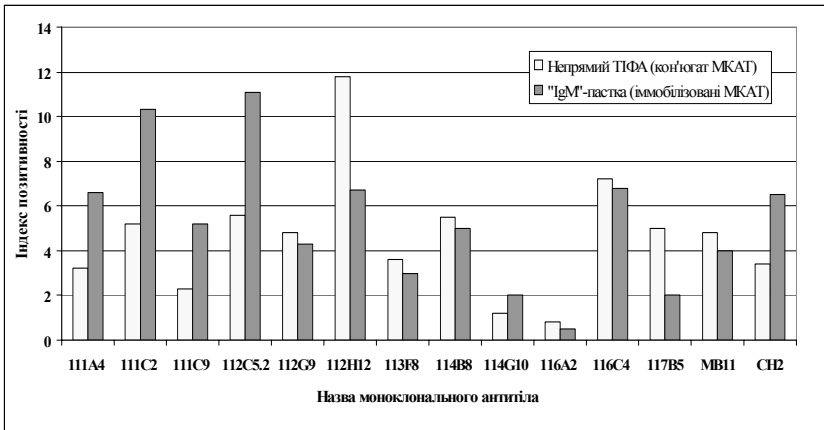
Ізольовані позитивні клони з 96-лункового планшету пересажували на 24-лунковий, гібридоми підрощували, заморожували та вводили у асцит мишам Balb/c. На 7 - 10 день у тварин накопичувався асцит, який відбирали. Одна миша у середньому давала до 10 мл асцитичної рідини. Після виділення з асцитичної рідини моноклональні антитіла використовували для синтезу пероксидазних кон'югатів.

Для оцінки можливості використання отриманої панелі МКАТ в ТІФА для діагностики інфекційних захворювань були проведені порівняльні дослідження моноклональних антитіл та їх пероксидазних кон'югатів в ТІФА для визначення антитіл класу IgM до збудника токсоплазмозу *Toxoplasma gondii* (IgM-"пастка") та до цитомегаловірусу людини (ЦМВ) (непрямий варіант ІФА). Дані дослідження проводили паралельно із науковою розробкою відповідних імуоферментних тест-систем на підприємстві Вітротест (Україна). Для цього використовували оціночні панелі сироваток (ОПС), сформовану із зразків сироваток крові, що містять відповідні специфічні антитіла і що не містять відповідних антитіл. Паралельно з перевіркою власних МКАТ та їх кон'югатів проводили тестування МКАТ СН2 (Сорбент, Росія) та пероксидазного кон'югата МКАТ МВ11 (Sigma, США). Результати оцінювали по величині коефіцієнта позитивності - співвідношенню величини оптичної густини досліджуваних сироваток до граничного значення (ОГ/ГЗ). Граничне значення визначали як суму середнього значення негативних сироваток і трьох середньоквадратичних відхилень [20].

За результатами дослідження 12 отриманих нами МКАТ та їх кон'югатів у ТІФА з використанням ОПС по середньому значенню ОГ/ГЗ у порівнянні із референтними антитілами два клони 112С5.2 та 111С2 були значно активнішими у модифікації IgM-"пастки" ТІФА, два клони були активнішим у непрямому ТІФА (112Н12, 116С4).



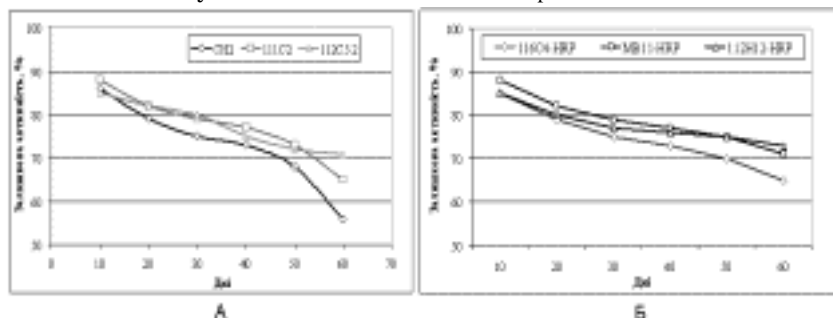
При дослідженні чутливості ТІФА на анти-*T.gondii* IgM-антитіла з іммобілізованими МКАТ 112С5.2 і 111С2 та ТІФА на анти-ЦМВ IgM-антитіла із кон'югатами 112Н12-НRP і 116С4-НRP відповідно на панелях стандартизованих охарактеризованих сироваток "Anti-Toxoplasma Mixed Titer Performance Panel РТТ201" (містить антитіла до *T.gondii* в різних концентраціях) та "Anti-CMV Mixed Titer Performance Panel РТС202" (містить антитіла до цитомегаловірусу людини в різних концентраціях) (Boston Biomedica Inc., США) цей показник склав 100 %.



**Рис. 1.** Результати характеристики МКАТ у ТІФА для виявлення IgM-антитіл

Важливим чинником, що визначає можливість вживання МКАТ та їх пероксидазних кон'югатів у ІФА-тест-системах є стабільність протягом тривалого періоду в процесі зберігання. З цією метою нами була досліджена стабільність імуносорбента з МКАТ 112С5.2 і 111С2 й пероксидазних кон'югатів 112Н12-НRP і 116С4-НRP в стабілізуючому розчині оригінального складу при зберіганні протягом трьох місяців при температурі 37°C і впродовж 12 місяців при 4°C. МКАТ та їх кон'югати зберігали свою активність в процесі зберігання при температурі 4°C протягом року. Стабільність іммобілізованих МКАТ при 37°C зменшувалася у раді 112С5.2 > 111С2 > CH2 (рис. 2А). Найбільш стабільними виявилися МКАТ 112С5.2,

адже їх активність через 60 днів складала 71% від початкової. Менш активними виявилися МКАТ СН2, які за той же час втратили 44% своєї активності у ІФА. Залишкова активність кон'югатів 112Н12-НRP та МВ11-НRP після зберігання упродовж трьох місяців при температурі 37°C була дещо більш високою, ніж у кон'югата 116С4-НRP (рис. 2Б).



**Рис. 2.** Дослідження стабільності іммобілізованих МКАТ 112С5.2, 111С2, СН2 та пероксидазних кон'югатів 112Н12-НRP, МВ11-НRP

Епітопне картування проводили із використанням конкурентного ТІФА. Результати конкуруючого ефекту розраховувались як відсоток зниження активності кон'югату МКАТ у присутності конкуруючого антитіла. У такому варіанті постановки конкурентного ТІФА повне або часткове зниження активності є показником повної або часткової подібності епітопної специфічності досліджуваних моноклональних антитіл. Натомість порівняна із контрольної активність кон'югату МКАТ вказувала на різну із конкуруючим антитілом епітопну специфічність. Таким чином, в результаті проведених досліджень для кожного МКАТ було отримано порівняльний епітопний профіль із 11 варіантів конкуренції із іншими антитілами. Для полегшення аналізу такого великого масиву даних для порівняння профілей використовували кореляційний аналіз за Браве-Пірсаном. Мірою подібності був коефіцієнт кореляції профілів за умови його статистичної достовірності ( $p < 0,05$ ). Високі значення позитивних коефіцієнтів кореляції між профілями ( $0,75 < r < 1,00$ ) трактувалися як свідчення однакової епітопної спе-

цифічності, менші значення ( $0,60 < r < 0,75$ ) вважалися показником перехресних епітопів, а статистично недостовірні коефіцієнти ( $r < 0,60$ ) розцінювалися як доказ незалежних, повністю відмінних епітопів. Проведене епітопне картування моноклональних антитіл свідчить про наявність трьох імунодомінантних епітопів молекули IgM людини, до яких направлені досліджувані клони МКАТ (умовно позначені А1, А2 та А3): 5 антитіл (111А4, 111С2, 111С9, 112С5.2, 113F8) відноситься до епітопу А1, 4 антитіла відноситься до епітопу А2 та 3 антитіла (114G10, 116А2, 117В5) відноситься до епітопу А3. Слід зазначити, що між моноклональними антитілами епітопів А1 та А3, а також А2 та А3 спостерігається виражена перехресна реактивність (середні коефіцієнти складають 0,79 та 0,70, відповідно). У той же час між МКАТ епітопів А1 та А2 перехресна реактивність менш виражена (середній коефіцієнт - 0,46). Отримані дані свідчать про просторову близькість епітопів А1, А2 та А3.

### **Висновки**

1. Отримано оригінальний набір з 12 клонів гібридом, продуцентів високоафінних і специфічних моноклональних антитіл до IgM людини, а також пероксидазних кон'югатів на їхній основі.

2. Запропоновано універсальну технологію отримання діагностично значущих антивидових МКАТ. Критеріями відбору таких антитіл визначено титр у культуральній рідині (більше 1/500), афінність (більше  $5 \cdot 10^{-9}$  моль/л) та їх ізотоп (лише ізотипи IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3).

3. При регіонарній імунній відповіді для мишей лінії Balb/c імунодомінантною виявилася один епітопний район молекули IgM людини, що підтверджується близькою епітопною специфічністю одержаних МКАТ.

4. Доведена можливість використання отриманих МКАТ та їх пероксидазних кон'югатів у двох модифікаціях ТІФА (IgM-"пастка" та непрямий варіант) для виявлення специфічних антитіл класу IgM.

### Література

1. Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк ; пер. з польськ. за ред. проф. В.В.Чоп'як. - Вінниця: Нова книга, 2004. - 672 с.
2. Ройт А. Иммунология / А.Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл. - М.: Мир, 2000. - 592 с.
3. Структура и функции антител / под ред. Л.Глин, М. Стьюард. ; пер. с англ. - М.: Мир, 1983. - 380 с.
4. Иммунология. Т.1 / под ред. У.Пола ; пер. с англ. - М.: Мир, 1987. - С. 204 - 254.
5. Материалы 1-ой международной научно-практической конференции "Специфическая диагностика инфекционных болезней" (20 - 21 января 2004 г., г. Киев) / под ред. Е.Г. Бочкарева, Л.Л. Громашевской, А.Л. Гураля. - Киев, 2004. - 120 с.
6. Варшигора А.Ю. Імунологія / А.Ю.Варшигора. - Київ: Вища школа, 2005. - 736 с.
7. Принципи, особливості та застосування гібридомної технології / І.В.Ніколаєнко, Л.М.Шинкаренко, О.Ю.Галкін [та ін.] // Імунологія та алергологія. - 2003. - № 4. - С. 7-17.
8. Goding J. Monoclonal antibodies. Principles and practice / J.Goding. - San Diego: Acedemic press, 1996. - 492 p.
9. Harlow E. Antibodies. A laboratory manual / E.Harlow, D.Lane. - N.-Y.: Cold Spring Harbor, 1988. - 726 p.
10. Одержання нових моноклональних антитіл до імуноглобулінів людини класу G, придатних для використання у діагностиці інфекційних захворювань // О.Ю.Галкін, І.В.Ніколаєнко, Г.Є.Раєвська [та ін.] // Мікробіологічний журнал. - 2005. - Т. 67, № 6. - С. 40 - 48.
11. Новые моноклональные антитела к HBs-антигену / И.В.Николаенко, Г.Е.Раевская, И.Г.Костенко [и др.] // Вирусный гепатит В - диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg) : Российская научно-практическая конференция с международным участием, 19 - 20 мая 2004 г. : тезисы докладов. - М.: Гепатитинфо, 2004. - С. 131 - 132.
12. Johnstone A. Immunochemistry in practice / A.Johnstone,

R.Thorpe. Oxford: Blackwell, 1982. - 380 p.

13. Preparation of highly purified human IgG, IgM, and IgA for immunization and immunoanalysis / I.V.Nikolayenko, O.Yu.Galkin, N.S.Grabchenko [e.a.] // *Ukrainica Bioorganica Acta*. - 2005. - Vol. 2, № 2. - P. 3 - 11.

14. Kohler G. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity / G.Kohler, C.Milstein // *Nature*. - 1975. - Vol. 256. - P. 495 - 497.

15. Lane D. Molecular recognition and the future of monoclonal antibodies / D.Lane, H.Koprowski // *Nature*. - 1982. - Vol. 296. - P. 200 - 202.

16. Изучение аффинности естественных антител сыворотки крови человека к компоненту клеточной стенки бактерий - глюкозамилмурамилдипептиду, обладающей адьювантной активностью / А.В.Кулаков, С.В.Климова, Д.А.Ярилин [и др.] // *Иммунология*. - 1997. - № 1. - С. 21 - 24.

17. Tijssen P. Practice and theory of enzyme immunoassays / P.Tijssen // *Lab. Techiques in Biochem. and Molecular Biology*. - 1985. - Vol. 15. - P. 674.

18. Моноклональные антитела к подклассам IgG человека: получение и исследование специфичности / В.Б.Климович, М.П.Самойловим, И.Ю.Крутецкая [и др.] // *Иммунология*. - 1998. - № 3. - С. 27 - 31.

19. Evaluation of thirty-one mouse monoclonal antibodies to human IgG epitopes / C.Reimer, D.Phillips, C.Aloisio [e.a.] // *Hybridoma*. - 1984. - Vol. 3, № 3. - P. 263 - 275.

20. Пособие по лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции/СПИДа / В.Н.Гирич, И.В.Дзюблик, В.Г.Порохницький, А.Л.Гураль [и др.]. - Киев: Медпроминфо, 1999. - 140 с.

### Резюме

**Галкін О.Ю., Ніколаєнко І.В., Дуган О.М.** Одержання та вивчення властивостей нових моноклональних антитіл до IgM людини.

Одержано оригінальний набір з 12 клонів гібридом, продуцентів моноклональних антитіл (МКАТ) до IgM людини. Проведено поглиблене вивчення біологічних властивостей антитіл: встановлено їх специфічність, константу афінності та титр у культуральній рідині, а також здійснено порівняльну епітопну характеристику найактивніших

МКАТ. Порівняно вивчена можливість використання отриманих МКАТ у складі імуноферментних тест-систем для виявлення IgM-антітіл до *Toxoplasma gondii* і до цитомегаловірусу людини.

**Ключові слова:** моноклональні антитіла, гібридоми, імуноглобуліни, діагностика, афінність, епітопне картування.

### Резюме

**Галкин А.Ю., Николаенко И.В., Дуган А.М.** *Получение и изучение свойств новых моноклональных антител к IgM человека.*

Получен оригинальный набор из 12 клонов гибридом, продуцентов моноклональных антител (МКАТ) к IgM человека. Проведено углубленное изучение биологических свойств антител: установлена их специфичность, константа аффинности и титр, в культуральной жидкости, а также осуществлена сравнительная эпитопная характеристика МКАТ. Сравнительно изучена возможность использования полученных МКАТ в составе иммуноферментных тест-систем для выявления IgM-антител к *Toxoplasma gondii* и к цитомегаловирусу человека.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела, гибридомы, диагностика, иммуноглобулины, диагностика, аффинность, эпитопное картирование.

### Summary

**Galkin O.Ju., Nikolaenko I.V., Dugan O.M.** *Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgM.*

The original set from 12 clones of hybridomas, producers of monoclonal antibodies (MCAB) against human IgM has been obtained. The study of biological properties of antibodies is conducted: their specificity, constant of affinity and titer in a cultural medium, and also comparative epitop description of more active MCABs has been carried out. The possibility of using of obtained MCAB as the part of ELISA tests systems for detection of IgM-antibodies against *Toxoplasma gondii* and human cytomegalovirus has been rather studied.

**Key words:** monoclonal antibodies, hybridomas, diagnostics, immunoglobulines, diagnostics, affinity, epitop mapping.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МАКРОФАГАЛЬНОЇ  
ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА  
ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ  
НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ВТОРИННИХ  
ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ В ПЕРІОДІ  
МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ  
ЦИНАРІКСУ**

**Л.В.Львова**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

За останні десятиріччя в Україні та інших країнах СНД суттєво зросла захворюваність на хронічну патологію жовчовивідних шляхів (ЖВШ), насамперед на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), особливо серед осіб молодого, найбільш працездатного віку [9]. Захворюваність на хронічну патологію ЖВШ в індустріальних регіонах України, зокрема в Донбасі, характеризується стабільно високими показниками, що пов'язують з несприятливим впливом на гепатобіліарну (ГБС) та імунну системи мешканців цих регіонів екологічно шкідливих факторів довкілля, особливо ксенобіотиків, що містяться у відходах великих промислових підприємств [1]. Встановлено, що в таких умовах ХНХ нерідко має тривалий перебіг, з частими загостреннями та недостатньою ефективністю загальноприйнятого лікування та медичної реабілітації [2,15,16], що в теперішній час пов'язують з наявністю у таких хворих вторинних імунodefіцитних станів (ВІДС) [1,12]. Частото перебіг хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС), зокрема запальні процеси ЖМ у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), внаслідок розвитку метаболічного синдрому супроводжуються ожирінням [10], яке багато дослідників вважають пандемію ХХІ сторіччя [14].

Відома точка зору, що більш ніж 75% хворих з хронічною патологією повинні лікуватися лише засобами рослинного походження [4]. Це пов'язано з тим, що ліки природного походження рідко викликають небажані побічні ефекти та ускладнення, володіють м'якою та багатоспрямованою дією, не оказують гепатотоксичності, не пригнічують показників імунної системи, можуть з успіхом використовуватися у різних вікових групах населення - від дітей до осіб похилого віку [4]. Виходячи з цих положень, ми вважаємо доцільним та перспективним використання засобів фітотерапії в лікуванні, та особливо медичній реабілітації хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС. При детальному аналізі основних патогенетичних ланок хронічної патології ЖМ встановлено, що важлива роль належить імунним механізмам, в тому числі макрофагальній фагоцитуючій системі [2]. В плані корекції показників МФС у хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням та ВІДС, нашу увагу привернув засіб рослинного походження з артишоку [3], виготовлений за унікальною технологією - цинарікс [13], при цьому, в наших попередніх роботах доведено ефективність впливу цього засобу на вираженість синдрому метаболічної інтоксикації у пацієнтів з даною коморбідною патологією [7].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Вивчення ефективності імуномаксу при лікуванні хронічного некалькульозного холециститу у хворих з ожирінням на тлі вторинного імунодефіциту" (№ держреєстрації 0104U005265).

**Метою** даної роботи було вивчення динаміки показників фагоцитарної активності макрофагів (ФАМ) у хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС, за якими судили про функціональний стан МФС в періоді медичної реабілітації із застосуванням цинаріксу.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 68 хворих (27 чоловіків та 41 жінок) віком від 26 до 55 років, в яких за клініко-інструмен-



тальними даними встановлено діагноз ХНХ [2] та водночас виявлено наявність ожиріння [14] та ВІДС відповідно до існуючих критеріїв [5]. Усі пацієнти постійно мешкали в умовах великого промислового регіону зі значним забрудненням довкілля відходами промислових підприємств. Більшість обстежених хворих протягом низки років знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога з приводу ХНХ з частими загостреннями. Крім того, усі хворі, які були під наглядом, обов'язково були проконсультовані клінічним імунологом з приводу виявленого ВІДС. Наявність ВІДС у обстежених хворих констатувалася на підставі аналізу суми імунологічних показників та їхніх відхилень від фізіологічних значень, з урахуванням статевих, вікових та регіонарних особливостей імунологічного профілю. Усіх хворих обстежували на наявність маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С і Д методом ІФА; при виявленні будь-яких маркерів ВГ вони виключалися з подальшого обстеження. На момент початку проведення досліджень ХНХ був у фазі нестійкої ремісії.

Хворі, що були під наглядом, розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання, з яких основна (36 осіб) отримувала цинарікс по 2 таблетки 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 тижнів поспіль.

Цинарікс - це засіб рослинного походження з артішоку колючого (*Synapsa scolymus L.*) [13]. Препарат володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою діями [3]. Цей лікарський засіб завдяки сполученій дії фенольної речовини цинарину в поєднанні з фенокислотами, биофлавоїноїдами та іншими речовинами, нормалізує процеси жовчотворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційну дію, володіє гіпохолестеринемічним ефектом, поліпшує клубочкову фільтрацію нирок, що сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також різних токсичних речовин [3,8]. Цинарікс випускається фірмою "Фармацеутише фабрік МОНТАВІТ ГмбХ" (Австрія), затверджений Наказом МОЗ України № 57 від 07.02.06 р. в якості лікарського препарату, зареєст-

рований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/4186/01/01).

Група зіставлення (32 особи) одержувала лише традиційні препарати, тобто спазмолітики, жовчогінні засоби [13].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторно-інструментального дослідження, додатково вивчали ФАМ чашечковим методом [11]. При цьому досліджували фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП) [5]. В якості об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica [6].

### Отримані результати та їх обговорення

При клінічному обстеженні хворих було виявлено симптоми, що свідчило про нестійку ремісію ХНХ у хворих з ожирінням на тлі ВІДС: загальна слабкість, періодичний дифузний головний біль, зниження працездатності, помірна тяжкість у правому підребер'ї, іноді гіркота або металевий присмак у роті, наявність відрижки.

При оцінці стану ФАМ у хворих на ХНХ, поєднаному з ожирінням та ВІДС, виявлені суттєві порушення з боку МФС, які проявлялися зниженням індексів ФАМ, особливо показника, що характеризує фазу перетравлення (ІП) (табл. 1).

Таблиця 1

### Показники ФАМ у обстежених хворих до початку медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Група хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
ФІ, %	26,5±2,0	14,3±1,1**	14,6±1,25**	>0,1
ФЧ	4,0±0,15	2,2±0,08**	2,3±0,1**	>0,1
ІА, %	14,8±0,3	11,1±0,5*	11,6±0,4*	>0,1
ІП, %	25,0±1,6	12,1±0,9***	12,5±0,8***	>0,1

**Примітка:** в табл.1-2 стовпчик P - ймовірність різниці між основною групою та групою зіставлення, ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Відомо, що завершеність фагоцитозу є вельми важливою його характеристикою [10]. Так, ІП в основній групі був менше норми в 2,07 рази ( $P < 0,001$ ) і становив  $12,1 \pm 0,8\%$  при нормі  $25,0 \pm 1,6\%$ , у групі зіставлення цей показник був знижений до  $12,5 \pm 0,7\%$ , тобто в 2 рази ( $P < 0,001$ ). Таке суттєве зниження ІП свідчить про значне порушення процесів перетравлення поглинутих мікроорганізмів, тобто про незавершеність процесу фагоцитозу.

Встановлено суттєве зниження і інших показників ФАМ, а саме ФІ в основній групі був нижче норми в середньому в 1,9 рази ( $P < 0,01$ ), становивши  $14,3 \pm 1,2\%$ , при нормі  $26,5 \pm 2,0\%$ , у групі зіставлення ФІ був знижений в середньому до  $14,6 \pm 1,1\%$ , тобто в 1,8 рази ( $P < 0,01$ ). ФЧ у пацієнтів основної групи було понижене до  $2,2 \pm 0,1$ , а в групі зіставлення - до  $2,3 \pm 0,12$ , що було нижче норми в 1,8 рази ( $P < 0,01$ ) та в 1,7 рази ( $P < 0,01$ ) відповідно. ІА був помірно знижений - в основній групі хворих в 1,33 рази, становивши  $11,1 \pm 0,6\%$  ( $P < 0,05$ ) при нормі  $14,8 \pm 0,3\%$ , у групі зіставлення - в 1,28 рази ( $11,6 \pm 0,5\%$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким чином, у всіх обстежених нами хворих до початку медичної реабілітації відмічається пригнічення МФС, що проявляється пониженням усіх показників ФАМ. Встановлено, що істотних відмінностей між аналогічними показниками в основній групі та групі зіставлення не було ( $P > 0,1$ ).

При повторному вивченні показників ФАМ у хворих, які були під наглядом, встановлено, що в основній групі, яка отримувала в комплексі реабілітаційних заходів цинарікс, відмічається чітка тенденція до нормалізації імунологічних показників, а саме підвищення ФІ до  $24,9 \pm 1,8$ , тобто до нижньої межі норми ( $P > 0,1$ ). ФЧ зростало відносно вихідного показника ( $2,2 \pm 0,1$ ) у середньому в 1,8 рази, досягнувши нижньої межі норми -  $3,9 \pm 0,06$ ;  $P > 0,1$ . ІА в обстежених основної групи виріс до  $14,6 \pm 0,5\%$ , а ІП піднявся до  $23,3 \pm 1,5\%$ , тобто відносно початкового значення в 1,9 рази і практично відповідав нормі ( $P > 0,1$ ) (табл. 2).

**Показники ФАМ у обстежених хворих після завершення медичної реабілітації (М±m)**

Імунологічні показники	Норма	Група хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=32)	
ФІ, %	26,5±2,0	24,9±1,7	18,6±1,1*	<0,05
ФЧ	4,0±0,15	3,9±0,05	2,8±0,04*	<0,05
ІА, %	14,8±0,3	14,6±0,4	12,2±0,5*	<0,05
ІІ, %	25,0±1,6	23,3±1,4	18,1±1,2*	<0,05

Щодо хворих із групи зіставлення, то в них теж відмічалася динаміка до поліпшення вивчених показників ФАМ, але значно менше виражена, тому після завершення курсу медичної реабілітації у пацієнтів з цієї групи зберігалася зниження ФІ у середньому в 1,4 рази відносно норми (P<0,05). ФЧ у цій групі обстежених підвищилося лише до 2,8±0,05, що було нижче норми в 1,4 рази (P<0,05); ІА на момент завершення реабілітаційних заходів становив 12,2±0,6%, що було нижче норми в 1,2 рази (P<0,05). ІІ у хворих групи зіставлення виріс відносно вихідного значення у середньому в 1,4 рази, становивши 18,1±1,3%, але залишався також в 1,4 рази нижче норми (P<0,05).

В клінічному плані у встановлено істотне поліпшення самопочуття та зникання астенічних проявів у хворих, які одержували цинарікс, вже протягом перших 2-х тижнів з моменту початку проведення курсу медичної реабілітації. Разом із істотним поліпшенням загального самопочуття у цих хворих значно знизилась кількість скарг з боку гепатобіліарної системи.

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії ХНХ у 30 (83,3%) хворих з ожирінням на тлі ВІДС із застосуванням препарату рослинного походження цинаріксу складала 1 рік та більше (період диспансерного нагляду) та у 6 (16,7%) - від 6 до 11 місяців. Отже, клініко-біохімічні показники у цих хворих зберігалися стабільними, працездатність пацієнтів не страждала, вони успішно виконували свою повсякденну роботу, за даними біохімічного обстеження загострення хронічного запального процесу в ЖМ

не відмічено. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила у 19 осіб (59,4%) від 3 до 6 місяців, у 7 пацієнтів (21,9%) - від 7 до 11 місяців, і лише у 6 хворих (18,7%) - 1 рік та більше. Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи відмічалася в 4,45 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ( $P < 0,01$ ).

Отже, використання в комплексі медичної реабілітації хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС, засобу рослинного походження цинаріксу патогенетично обґрунтовано, оскільки сприяє нормалізації функціонального стану МФС, про що свідчить нормалізація показників ФАМ. Виходячи з цього, можна вважати доцільним та перспективним застосування цинаріксу в комплексі реабілітаційних заходів хворих з даною сполученою патологією.

### **Висновки**

1. При клінічному обстеженні в періоді диспансерного спостереження у хворих виявлено загальну слабкість, періодичний дифузний головний біль, зниження працездатності, помірна тяжкість у правому підребер'ї, іноді гіркота або металевий присмак у роті, наявність відрижки, що свідчило про нестійку ремісію хронічного запального процесу у жовчному міхурі у хворих на ожиріння на тлі ВІДС.

2. У хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС до початку медичної реабілітації відмічаються чітко виражені порушення з боку МФС, що характеризується зниженням показників ФАМ, особливо ІІІ. Це свідчить про незавершеність фагоцитозу у хворих з даною патологією та недостатність з боку МФС в цілому.

3. Включення сучасного препарату рослинного походження цинаріксу до комплексу медичної реабілітації у хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС забезпечує практично повну нормалізацію показників ФАМ, у тому числі ІІІ, що дає підставу для заключення про нормалізуючий вплив цього препарату на стан МФС.

4. За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії ХНХ у 30 (83,3%) хворих з ожирінням на тлі ВІДС із застосуванням препарату рослинного походження цинаріксу складала 1 рік та більше (період

диспансерного нагляду) та у 6 (16,7%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила у 19 осіб (59,4%) від 3 до 6 місяців, у 7 пацієнтів (21,9%) - від 7 до 11 місяців, і лише у 6 хворих (18,7%) - 1 рік та більше. Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи відмічалася в 4,45 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення

5. Отже, застосування сучасного засобу рослинного походження з артішоку колючого - цинаріксу в медичній реабілітації пацієнтів з ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним та рекомендувати для широкого застосування в клінічній практиці.

6. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив цинаріксу на інші показники, що характеризують метаболічний гомеостаз у хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС, зокрема систему антиоксидантного захисту в періоді медичної реабілітації.

### Література

1. Барилляк И.Р. Экология, иммунитет и состояние здоровья населения Украины / И.Р.Барилляк, В.М.Фролов // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики* : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 1998. - С. 179-190.

2. *Болезни печени и желчевыводящих путей* / под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Мед. вести, 2002. - 416 с.

3. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С. 17-36.

4. Гарник Т.П. Деякі аспекти застосування лікарських рослин в медицині / Т.П.Гарник, Ф.А.Мітченко, Т.К.Шураєва // *Фітотерапія*. - 2002. - № 1-2. - С. 70-72.

5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.

6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

7. Львова Л.В. Ефективність цинаріксу в корекції синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунodefіцитних станів в періоді медичної реабілітації / Л.В.Львова // Український медичний альманах. - 2009. - Том 12, № 2. - С.107-109.

8. Меньшикова З.А. Энциклопедия лекарственных растений / З.А.Меньшикова, И.Б.Меньшикова, В.Б.Попова. - М.: Эксмо, 2008. - 496 с.

9. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // Гастроентерологія : міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

10. Фоменко П.Г. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного безкам'яного холециститу на тлі хелікобактеріозу у поєднанні з ожирінням : автореферат дис. на здобуття наук.ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / П.Г. Фоменко. - Луганськ, 2007. - 23 с.

11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови // Лаборат. дело. - 1989. - № 8. - С. 121 - 122.

12. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и его клинические "маски": диагностика и лечение / Я.С. Циммерман. - Пермь: изд-во ПГМА, 2006. - 76 с.

13. Цинарікс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 07.02.2006 р. Наказом МОЗ України № 57.

14. Яблчанский Н.И. Изыточная масса тела и ожирение у взрослых / Н.И. Яблчанский // Medicus Amicus. - 2008. - №4 (6). - С. 4-5.

15. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. - 2004. - Vol. 28, №3. - P. 121 - 123.

16. Reddy M. An unusual case of cholecystitis / M. Reddy, P.V. Reddy // Am. J. Med.Sci.- 2003 - Vol. 326, № 2. - P. 105-106.

**Резюме**

**Львова Л.В.** *Динаміка показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів в періоді медичної реабілітації з включенням цинаріксу.*

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХХ) на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів (ВІДС), виявлені чітко виражені порушення з боку макрофагальної фагоцитуючої системи, що характеризувалися зниженням показників фагоцитарної активності макрофагів (ФАМ). Включення цинаріксу до комплексу медичної реабілітації забезпечує практично повну нормалізацію показників ФАМ.

**Ключові слова:** хронічний некалькульозний холецистит, вторинні імунодефіцитні стани, ожиріння, фагоцитуючі макрофаги, цинарікс, медична реабілітація.

**Резюме**

**Львова Л.В.** *Динамика показателей макрофагальной фагоцитирующей системы у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения и вторичных иммунодефицитных состояний в периоде медицинской реабилитации с использованием цинарикса.*

У больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения и вторичных иммунодефицитных состояний отмечаются четко выраженные нарушения со стороны макрофагальной фагоцитирующей системы, которые характеризуются понижением показателей фагоцитарной активности макрофагов (ФАМ). Включение иммуномакса в лечебный комплекс обеспечивает практически полную нормализацию показателей ФАМ. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным и перспективным включение иммуномакса в комплекс лечения этих больных.

**Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, ожирение, вторичные иммунодефицитные состояния, фагоцитирующие макрофаги, цинарикс, медицинская реабилитация.

**Summary**

**Lvova L.V.** *Dynamic of indexes of the phagocyte's macrophages system at the patients with chronic noncalculous cholecystitis on a background obesity and second immunodeficitis states in the period medical rehabilitation of cynarix.*

At patients with chronic noncalculous cholecystitis on a background obesity and second immunodeficitis states mark expressing infringement from phagocyte's macrophages system, which characterized increase parameters phagocyte activity macrophages (PAM). Including of cynarix in complex medical rehabilitation provide normalization of parameters PAM.

**Key words:** chronic noncalculous cholecystitis, obesity, second immunodeficitis states, phagocyte macrophages, cynarix, medical rehabilitation.

**Рецензент: д.мед.н., проф. Н.Г.Горovenko**



## СТАН СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ У СПОЛУЧЕННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ-ГО ТИПУ

А.Л.Лоскутов

*Луганський державний медичний університет*

### Вступ

За останні десятиріччя у всіх індустріально розвинутих країнах світу суттєво зросла захворюваність на хронічні неспецифічні захворювання легень, серед яких провідне місце належить хронічному бронхіту (ХБ), що призводить до росту загальної втрати працездатності, знижує якість життя хворих і збільшує показники інвалідизації та смертності населення, в тому числі середнього віку [4,10]. В умовах великих промислових регіонів з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, зокрема Донбасі, захворюваність на хронічну бронхолегеневу патологію, поперед всього ХБ, суттєво перевищує аналогічні показники в регіонах з відносно сприятливою екологічною ситуацією, а також середній рівень захворюваності в Україні в цілому [8].

При цьому в сучасних умовах лише в економічно розвинутих країнах світу мешкають понад 150 млн. хворих на цукровий діабет (ЦД), причому кожні 10 - 15 років кількість хворих на діабет подвоюється [7,11]. Основою патогенезу ЦД ІІ-го типу та метаболічного синдрому є інсулінорезистентність, що являє собою порушену біологічну відповідь периферичних тканин організму на вплив ендо- або екзогенного інсуліну [3,6]. Тому вважаємо перспективним вивчення основних патогенетичних ланок сполученої патології у вигляді ХБ та ЦД ІІ типу з метою розробки нових та удосконалення існуючих методів лікування у пацієнтів з цією патологією.

Відомо, що в патогенезі розвитку та прогресування пато-

логії бронхолегеневої системи відігріє імунна система, в тому числі інтерфероногенез [1,9]. Інтерферонпродукуюча здібність лейкоцитів при хронічних патологічних процесах знижена, ці порушення цілісності системи інтерферону можуть відбуватися не тільки на рівні продукції, але й індукції ІФН. Дефектне функціонування системи ІФН призводить до розвитку вторинного імунodefіцитного стану, що в патогенетичному плані сприяє затяжному перебігу хвороби з розвитком частих рецидивів [2]. Тому ми вирішили проаналізувати динаміку показників системи інтерферону у хворих середнього віку з ХБ, сполученим з ЦД II типу, а саме концентрацію  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у сироватці крові.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконувалось відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Оптимізація лікування хронічного необструктивного бронхіту у хворих середнього віку з цукровим діабетом II типу" (№ держреєстрації 0109U002804).

**Метою** роботи було вивчення рівня циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих середнього віку з хронічним необструктивним бронхітом (ХБ), сполученим з цукровим діабетом II-го типу.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 54 хворих віком від 30 до 67 років, з них було 32 (59,3%) жінок і 22 (40,7%) чоловіків. Діагноз ХБ виріфікувався за допомогою комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження [4]. Загальноклінічне обстеження включало збір скарг хворого, анамнез захворювання і життя, результатів фізикального дослідження, лабораторні методи вивчали загальні аналізи крові та сечі, а також рівень глюкози крові в динаміці. Із інструментальних методів використовували оглядову рентгенографію органів грудної клітини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Тривалість ХБ в обстежених у середньому  $9,4 \pm 2,5$  років. Діабетичний анамнез був значно більшим та тривав протягом

10,2±4,1 років. Основними причинами загострення бронхолегеневої патології були рецидивуючі форми гострої респіраторно-вірусної інфекції, повторні позалікарняні пневмонії.

Визначали концентрацію  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті "Эфос" (Росія) з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва НПО "Диагностические системы" (РФ - Нижний Новгород). Дослідження проводилися по методиці виробника.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою прикладних програм "Exel 97", "Statistica 5,0" и "Биостат" в операційному середовищі Microsoft Windows 98. Достовірність рівнів різниць порівняних величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента, двохбічного критерію Фішера [5].

### **Отримані результати та їх обговорення**

Необхідно відмітити, що найчастішою скаргою у хворих середнього віку на ХБ у сполученні з ЦД II-го типу, в період загострення була підвищена втомлюваність - у 49 (90,7%) хворих. Основними скаргами при загостренні ХБ у хворих із супутнім ЦД II-го типу були продуктивний кашель - у 26 (48,1%) хворих та малопродуктивний - у 28 (51,9%) обстежених. У всіх обстежених спостерігалася задишка : у 27 (50,0 %) хворих при надмірному фізичному навантаженні, у 19 (35,2%) пацієнтів - при звичайному, а у 8 (14,8 %) осіб задишка відзначалася в спокої. Головний біль відзначався лише у 5 хворих (9,3%), запаморочення - у 3 хворих (5,5%), акроціаноз - у 6 хворих (11,1 %), ціаноз - у 21 хворих (38,9 %). Поряд з цим, хворі скаржилися на підвищення апетиту (30 осіб - 55,5%), на сухість у роті (26 осіб - 48,1%) та спрагу (24 особи - 44,4%), що характерно для ЦД.

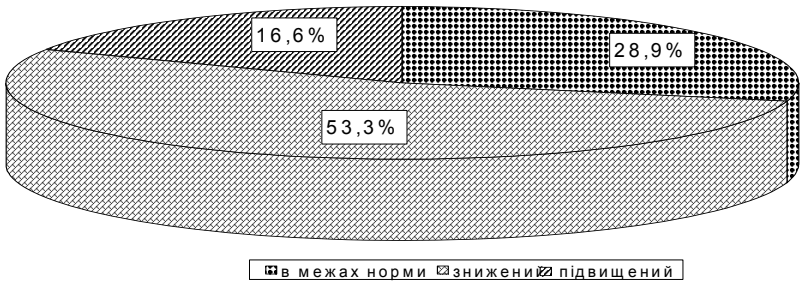
При об'єктивному дослідженні діагностовано розсіяні сухі, середньо- та дрібнопухирчаті хрипи на тлі жорсткого дихання. При цьому була характерна нестійкість хрипів при аускультатії, тобто вони зникали після енергійного покашлювання. При рентгенологічному обстеженні у хворих було виявлено ознаки тривалого хронічного запального процесу в бронхах: деформація легеневого рисунка, збільшені легеневі поля, тяжистість коренів легень та /або їх розширення.

У результаті проведених імунологічних досліджень встановлено, що у всіх обстежених хворих середнього віку на ХБ в сполученні з ЦД II типу, мали місце певні порушення в системі інтерферогенезу (табл. 1).

Таблиця 1

**Концентрація інтерферонів у крові хворих середнього віку на ХБ у сполученні з ЦД II типу ( $M \pm m$ )**

В періоді загострення ХБ у хворих середнього віку з ЦД II типу концентрація  $\alpha$ -ІФН у крові виявилася зниженою у середньому в 1,7 рази і складала  $11,7 \pm 0,4$  пг/мл (при нормі  $20,1 \pm 0,24$  пг/мл;  $P < 0,01$ ). Індивідуальний аналіз показав, що у більшості пацієнтів (29 чол. - 53,7%) рівень  $\alpha$ -ІФН у крові був знижений, в межах норми - у 16 (29,6%) осіб та підвищений вміст  $\alpha$ -ІФН відмічався у 9 (16,6%) хворих (рис.1).



**Рис. 1.** Розподіл обстежених хворих за рівнем  $\alpha$ -ІФН у крові

Так, у групі з підвищеним вмістом  $\alpha$ -ІФН у крові середнє його значення складало -  $41,5 \pm 0,44$  пг/мл, а клінічно це проявлялося рідкими загостреннями ХБ, що швидко зникали під дією протизапальних засобів та муколітиків. У хворих, в яких рівень  $\alpha$ -ІФН у сироватці крові не виходив за межі норми ( $19,4 \pm 0,18$  пг/мл;  $P > 0,05$ ), клінічна картина ХБ характеризувалася млявим перебігом, що тривалий час не підлягало купіруванню. Однак, найбільш тяжкий клінічний перебіг запалення дихальних шляхів

було діагностовано у хворих із сутево зниженою концентрацією  $\alpha$ -ІФН у крові ( $9,2 \pm 0,15$  пг/мл;  $P < 0,01$ ).

В обстежених пацієнтів кратність зниження  $\gamma$ -ІФН у крові складала 1,4 рази і досягала рівня  $13,5 \pm 0,3$  пг/мл (при нормі  $18,4 \pm 0,8$  пг/мл;  $P < 0,01$ ) (див.табл.1).

Індивідуальний аналіз встановив, що у більшості (31 чол. - 57,4%) обстежених вміст  $\gamma$ -ІФН у крові був у межах нижньої границі референтної норми -  $17,4 \pm 1,2$  пг/л ( $P > 0,05$ ), у 6 (11,1%) осіб кратність його підвищення складала 1,7 разів, а рівень дорівнював  $31,3 \pm 1,2$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). У решти обстежених спостерігалось суттєве зниження рівня  $\gamma$ -ІФН у крові до  $8,9 \pm 0,31$  пг/мл ( $P < 0,05$ ) (рис.2).

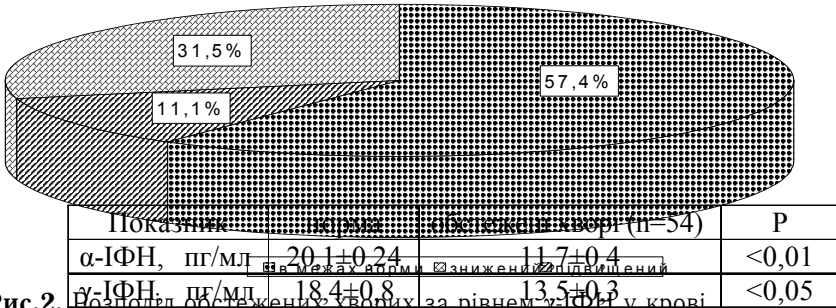


Рис.2. Розподіл обстежених хворих за рівнем  $\gamma$ -ІФН у крові

Цей факт ми трактували як виснаження системи інтерферону у пацієнтів, що може сприяти розвитку тяжких тривалих загострень ХБ у хворих середнього віку з ЦД II типу, внаслідок того що інтерферони володіють імуномодулюючою та протизапальною дією. Отже, у хворих на ХБ у сполученні з ЦД II типу, відмічалось зниження концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН у крові, що необхідно враховувати при розробці комплексного лікування цих пацієнтів.

Нами проаналізовано ступінь пригнічення продукції ІФН в залежності від характеру запального процесу в бронхах у хворих середнього віку з ХБ в сполученні з ЦД II типу. В залежності від характеру запалення у бронхеальному дереві всі обстежені хворі були розподілені на 3 групи. До першої групи увійшли 17 хворих (31,5%) з простим катаральним бронхі-

том. До другої включено 29 (53,7%) хворих із слизово-гнійним бронхітом з виділенням слизово-гнійного харкотиння. Третю групу складало 8 пацієнтів (14,8%) з гнійним бронхітом, виділенням гнійного харкотиння та вираженим інтоксикаційним синдромом.

Аналіз стану системи ІФН дозволив виявити достовірні розбіжності показників в залежності від характеру запального процесу в бронхах у хворих середнього віку з ХБ в сполученні з ЦД II типу (табл.2).

Таблиця 2

**Показники інтерферонового статусу в обстежених хворих в залежності від характеру запального процесу в бронхах (M±m)**

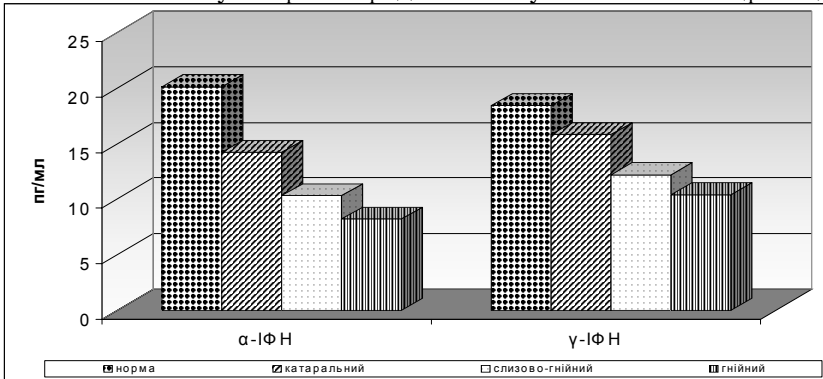
Показник	Норма	Характер запального процесу в бронхах		
		Катаральний (n=17)	Слизово-гнійний (n=29)	Гнійний (n=8)
α-ІФН, пг/мл	20,1±0,24	14,2±0,5*	10,3±0,9*	8,2±0,4**
γ-ІФН, пг/мл	18,4±0,8	15,8±1,2	12,2±1,1*	10,4±0,9*

**Примітка:** \* - при p<0,05; \*\* - при p<0,01

В результаті проведеного дослідження встановлено, що в групі хворих із простим (катаральним) ХБ рівень α-ІФН складав у середньому 14,2±0,5 пг/мл, що було нижче норми в 1,4 разів (при нормі 20,1±0,24пг/мл; P<0,05). У пацієнтів з слизово-гніним харкотинням концентрація α-ІФН відповідала 10,3±0,9 пг/мл, тобто кратність зменшення вмісту α-ІФН у крові складала майже у 1,95 рази (P<0,05). Найбільш суттєве зниження концентрації α-ІФН у крові було в групі обстежених з гнійним характером запального процесу в бронхах. Так, його вміст був в 2,5 разів менше референтної норми і дорівнював 8,2±0,4 пг/мл (P<0,01).

Щодо концентрації γ-ІФН у крові хворих на ХБ в сполученні з ЦД II типу, то відмічалась також її залежність від характеру запального процесу в дихальних шляхах. Так, вміст γ- ІФН у хворих із катаральним ХБ був знижений лише в 1,2 разів (P>0,05), тобто вірогідної різниці з нормою не констатовано, у пацієнтів з слизово-гнійним харкотинням - в 1,5 рази

( $P < 0,05$ ), а при виділенні гнійного харкотиння - в 1,8 рази ( $P < 0,05$ ). Аналіз показав, що найбільш значне зниження  $\gamma$ -ІФН мало місце у хворих середнього віку з гнійним ХБ (рис.3).



**Рис.3.** Показники інтерферонового статусу в обстежених хворих в залежності від характеру запального процесу в бронхах.

Отже, було встановлено, що у хворих на ХБ у сполученні з ЦД II-го типу, в період загострення відмічається суттєве зниження концентрації  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у крові. Максимальне зниження рівня ІФН відбувалося при гнійному ХБ, що необхідно враховувати при розробці раціональних методів імюнокорекції та імюнореабілітації даної категорії хворих.

### Висновки

1. У хворих середнього віку з ХБ у сполученні з ЦД II-го типу, в період загострення відмічають різнонаправлені зсуви з боку концентрації  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у крові, при цьому, узагальнений вміст  $\alpha$ -ІФН був менше норми в середньому в 1,7 рази та  $\gamma$ -ІФН в 1,4 рази.

2. Ступінь виявлених імюнологічних порушень у пацієнтів зі сполученою патологією корелював із характером запального процесу в бронхах, що необхідно враховувати при розробці раціональних методів імюнокорекції та імюнореабілітації даної категорії хворих.

3. У подальшому планується вивчення динаміки імюнологічних показників у хворих із коморбідною патологією під впливом імюноактивних препаратів.

### Література

1. *Варианты нарушений иммунного статусу у больных хроническим бронхитом / Е.Ф. Чернушенко, Ю.И. Феценко, И.Ф. Круглова [и др.] // Украинський пульмонологічний журнал. - 2000. - № 1. - С. 12-15.*
2. *Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И.Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.*
3. *Ефимов А.С. Лечение больных сахарным диабетом. Новые подходы / А.С.Ефимов // Doctor. - 2003. - № 5. - С. 16-18.*
4. *Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. - СПб, 2002. - 286 с.*
5. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.*
6. *Маньковский Б.Н. Сегодня и завтра в лечении и профилактике сахарного диабета / Б.Н.Маньковский // Здоров'я України. - 2006. - №14/1. - С. 18.*
7. *Медведовська Н.В. Епідеміологічні та деякі клінічні закономірності перебігу цукрового діабету / Н.В.Медведовська, Н.О.Кульчицька // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 5. - С. 99-100.*
8. *Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту / Н. Н. Розина, П. П. Захаров, М. Н. Ковалевская [и др.] // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 85-90.*
9. *Чернушенко Е. Ф. Иммунопатогенез неспецифических заболеваний легких // Журнал практ. лікаря. - 2004. - № 4. - С. 7-13.*
10. *Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. - М. : Атмосфера, 2004. - С. 34-58.*
11. *American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complication (position statement) // Diabetes Care. - 2002. - V. 25. - P. 50-60*



**Резюме**

**Лоскутов А.Л.** *Стан системи інтерферогенезу у хворих на хронічний необструктивний бронхіт у сполученні з цукровим діабетом II-го типу.*

У 54 хворих на хронічний необструктивний бронхіт у сполученні з цукровим діабетом II-го типу в період загострення відмічалось суттєве зниження концентрації  $\alpha$ -інтерферону у крові в середньому в 1,7 рази та  $\gamma$ -інтерферону в 1,4 рази. Максимальне зниження рівня інтерферонів відбувалося при гнійному характері запального процесу у бронхах.

**Ключові слова:** хронічний необструктивний бронхіт, цукровий діабет II-го типу, патогенез, інтерферони.

**Резюме**

**Лоскутов А.Л.** *Состояние системы интерферогенеза у больных хроническим необструктивным бронхитом в сочетании с сахарным диабетом II-го типа.*

У 54 больных хроническим необструктивным бронхитом в сочетании с сахарным диабетом II-го типа в период заострения отмечалось существенное снижение концентрации  $\alpha$ -интерферона в крови в среднем в 1,7 раза и  $\gamma$ -интерферона в 1,4 раза. Максимальное снижение уровня интерферонов происходило при гнойном характере воспалительного процесса в бронхах.

**Ключевые слова:** хронический необструктивный бронхит, сахарный диабет II-го типа, патогенез, интерфероны.

**Summary**

**Loskutov A.L.** *State of the system of interferonogenesis at patients with chronic nonobstructive bronchitis in combination with diabetes mellitus of II type.*

54 patients with the chronic nonobstructive bronchitis in combination with diabetes mellitus of II type in the period of intensification had the substantial decline of concentration of  $\alpha$ -interferon in 1,7 times and  $\gamma$ -interferon in 1,4 times. Patients with the purulent character of inflammatory process in bronchus had maximal decline of interferons' level.

**Key words:** chronic nonobstructive bronchitis, diabetes mellitus of II type, pathogenesis, interferons.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак**

**ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ  
ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ЕКСТРЕНІЙ  
ХІМІОПРОФІЛАКТИЦІ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А В  
ПЕРІОД ВОДНОГО СПАЛАХУ ЦЬОЇ ІНФЕКЦІЇ В  
УМОВАХ ІНДУСТРІАЛЬНОГО РЕГІОНУ**

**О.Д.Луговський**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

По своїй медичній значущості і величині соціально-економічного збитку вірусні гепатити на сьогодні займають провідне місце в структурі інфекційної патології [2, 6, 8, 10]. В теперішній час вірусні гепатити представляють досить складну проблему, все ще далеку від свого рішення [2, 7, 8, 15, 16]. На сучасному етапі, як і в більш ранній період, зберігається високий епідемічний потенціал всіх відомих вірусних гепатитів, зокрема і вірусного гепатиту А (ВГА). Згідно епідеміологічних досліджень останніх років, в Україні щорічно реєструється більш ніж 60 тис. випадків ВГА, що обумовлено в першу чергу, незахищеністю водогінних мереж муніципальних утворень від вірусного забруднення водопровідної води [10]. Незадовільний технічний стан водопроводів поряд з прогресуючим антропогенним забрудненням поверхневих та підземних джерел водопостачання примушує звернути увагу на розробку засобів ефективних схем та засобів профілактики ВГА [1, 59, 10, 11]. У цьому аспекті одним з перспективних напрямків терапії і профілактики, що мають вірусну етіологію, є розробка препаратів - індукторів системи інтерферону 3, 12 .

Нашу увагу привернула можливість використання з метою профілактики ВГА препарату вітчизняного виробництва амізону, що відноситься до групи противірусних засобів для системного застосування з вираженими інтерфероногенними, протизапальними, жарознижуючими і анальгезуючими властивос-

тями [12]. За хімічною структурою амізон є похідним ізоникотинової кислоти (N-метил-4-бензилкарбаמידопиридинію йодид). Препарат синтезований в Інституті фармакології і токсикології АМН України, пройшов повний цикл експериментальних і клінічних досліджень і згідно з рішенням Фармакологічного комітету МЗ України (протокол № 8 від 31.10.1996 р.) дозволений до застосування в клінічній практиці. Як показали результати експериментальних досліджень, що проведені в Інституті фармакології і токсикології АМН України, а також подальші клінічні спостереження, амізон малотоксичний, не володіє канцерогенним, тератогенним, мутагенним, ембріотоксичним ефектами. Препарат вельми позитивно себе зарекомендував як засіб екстреної хіміопрфілактики в осередках вірусних інфекцій (вірусний гепатит Е, епідемічний паротит, вітряна віспа, краснуха), а також в якості засобу прфілактики ГРВІ в групі часто і тривало хворіючих дітей і підлітків в період сезонного підйому захворюваності на грип А2. У низці робіт показано, що прфілактичний ефект амізону при вірусних інфекціях пов'язаний з істотним збільшенням концентрації сироваткового інтерферону і стимуляцією ряду чинників природної антиінфекційної резистентності. У наших попередніх роботах був встановлений позитивний ефект амізону в якості засобу екстреної хіміопрфілактики ВГА в період водного спалаху цієї інфекції [6].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Епідеміологія і прфілактика вірусного гепатиту А в умовах великого промислового регіону" (№ держреєстрації 0104U002935).

**Метою** роботи було вивчення впливу амізону на деякі імунологічні показники, зокрема стан клітинного імунітету у осіб з високим ризиком інфікування ВГА в період водного спалаху цієї інфекції.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Імунні показники були вивчені в період епідемічного спала-

ху ВГА водного характеру у м. Суходольську Луганської області в 2003 році. Для аналізу імунологічних показників були обрані 174 особи, при цьому усі обстежені в імунологічному плані були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком та статтю. Основна група (102 особи) в якості засобу профілактики отримувала вітчизняний противірусний препарат амізон (по 0,25 г 3 рази на день, потім 3 доби - по 0,25 г 2 рази в день, далі протягом тижня по 0,25 г 1 раз на добу, після чого по 0,25 г 2 рази на тиждень до завершення водного спалаху ВГА); група зіставлення (62 особи), що також проживали в епідемічному вогнищі, отримували в якості засобу екстреної хіміопротекції мефенамову кислоту за загальноприйнятою схемою. Імунологічні дослідження проводилися до початку профілактики та після її завершення.

Вміст Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у периферичній крові вивчали у цитотоксичному тесті [12] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ - Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - до Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts). Функціональну активність Т лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА) [4].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000 MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [5].

### Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведення імунологічних досліджень було встановлено, що у всіх осіб, які були під наглядом, до початку профілактики мали місце вірогідні зсуви з боку вивчених показників клітинного імунітету. Сумарно вони характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ. Рівень Т-супресорів/кілерів (CD8+) знижувався суттєво у меншому ступені, ніж кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+), а вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження.

Дійсно, як відображено у таблиці 1, кратність зменшення абсолютної кількості CD3+ -клітин (тотальна популяція Т-лімфоцитів) склала в обстежених основної групи 1,5 рази (P<0,01), в осіб, що увійшли до групи зіставлення - 1,48 рази (P<0,01), становивши при цьому  $(0,86 \pm 0,02) \cdot 10^9$  та  $(0,88 \pm 0,03) \cdot 10^9$  відповідно.

Таблиця 1

#### Показники клітинної ланки імунітету в обстежених до початку профілактики (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=102)	зіставлення (n=62)	
CD3+ % 10 <sup>9</sup>	69,6±1,6	52,3±1,4**	53,3±1,5**	>0,1
	1,3±0,03	0,86±0,02**	0,88±0,03**	>0,05
CD4+ % 10 <sup>9</sup>	45,5±1,2	32,5±1,1**	33,2±1,3**	>0,05
	0,86±0,02	0,54±0,02***	0,55±0,02***	>0,1
CD8+ % 10 <sup>9</sup>	22,5±0,8	21,1±0,7	21,4±0,8	>0,05
	0,42±0,01	0,35±0,01*	0,35±0,01*	>0,1
CD4/CD8	2,02±0,03	1,54±0,03***	1,57±0,03***	>0,1
CD22+ % 10 <sup>9</sup>	21,6±0,9	20,5±0,8	21,1±0,8	>0,05
	0,41±0,02	0,34±0,01*	0,35±0,01	>0,05
РБТЛ	%	65,5±2,2	36,5±2,0***	>0,05

**Примітка:** в таблицях 1-2 вірогідність розбіжностей відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001; P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

У відносному значенні вміст загальної популяції Т-лімфоцитів у обстежених основної групи становив  $(52,3 \pm 1,4)\%$ , а у

групі зіставлення -  $(53,3 \pm 1,5)\%$ , що було нижче норми у середньому в 1,3 рази ( $P < 0,01$ ). Абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) була знижена відносно норми у осіб основної групи в середньому в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ), в групі зіставлення - також в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ); відносний вміст CD4+-клітин в основній групі понизився до  $(32,5 \pm 1,1)\%$ , у групі зіставлення - до  $(33,2 \pm 1,3)\%$ , тобто в 1,37 рази менше норми;  $P < 0,01$  (табл. 1).

Супресорна популяція Т-лімфоцитів у цей період обстеження зазнавала несуттєвих змін. Так, кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) в обох групах до початку профілактики була однаковою та складала  $(0,35 \pm 0,01) \cdot 10^9$ , що в середньому на 16,7% нижче показника норми ( $P < 0,05$ ). У відносному вирахованні кількість CD8+-клітин незначно відрізнялася від норми, становивши в основній групі  $(21,1 \pm 0,7)\%$ , а у групі зіставлення  $(21,4 \pm 0,8)\%$  при нормі  $(22,5 \pm 0,8)\%$ . Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4+-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 також знижувався, а саме у осіб основної групи в 1,3 рази (на 23,8%) відносно норми для даного показника ( $P < 0,001$ ), в групі зіставлення - також в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ), тобто понижався до  $(1,54 \pm 0,03) \cdot 10^9$  та  $(1,57 \pm 0,03) \cdot 10^9$  відповідно. Кількість В-клітин (CD22+) була помірно знижена в основній групі (у середньому на 17,1% відносно норми;  $P < 0,05$ ) і становила  $(20,5 \pm 0,8)\%$ , а у пацієнтів з групи зіставлення -  $(21,1 \pm 0,8)\%$ . Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування в основній групі був в середньому в 1,79 рази нижче норми  $(36,5 \pm 2,0)\%$ ;  $P < 0,001$ ) та в групі зіставлення - в 1,72 рази нижче норми  $(38,0 \pm 2,1)\%$ ;  $P < 0,001$ ) при значеннях норми  $(65,5 \pm 2,2)\%$ .

Отже, до початку проведення профілактики в обстежених осіб були встановлені ознаки вторинного імунодефіциту II ступеня, тобто зсуви з боку клітинних показників імунітету кількісного і функціонального характеру. Слід відмітити, що в обох групах - основній та зіставлення - до початку профілактики вивчені імунологічні показники були практично однаковими ( $P > 0,1 - > 0,05$ ), що дає підставу вважати, що обидві

групи були цілком ідентичні в імунологічному плані.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення профілактики ВГА в період водного спалаху цієї інфекції було встановлено, що в основній групі, яка додатково отримувала амізон, мало місце практична повна нормалізація вивчених імунологічних показників (табл. 2). Дійсно, при аналізі показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету у осіб основної групи була відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) з відновленням нормальних значень імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також реєструвалося суттєве підвищення показника РБТЛ, що свідчило про нормалізацію функціональної активності Т-клітин.

Таблиця 2

**Показники клітинного імунітету після завершення профілактики (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=102)	зіставлення (n=62)	
CD3+ % 10 <sup>9</sup>	69,6±1,6	66,3±1,5	54,2±1,4**	<0,05
	1,3±0,03	1,2±0,03	0,92±0,02**	<0,05
CD4+ % 10 <sup>9</sup>	45,5±1,2	44,3±1,3	35,6±1,2*	<0,05
	0,86±0,02	0,8±0,02	0,6±0,02**	<0,01
CD8+ % 10 <sup>9</sup>	22,5±0,8	22,1±0,8	21,2±0,9	>0,05
	0,42±0,01	0,4±0,02	0,36±0,015	>0,05
CD4/CD8	2,02±0,03	2,0±0,03	1,67±0,03***	<0,01
CD22+ % 10 <sup>9</sup>	21,6±0,9	21,5±0,8	21,3±0,9	>0,1
	0,41±0,02	0,39±0,01	0,36±0,02	>0,05
РБТЛ %	65,5±2,2	60,1±2,1	42,5±2,3***	<0,01

Так, загальна кількість Т-лімфоцитів в осіб основної групи зросла відносно вихідного значення (52,3±1,4%) в 1,3 рази і практично відповідала нормі - 66,3±1,5% (P>0,1). Імунорегуляторний індекс у даного контингенту обстежених зріс стосовно початкового показника у середньому в 1,3 рази і досягнув 2,0±0,03, що практично відповідало нижній межі норми (P>0,1). Аналогічна динаміка відмічалася і стосовно показника РБТЛ, який після завершення профілактики набув практично нормального значення і становив 60,1±2,1%, тобто був

вище початкового значення у середньому в 1,6 рази.

Таким чином, під впливом амізону відмічається практично повна нормалізація показників клітинного імунітету, яка проявляється у ліквідації Т-лімфопенії, нормалізації субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, а також підвищення їх функціональної активності, тобто зростанням показника РБТЛ.

У осіб групи зіставлення за цей період також відмічена деяка позитивна динаміка імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж в основній групі. Тому при повторному обстеженні в цій групі осіб зберігалася Т-лімфопенія: рівень CD3+-лімфоцитів був в середньому в 1,28 рази нижче показника норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,22 рази (на 22,3%) нижче рівня CD3+-клітин в осіб основної групи в цей період обстеження ( $P < 0,05$ ), становивши 54,2 1,4%. Кількість CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) у осіб групи зіставлення була в цей період обстеження в середньому в 1,43 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,33 рази менш аналогічного показника в основній групі ( $P < 0,05$ ), тобто на момент завершення курсу профілактики піднялася лише до  $(35,6 \pm 1,2)\%$ . Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у осіб групи зіставлення був в 1,2 рази менше, ніж в нормі та основній групі ( $P < 0,01$ ) і становив  $1,67 \pm 0,03$ . Показник РБТЛ в групі зіставлення був в цей період в 1,54 рази менш норми ( $P < 0,001$ ) та водночас в 1,4 рази менше відповідного показника в осіб основної групи ( $P < 0,01$ ). Отже, як видно з таблиці 2, у обстежених із групи зіставлення хоч і відмічається позитивна динаміка з боку вивчених показників, однак їх значення відрізняються не лише від норми, але і від аналогічних показників у осіб основної групи.

Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність амізону як профілактичного засобу, оскільки в патогенетичному плані призначення цього препарату сприяло ліквідації імунних порушень, тобто нормалізації стану показників клітинної ланки імунітету. Отже призначення амізону патогенетично доцільно і може бути рекомендовано для широкого застосування в клінічній практиці.



## Висновки

1. До початку профілактики спостерігаються однотипові зсуви імунологічних показників у вигляді помірної Т-лімфопенії, зниження кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+), помірного зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та значного пригнічення РБТЛ, тобто мають місце ознаки вторинного імунодефіцитного стану, переважно за відносним супресорним варіантом.

2. Використання амізону в якості профілактичного засобу в період водного спалаху ВГА сприяє позитивній динаміці показників клітинної ланки імунітету цих осіб, в тому числі забезпечує підвищення вмісту Т-лімфоцитів, CD4+ клітин, а також індексу Th/Ts до нижньої межі норми та відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів.

3. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення амізону до програми профілактичних заходів у осіб на ВГА в період водного спалаху.

## Література

1. Агарков В.И. Гигиеническое ранжирование территории городских и сельских населенных мест по качеству питьевой воды в геохимических и экологических условиях Донбасса / В.И. Агарков // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 10-17.

2. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2003. - № 2. - С. 35-42.

3. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов / А.В. Змызгова. - М.: Медицина, 1999. - 108с.

4. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.

5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-био-

логических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Ланач, А.В. Чубенко, П.И. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

6. Луговсков А.Д. Амизон в профилактике вспышечной заболеваемости гепатита А в условиях промышленного региона / А.Д. Луговсков // Український медичний альманах. - 2004. - № 3. - С. 81-84.

7. Михайлов М.И. Гепатит А: проблемы диагностики, эпидемиологии и вакцинопрофилактики / М.И. Михайлов, И. В. Шахгильдян // Лечащий врач. - 2005. - № 1. - С. 14-18.

8. Марієвський В.Ф. Епідеміологія гепатиту В у м. Києві: сучасний стан проблеми / В.Ф.Марієвський, О.М.Рубан // Профілактична медицина. - 2008. - №4. - С. 6-12.

9. Роль водного фактора в распространении возбудителей кишечных инфекций / В.И. Сергеевнин, Н.Б. Вольдшмидт, Е.В. Сармометов [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. - 2006. - № 5. - С. 57-60.

10. Соломина О.М. Епідеміологія та профілактика гепатиту А на сучасному етапі / О.М. Соломина // Інфекційні хвороби. - 2001. - № 1. - С. 51-55.

11. Федорова И.В. Годовая динамика и структура заболеваемости вирусным гепатитом А и дизентерией Флекснера в периоды синхронного и асинхронного развития эпидемического процесса / И.В. Федорова, Г.Н. Чистенко, Е.Г. Фисенко, С.Ф. Кретова, В.В. Запольская // МЖ. -2008. - № 1 (23). - С. 23-28.

12. Фролов А.Ф. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова // Український медичний часопис. - 2000. - № 1. - С. 78-80.

13. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

14. Фролов В.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. Т. 1. / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: Изд-

во ЛГМУ, 1994. -- 194с.

15. Konyakowsky D. Ocena zarazniy hovoroby/ D.Konyakowsky // Wyd. Panstwowy zaklad wyd. lekarskich, Warszawa, 2001. - 120 l.

16. Kweek H. Prevalence of antibody against hepatitis A in world / H. Kweek, K. Doppel // J. Trop. Med. Hyg. - 2000. -№ 62 (3). - P 163-170.

17. Laffy M. The viral hepatitis in pediatric and adult / M. Laffy // London; New York: Acad Press, 2003. - 440 p.

### Резюме

**Луговський О.Д.** Вплив амізону на показники клітинної ланки імунітету при екстреній хіміопротекції вірусного гепатиту А в період водного спалаху цієї інфекції.

Проаналізований вплив амізону на показники клітинної ланки імунітету у осіб на вірусний гепатит А в період водного спалаху цієї інфекції. Встановлено, що включення амізону до комплексу протекції осіб сприяє позитивній динаміці показників клітинного імунітету.

**Ключові слова:** вірусний гепатит А, амізон, клітинний імунітет.

### Резюме

**Луговсков А.Д.** Влияние амизона на показатели клеточного звена иммунитета при экстренной химиопротекции вирусного гепатита А в период водной вспышки этой инфекции.

Проанализировано влияние амизона на показатели клеточного звена иммунитета у больных вирусным гепатитом А в период водной вспышки этой инфекции. Установлено, что включение амизона в комплекс протекции способствует позитивной динамике показателей клеточного иммунитета.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А, амизон, клеточный иммунитет.

### Summary

**Lugovskov A.D.** The influence of amizon on indexes of cellular link immunity at emergency prophylaxis of viral hepatitis a in the period of water flash of this infection.

The influence of amizon on indexes of cellular link immunity at patients with viral hepatitis A in the period of water flash of this infection was analysed. It is set, that the inclusion of amizon at medical treatment of patients with viral hepatitis A assists a positive dynamic of cellular immunity.

**Key words:** viral hepatitis A, amizon, cellular immunity.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.І.В.Лоскутова

## НАРУШЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

А.М.Петруня, А.И.Задорожная

*Луганский государственный медицинский университет*

### Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) - хроническое заболевание, представляющее одну из ведущих причин развития необратимой слепоты у больных в возрастной группе старше 40 лет, при этом с возрастом число больных увеличивается от 0,1-1,5% в 40-45 лет до 10-14% в 75 лет и выше [8,9,15]. Несмотря на высокий уровень диагностики и лечения ПОУГ, до сих пор нет единого мнения в отношении ее этиологии и патогенеза. В литературе имеются данные о влиянии множества факторов на развитие и прогрессирование заболевания. Совокупность дистрофических процессов в структурах угла передней камеры глаза, местных метаболических, биохимических и гемодинамических расстройств приводит к нарушению циркуляции водянистой влаги и, в итоге, к постоянному или периодическому повышению внутриглазного давления - одному из основных факторов развития поражения зрительного нерва [6,7,13]. Ранее установлено, что глаукоме сопровождается дефицит и изменение пропорционального соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, прирост числа В-лимфоцитов, что говорит о вторичной иммунологической недостаточности; аутосенсбилизация лимфоцитов к тканям глаза (в частности, к склеральной ткани) увеличение специфических антигенов против антител трабекулы и сосудистой оболочки глаза. Однако единого мнения о роли иммунологических факторов в патогенезе ПОУГ нет [1,2,4,5,10].

В связи с этим **целью** данной работы явилось изучение нарушений местного иммунитета у больных ПОУГ.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Луганского государственного медицинского университета и является фрагментом темы НИР "Клинико-иммунологическая характеристика и лечение больных первичной открытоугольной глаукомой" (№ госрегистрации 0107U004639).

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 103 больных (206 глаз) двусторонней ПОУГ в одинаковой стадии заболевания в возрасте от 44 до 79 лет. Мужчин было 46, женщин - 57. Все больные были разделены согласно классификации Нестерова-Бунина (1972) [9]: 1 стадия глаукомы диагностирована у 32 пациентов (64 глаза), 2 стадия - у 51 (102 глаза), 3 стадия - у 16 больных (32 глаза). Из исследования были исключены пациенты с 4 терминальной стадией глаукомы. Внутриглазное давление у всех пациентов было компенсировано медикаментозно, путем преимущественного назначения аденоблокаторов (кузимолол, арутимол) и простогландинов (траватан, ксалатан).

Всем пациентам проводили традиционное офтальмологическое обследование: биомикроскопию, визометрию, периметрию, офтальмоскопию, тонометрию и тонографию, определение электрофизиологических показателей органа зрения.

Иммунологические методы исследования включали изучение состояния местного иммунитета глаза: содержание уровня ЦИК [12], иммуноглобулина А (sIgA) [14], лизоцима [3] в слезе, а также титра антител (АТ) к соответствующим антигенам глаза (S-Ag, U-Ag, L-Ag) в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) [11].

В качестве показателей нормы взяты данные, полученные при обследовании 100 лиц (200 глаз) того же возраста и пола, проживающих в том же регионе и не имеющих общих и глазных заболеваний.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

При клиническом осмотре у больных ПОУГ были выявлены характерные изменения на глазном дне: глаукоматозная

атрофія зрительного нерва в виде краевой экскавации различной степени выраженности в соответствии со стадией заболевания. Со стороны функциональных показателей были получены следующие результаты: у пациентов с первой стадией ПОУГ острота зрения (ОЗ) составила  $0,86 \pm 0,04$  единиц (ед.) ( $P < 0,01$ ), поле зрения  $514 \pm 0,6$  о ( $P < 0,05$ ), КЧСМ -  $32,4 \pm 0,6$  Гц ( $P < 0,01$ ). У больных второй стадией ОЗ снижалась до  $0,64 \pm 0,03$  ед. ( $P < 0,05$ ), поле зрения до  $471 \pm 0,2$  о ( $P < 0,05$ ), КЧСМ до  $28,6 \pm 0,4$  Гц ( $P < 0,01$ ). Наихудшие результаты выявлены у больных с третьей стадией заболевания: ОЗ снижалась до  $0,22 \pm 0,03$  ед. ( $P < 0,05$ ), поле зрения до  $396 \pm 0,7$  о ( $P < 0,01$ ), КЧСМ до  $21,3 \pm 0,3$  Гц ( $P < 0,05$ ) (табл.1).

Таблица 1

**Показатели функциональных и электрофизиологических показателей органа зрения у больных ПОУГ на различных стадиях заболевания (M ± m)**

Тесты	Норма (n=100)	1 стадия (n=64)	2 стадия (n=102)	3 стадия (n=32)
Острота зрения, ед	$1,0 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,04^{**}$	$0,64 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,03^*$
Поле зрения, °	$558 \pm 4,7$	$514 \pm 0,6^*$	$471 \pm 0,2^*$	$396 \pm 0,7^{**}$
КЧСМ, Гц	$43,5 \pm 0,6$	$32,4 \pm 0,6^{**}$	$28,6 \pm 0,4^{**}$	$21,3 \pm 0,3^*$

**Примечание:** здесь и в табл.2 достоверность различий показателя по отношению к норме: \* - при  $P < 0,05$ ; \*\* - при  $P < 0,01$

При изучении показателей местного иммунитета глаза было установлено, что у больных ПОУГ происходит повышение концентрации ЦИК, снижение концентрации факторов местной защиты, а также повышение концентрации антител к U-антигену. Так у больных ПОУГ 1 стадии показатели местного иммунитета были следующие: уровень ЦИК составил  $2,3 \pm 0,2$  г/л ( $P < 0,01$ ). Концентрация sIgA была снижена до  $0,21 \pm 0,02$  г/л, ( $P < 0,05$ ), лизоцима до  $0,83 \pm 0,08$  мг/мл, ( $P < 0,05$ ), а титр АТ к U-Ag - 1:128, к S-Ag составил 1:116, к L-Ag - 1:28. У больных со 2 стадией ПОУГ концентрация ЦИК была  $2,8 \pm 0,4$  г/л ( $P < 0,01$ ), sIgA -  $0,14 \pm 0,04$  г/л, ( $P < 0,05$ ), лизоцима -  $0,65 \pm 0,05$  мг/мл, ( $P < 0,01$ ), титр АТ к U-Ag - 1:144, к S-Ag составил 1:116, к L-Ag - 1:32. У больных с 3 стадией ПОУГ

зафиксированы наиболее выраженные изменения: концентрация ЦИК была повышена в 3,3 раза, уровень sIgA снижался до  $0,11 \pm 0,05$  г/л, ( $P < 0,01$ ), лизоцима до  $0,52 \pm 0,02$  мг/мл, ( $P < 0,05$ ), титр АТ к U-Ag повышался до 1:164, к S-Ag до 1:128, к L-Ag - 1:32 (табл.2).

Таблица 2

**Состояние показателей местного иммунитета у больных ПОУГ на различных стадиях заболевания (M ± m)**

Тесты	Норма	1 стадия (n=64)	2 стадия (n=102)	3 стадия (n=32)
Лизоцим, мг/мл	1,3±0,02	0,83±0,08*	0,65±0,05**	0,52±0,02*
sIgA, г/л	0,28±0,03	0,21±0,02*	0,14±0,04*	0,11±0,05**
АТ к S-Ag	1:28	1:116	1:116	1:128
АТ к U-Ag	1:16	1:128	1:144	1:164
АТ к L-Ag	1:16	1:28	1:32	1:32
ЦИК слезы, г/л	1,0	2,3±0,2**	2,8±0,4**	3,3±0,4*

**Выводы**

1. У больных ПОУГ выявлено нарушение местного иммунитета глаза в виде повышения концентрации ЦИК и снижения уровня местных факторов защиты: лизоцима и sIgA.

2. Степень выраженности нарушений местного иммунитета соответствует степени тяжести клинической картины заболевания.

3. Полученные данные указывают на существенную роль нарушений местного иммунитета в патогенезе ПОУГ и необходимость его дополнительной коррекции в комплексе лечения, что мы планируем обосновать в наших дальнейших исследованиях.

**Литература**

1. Балашова Л.М. Иммуногемостатические механизмы развития первичной открытоугольной глаукомы / Л.М. Балашова // Вестн. офтальмологии. - 1997. - № 2.- С. 42-44.

2. Воробьева А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова.- М.: Практическая медицина, 2006. - 287 с.

3. Дорофейчук В.Г. Нефелометрический метод определения лизоцима / В.Г. Дорофейчук // *Лабораторное дело.* - 1968.- № 1.- С. 28-30.

4. Журавлева А.Н. Аутоиммунные процессы при глаукоме / А.Н. Журавлева // *Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы : сб. науч. ст.* - М., 2007.- С. 117-120.

5. Захарова И.А. Иммунная система и первичная открытоугольная глаукома / И.А. Захарова // *Вестник офтальмологии.* - 1985.- № 2.- С. 10-13.

6. Кунин В.Д. Исследования кровоснабжения глаз и его значение в диагностике, лечении и прогнозе первичной открытоугольной глаукомы и ее разновидностей: автореф. дис. на соискание степени д-ра мед. наук : спец 14.01.18 "Глазные болезни" / В.Д.Кунин. - М., 2003.- 47 с.

7. Курышева Н.И. Механизмы снижения зрительных функций при первичной открытоугольной глаукоме и пути их предупреждения: автореф. дис. на соискание степени д-ра мед. наук : спец 14.01.18 "Глазные болезни" / Н.И.Курышева. - М., 2001.- 36 с.

8. Либман Е.С. Слепота и инвалидность по зрению в населении России / Е.С.Либман, Е.В. Шахова // *8-й съезд офтальмологов России : тез. докл.* - М., 2005.- С. 78-79.

9. Нестеров А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. - М.: Медицина, 1995.- 255 с.

10. Слепова О.С. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли-альфа / О.С. Слепова, В.А. Герасименко, В.П. Макаров [и др.] // *Вестн. офтальмологии.* - 1998.- № 3.- С. 28-32.

11. Слепова О.С. Изучение аутоиммунных реакций глаза в условиях хирургической травмы / О.С. Слепова, Н.С. Зайцева, Э.В. Егорова [и др.] // *Офтальмохирургия.* - 1992. - № 1. - С. 64 - 69.

12. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // *Лаборат. дело.* - 1986. - № 3. - С. 159 - 161.



13. Flammer J. *The vascular concept of glaucoma* / J. Flammer // *Surv. Ophthalmol.*- 1994.- Vol. 38.- P. 3-6.

14. Mancini G. *Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion* / G. Mancini // *Immunochemistry.* - 1965. - № 1. - P. 235 - 254.

15. Quigley H.A. *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020* / H.A. Quigley, A.T. Broman // *Br. J. Ophthalmol.*- 2006.- Vol. 90.- №. 3.- P. 262-267.

#### Резюме

**Петруня А.М., Задорожная А.И.** *Нарушения местного иммунитета у больных первичной открытоугольной глаукомой.*

Обследовано 103 больных первичной открытоугольной глаукомой, у которых выявлено нарушение местного иммунитета глаза в виде повышения концентрации ЦИК и снижения уровня местных факторов защиты: лизоцима и sIgA. При этом степень выраженности нарушений местного иммунитета соответствует степени тяжести клинической картины заболевания. Полученные данные указывают на существенную роль нарушений местного иммунитета в патогенезе ПОУГ и необходимости его дополнительной коррекции в комплексе лечения.

**Ключевые слова:** открытоугольная глаукома, местный иммунитет, ЦИК.

#### Резюме

**Петруня А.М., Задорожна А.І.** *Порушення місцевого імунітету у хворих на первинну відкритокутову глаукому.*

Обстежено 103 хворих на первинну відкритокутову глаукому, в котрих встановлено порушення місцевого імунітету ока у вигляді підвищення концентрації ЦИК та зниження рівня місцевих факторів захисту: лізоциму та sIgA. При цьому ступінь порушень місцевого імунітету відповідала важкості клінічної картини захворювання. Отримані дані вказують на значну роль порушень місцевого імунітету в патогенезі ПВКГ та необхідність його додаткової корекції в комплексі лікування.

**Ключові слова:** відкритокутова глаукома, місцевий імунітет, ЦИК.

#### Summary

**Petrunja A.M., Zadorozhnaja A.I.** *Disturbances of local immunity at patients with primary openangle glaucoma.*

It is surveyed 103 patients with primary openangle glaucoma at which is revealed disturbances of local immunity of an eye in the form of increase of concentration of the CIC and decrease in level of local factors of protection: lisocim and sIgA. Thus degree of expressiveness of disturbances of local immunity corresponds to severity level of a clinical picture of disease. The obtained data specifies in an essential role of infringements of local immunity in pathogenesis of POAG and necessity of its additional correction for a treatment complex.

**Keywords:** openangle glaucoma, local immunity, CIC.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Г.Д.Жабоедов

**УРОВЕНЬ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ  
ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНОВ С 16, С 25 И С  
95 НА ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ  
КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ  
ОПУХОЛЯМИ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**С.И.Полякова**

*Институт глазных болезней и тканевой терапии  
им. В.П.Филатова АМН Украины (Одесса)*

**Вступление**

Иммунологическая реактивность организма представляет собой сложный биологический процесс, обусловленный взаимодействием множества различных клеточных и гуморальных факторов, регулирующих динамическое постоянство внутренней среды организма [1-4]. До настоящего времени индивидуальная иммунологическая реактивность больных эпителиальными опухолями слезной железы (ЭОСЖ) остается слабо изученной. Поэтому изучение иммунологических реакций и поиск показателей информативных в дифференциальной диагностике характера опухоли и прогнозировании течения опухолевого процесса у больных ЭОСЖ остается весьма актуальным.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова АМН Украины и является фрагментом темы НИР "Иммунологическая реактивность больных эпителиальными опухолями слезной железы" (№ госрегистрации 0108U002741).

**Целью** нашего исследования было изучить уровень относительных значений антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ и их информативность для дифференциации характера и течения опухоли.

**Материал и методы исследования**

Исследования CD 16, CD 25 и CD 95 проведены у 28 боль-

ных ЭОСЖ, лечившихся в ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова АМН Украины". Средний возраст больных был ( $47,2 \pm 18,0$ ) лет. Мужчин было 13 (46,4 %), женщин -15 (53,6 %). Все больные прооперированы, диагноз опухоли верифицирован гистологически. Срок наблюдения за больными колебался от 3 месяцев до 8 лет.

Для оценки информативности CD в дифференциальной диагностике характера ЭОСЖ больные были разделены на две группы: с доброкачественными (плеоморфная аденома - 5, онкоцитомы - 1, миксома - 1) - 7 больных и злокачественными (рак в плеоморфной аденоме - 3, аденокарцинома 11, аденокистозная карцинома - 7) - 21 больной ЭОСЖ. Для оценки информативности CD в дифференциации течения опухолевого процесса (безрецидивное или рецидивирующее) больные также были разделены на две группы: с рецидивом (16 больных) и без рецидива (12 больных) опухоли. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, среди которых было 5 мужчин и 11 женщин, средний возраст - ( $47,4 \pm 8,9$ ) лет.

Для иммунофенотипирования использовали панель специфических одноименных МкАТ [6]: CD16 - низкоаффинный Fc-рецептор IgG (FcγR III), относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов (IgSF) с молекулярной массой 50 - 65 кД. Высокий уровень экспрессии на НК - клетках, гранулоцитах, макрофагах, низкий на субпопуляциях Т-клеток (TCRα/β и TCR γ/δ). Связывается с иммунными комплексами, основной рецептор в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности, участвует в выработке цитокинов. CD 25 - Tac - антиген-высоко O- и N-гликозирированная молекула типа 1. Молекулярная масса 55 кД. Выраженная экспрессия в Т-клетках, стимулированных ФГА, в В-клетках, стимулированных анти-IgM - антителами, моноцитах и макрофагах, активированных ЛПС. Функционирует как рецептор ИЛ - 2, лигандами которого являются ИЛ - 2, CD 122 (ИЛ - 2Rβ) и CD 132 (ИЛ - 2Rγ). CD 95 - антиген апоптоза 1 (АРТ1), или Fas - антиген с молекулярной массой 45 кД. Трансмембранная молекула типа 1, относящаяся к суперсемейству рецепторов ФНО. Высокий уровень экспрессии на активированных Т- и В-клетках. Опис-

редует сигналы, индуцирующие апоптоз [5]. Определялось относительное значение уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 в периферической крови больных ЭОСЖ до проведения лечения. Забор крови для исследования производился натошак из вены в количестве 5 мл стерильным одноразовым шприцем объемом 10 мл в стерильную пробирку с раствором гепарина активностью 100 ЕД. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом в лаборатории иммунологии института [6]. Автор благодарит за помощь в проведении иммунологических исследований научного сотрудника лаборатории иммунологии к.м.н. Л.Н.Величко.

При статистической обработке данных определялись средние значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ), критерий Фишера - F, уровень значимости - p по критерию множественного сравнения Ньюмана-Кейлса. Для оценки возможности использования значений MкАТ в качестве диагностического теста использовали расчет чувствительности и специфичности, а также проводили статистическую оценку ROC кривой [7] Статистический анализ проводился в программе "MedCalc 9.0".

### **Полученные результаты и их обсуждение**

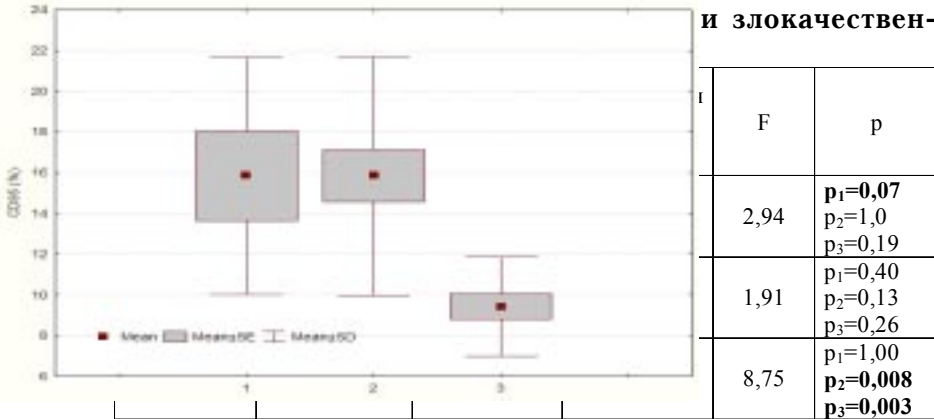
Сравнительные оценки средних относительных значений уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных доброкачественными и злокачественными ЭОСЖ представлены в таблице 1, из которой видно, что при сравнении с контрольной группой у больных ЭОСЖ наблюдаются достоверные различия средних относительных значений уровня экспрессии антигена CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ как у больных с доброкачественными ( $p = 0,008$ ), так и злокачественными опухолями ( $p = 0,003$ ) (рис.1).

В виде тенденции отмечается различие относительных значений уровня экспрессии антигена CD 16 на NK - клетках периферической крови больных злокачественными и доброкачественными ЭОСЖ ( $p = 0,07$ ).

**Рис. 1.** Средние значения и разброс данных относительных показателей (%) уровня экспрессии антигена CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных доброкачественными (1) и злокачественными (2) ЭОСЖ в сравнении с контролем (3)

Таблица 1

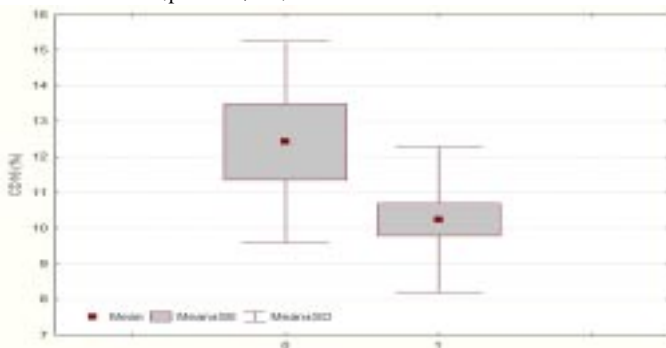
**Сравнительные оценки средних относительных значений (M + SD) уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической и злокачествен-**



**Примечание:** F - критерий Фишера; уровень значимости по критерию множественного сравнения Ньюмана - Кейлса:  $p_1$  - между доброкачественной и злокачественной опухолью;  $p_2$  - между доброкачественной опухолью и контролем;  $p_3$  - между злокачественной опухолью и контролем.

На рисунке 2 представлены средние значения и разброс данных относительных показателей уровня экспрессии анти-

гена CD 16 на NK - клетках периферической крови больных ЭОСЖ, из которого видно, что при злокачественных опухолях эти значения ниже, чем при доброкачественных опухолях. Однако из-за большого разброса данных это снижение отмечается в виде тенденции ( $p = 0,07$  с учетом 3-х сравнений) (табл. 1), при сравнении показателей в группе доброкачественных и злокачественных опухолей различия статистически значимы ( $p = 0,03$ ).



**Рис. 2.** Средние значения, и разброс данных относительных показателей уровня экспрессии антигена CD 16 (%) на NK - клетках периферической крови больных доброкачественными (0) и злокачественными (1) ЭОСЖ.

Относительные значения уровня экспрессии антигена CD 25 на лимфоцитах периферической крови больных доброкачественными и злокачественными ЭОСЖ выше в сравнении с контрольной группой, однако различия статистически не значимы.

Для определения возможности использования полученных данных в качестве дифференциально-диагностических тестов проведен ROC анализ, который показал, что относительные значения уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных доброкачественными и злокачественными ЭОСЖ обладают различной чувствительностью и специфичностью. Тест с CD 16 обладает более высокой специфичностью (86%), но низкой чувствительностью. Тест с CD 95 обладает более высокой чувствительностью (71%), но не достаточной специфичностью. Менее информативен в отношении дифференциации характера процесса тест с CD25 (табл. 2).

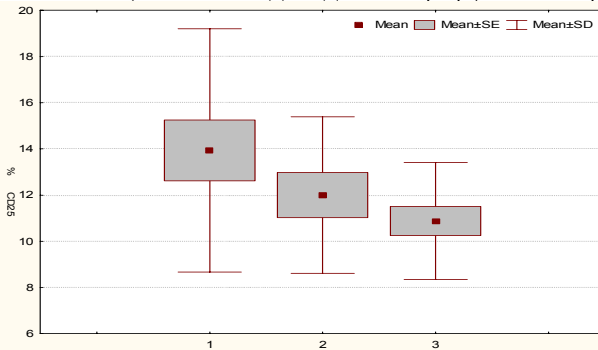
**Данные ROC анализа относительных значений  
уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на  
лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ**

Показатели	Оптимальная точка разделения	Чувствительность теста	Специфичность теста	p	AUC
Характер опухолевого процесса					
CD 16	< 10	48,0	86,0	0,09	0,70
CD 25	< 12	67,0	57,0	0,69	0,55
CD 95	> 13	71,0	57,0	0,73	0,54
Течение опухолевого процесса					
CD 16	< 10	36,0	75,0	0,05	0,56
CD 25	< 12	38,0	76,0	0,06	0,58
CD 95	> 13	33,0	71,0	0,06	0,52

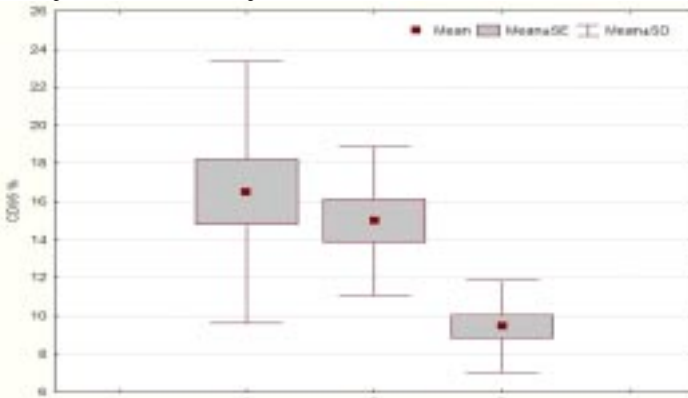
Из данных таблицы 2 видно, что найдены пороговые относительные величины уровня экспрессии антигенов, которые для CD 16 < 10 %, CD 25 < 12 %, CD 95 < 13 %. Однако низкая чувствительность или специфичность тестов изученных CD не достаточна для применения их как самостоятельных диагностических тестов дифференциации характера опухоли слезной железы. Вместе с тем, определенные относительные значения уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ, могут быть использованы как дополнительный метод диагностики характера опухоли в совокупности с другими методами.

Сравнительные оценки средних относительных значений уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ с рецидивом опухоли и без него представлены в таблице 3, из данных которой следует, что статистически достоверных различий между относительными значениями уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ с развившимся рецидивом опухоли и без него не выявлено. Вместе с тем, в сравнении с контрольной группой отмечается достоверно выше относительное значение уровня экспрессии антигена CD 25 ( $p < 0,05$ ) и CD 95 ( $p < 0,001$ ) на лимфоцитах периферической крови больных без рецидива, а

также относительного значения уровня экспрессии антигена CD 95 ( $p < 0,004$ ) на лимфоцитах периферической крови больных с рецидивом ЭОСЖ, что наглядно демонстрируется на рис.3 и 4.



**Рис. 3.** Средние значения и разброс данных относительных показателей (%) уровня экспрессии антигена CD 25 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ без рецидива (1) и с рецидивом опухоли (2) в сравнении с контролем (3).



**Рис. 4.** Средние значения и разброс данных относительных показателей (%) уровня экспрессии антигена CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ без рецидива (1) и с рецидивом опухоли (2) в сравнении с контролем (3).

Определены пороговые относительные величины уровня экспрессии антигенов CD 16  $< 10\%$ , CD 25  $< 12\%$ , CD 95  $< 13\%$  для дифференциации течения опухоли (с рецидивом или без) и проведен ROC анализ для определения возможности использования полученных данных в качестве диагностических тестов (табл. 3).



Таблица 3

**Сравнительные оценки средних относительных значений (M + SD) уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ с рецидивом опухоли и без него**

Показатели	Опухоль без рецидива (n = 16)	Опухоль с рецидивом (n = 12)	Контрольная Группа (n = 16)	F	p
	M + SD	M + SD	M + SD		
CD 16 относит. (%)	11,0 ± 2,3	10,5 ± 2,6	12,4 ± 3,9	1,5	p <sub>1</sub> =0,61 p <sub>2</sub> =0,25 p <sub>3</sub> =0,16
CD 25 относит. (%)	13,9 ± 5,3	12,0 ± 3,4	10,9 ± 2,5	2,5	p <sub>1</sub> =0,27 <b>p<sub>2</sub>=0,05</b> p <sub>3</sub> =0,33
CD 95 относит. (%)	16,5 ± 6,9	15,0 ± 3,9	9,4 ± 2,4	9,2	p <sub>1</sub> =0,51 <b>p<sub>2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3</sub>=0,004</b>

**Примечание:** F - критерий Фишера; уровень значимости по критерию множественного сравнения Ньюмана - Кейлса: p<sub>1</sub> - между доброкачественной и злокачественной опухолью; p<sub>2</sub> - между доброкачественной опухолью и контролем; p<sub>3</sub> - между злокачественной опухолью и контролем.

Низкая чувствительность и специфичность тестов позволяет использовать их только как дополнительный метод диагностики в комплексе с другими методами.

Таким образом, анализ относительных значений уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных как доброкачественными, так и злокачественными ЭОСЖ показал, что уровень экспрессии рецепторов лимфоцитов к ИЛ-2 (CD 25) и Fas-лиганду апоптоза (CD 95) выше, а активность NK - клеток (CD 16) - ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о нарушении противоопухолевой резистентности организма больных ЭОСЖ и срыве адаптивных иммунологических реакций.

Снижение содержания основных эффекторов противоопухолевого иммунитета - NK-клеток (CD16) в периферической крови больных ЭОСЖ происходит, с одной стороны, за счет возрастание проапоптической активности иммуноцитов, опосредуемой через рецептор апоптоза CD95, с другой стороны, за счет возрастания активности рецепторов лимфоцитов к интерлейкину -2 (CD25). Такие сдвиги говорят об иммунологическом ответе организма на опухолевый антиген по негативному типу, что

может свидетельствовать о тяжести течения опухолевого процесса, в частности, процесса рецидивирования. Центральная роль в поддержании постоянства и цитотоксической активности циркулирующих НК-клеток в периферической крови принадлежит ИЛ-2, обладающему мощным стимулирующим действием на пролиферацию и киллерную активность НК-клеток [8,9,10]. Повышенное содержание антигенов CD 25 у больных ЭОСЖ, свидетельствует об активации уровня экспрессии интерлейкина-2 (ИЛ-2), который продуцируется, в основном, антигенактивированными Т-хелперами и НК-клетками. Учитывая то, что уровень НК-клеток у больных ЭОСЖ снижен, можно предположить, что продукция ИЛ-2 происходит антигенактивированными Т-хелперами [4]. Запуск апоптической программы клеточной смерти осуществляется через рецептор фактор некроза опухоли (ФНО р55), который сходен с известным антигеном FAS-CD95 (или АРО-1) и входит в семейство клеточных рецепторов, ассоциированных с индукцией апоптоза. В настоящее время известно, что ФНО модулирует экспрессию ряда клеточных генов, среди которых есть и ассоциированные с апоптозом (CD95-FAS антиген) [3,4].

Вместе с тем, повышение уровня экспрессии антигена CD 25 на лимфоцитах больных ЭОСЖ, по-видимому, приводит к активации других цитокинов, в частности ФНО, что определяется уровнем экспрессии антигена CD 95, опосредовано индуцирующего апоптоз. Однако, по нашему мнению, процесс апоптоза у больных ЭОСЖ носит незавершенный характер, при котором в части клеток не происходит полной деградации ДНК и гибели опухолевой клетки. Нарушения в работе генов, контролирующих процесс апоптоза, приводит к развитию и прогрессированию опухоли, в результате чего раковая клетка становится иммортализованной или бессмертной, что также объясняет высокую способность ЭОСЖ к рецидивированию, продолженному росту в полость черепа и метастазированию.

Выявленные нарушения противоопухолевого иммунитета у больных ЭОСЖ, на наш взгляд, являются одним из механизмов их канцерогенеза. Механизм взаимодействия изученных CD сложен и еще не до конца изучен не только при ЭОСЖ, но и при других онкологических заболеваниях, поэтому является весьма перспективным направлением иммунологических исследований.

## Выводы

1. Определены относительные значения уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25, CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ.

2. Установлены достоверные различия средних относительных значений уровня экспрессии антигена CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ как у больных с доброкачественными, так и злокачественными опухолями при сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

3. В виде тенденции отмечается различие относительных значений уровня экспрессии антигена CD 16 на NK - клетках периферической крови больных злокачественными и доброкачественными ЭОСЖ.

4. Относительные значения уровня экспрессии антигена CD 25 на лимфоцитах периферической крови больных доброкачественными и злокачественными ЭОСЖ выше в сравнении с контрольной группой, однако различия статистически не значимы.

5. Определены пороговые относительные значения уровня экспрессии антигенов CD 16 (10 %), CD 25 (12 %) и CD 95 (13 %) на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ. Проведенный ROC анализ для определения возможности использования полученных данных в качестве диагностических тестов показал их низкую чувствительность и специфичность, что не позволяет использовать их самостоятельно, а только как дополнительный метод диагностики при дифференциации характера или прогнозировании течения (рецидивы) опухолевого процесса.

6. Выявленные различия относительных значений уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25, CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ и относительно здоровых лиц свидетельствуют о нарушениях противоопухолевой резистентности организма больных ЭОСЖ и могут являться одним из механизмов их канцерогенеза.

## Литература

1. Бережная Н.М. *Интерлейкин - 2 и злокачественные новообразования* / Н.М.Бережная, Б.А.Горецкий. - Киев: Наукова думка, 1992. - 172 с.

2. Воробьева А.А. *Иммунология и аллергология* / А.А.Во-

робьева, А.С.Быкова, А.В. Караулова.- М.: Практическая медицина, 2006. - 287 с.

3. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф.Возианов, А.К.Бутенко, К.П.Зак. - Киев: Наукова думка, 1998. - 320 с.

4. Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В.Жданов, Г.Т.Сухих, М.П.Давыдова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2003. - № 9. - С.309-311.

5. Классификация антигенов лейкоцитов человека (система СД). Семинары по гематопатологии / [Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А. и др.]. - Выпуск 10. - Киев, 2003. - 40 с.

6. Моноклональні антитіла для медико-біологічних досліджень. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України. - Київ, 2003 - 16 с.

7. Are interleukin-2 and interleukin-15 tumor promoting factors for human non-hematopoietic cells / B.Azzarone [e.a.] // Eur. Cytokine Netw. - 1996. - Vol. 7, № 1. - P. 27 - 36.

8. Broudy V.C. Stem cell factor and hematopoiesis / V.C. Broudy // Ibid. - 1997. - Vol. 90, № 4. - P. 1345 - 1364.

9. Effect of low dose interleukin-2 on disease relapse after T-cell-depleted bone marrow transplantation / R.J.Soffer, C.Murray, R.Goniny, J.Ritz // Ibid. - 1994. - Vol. 84, № 3. - P. 964 - 970.

10. Soiffer R.J., Murray C., Ritz J. et al. Recombinant interleukin-2 infusions and decreased IgG2 subclass concentration / R.J.Soffer, C.Murray, J.Ritz [e.a.] // Blood. - 1995. - Vol. 85, № 4. - P. 925 - 928.

#### Резюме

**Полякова С.И.** Уровень относительных значений антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах человека в периферической крови больных эпителиальными опухолями слезной железы.

Изучены относительные значения уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25 и CD 95 на лимфоцитах периферической крови 28 больных ЭОСЖ при различном характере и течении опухолевого процесса. Определены пороговые относительные значения уровня экспрессии антигенов CD 16 (10 %), CD 25 (12 %) и CD 95 (13 %) на лимфоцитах перифери-

ческой крови больных ЭОСЖ. Проведенный ROC анализ показал их низкую чувствительность и специфичность, что позволяет использовать их только как дополнительный метод диагностики при дифференциации характера или прогнозировании течения (рецидивы) опухолевого процесса. Выявленные различия относительных значений уровня экспрессии антигенов CD 16, CD 25, CD 95 на лимфоцитах периферической крови больных ЭОСЖ и относительно здоровых лиц свидетельствуют о нарушении противоопухолевой резистентности организма больных ЭОСЖ и могут являться одним из механизмов их канцерогенеза.

**Ключевые слова:** эпителиальные опухоли слезной железы, антигены лимфоцитов CD 16, CD 25, CD 95.

#### Резюме

**Полякова С.І.** Рівень відносних значень антигенів CD 16, CD 25 і CD 95 на лімфоцитах периферичної крові хворих епітеліальними пухлинами слъзової залози.

Вивчені відносні значення рівня експресії антигенів CD 16, CD 25 і CD 95 на лімфоцитах периферичної крові 28 хворих ЕПСЗ при різному характері і перебігу пухлинного процесу. Визначені порогові відносні значення рівня експресії антигенів на лімфоцитах периферичної крові хворих ЕПСЗ для CD16 - 10 %, CD25 - 12 % і CD95 - 10 %. Проведений ROC аналіз показав їх низьку чутливість і специфічність, що дозволяє використовувати їх лише як додатковий метод діагностики при диференціації характеру чи прогнозуванні перебігу (рецидиви) пухлинного процесу. Виявлена різниця відносних значень рівня експресії антигенів CD16, CD25, CD95 на лімфоцитах периферичної крові хворих ЕПСЗ і у відносно здорових осіб, що свідчить про порушення протипухлинної резистентності організму у хворих ЕПСЗ і може бути одним з механізмів їх канцерогенезу.

**Ключові слова:** епітеліальні пухлини слъзової залози, антигени лімфоцитів CD 16, CD 25, CD 95.

#### Summary

**Polyakova S.I.** The relative level of expression of antigens CD 16, CD 25, CD 95 on the lymphocytes of peripheral blood of patients with epithelial tumors of the lacrimal gland.

The relative level of expression of antigens CD16, CD25 and CD95 on the lymphocytes of peripheral blood in 28 patients with epithelial tumors of the lacrimal gland (ETLG) at different character of disease (benign and malignant tumor) and course of tumoral process (non recurrent and recurrent) was investigated. The analysis of average relative significances of expression of these CD showed that they can't be used as a test for differential diagnosis and as a prognostic test. The differences between relative significances of expression of antigens CD 16, CD 25, CD 95 on the lymphocytes of peripheral blood in patients with ETLG and in healthy persons were found. These differences point at disorder of tumor resistant in patient with ETLG and can be one of mechanism of it's cancerogenesis.

**Key words:** epithelial tumors of the lacrimal gland, lymphocytes' antigens CD 16, CD 25, CD 95.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.А.М.Петруня

**СТАН СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ  
У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ  
СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З  
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, В ПЕРІОДІ  
МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ  
КОМБІНАЦІЇ КАРДОНАТУ, ЦИТРАРГІНІНУ ТА  
МАГНЕ В6**

**В.В.Харченко**

*Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика (Київ)*

**Вступ**

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) характеризує основний тип невірального ураження печінки в осіб, які не зловживають алкоголем і останнім часом став предметом активного вивчення багатьох дослідників [12,14]. Однією з провідних причин "жирової хвороби" печінки можуть бути порушення ліпідного обміну, зокрема дисліпідемії [9], що в свою чергу є фактором ризику виникнення та прогресування гіпертонічної хвороби [13,14]. Надмірний вміст в плазмі крові холестерину відіграє головну роль в прогресуванні атеросклерозу та ремоделюванні судин при гіпертонічній хворобі (ГХ), що впливає на стан регуляції кровообігу [1,4,7]. При цьому, порушення ліпідного метаболізму у хворих на НАСГ може приводити до атеросклерозу артерій, що захоплює майже усі артерії в більшості органів та тканин [2]. Отже, вивчення особливостей клінічного перебігу та основних патогенетичних ланок сполученої патології у вигляді НАСГ та ГХ є перспективним напрямком сучасних медичних досліджень. Зважаючи на суттєву роль імунологічних порушень у розвитку та прогресуванні захворювань печінки, вважаємо доцільним вивчити стан системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ) в періоді медичної реабілітації та проаналізувати ефективність комбінації кардонату

[3], цитраргініну [11] та магне В6 [5] в корекції виявлених імунологічних порушень у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) та являє собою фрагмент теми НДР "Ефективність імуноактивних препаратів у хворих з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу в сполученні з гіпертонічною хворобою" (№ держреєстрації 0108U006766).

**Метою** роботи було вивчення стану СФМ за показниками фагоцитуючої активності макрофагів (ФМ) у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, та їх динаміки під впливом реабілітаційних заходів з включенням комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Було обстежено дві групи хворих на НАСГ, сполучений із ГХ, які були рандомізовані за віком, статтю. Вік хворих складав від 35 до 56 років. Основна група включала 42 особи та група зіставлення - 48 осіб. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини [14]. При цьому до обстеження не включали пацієнтів, які зловживали алкогольними напоями, а також осіб, в яких при проведенні обстеження методом ІФА були виявлені маркери вірусних гепатитів В або С. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ та European Society of Hypertension/ European Society Cardiology Guidelines Committee (2007), стадію АГ - відповідно до класифікації уражень органів-мішеней (доповідь Комітету експертів ВООЗ по АГ, 1996) [8].

Пацієнти обох груп отримували в комплексі медичної реабілітації НАСГ (препарати есенціальних фосоліпідів та урсодезоксихолієвої кислоти) та стандартну підтримуючу терапію ГХ (інгібітори АПФ, β-блокатори, діуретики, антагоністи кальцію). Крім того, хворі основної групи отримували додатково комбінацію кардонату, цитраргініну та магне В6. Кардонат призначали по 1 капсулі усередину 3 рази на добу після прийому їжі протя-

гом 2 місяців, цитраргінін - по 1 ампулі внутрішньо 1 раз на добу, розчиняючи у 1/2 склянки води протягом того ж періоду та магне В6 по 2 таблетки 2 рази на добу 2 місяці поспіль.

Кардонат - це комбінований препарат, дія якого обумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до його складу. L-карнітин відноситься до засобів з анаболічною дією та є головним кофактором і регулятором метаболізму жирних кислот в серці, печінці і скелетних м'язах, сприяє виділенню з цитоплазми метаболітів та токсичних речовин, покращує метаболічні процеси. В умовах нормального кисневого забезпечення переводить метаболізм кліток на окислення жирних кислот як найенергоємнішого субстрата; в умовах гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот з мітохондрій, переводячи метаболізм клітки на окислення глюкози, вчиняючи таким чином антигіпоксимічну дію. Володіє нейро-, гепато- і кардіопротекторною дією, стимулює клітинний імунітет. Лізин - незамінна амінокислота, що бере участь у всіх процесах асиміляції і росту, стимулює мітоз клітин, вчиняє пряму противірусну дію на віруси простого герпесу. Коензим вітаміну В12 (кобаламід) володіє анаболічною активністю, активує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, бере участь в синтезі лабільних метильних груп, в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот. Коензим вітаміну В6 (кокарбоксілаза) грає важливу роль в обміні речовин, необхідний для нормального функціонування центральної і периферичної нервової системи. Є коферментом великої кількості ферментів, діючих на неокислювальний обмін амінокислот, сприяє нормалізації ліпідного обміну, збільшує кількість глікогену в печінці, покращує її детоксикуючі властивості [3,6]. Препарат затверджений Наказом МОЗ України № 218 від 28.04.07 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/6386/01/01). Цитраргінін - сполука двох амінокислот природного походження: аргініну і бетаїну. Аргінін - амінокислота, яка бере участь в біосинтезі білка і в метаболізмі сечовини, сприяє виділенню кінцевих продуктів розпаду білка, посилює детоксикаційну функцію печінки. Бетаїн - амінокис-



лота, що бере участь в біосинтезі фосфоліпідів. Сприяє попередженню жирової дистрофії печінки при незбалансованому раціоні з високим вмістом жирів і при зловживанні алкоголем. Іони цитрата сприяють процесам травлення, що супроводжуються гіперацидними станами [6,11]. Цитрагінін затверджений Наказом МОЗ України № 9 від 15.01.08 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0184/01/01).

До складу магне В6 входять магнію лактат дигідрат та піридоксину гідрохлорид. В організмі магній головним чином знаходиться внутрішньоклітинно у вигляді катіона. Знижує збудливість нейронів і пригнічує нервово-м'язову передачу. Іони магнію беруть участь в багатьох ферментативних процесах. Комбінація вітаміну В6 і магнію доцільна через наступні причини: вітамін В6 і магній доповнюють фармакологічну дію один одного; вітамін В6 підвищує концентрацію магнію в плазмі крові і еритроцитах і зменшує екскрецію магнію з сечею; магній активує процес біотрансформації піридоксину гідрохлориду в його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат в печінці. Комбіноване вживання вітаміну В6 і магнію компенсує дефіцит цих речовин, що виникає при неповноцінному живленні, синдромі мальабсорбції, надмірному виділенні, і забезпечує оптимальне надходження магнію, підвищуючи його абсорбцію в кишечнику і надходження всередину клітин за рахунок утворення хелатного комплексу вітамін В6-магній-амінокислоти. Піридоксин в організмі окислюється до піридоксала або знаходиться у формі піридоксаміну. В результаті фосфорилування утворюється піридоксальфосфат, який є активною формою піридоксину і бере участь в метаболічних процесах [5,6]. Магне В6 затверджений Наказом МОЗ України № 777 від 28.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5476/01/01).

Додатково до загальноприйнятого клініко-лабораторного та інструментального обстеження у всіх хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, досліджували ФАМ чашечковим методом [10]; при

цьому в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штам 505, який було отримано з Інституту Пастера (СПБ). Підраховували наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) - кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, індекс атракції (ІА) - число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах і індекс перетравлення (ІП) - відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,33 МГц з допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

### Отримані результати та їхній аналіз

Протягом диспансерного спостереження у низки хворих виявлялися клініко-лабораторні ознаки високої ймовірності виникнення загострення патологічного процесу у печінці: у більшості хворих виявлялася тяжкість у правому підребер'ї, скарги на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. У цих хворих зберігалася гепатомегалія, іноді і спленомегалія.

Встановлено, що до початку реабілітації в обох групах обстежених хворих мали місце однотипові порушення збоку показників СФМ, які характеризувалися зниженням усіх проаналізованих фагоцитарних показників, особливо ФІ, ФЧ та ІП (табл.1).

Таблиця 1

### Стан СФМ у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, до початку проведення медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=48)	
ФІ, %	26,8±2,1	19,3±2,1**	19,2±2,3**	>0,1
ФЧ	4,0±0,2	2,5±0,1**	2,3±0,22**	>0,1
ІА, %	14,8±0,3	12,1±0,25*	12,3±0,15*	>0,1
ІП, %	25,0±1,8	16,4±0,9***	15,9±0,7***	>0,1

**Примітка:** в табл. 1-2 ймовірність розбіжностей відносно показників норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ; стовпчик P - ймовірність розбіжностей між показниками досліджуваних груп.

Дійсно, ФІ був нижче норми у хворих основної групи у середньому в 1,38 рази ( $P < 0,01$ ), ФЧ - в 1,6 рази ( $P < 0,01$ ), ІП - в 1,52 рази ( $P < 0,001$ ). Аналогічні зміни показників ФАМ були характерні і для групи зіставлення: ці показники були знижені відносно норми відповідно в 1,39 рази ( $P < 0,01$ ), 1,74 рази ( $P < 0,01$ ) та 1,57 рази ( $P < 0,001$ ). Найменше понижувався із фагоцитарних показників ІА - відповідно в 1,22, та 1,2 рази стосовно норми ( $P < 0,05$ ) (рис.1).



**Рис.1.** Показники ФАМ у обстежених хворих до початку медичної реабілітації.

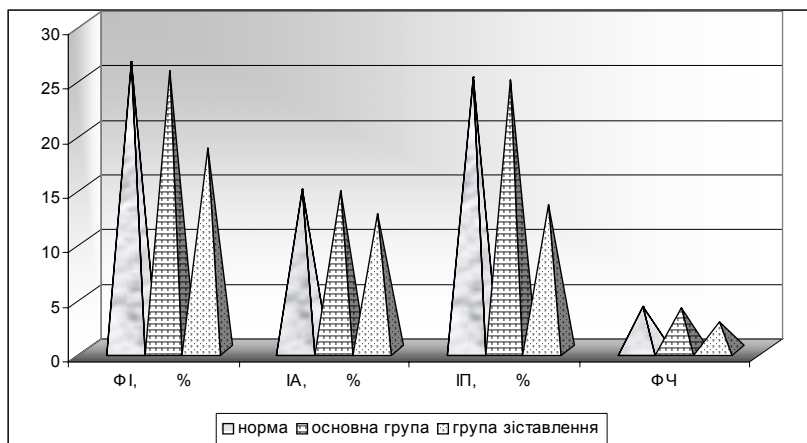
Це свідчить про те, що порушення з боку СФМ мають генералізований характер та стосуються клітин цього ряду, які знаходяться у різних органах і тканинах організму. Отже, отримані дані свідчать, що до початку проведення реабілітації показники СФМ були суттєво знижені відносно норми, що свідчило про пригнічення макрофагальної ланки імунної відповіді.

При повторному вивченні функціонального стану СФМ після завершення курсу реабілітації було встановлено, що у основній групі хворих (які вживали комбінацію кардонату, цитраргініну та магне В6) мала місце практично повна нормалізація імунологічних показників, які характеризують активність моноцитарно-макрофагальної ланки імунної відповіді (табл. 2).

**Стан СФМ у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ,  
після завершення реабілітації (M±m)**

Показники МФС	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=48)	
ФІ, %	26,8±2,1	25,6±2,2	18,6±1,8*	<0,05
ФЧ	4,0±0,2	3,89±0,2	2,6±0,12*	<0,05
ІА, %	14,8±0,3	14,7±0,2	12,5±0,15*	<0,05
ІП, %	25,0±1,8	24,8±1,2	13,4±1,3**	<0,01

В групі зіставлення також спостерігалась позитивна динаміка показників ФАМ, але залишались виражені зсуви з боку СФМ. У цій групі обстежених кратність різниці ФІ стосовно норми складала у середньому 1,44 рази (P<0,05), ФЧ - 1,53 рази (P<0,05), ІА - в 1,18 рази (P<0,05), ІП - в 1,86 рази (P<0,01) у порівнянні з нормою (рис.2).



**Рис.2.** Показники ФАМ у обстежених хворих після завершення курсу медичної реабілітації.

Отже, в групі зіставлення хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, зберігалися чітко виражені порушення з боку показників ФАМ, що свідчило про пригнічення функціональної активності СФМ в цілому.

В клінічному плані у встановлено істотне поліпшення самопочуття та зникання астенічних проявів у хворих, які одер-

жували запроповану комбінацію препаратів вже протягом перших 2-х тижнів з моменту початку проведення курсу медичної реабілітації. Разом із істотним поліпшенням загального самопочуття у цих хворих значно знизилась кількість скарг з боку гепатобіліарної системи та стабілізація артеріального тиску. За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії НАСГ, сполученого з ГХ, у 33 (78,6%) хворих основної групи складала 1 рік (період диспансерного нагляду) та у 9 (21,4%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила від 3 до 6 місяців у 28 осіб (58,3%), від 7 до 11 місяців - у 11 пацієнтів (22,9%), та 1 рік та більше - лише у 9 хворих (18,8%). Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік у хворих основної групи відмічалася в 4,2 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ( $P < 0,01$ ).

Таким чином, застосування комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6 в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ в сполученні з ГХ, забезпечило збереження стійкої клініко-біохімічної ремісії коморбідної патології та сприяло ліквідації імунологічних порушень.

### **Висновки**

1. Протягом диспансерного спостереження у низки хворих на НАСГ в сполученні з ГХ виявлялися клініко-лабораторні ознаки високої ймовірності виникнення загострення патологічного процесу у ГБС: у більшості хворих виявлялася тяжкість у правому підребер'ї, скарги на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. У цих хворих зберігалася гепатомегалія, іноді і спленомегалія.

2. В періоді диспансерного спостереження у обстежених пацієнтів відмічається суттєве зниження показників ФАМ, особливо індексу перетравлення, що свідчило про пригнічення СФМ в цілому.

3. Включення комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6 до комплексу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, забезпечило нормалізацію імунологічних показників, які характеризують активність моноцитарно-макрофагальної ланки імунної відповіді.

4. За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії НАСГ, сполученого з ГХ, у 33 (78,6%) хворих основної групи складала 1 рік (період диспансерного нагляду) та у 9 (21,4%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила від 3 до 6 місяців у 28 осіб (58,3%), від 7 до 11 місяців - у 11 пацієнтів (22,9%), та 1 рік та більше - лише у 9 хворих (18,8%). Клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік у хворих основної групи відмічалася в 4,2 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення.

5. Отже, застосування комбінації кардонату, цитраргінину та магне В6 в заходах медичної реабілітації пацієнтів з НАСГ в сполученні з ГХ можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним та рекомендувати для широкого застосування в клінічній практиці.

6. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив даної комбінації препаратів на інші показники, які характеризують імунний гомеостаз у хворих на НАСГ в сполученні з ГХ, зокрема стан клітинної ланки імунітету в періоді медичної реабілітації.

### Література

1. Артеріальна гіпертензія - медико-соціальна проблема: методичний посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України / [В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, М.І. Лутай та ін.]. - Київ: Віпол, 2002. - 101 с.

2. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.

3. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Таранченко Ю.В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2003.-№ 5.- С.139-140.

4. Кардонат: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 28.04.2007 р. Наказом МОЗ України № 218.

5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / под ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова.- М.: Реафарм. - 2004.- 384 с.

6. Магне В6: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 28.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 777.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / [Свищенко Є.П., Багрій А.Є., Єна Л.М. та ін.] - Київ, 2004. - 86 с.

9. Серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. - Київ : Здоров'я України, 2005. - 542 с.

10. Фадеенко Г.Д. "Жировая печень": этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №3 (13). - С. 9-17.

11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови // Лаборат. дело. - 1989. - № 8. - С. 121 - 122.

12. Цитраргінін: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 15.01.2008 р. Наказом МОЗ України № 9.

13. Brunt E.M. Pathological features of NASH / E.M.Brunt, D.G.Tiniakos // Front Biosci. - 2005. - Vol. 1, № 10. - P. 1475 - 1484.

14. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study // Hypertension, 2005, 45: 499-504.

15. McNear S. Current status of therapy in nonalcoholic fatty liver disease / S.McNear, S.A.Harrison // Ther. Adv. Gastroenterol. - 2009. - Vol.2(1). - P. 29-43.

### Резюме

**Харченко В.В.** *Стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації з використанням комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6.*

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації має місце зниження показників системи фагоцитуючих макрофагів. Включення комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6 до комплексу медичної реабілітації цих хворих сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці та нормалізації імунних показників.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, фагоцитуючі макрофаги, кардонат, цитраргінін, магне В6, медична реабілітація.

### Резюме

**Харченко В.В.** *Состояние системы фагоцитующих макрофагов у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с гипертонической болезнью в периоде медицинской реабилитации при применении комбинации кардоната, цитраргинина и магне В6.*

Установлено, что у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с гипертонической болезнью, в периоде медицинской реабилитации имеет место снижение показателей системы фагоцитующих макрофагов. Включение комбинации кардоната, цитраргинина и магне В6 в комплекс медицинской реабилитации этих больных способствовало выраженной позитивной клинической динамике и нормализации иммунных показателей.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, фагоцитирующие макрофаги, кардонат, цитраргинин, магне В6, медицинская реабилитация.

### Summary

**Harchenko V.V.** *State of system phagocytal macrophages at patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from arterial hypertension at application of combination of cardonat, citrarginin, magne-B6 in the period medical rehabilitation.*

The patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from arterial hypertension have low of indexes of system phagocytal macrophages in the period medical rehabilitation. Inclusion of combination of cardonat, citrarginin, magne-B6 in complex medical rehabilitation promoted the expressed positive clinical dynamics and normalization of immunological indexes.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, arterial hypertension, phagocytal macrophages, cardonat, citrarginin, magne B6, medical rehabilitation.

**Рецензент: д.мед.н., проф.В.І.Коломієць**



**АКТУАЛЬНІ  
ПРОБЛЕМИ  
ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА  
КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ**



**АКТИВНІСТЬ ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ  
(КФ1.1.1.27) ТА ЇЇ ІЗОФЕРМЕНТНИЙ СПЕКТР У  
КРОВІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ  
ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ, ПОЄДНАНИМ  
З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ  
СИСТЕМИ НЕВІРУСНОГО ГЕНЕЗУ**

**А.А.Висоцький, В.М.Фролов, М.О.Пересадін**

*Луганський державний медичний університет*

*Луганський інститут праці та соціальних технологій*

**Вступ**

Синдром психоемоційного вигорання (СПЕВ) є процесом поступової втрати емоційної, когнітивної і фізичної енергії, що проявляється в симптомах емоційного, розумового виснаження, фізичного стомлення, особової усунутості і зниження задоволення виконання роботи [2,12]. Він розглядається як невдалий результат дозволеного стресу на робочому місці. Розвиток даного синдрому характерний в першу чергу для професій, де домінує надання допомозі людям (медичні працівники, вчителі, психологи, соціальні працівники, рятувальники, працівники правоохоронних органів, пожежники) [1,11].

Розвитку синдрому емоційного вигорання, передуює період підвищеної активності, коли людина повністю поглинена роботою, відмовляється від потреб, з нею не зв'язаних, забуває про власні потреби, потім настає перша ознака - виснаження. Виснаження визначається як відчуття перенапруження і вичерпання емоційних і фізичних ресурсів, відчуття втоми, що не проходить після нічного сну. Після періоду відпочинку (вихідні, відпустка) дані прояви зменшуються, проте після повернення в колишню робочу ситуацію поновлюються [8].

На Європейській конференції ВООЗ (2005 р.) відмічено, що стрес, пов'язаний з роботою, є важливою проблемою приблизно для однієї третини країн трудящих Європейського со-

юзу і вартість вирішення проблем з психічним здоров'ям у зв'язку з цим складає в середньому 3-4% валового національного доходу [7]. Перші роботи з цієї проблеми з'явилися в США. Американський психіатр Н. Frendenberger у 1974 р. описав феномен і дав йому назву "burnout", для характеристики психологічного стану здорових людей, що знаходяться в інтенсивному і тісному спілкуванні з пацієнтами (клієнтами) в емоційно навантаженій атмосфері при наданні професійній допомозі. Соціальний психолог К. Maslac (1976 р.) визначила цей стан як синдром фізичного і емоційного виснаження, включаючи розвиток негативної самооцінки, негативного відношення до роботи, втрату розуміння і співчуття по відношенню до клієнтів або пацієнтів. Спочатку під СПЕВ мався на увазі стан знемоги з відчуттям власної даремності. Пізніше симптоматика даного синдрому істотно розширилася за рахунок психосоматичного компонента. Дослідники все більше пов'язували синдром з психосоматичним самопочуттям, відносячи його до станів передхвороби [7]. У Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10) СЕВ віднесений до рубрики Z73 - "Стрес, пов'язаний з труднощами підтримки нормального способу життя" [13].

Слід підкреслити, що СПЕВ виявляється не тільки змінами в психічній сфері (відхилення в поведінці, агресивність або навпаки депресія і так далі), але і зниженням реактивності імунної системи, що призводить до загострення хронічних захворювань, підвищеній чутливості до мікроорганізмів і як наслідок до частих гострих бактерійних або вірусних захворювань [2].

Виходячи з клінічного досвіду, вважається, що СПЕВ часто формується на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) - стеатозу печінки (СП), неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [9,10].

Таким чином, СПЕВ - це не нозологічна одиниця, що зачіпає тільки ЦНС, це захворювання всього організму, що вимагає належної уваги, адекватного і правильного лікування, яке полягає, перш за все, в необхідному співвідношенні часу сну і відпочинку, аеробних навантажень, застосуванні ентеросорбентів, імунопротекторів, вітамінів і адаптогенів [10,14].

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ; L-лактат: НАД-оксидоредуктаза, КФ 1.1.1.27) - фермент, який каталізує зворотнє перетворення молочної кислоти у піровіноградну та є ключовим ферментом гліколізу і має ізоферменти від ЛДГ<sub>1</sub> до ЛДГ<sub>5</sub> [3].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота є фрагментом теми комплексної НДР ЛДМУ та ЛПСТ "Синдром психоемоційного вигорання: іммунопатогенез, лікування, медична і соціальна реабілітація" (№ держреєстрації 0104U003267).

**Метою** роботи було вивчення динаміки активності ключового ферменту гліколізу лактатдегідрогенази (КФ1.1.1.27) та її ізоферментний спектр у хворих з СПЕВ, поєданому з хронічною патологією ГБС невірусного генезу, в динаміці загальноприйнятого лікування.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Нами було обстежено 38 пацієнтів (18 чоловіків та 20 жінок) у віці від 32 до 58 років зі встановленими експертним шляхом діагнозом СПЕВ. При діагностиці СПЕВ використовували методику оцінки синдрому "вигорання" в професіях системи "людина - людина" по Н.Е. Водоп'янової [2], а також методику діагностики рівня емоційного вигорання по В.В. Бойко [1]. Для оцінки емоційних особливостей обстежених і ризику розвитку у них соматичних захворювань застосовували модифікований опитувальник Дженкінса [5]. За даними анамнезу тривалість захворювання у обстежених складала від 1,5 до 4 років з поступовим посилюванням порушень психоемоційного стану. Пацієнти отримували лише загальноприйняту терапію.

При цьому вивчали загальну активність ключового ферменту анаеробного гліколізу ЛДГ - (КФ 1.1.1.27) [3] та його ізоферментний спектр (ЛДГ<sub>1-5</sub>) у сироватці крові методом електрофорезу в агарозних блоках [4] в камері горизонтального електрофорезу на приладі ПЕФ-3. Обчислювали рівень анодних "аеробних" фракцій ізоферментів ЛДГ<sub>1+2</sub>, проміжної (ЛДГ<sub>3</sub>) та катодних "анаеробних" фракцій ЛДГ<sub>4+5</sub>.

Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,66 GHz, Microsoft

Windows<sup>XP</sup> professional з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [6].

### Отримані результати та їх обговорення

У хворих наголошувалися такі симптоми, як втома, фізичне стомлення, виснаження, зменшення або збільшення ваги, недостатній сон або безсоння, утруднене дихання або задишка, нудота, запаморочення, надмірна пітливість, гіпертензія. Серед основних психічних проявів були недолік емоцій, песимізм, цинізм і черствість в роботі і особистому житті, байдужість і втома, відчуття фрустрації і безпорадності, безнадійність, дратівливість, агресивність, тривога, посилення ірраціонального занепокоєння, нездатність зосередитися, депресія, відчуття провини, втрата ідеалів або надій або професійних перспектив, збільшення деперсоналізації своєї або інших.

При вивченні стану показників ЛДГ ті її ізоферментного спектру, було встановлено, що до початку проведення лікування мало місце підвищення загальної активності ЛДГ, яка складала в середньому  $2,82 \pm 0,07$  мкмоль/л·сек (при нормі  $2,11 \pm 0,11$  мкмоль/л·сек), тобто була підвищеною в 1,34 рази ( $P < 0,05$ ) (табл.).

Таблиця

### Активність ЛДГ та її ізоферментний спектр у хворих зі СПЕВ в динаміці лікування

Показники	Норма	До початку лікування	Після завершення лікування
ЛДГ <sub>загал.</sub> , ммоль/Г·л	$2,11 \pm 0,11$	$2,82 \pm 0,07^*$	$2,63 \pm 0,06^*$
ЛДГ <sub>1+2</sub> , % ммоль/Г·л	$77,5 \pm 2,3$	$40,7 \pm 1,5^{**}$	$44,8 \pm 0,8^*$
	$1,64 \pm 0,05$	$1,15 \pm 0,05^{**}$	$1,04 \pm 0,04^*$
ЛДГ <sub>3</sub> , % ммоль/Г·л	$16,2 \pm 1,1$	$43,2 \pm 1,9^{**}$	$42,3 \pm 1,9^*$
	$0,34 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,05^{**}$	$1,0 \pm 0,08^*$
ЛДГ <sub>4+5</sub> , % ммоль/Г·л	$6,3 \pm 0,4$	$16,1 \pm 0,05^{**}$	$12,9 \pm 0,5^*$
	$0,13 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,01^{**}$	$0,3 \pm 0,05^*$

**Примітка:** в таблиці достовірність різниці з показниками норми при  $P < 0,05$  - \*,  $P < 0,01$  - \*\*,  $P < 0,001$  - \*\*\*.

З таблиці видно, що у хворих, які знаходились під спостереженням на фоні підвищення загальної активності ЛДГ, відбувались суттєві зміни її ізоферментного спектру. Так, у пацієнтів концентрація "аеробних" фракцій - ЛДГ<sub>1+2</sub> була в середньому в 1,9 рази нижче норми ( $P < 0,01$ ) і складала  $40,7 \pm 2,5$  %, рівень "анаеробних" - ЛДГ<sub>4+5</sub> була підвищена в 2,55 рази ( $P < 0,01$ ), складаючи  $16,1 \pm 0,05$  %. Таким чином, отримані дані свідчать про переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу.

Після проведеного лікування загальноприйнятими засобами у хворих спостерігалась позитивна клінічна динаміка. Симптоми фізичного стомлення, виснаження, безсоння, а також психосоматичні симптоми втрачали свою актуальність. Хворі почали більш поважно ставитися до своєї роботи і особистого життя, проте повної редукції елементів депресивної симптоматики не відбувалось у переважної більшості хворих.

При вивченні стану показників енергетичного гомеостазу після проведеного лікування у хворих відмічалась певна позитивна динаміка з боку вивчених показників (див.табл.). Так, активність загальної ЛДГ зменшилась в 1,1 рази відносно початкового рівня, проте залишалася вище норми в 1,25 рази ( $P < 0,05$ ). Відносний вміст ЛДГ<sub>1+2</sub> підвищився в 1,1 рази відносно вихідного показника, проте була нижче норми в 1,7 рази ( $P < 0,05$ ). Частка ЛДГ<sub>3</sub> складала  $42,3 \pm 1,9$  %, і кратність різниці з нормою становила 2,6 ( $P < 0,05$ ). Відсотковий вміст "анаеробної" фракції ЛДГ<sub>4+5</sub> зменшився в 1,25 рази відносно вихідного показника, дорівнюючи  $12,9 \pm 0,5$  %, що було вище норми в 2,05 рази ( $P < 0,05$ ).

Отже, отримані дані свідчать, що проведення загальноприйнятого лікування хворих зі СПЕВ, сполученим із патологією ГБС невірусного генезу, позитивно впливає на клініко-біохімічний перебіг сполученої патології, проте не забезпечує повної ліквідації клінічних проявів захворювання та в патогенетичному плані зберігається зсуви загальної активності ЛДГ та дисбаланс її ізоферментного спектру.

## Висновки

1. У хворих наголошувалися такі симптоми, як втома, фізичне стомлення, виснаження, зменшення або збільшення ваги, недостатній сон або безсоння, утруднене дихання або задишка, нудота, запаморочення, надмірна пітливість, гіпертензія. Серед основних психічних проявів були недолік емоцій, песимізм, цинізм і черствість в роботі і особистому житті, байдужість і втома, відчуття фрустрації і безпорадності, безнадійність, дратівливість, агресивність, тривога, посилення ірраціонального занепокоєння, нездатність зосередитися, депресія, відчуття провини, втрата ідеалів або надій або професійних перспектив, збільшення деперсоналізації своїй або інших.

2. При біохімічному обстеженні дорослих хворих зі СПЕВ, сполучений із патологією ГБС невірусного генезу, відмічаються порушення енергетичного метаболізму, які характеризуються підвищенням концентрації ЛДГ<sub>4+5</sub> та загальної активності ЛДГ, що в патогенетичному плані свідчить про переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу.

3. Проведення загальноприйнятого лікування хворих зі СПЕВ, сполученим із патологією ГБС невірусного генезу, позитивно впливає на клініко-біохімічний перебіг сполученої патології, проте не забезпечує повної ліквідації клінічних проявів захворювання та в патогенетичному плані зберігається зсуви загальної активності ЛДГ та дисбаланс її ізоферментного спектру.

4. В подальших роботах вважаю доцільним вивчити можливість застосування у комплексному лікуванні у хворих зі СПЕВ в сполученні із патологією ГБС невірусного генезу препаратів, що впливають на основні патогенетичні ланки поєднаної патології, в тому числі активність ЛДГ.

## Література

1.Бойко В.В. Синдром "емоціонального вигорання" в професіональному общенні / В.В.Бойко. - СПб.:Питер,1999.-216с.

2. Водопьянова Н.Е. Синдром вигорання: диагностика и профилактика / Н.Е.Водопьянова, Е.С.Старченкова. - СПб.: Питер, 2005. - 336 с.



3. Гааль О. Электрофорез в разделении биологических макромолекул / О.Гааль, М. Гедьеши : пер. с венгр. - М.: Мир, 1982. - 448 с.

4. Герман Н.Г. Электрофоретическое разделение изоферментов лактатдегидрогеназы в геле агарозы / Н.Г. Герман, В.С. Гудумак, Н.И. Мадан // Лабораторное дело. - 1982. - № 9. - С. 33 - 35.

5. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. - Киев: Факт, 1999. - 272 с.

6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабиц. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

7. Орел В.Е. Феномен "выгорания" в зарубежной психологии: эмпирические исследования и перспективы / В.Е.Орел // Психологический журнал. - 2001. - Т.22, № 1. - С. 23 - 26.

8. Скугаревская М.М. Синдром эмоционального выгорания / М.М. Скугаревская // Медицинские новости. - 2002. - № 7. - С. 3-9.

9. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М.Степанов, А.Ю.Филиппова // Здоров'я України. - 2004. - № 18 (103). - С. 20 - 21.

10. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш.Шерлок, Дж.Дули : пер. с англ. под ред. З.Г. Опросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 864 с.

11. Юрьева Л.Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников: формирование, профилактика и коррекция / Л.Н.Юрьева. - Киев: Сфера, 2004. - 272 с.

12. Felton J.S. Burnout as a clinical entity-its importance in health care workers / J.S.Felton // Occupational medicine. - 1998. - Vol.48. - P. 237-250.

13. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. - Geneva: WHO, 1992.

### Резюме

**Висоцький А.А., Фролов В.М., Пересадин М.О.** *Активність лактатдегідрогенази (КФ1.1.1.27) та її ізоферментний спектр у крові хворих із синдромом психоемоційного вигорання, поєднаним з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу.*

У хворих з синдромом психоемоційного вигорання, поєднаним з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу, спостерігалось порушення енергетичного метаболізму, а саме підвищення загальної активності ЛДГ та дисбаланс її ізоферментного спектру, що свідчило про переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу. Використання традиційних препаратів у лікуванні цих хворих не забезпечує відновлення біохімічних показників.

**Ключові слова:** синдром психоемоційного вигорання, патологія гепатобіліарної системи, патогенез, лактатдегідрогеназа, ізоферментний спектр.

### Резюме

**Высоцкий А.А., Фролов В.М., Пересадин Н.А.** *Активность лактатдегидрогеназы (КФ1.1.1.27) и её изоферментный спектр в крови больных с синдромом психоэмоционального выгорания, сочетанным с хронической патологией гепатобилиарной системы невирусного генеза.*

У больных с синдромом психоэмоционального выгорания отмечается нарушение энергетического метаболизма, а именно повышение общей активности ЛДГ и дисбаланс ее изоферментного спектра, что свидетельствовало о переключении энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза. Использование традиционных препаратов в лечении этих больных не обеспечивает восстановления биохимических показателей.

**Ключевые слова:** синдром психоэмоционального выгорания, патология гепатобилиарной системы, патогенез, лактатдегидрогеназа, изоферментный спектр.

### Summary

**Vysotsky A.A., Frolov V. M., Peresadin N.A.** *Activity lactatedihydrogenazy (KF1.1.1.27) and its isofermental spectrum in blood of patients with burn-out combined with chronic pathology of the hepatobiliary system of nonviral genesis.*

At patients with burn-out syndrome where disturbance of a power metabolism, namely rising of general activity LDG which testifies switching of a power metabolism on less effective way of an anaerobic glycolysis becomes perceptible. The realization of standard treatment don't provided normalization of biochemical indexes.

**Key words:** burn-out syndrome, pathology of the hepatobiliary system, pathogenesis, lactatedihydrogenazy, an isofermental spectrum.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак  
проф.Г.С.Рачкаускас

**КОРЕКЦІЯ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ  
ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ  
СТЕАТОГЕПАТИТ В СПОЛУЧЕННІ З  
ОСТЕОПОРОЗОМ В ПЕРІОДІ МЕДИЧНОЇ  
РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ  
КОМПЛЕКСНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**К.В.Гарник**

*Медичний інститут асоціації народної медицини України  
(Київ)*

**Вступ**

У теперішній час у світі в цілому та в Україні відмічається суттєве зростання числа осіб, які страждають на хронічні гепатити, при цьому значна частка випадків захворювань печінки належить невірусним неалкогольним ураженням цього органу, зокрема неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) [11]. НАСГ належить до найбільш поширених обмінних захворювань печінки, що найчастіше розвивається у осіб, що страждають на ожиріння, цукровий діабет, гіперліпопротеїдемії тощо [10]. Перебіг хронічних захворювань печінки супроводжується вагомими порушеннями мінерального обміну, системи кальцій-регулюючих гормонів, що створюють передумови дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та формування остеопорозу (ОП) [7,9,12,14]. ОП є одним з найбільш поширених метаболічних захворювання скелета та характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектоніки кістки з наступним підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів [6,13]. Наш клінічний досвід показує, що поєднання НАСГ та ОП призводить до обтяженого перебігу обох захворювань та розвитку вираженого синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ) за Л.Л.Громашевською [1]. Вважаємо, доцільним продовжити дослідження у напрямку динамічного спостереження за рівнем середніх молекул (СМ) у крові

хворих на НАСГ, сполучений з ОП, в період диспансерного спостереження та вивчити можливість корекції виявлених порушень за допомогою сучасного кальцієвого комплексу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з основним планом НДР Національній медичній академії після дипломної освіти ім. П.Л.Шупика та є фрагментом теми НДР "Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з остеопорозом" (№ держреєстрації 0109U006468).

**Метою** роботи було вивчення ефективності медичної реабілітації в корекції синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, при застосуванні сучасного вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 125 хворих на НАСГ, в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв [6], віком від 43 до 75 років, серед них жінки становили 77,6%, чоловіки - 22,4%. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів УЗД органів черевної порожнини. Хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBs, анти-HBe на анти-HCV за допомогою ІФА, при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження.

В залежності від схеми медичної реабілітації, хворих було поділено на дві групи - основну та зіставлення. Пацієнтам основної групи (65 осіб) було призначено раціональну дієту та медичну реабілітацію з включенням вітаміну С, L-лізіну, гліцину та кальцієвого комплексу, хворі групи зіставлення (60 чол.) отримували традиційну дієту 5, препарати кальцію та полівітамінні мінеральні комплекси в профілактичних дозах. Енергетична цінність запропонованої дієти визначалась індивідуально для кожного пацієнта і на першому етапі складала фізіологічну норму. При цьому, в раціоні обмежувались страви, багаті на жири та легкозасвоювані вуглеводи, збільшувалась кількість продуктів з високою біологічною цінністю - риба,

білі сорти м'яса, листяні овочі, ягоди. Після нормалізації показників функціонального стану печінки енергетичну цінність раціону зменшували порівняно з фізіологічними потребами не більш ніж на 500 ккал за рахунок зменшення жирів та вуглеводів. Поряд з дієтою всім хворим основної групи призначали вітамін С у дозі 600 мг на добу, амінокислоту L-лізін у дозі 50 мг на добу, гліцин - по 500 мг на день та кальцієвий комплекс в дозі 1 таблетки на добу [5]. До складу 1 таблетки кальцієвого комплексу входять: кальцій - 375 мг, міді себікат - 1 мг, магнію аскорбат - 125 мг, цинку хелат - 10 мг, марганцю аскорбат - 10 мг, бора халат - 2 мг, L-лізіну - 100 мг, L-глутамінової кислоти - 100 мг, вітаміни С - 256 мг, Д - 200 МЕ, В6 - 20 мг, В1 - 10 мг, В3 - 15 мг, фолієвої кислоти - 400 мкг, екстракту хвощу польового - 100 та екстракту суміші трав - 320 мг (люцерна, кропова, жовтий щавель, червона водорість) (Свідоцтво про державну реєстрацію від 14.03.2007 р. № 05.03.02-03/12293).

Додатково до загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, які були під наглядом, визначали концентрацію середніх молекул (СМ) у крові за методом В.В. Ніколайчика і співавт. [8]. Вважали, що цей показник свідчить про наявність та вираженість СМІ [2,3]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою однієї багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica), враховуючи основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [4].

### **Отримані результати та їх обговорення**

До початку проведення медичної реабілітації у обстежених хворих на НАСГ в сполученні з ОП, мала місце загальна м'язова слабкість, біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках. Пацієнти часто відмічали посилення болю під час фізичного навантаження, зміні погоди. Одночасно у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика,

чутливість краю печінки при пальпації, іноді хворих турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї. Антропометричні дані показали, що у пацієнтів мало місце підвищення ІМТ, який дорівнював  $32,67 \pm 0,83$  кг/м<sup>2</sup> в основній групі та  $31,98 \pm 0,95$  кг/м<sup>2</sup> в групі зіставлення ( $P > 0,05$ ). У обстежених пацієнтів також мало місце збільшення розмірів талії:  $102,53 \pm 1,27$  см та  $101,91 \pm 1,23$  см відповідно по групах спостереження ( $P > 0,05$ ), що свідчило про наявність абдомінального ожиріння.

В результаті проведених біохімічних досліджень до початку проведення медичної реабілітації було встановлено, що в крові хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, обох груп була істотно підвищена концентрація СМ (табл.1).

Таблиця 1

**Рівень СМ у крові хворих на НАСГ, сполучений із ОП, до початку медичної реабілітації (M±m)**

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
СМ, г/л	$0,51 \pm 0,03$	$1,48 \pm 0,08^{**}$	$1,41 \pm 0,07^{**}$	$> 0,05$

**Примітки:** стовпчик P - різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Справді, концентрація СМ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, основної групи була вище норми в середньому в 2,9 рази (при нормі -  $0,51 \pm 0,03$  г/л) і складала  $1,48 \pm 0,08$  г/л ( $P < 0,01$ ). У хворих групі зіставлення рівень СМ був вище норми в середньому в 2,8 рази ( $P < 0,01$ ) і дорівнював  $1,41 \pm 0,07$  г/л. Таким чином, в періоді диспансерного спостереження вміст СМ у крові пацієнтів зі сполученою патологією у вигляді НАСГ та ОП, до початку проведення реабілітаційних заходів в цілому був вірогідно вище норми, що свідчило про наявність у цих хворих чітко вираженого СМІ. При цьому виявлені метаболічні зсуви в обох досліджуваних групах носили однотиповий характер, що є необхідною умовою для подальшого вивчення ефективності кальцієвого комплексу в обстежених хворих.

При біохімічному дослідженні після завершення курсу медичної реабілітації встановлено виражений позитивний вплив

кальцієвого комплексу на вираженість СМІ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП (табл.2).

Таблиця 2

**Рівень СМ у крові хворих на НАСГ, сполучений із ОП, після завершення курсу медичної реабілітації (M ± m)**

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
СМ, г/л	0,51±0,03	0,54±0,04	1,1±0,06*	<0,05

Так, після завершення курсу медичної реабілітації, у пацієнтів основної групи концентрація СМ знизилась в середньому в 2,7 рази і склала 0,54±0,04 г/л, що відповідало верхній межі норми (P>0,05). У хворих групи зіставлення також спостерігалася позитивна динаміка під впливом традиційних засобів з боку вираженості СМІ, але менш виражена ніж в основній групі, тому рівень СМ залишався вірогідно більшим як за норму, так і показник пацієнтів основної групи. Справді, в цей період обстеження вміст СМ зменшився в середньому в 1,3 рази відносно початкового значення і складала 1,1±0,06 г/л, що було в середньому в 2 рази вище за концентрацію в основній групі, та в 2,2 рази показника норми (P<0,05).

Водночас встановлена більш виражена позитивна динаміка антропометричних та сонографічних показників у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, при застосування раціональної терапії та вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу. Дійсно, ІМТ у хворих основної групи зменшився через 6 місяців спостереження до 29,98±0,75кг/м<sup>2</sup>, тобто в 1,1 рази (P<0,05). В групі зіставлення показник ІМТ не змінився. У пацієнтів основної групи також виявлена позитивна динаміка швидкості поширення ультразвуку через кістку та підвищення індексу міцності кістки.

Таким чином, отримані результати дозволяють вважати доцільним і перспективним застосування вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу при проведенні медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений із ОП. Застосування цього комплексу при проведенні медичної реабілітації пацієнтів на НАСГ, сполучений із ОП, сприяє нормалізації рівня СМ у крові і, таким чином, сприяє ліквідації СМІ.

## Висновки

1. Клінічна картина НАСГ в сполученні з ОП до початку медичної реабілітації характеризувалась скаргами на загальну м'язову слабкість, біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміни погоди (метеозалежність). Часто у цих хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

2. У обстежених хворих до початку медичної реабілітації було виявлено підвищення концентрації середніх молекул у крові в 2,8-2,9 рази, що свідчило про наявність чітко вираженого синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ).

3. Застосування вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу в періоді медичної реабілітації сприяло в клінічному плані позитивній динаміці показника ІМТ та швидкості поширення ультразвуку через кістку і підвищення індексу міцності кістки, а в патогенетичному - ліквідації СМІ.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання сучасних комплексних препаратів кальцію у медичній реабілітації хворих на НАСГ в сполученні з ОП.

5. В подальшому вважаємо доцільним вивчити активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, в періоді медичної реабілітації при застосуванні даного комплексу препаратів.

## Література

1. Гарник К.В. *Ефективність галавіту та артіхолу в корекції синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом* / К.В.Гарник // *Український медичний льманах*. - 2008. - Т.11, № 6. - С.50-52.

2. Громашевская Л.Л. *"Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме* / Л.Л.Громашевская // *Лаб. диагностика*.- 1997.- № 1.-С. 11-16.



3. Громашевская Л.Л. *Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов* / Л.Л.Громашевская // *Лаб.диагностика*. - 2006. - №1 (35). - С. 3 - 13.

4. Лапач С.Н. *Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях* / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства* / М.Д. Машковский. - [15-е изд.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

6. *Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение* / под.ред. Н.А.Коржа. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.

7. Пасиешвили Л.М. *Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза* / Л.М.Пасиешвили, Л.Н.Бобро // *Сучасна гастроентерологія*. - 2008. - № 4 (42). - С. 12-18.

8. *Способ определения "средних молекул"* / В.В.Николайчик, В.М.Моин, В.В.Кирковский [и др.] // *Лабораторное дело*. - 1991. - № 10. - С. 13-18.

9. Сухарський Т.В. *Сучасні аспекти профілактики та лікування остеопорозу при захворюванні печінки* / Т.В.Сухарський, В.В.Шмалько, І.О.Крицький // *Вісник наукових досліджень*. - 2000. - № 2. - С. 8-10.

10. Фадеенко Г.Д. *Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита* / Г.Д.Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В.Виноградова // *Сучасна гастроентерологія*. - 2005. - № 3. - С. 88 - 95.

11. Філіппов Ю.О. *Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні* / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // *Гастроентерологія : міжвід. збірник*. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

12. Sanchez A.J. *Liver disease and osteoporosis* / A.J.Sanchez, J.Aranda-Michel // *Nutr. Clin. Pract.* - 2006. - № 21(3). - P.273-278.

13. *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases* / J.A.Kanis, N.Burlet, C.Cooper [e.a.] // *TIRE-A-PART*. - 2008. - Vol. 19. -P.399-428

14. van Daele P.L. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases / P.L.van Daele, H.A. Pols // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2000. - № 144(10). - P. 462-467.

**Резюме**

**Гарник К.В.** Корекція синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит в сполученні з остеопорозом в періоді медичної реабілітації з використанням сучасних комплексних препаратів.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, має місце підвищення концентрації "середніх молекул" у крові в 2,8-2,9 рази, що свідчило про наявність синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ). Проведення медичної реабілітації з включенням сучасних комплексних препаратів у цих хворих сприяло позитивній клініко-біохімічній динаміці та ліквідації СМІ.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, синдром метаболічної інтоксикації, медична реабілітація.

**Резюме**

**Гарник К.В.** Коррекция синдрома метаболической интоксикации у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с остеопорозом в периоде медицинской реабилитации с использованием современных комплексных препаратов.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, имело место повышение концентрации "средних молекул" в крови в 2,8-2,9 раза, что свидетельствовало о наличии синдрома метаболической интоксикации (СМИ). Проведение медицинской реабилитации с использованием современных комплексных препаратов у этих больных способствовало позитивной клинико-биохимической динамике и ликвидации СМИ.

**Ключовые слова:** неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, синдром метаболической интоксикации, медицинская реабилитация.

**Summary**

**Granik K.V.** Correction of syndrome of metabolic intoxication at the patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis in the period of medical rehabilitation with the use of modern complex preparations.

The patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis had the increase of concentrations of middle molecules in a blood in 2,8-2,9 times. That testifies to the presence of syndrome of metabolic intoxication (SMI). Conducting of medical rehabilitation with the use of modern complex preparations at these patients was assistance to increase of treatment's efficiency and liquidation of SMI.

**Key words:** chronic nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, syndrome of metabolic intoxication, medical rehabilitation.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак**

**ВПЛИВ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА  
БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ  
РЕТИНОПАТІЇ У ЩУРІВ ЗІ  
СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ****Ю.А. Дьомін, С.Е. Лекішвілі, Н.А. Гончарові***Харківська медична академія післядипломної освіти***Вступ**

Діабетична ретинопатія є найбільш розповсюдженим специфічним судинним ускладненням, що у 70 % хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу призводить до незворотних змін в сітківці ока, які можуть спричиняти втрату зору [1]. Хоча інтенсивний глікемічний контроль здатний загальмувати прояв діабетичної ретинопатії та ослабити важкість захворювання, його досягнення та збереження на практиці виявляється досить складною задачею. Крім того, навіть за умов інтенсивної цукрознижуючої терапії у 12 % хворих спостерігається розвиток вищезазначеної патології, яка у 5 % діабетичного загалу викликає сліпоту [2]. Непроліферативна (фонова) діабетична ретинопатія - перша та відносно довготривала стадія розвитку ускладнення, яка характеризується потовщенням базальної мембрани капілярів, втратою частини перичитів, формуванням мікроаневризмів, підвищеною судинною проникністю, порушенням осморегуляції, відкладенням ексудату та закупоркою капілярів сітківки [3, 4]. Ці мікросудинні порушення можуть призвести до виникнення неперфузованих областей та ішемії, що, в свою чергу, активує продукцію ростових факторів та індукує неоваскуляризацію [5].

Для кращого розуміння молекулярних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії широко використовують дослідження *in vivo* на моделях ЦД у тварин, більшою мірою, гризунів, та *in vitro* - на культурах клітин. З використанням цих підходів можливо змодельовати тільки початкові, молекулярні стадії

розвитку патологічного процесу, які є підґрунтям для подальшого прогресування хвороби. Відомо, що хронічна гіперглікемія викликає низку метаболічних зсувів, з яких вагомим для розвитку мікросудинних ускладнень є неферментативне глікозилювання білків, в тому числі, колагену судин та циркулюючих ліпопротеїнів, що провокує імунну відповідь [6, 7]. Крім того, глікозильовані білки можуть аутоокислюватися, генеруючи вільні радикали, які посилюють процеси неферментативного приєднання глюкози до макромолекул та індукують подальші судинні порушення [8]. Останнім часом проводяться активні пошуки нових фармакологічних засобів, які здатні гальмувати провідні патогенетичні ланки розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії. Перспективними натеper є дослідження терапевтичного впливу тауріну - напіввезамінної для людини вільної амінокислоти, яка верифікується у високій мілімолярній концентрації в різних тканинах та грає фундаментальну роль у розвитку й нормальному функціонуванні сітківки [9]. Так, показано, що таурін регулює концентрацію кальцію, осмотичний тиск, виконує захисні (антиоксидантні), імуномодулюючі, сигнальні, протеїн- та мембраностабілізуючі функції у клітинах сітківки та у кришталику ока, має антиапоптотичні та нейропротекторні властивості [10-12].

**Метою** дослідження була оцінка протективного впливу комплексу природних метаболітів-антиоксидантів - тауріну та вітаміну С на початкову стадію розвитку ретинопатії у щурів з високодозовим стрептозотоциновим діабетом.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Експеримент проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 г. Високодозовий стрептозотоциновий діабет (ВСД) моделювали шляхом одноразового введення стрептозоточину ("Sigma", США, 70 мг/кг маси тіла, в/ч), який викликає гострий некроз бета-клітин; виразна гіперглікемія спостерігалася через 24-72 години і зберігалася протягом тривалого часу. За гормонально-метаболічними змінами ВСД багато в чому подібний до ЦД 1 типу у людини, але без участі аутоімунних механізмів деструкції. Дослідження проводилися

відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). Після відтворення діабету щури отримували щоденно перорально протягом 6 тижнів комплекс природних антиоксидантів - таурину (300 мг/ кг маси тіла) та вітаміну С (200 мг/кг маси тіла) або плацебо. Оцінку глюкозного гомеостазу проводили за рівнем базальної глікемії. Вміст глюкози в крові хвостової вени визначали глюкозооксидазним методом. Після знеживлення тварин методом транслокації шийних хребців, швидко видаляли сітківки та гомогенізували їх у 3 мл фосфатного буферу, 0,1 моль/л, рН 6,5. У гомогенатах визначали рівень дієнових кон'югатів (ДК), малового діальдегіду (МДА), відновленого глутатіону (GSH) та активність глутатіонпероксидази (ГПО), а у сироватці крові - ДК, МДА, рівень фруктозаміну, активність супероксиддисмутази (СОД). Порівняння двох груп з нормальним розподілом здійснювали із застосуванням параметричного t-критерію Ст'юдента для незалежних відбірок, при порівнянні двох груп з розподілом, відмінним від нормального, використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значущим при ( $P < 0,05$ ).

### **Отримані результати та їх обговорення**

У тварин групи "діабет+плацебо" спостерігалася виразна гіперглікемія ( $15,79 \pm 0,42$  проти  $4,18 \pm 0,15$  моль/л у контролі,  $P < 0,001$ ), розвиток якої частково гальмувався під впливом досліджуваних сполук ( $8,27 \pm 0,25$  ммоль/л,  $P < 0,01$ ). У діабетичних щурів відзначено посилення процесів неферментативного глікозилювання (фруктозамін:  $3,28 \pm 0,22$  проти  $1,61 \pm 0,14$  ммоль/л,  $P < 0,01$ ) та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ,  $P < 0,01$ ) у крові, а також активацію ПОЛ (зростання вмісту продуктів - ДК і МДА) та напругу у роботі глутатіон-залежної ланки антиоксидантного захисту (зростання ГПО та зниження GSH) в сітківці (табл.). Застосування природних антиоксидантів достовірно зменшувало рівень продукту нефер-

ментативного глікозилювання ( $2,31 \pm 0,31$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ), що можна пояснити, в першу чергу, специфічною дією вітаміну С. Показано зниження концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові та сітківці, а також відновлювання захисних функцій тканини (див. табл.) у тварин групи "діабет+таурін+вітамін С". Останнє, більшою мірою, пояснюється терапевтичним впливом тауріну.

Таблиця

**Вплив тауріну та вітаміну С на показники оксидативного статусу в сітківці шурів з високодозовим стрептозоточиновим діабетом,  $n=10$ , ( $\bar{X} \pm s$ )**

Показник	Інтактний контроль	Діабет+плацебо	Діабет+таурін+вітамін С
ДК, нмоль/мг білка	$0,58 \pm 0,05$	$2,21 \pm 0,10$ $P_1 < 0,001$	$0,82 \pm 0,06$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$
МДА, нмоль/мг білка	$0,71 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001$	$0,59 \pm 0,04$ $P_2 < 0,001$
ГSH, нмоль/мг білка	$19,63 \pm 0,81$	$12,70 \pm 0,86$ $P_1 < 0,001$	$18,49 \pm 1,51$ $P_2 < 0,002$
ГПО, нмоль/г білка хв	$6,50 \pm 0,62$	$11,23 \pm 0,64$ $P_1 < 0,001$	$8,26 \pm 0,63$ $P_2 < 0,01$

**Примітки:**  $P_1$  - вірогідність змін порівняно з групою "інтактний контроль";  $P_2$  - вірогідність змін порівняно з групою "діабет+плацебо".

Таким чином, 6-тижневе вживання комплексу природних антиоксидантів не тільки покращувало глікемічний стан у тварин з ВСД, але і синергічно відновлювало про/антиоксидантний баланс у крові та гомогенаті сітківки, що обґрунтовує подальше дослідження цих речовин в якості компоненту превентивної та/або реабілітуючої терапії діабетичної ретинопатії.

### Висновки

1. Застосування антиоксидантного комплексу (таурін+вітамін С) протягом 6 тижнів сприяє зниженню базальної гіперглікемії, процесів неферментативного глікозилювання, а також відновленню про/антиоксидантного балансу крові та сітківки ока шурів зі стрептозоточиновим діабетом.

2. Отримані результати свідчать про перспективність використання вищезазначених антиоксидантів для профілактики та гальмування проявів діабетичної ретинопатії.

### **Література**

1. Porta M. *Diabetic retinopathy. A clinical update* / M. Porta, F. Bandello // *Diabetologia*. - 2002. - Vol. 45, № 12. - P. 1617-1634.

2. *Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes and less than 5 year's duration screened for the Diabetes Control and Complications Trial* / J. I. Malone, P. R. Pavan, A. D. Morrison [et al.] // *Diabetes Care*. - 2001. - Vol. 24, № 5. - P. 522-526.

3. *Diabetic retinopathy* / D. S. Fong, L. Aiello, T.W. Gardner [et al.] // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26. - P. 226-229.

4. Khan Z. A. *Cellular signalling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy* / Z. A. Khan, S. Chakrabarti // *Exp. Diab. Res.* - 2007. - Vol. 2007, Article ID 31867. - 12 p.

5. *Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy* / P. Hardy, I. Dumont, M. Bhattacharya [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2000. - Vol. 47. - P. 489-509.

6. *Stocker R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis* / R. Stocker, J. F. Keaney Jr. // *Physiol. Rev.* - 2004. - Vol. 84. - P. 1381-1478.

7. Turk Z. *Soluble LDL-immune complexes in type 2 diabetes and vascular disease* / Z. Turk, M. Sesto, J. Skodlar // *Horm. Metab. Res.* - 2002. - Vol. 34. - P. 196-201.

8. *Roles of the AGE - RAGE system in vascular injury in diabetes* / Y. Yamamoto, S. Yamagishi, H. Yonekura [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2000. - Vol. 902. - P. 163-170.

9. Militante J. D. *Taurine: evidence of physiological function in the retina* / J. D. Militante, J. B. Lombardini // *Nutr. Neurosci.* - 2002. - Vol. 5. - P. 75-90.

10. *Potential therapeutic effect of antioxidants in*

*experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations / M.A. Di Leo, G. Ghirlanda, N. Gentiloni Silveri [et al.] // Free Radic. Res. - 2003. - Vol. 37. - P. 323-330.*

11. Bouckenooghe T. Is taurine a functional nutrient? / T. Bouckenooghe, C. Remacle, B. Reusens // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2006. - Vol. 9. - P. 728-733.

12. Dietary taurine supplementation prevents glial alterations in retina of diabetic rats / K. Zeng, Z. Xu, M. Mi [et al.] // *Neurochem. Res.* - 2009. - Vol. 34. - P. 244-254.

#### Резюме

**Дьомін Ю.А., Лекішвілі С.Е., Гончарова Н.А.** Вплив природних антиоксидантів на біохімічні механізми розвитку ретинопатії у щурів зі стрептозотоциновим діабетом.

Метою дослідження була оцінка протективного впливу комплексу природних метаболітів-антиоксидантів - таурину та вітаміну С на початкову стадію розвитку ретинопатії у щурів з високодозовим стрептозотоциновим діабетом. Експеримент проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 г. Високодозовий стрептозотоциновий діабет (ВСД) моделювали шляхом одноразового введення стрептозотоцину ("Sigma", США, 70 мг/кг маси тіла, в/ч), який викликає гострий некроз бета-клітин; після відтворення діабету щури отримували щоденно перорально протягом 6 тижнів комплекс природних антиоксидантів - таурину (300 мг/ кг маси тіла) та вітаміну С (200 мг/кг маси тіла) або плацебо. Оцінку глюкозного гомеостазу проводили за рівнем базальної глікемії. Застосування природних антиоксидантів достовірно зменшувало рівень продукту неферментативного глікозилювання ( $2,31 \pm 0,31$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ), що можна пояснити, в першу чергу, специфічною дією вітаміну С. Показано зниження концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові та сітківці, а також відновлювання захисних функцій тканини. Отримані результати свідчать про перспективність використання вищезазначених антиоксидантів для профілактики та гальмування проявів діабетичної ретинопатії.

**Ключові слова:** ретинопатія, стрептозотоциновий діабет, таурин, вітамін С.

#### Резюме

**Демин Ю.А., Лекишвили С.Э., Гончарова Н.А.** Влияние природных антиоксидантов на биохимические механизмы развития ретинопатии у крыс с стрептозотоциновым диабетом.

Изучено терапевтический эффект природного антиоксидантного комплекса состоящего из таурина и аскорбиновой кислоты на метаболические показатели сыворотка крови характеризующие развитие диабетической ретинопатии. Эксперимент проведен на 30 половозрелых крыс мужской особи линии Вистар массой тела 180-200г, кото-



рых рандомизировали на 3 группы: контрольная и 2 группы со стрептозоцин - индуцированным диабетом (диабет + плацебо) и (диабет + таурин + аскорбиновая к.та ). Диабет был смоделирован однократным введением стрептозоцина (70мг/кг в/ч). В течение 6- недель крысы получали перорально комплекс природных антиоксидантов- таурин (300 мг/кг массы тела) и витамин С (200 мг/кг массы тела) или плацебо. Оценку глюкозного гомеостаза проводили по уровню базальной гликемии, гликозилированных белков и перекиси окисления липидов в сыворотке крови. Применение комплекса природных антиоксидантов достоверно снизило уровень продукта неферментативного гликозилирования белка. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения комплекса таурин + аскорбиновая кислота, как нового метода лечения и профилактики диабетической ретинопатии.

**Ключевые слова:** ретинопатия, стрептозотоциновый диабет, таурин, витамин С.

### Summary

**Demin Yu.A., Lekishvili S.E., Goncharova N.A.** *Effect of natural antioxidants on the biochemical mechanisms of retinopathy development in rats with streptozotocin-induced diabetes.*

We studied the therapeutic effect of natural antioxidant complex consisted of taurine and ascorbate on the metabolic parameters characterized diabetic retinopathy development. Thirty sex-maturity male rats were randomized into 3 groups: intact controls and 2 streptozotocin-induced diabetic groups (D+placebo and D+taurine+ascorbate). Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (70 mg/kg b. wt.). Diabetic rats were treated with or without taurine (300 mg/kg b. wt.) and ascorbate (200 mg/kg b.wt.) during 6 weeks. It was revealed, that supplementation with antioxidant complex decreased in basal hyperglycaemia, glycosylation of proteins, and lipid peroxidation in serum. It also reduced lipid peroxidation and improved glutathione-dependent antioxidant parameters in retina of diabetic rats. Our results suggest the potentiality of the taurine+ascorbate complex as a novel agent for the treatment of the diabetic retinopathy.

**Key words:** retinopathy, streptozotocin-induced diabetes, taurine, ascorbate.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.А.М.Петруня

## ДИНАМІКА ЗМІН ЛІПІДНОГО ТА ЛІПОПРОТЕЇНОВОГО ОБМІНУ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ

С.М.Дмитрук

*Науковий центр радіаційної медицини АМН України (Київ)*

### Вступ

Відомо, що однією з основних причин захворюваності та смертності в індустріалізованому світі є атеросклероз, який, як і інші мультифакторіальні захворювання, є результатом взаємодії між певними генетичними та епігенетичними чинниками. Розвиток атеросклеротичних порушень віддзеркалюють зміни у ліпідно-ліпопротеїновому спектрі сироватки крові [1, 2]. Дослідження всіх видів смертності й концентрації загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові підтвердили U-подібний зв'язок серед чоловіків, вказуючи на більш високий рівень смертності у випадках з підвищеною, а також зниженою концентрацією ЗХС [3].

Іонізуюча радіація, оскільки субстратом її дії на мембрани є ліпіди, відіграє суттєву роль у порушеннях ліпідного та ліпопротеїнового метаболізму. Вказані порушення реалізуються у віддаленому періоді після опромінення у певні соматичні захворювання, у тому числі й атеросклероз [3,4].

У останні роки спостерігається підвищення захворюваності та смертності учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС [5]. Оцінка 10-річного фатального ризику серцево-судинних захворювань на підставі статі, віку систолічного артеріального тиску, загального холестерину та статусу куріння (System Coronary Risk Evaluation - SCORE) [3] вказує на те, що відсоток фатального ризику серцево-судинних захворювань збільшується з віком та істотно не підвищується у осіб з високими дозами опромінення, що може бути пояснено тенден-

цією до зниження в цій групі загального холестерину [7].

**Метою** дослідження було вивчення динаміки змін ліпідно-ліпопротеїнового обміну в УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр., опромінених в діапазоні малих доз, з реалізованою у післяаварійному періоді цереброваскулярною та кардіоваскулярною патологією.

### **Матеріал та методи дослідження**

Проведено ретроспективне когортне дослідження (клініко-лабораторне) за 83 УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 років, мешканцями м.Суми, осіб чоловічої статі, які зазнали дії іонізуючого випромінювання в діапазоні 5-25 сГр. На момент перебування на ЧАЕС вік обстежених складав 19-44 років. Всі пацієнти знаходяться на обліку у Сумському обласному спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення, і на період початку обстеження склали основну групу осіб з цереброваскулярною та кардіоваскулярною патологією, що призвела до встановлення в них інвалідності I-III групи за основним захворюванням (ДЕП, інфаркт міокарду, інсульт). Контрольну групу (нозологічний контроль) склали 50 пацієнтів міської лікарні м.Суми. Лабораторні дослідження проводились на базі клініко-діагностичної лабораторії Сумського обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення. Отримано результати динамічного спостереження за 1996-2007 рр.

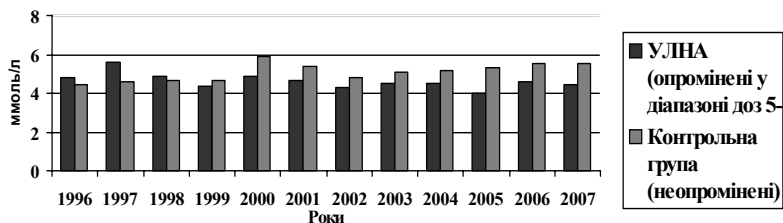
Загальний холестерин та тригліцериди сироватки крові визначались ензиматичними колориметричними методами на біохімічному аналізаторі Labsystem 901-M (Фінляндія) за допомогою діагностичних наборів "Ольвекс-діагностикум" (С. Петербург, Росія). Сумарна фракція атерогенних ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та дуже низької густини (ЛПДНГ) визначалась турбідиметричним методом за Бурштейном-Самай [8]. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel [9,10].

### **Отримані результати та їх обговорення**

Визначення показників ліпідно-ліпопротеїнового обміну показало, що оптимальним значенням ліпідних параметрів сироватки крові відповідають дані лише у 7 з 83 обстежених

УЛНА (8 %) та 13 з 50 (26 %) пацієнтів контрольної групи (хворих на подібну патологію, непричетних до аварії). Отримані величини порівнювались з показниками референтної групи, визначені у 20 практично здорових чоловіків аналогічного вікового діапазону: загальний холестерин, норма 5,17- 6,50 ммоль/л; тригліцериди - 0,15 - 1,71 ммоль/л; ЛПНГ та ЛПДНГ - 35 - 55 ум.од.

Вміст загального холестерину сироватки крові, що визначався в динаміці 11-річного спостереження за УЛНА та пацієнтами контрольної групи, характеризується певними закономірностями (рис. 1). Насамперед, чітко простежується збереження монотонного характеру його вмісту у пацієнтів основної групи, хоча, враховуючи зростання їх віку за період обстеження, можна було б очікувати на тенденцію до зростання, подібно до динаміки змін у пацієнтів контрольної групи.

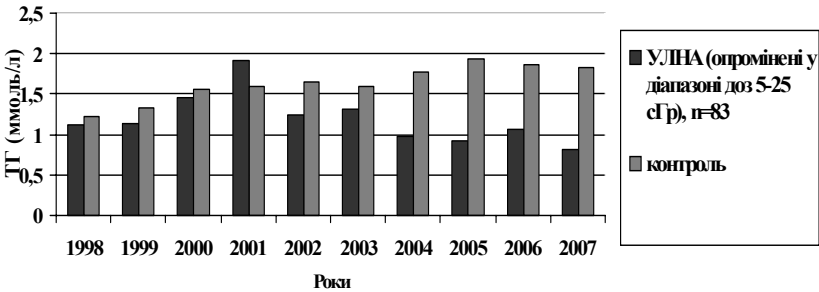


**Рис. 1.** Динаміка вмісту загального холестерину сироватки крові в УЛНА на ЧАЕС.

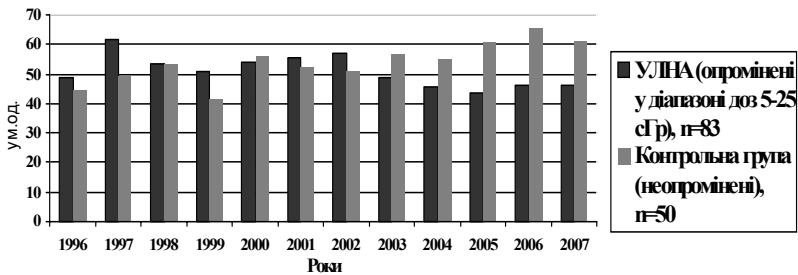
Активация синтезу холестерину, поряд з іншими структурними ліпідами, відноситься до числа відповідних реакцій клітини на променеве ушкодження, спрямованих на відновлення мембран і регенерацію клітин [11]. Наведені дані дають підставу припустити, що вміст холестерину в сироватці крові (за інших рівних умов) може бути показником ступеня тяжкості метаболічних змін внаслідок радіаційного впливу. При тому слід враховувати, що збільшення концентрації ЗХС (холестериноз) є ознакою схильності до атеросклерозу, а холестеринодефіцит є несприятливою прогностичною ознакою, пов'язаною з ураженням печінки, і може бути причиною ризику розвитку пухлин [12, 13].

Значення тригліцеридів у загальному метаболізмі, так само як і в патогенезі патології системи кровообігу, на сьогодні залишається менше визначеним, особливо, за умов дії іонізуючої радіації. Атерогенність різноманітних багатих тригліце-ридами ліпопротеїнів неоднакова; вважають, що бета-ЛПДНГ мають найбільш атерогенний ефект, менший належить, ЛПНГ, а величина сумарної фракції ЛПДНГ та ЛПНГ об'єктивно характеризує ступінь атерогенності [14, 15].

За результатами визначення концентрації тригліцеридів та сумарної фракції ЛПДНГ та ЛПНГ можна простежити характерну динаміку змін в УЛНА, що полягає у поступовій тенденції до зниження її рівня, у той час як у пацієнтів контрольної групи із плином часу відбувається поступове зростання як рівня тригліцеридів, так сумарної атерогенної фракції, що входить до її складу (рис.2, 3).



**Рис. 2.** Динаміка концентрації тригліцеридів сироватки крові в УЛНА на ЧАЕС.



**Рис. 3.** Динаміка вмісту сумарної фракції ЛПНГ та ЛПДНГ сироватки крові в УЛНА на ЧАЕС.

Порівняльна характеристика показників, що характеризують стан ліпідно-ліпопротеїнового обміну у досліджуваних когортах на етапах спостереження через 10 та 20 років після аварії, дозволяє визначити суттєві порушення, що відповідають клінічним проявам атерогенезу (табл.).

Таблиця

**Показники ліпідного та ліпопротеїнового обміну в УЛНА на ЧАЕС з цереброваскулярною та кардіоваскулярною патологією на етапах спостереження у віддаленому періоді після опромінення, М ± m**

Група	Етапи спостереження (років після аварії)	Загальний холестерин (ммоль/л)	Сумарна фракція ЛПНГ та ЛПДНГ (ум.од.)	Тригліцериди (ммоль/л)
Основна, n=83	10	4,79 ± 0,36	61,55 ± 7,42	1,13 ± 0,18
	20	4,59 ± 0,13	46,38 ± 1,29	0,82 ± 0,09
		p <sub>1</sub> >0,5	p <sub>1</sub> <0,01	p <sub>1</sub> <0,5
Контрольна, n=50	10	4,46 ± 0,24	49,40 ± 6,72	1,07 ± 0,10
	20	5,55 ± 0,14	65,48 ± 4,04	1,43 ± 0,15
		p <sub>2</sub> <0,01	p <sub>2</sub> <0,001	p <sub>2</sub> <0,05

Насамперед, навіть середньогрупові значення вмісту ЗХС на тлі клінічних проявів атеросклерозу відповідають показникам нижньої межі норми. В динаміці простежується збереження низького рівня ЗХС упродовж наступних 10 років в УЛНА, водночас у пацієнтів контрольної групи (неопромінені) поступово відбувається підвищення його рівня, паралельно із збільшенням віку обстежених. В обох групах дослідження рівень сумарної фракції атерогенних ліпопротеїнів перевищує показники норми, водночас динаміка їх змін має рузну спрямованість, - в УЛНА за 10 років спостереження відбувається зниження їх вмісту на 22 %, а у пацієнтів контрольної групи, - підвищення на 24 % паралельно із поступовим підвищенням концентрації тригліцеридів.

Подібні зміни були визначені навіть у УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр. молодших вікових груп, опромінених у діапазоні низьких доз (10-25 сГр) [16].

Можна припустити, що зміни, які тривалий період зберігаються у ліпідно-ліпопротеїновому обміні УЛНА, зумовлені в значній мірі переокисною модифікацією ліпідів внаслідок опромінення [7, 16].

### **Висновки**

1. В УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр., опромінених в діапазоні малих доз (5-25 сГр) з реалізованою у поварійні роки цереброваскулярною та кардіоваскулярною патологією, в динаміці 11-річного спостереження визначені суттєві порушення у ліпідно-ліпопротеїновому обміні за показниками вмісту ЗХС, тригліцеридів та сумарної фракції ЛПДНГ і ЛПНГ.

2. Динаміка змін в УЛНА характеризується негативними тенденціями щодо зниження вмісту ЗХС та тригліцеридів, перерозподілу атерогенних фракцій, що може бути пов'язано з переокисною модифікацією ліпідів.

3. В подальшому вважаємо доцільним вивчити стан переокисного окислення ліпідів в УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр., опромінених в діапазоні малих доз (5-25 сГр) з реалізованою у поварійні роки цереброваскулярною та кардіоваскулярною патологією.

### **Література**

1. *The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study // Circulation. - 2000. - № 102. - P. 21-27.*

2. *Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis / K. Skalen, M. Gustafsson, E.K. Rydberg [e.a.] // Nature. - 2002. - Vol. 13, № 417(6890). - P. 750-754.*

3. *Sever P.S. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P.S. Sever, B. Dahlof, N. Poulter // Lancet. - 2003. - № 361. - P. 1149-1158.*

4. Чаяло П.П. Метаболічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС / П.П.Чаяло, Г.М.Чоботько. - Київ: Чорнобильінтерінформ, 2001. - 151 с.

5. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи / В.Г.Бєбешко, О.М.Коваленко, В.О.Бузунов [та ін.] // Журнал АМН України. - 2006. -Т.12, № 1. - С.21-31.

6. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality association / D. Jacobs, H. Blacburn, M. Higgins [e.a.] // *Circulation*. - 1992. - V. 86. - P. 1046-1960.

7. Ліпідний та лінопротеїновий обмін в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддалені терміни після опромінення / В.В. Талько, О.М. Коваленко, А.М.Яніна [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2006 - Вип. 12. - С.90-99.

8. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М.Горячковский. - Одесса: Экология, 2005. - 616 с.

9. Макарова Н.В. Статистика в Excel : учеб. пособие / Н.В.Макарова, В.Я.Трофимец. - М.: Финансы и статистика, 2002. - 368с.: ил.

10. Новиков Д.А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д.А.Новиков, В.В.Новоцадов. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. - 84 с.

11. Sacks F.M. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial / F.M.Sacks, L.A.Moye, B.R.Davis // *Circulation*. - 1998. - № 97. - P. 1446-1452.

12.Коваленко О.М. Погляд на проблему зниження холестерину / О.М.Коваленко, І.М.Муравйова, В.В.Талько // Новые медицинские технологии. - 2006. - № 5. - С. 33-37.

13. Lipid and lipoprotein metabolism in Chernobyl clean-up workers / A.V. Chernyshov., V.V. Talko, S.V. Andreychenko [e.a.] // Annual Conference of European Atherosclerosis Society (Helsinki, Finland, 10-13 June 2007).

14. Simons L.A. Cholesterol and other lipids predict coronary



*heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years / L.A.Simons, J.Simons, Y.Friedlander // Atherosclerosis. - 2001. - № 159. - P. 201-208.*

15. *Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis / Skalen K., Gustafsson M., Rydberg E.K. Boren J. // Nature. - 2002. - Vol.13, № 417 (6890). - P. 750-754.*

16. *Бобильова О.О. Стан ліпідного обміну ліквідаторів у віддалений період після катастрофи на ЧАЕС / О.О.Бобильова, Л.І.Симонова, В.З.Гертман // УРЖ. - 2002. - Т. 10. - С.148-151.*

#### Резюме

**Дмитрук С.М.** *Динаміка змін ліпідного та ліпопротеїнового обміну у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддаленому періоді.*

Встановлені негативні тенденції у змінах ліпідно-ліпопротеїнового обміну УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр., опромінених в діапазоні доз 5-25 сГр. Зниження вмісту загального холестерину, тригліцеридів, перерозподіл атерогенних фракцій можуть бути зумовлені перекисною модифікацією ліпідів.

**Ключові слова:** ліпідний та ліпопротеїновий обмін, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС

#### Резюме

**Дмитрук С.Н.** *Динаміка изменений липидного и липопротеинового обмена у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде.*

Установлены негативные тенденции в изменениях липидно-липопротеинового обмена УЛПА на ЧАЭС 1986-1987 гг, облученных в диапазоне доз 5-25 сГр. Снижение содержания общего холестерина, триглицеридов, перераспределение атерогенных фракций могут быть обусловлены перекисной модификацией липидов.

**Ключевые слова:** липидный и липопротеиновый обмен, участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

#### Summary

**Dmytruk S.M.** *Dynamic exchanges in lipid and lipoprotein metabolism in Chernobyl NPP consequences cleaning-up participans in remote period.*

Cholesterol and tryglycerol level degree, increase of atherogenic lipoproteins fractions in NPP accident consequences cleaning-up participans in remote period connected with free radical modification.

**Key words:** lipid and lipoprotein metabolism, clean-up workers of the accident of the ChAPS.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова**

**ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ  
ЛІПІДІВ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ  
ВТОМИ, ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ  
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, ПРИ  
ЛІКУВАННІ З ВКЛЮЧЕННЯМ ІМУНОМАКСУ**

**Л.В.Кузнєцова, В.М.Фролов, М.О.Пересадін**

*Національна медична академія післядипломної освіти  
ім.П.Л.Шупика (Київ)*

*Луганський державний медичний університет*

*Луганський інститут праці і соціальних технологій*

### **Вступ**

Синдром хронічної втоми (СХВ) клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврастенічних, нейроциркуляторних розладів [2]. Він часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції (ангіна, ГРВІ) і тому на перших етапах його дослідження СХВ часто найменували "післяінфекційним синдромом хронічної втоми" [5]. Початково увага дослідників до цього нового на той час патологічного стану було пов'язано із виникненням епідемії СХВ у першій половині 80-х років у США в курортній місцевості близько озера Тахо (Тахоє), яке знаходиться на кордоні штатів Каліфорнія і Невада. В даний час під СХВ розуміють такий патологічний стан, який виникає в результаті негативного впливу на організм людини несприятливих екологічних чинників навколишнього середовища, перш за все антропогенного генезу, а також всіляких психоемоційних стресів [15]. У клінічному плані найбільш типовою ознакою СХВ є постійно виражена втома, що зберігається не менш ніж протягом 6 місяців, знижує фізичну працездатність більш ніж на 50% та не зникає після відпочинку [12]. Поряд з вираженою втомою та загальною слабкістю у хворих на СХВ постійними вважають такі симптоми, як виражена м'язова слабкість,

нездужання, дифузні міалгії, мігруючі артралгії, тупий головний біль з відсутністю чіткої локалізації, порушення сну у вигляді пізнього засинання, раннього просинання, наявності страхітливих сновидінь. Характерним для СХВ вважаються також такі прояви патопсихологічного характеру, як зниження пам'яті на поточні події, лабільність емоційного настрою, зменшення здатності до концентрації уваги, підвищена дративлівість, астенизація з формуванням астено-невротичного або астено-депресивного синдрому навіть до розвитку типового депресивного розладу [13,14]. У хворих з наявністю СХВ постійно виявляється біль у горлі, помірне підвищення температури тіла, частіше у вигляді субфебрилітету, збільшення та чутливість окремих груп лімфатичних вузлів, особливо задньошийних (симптом Дранніка-Фролова) [10,11].

Клініко-епідеміологічні дослідження показали, що найчастіше СХВ розвивається у хворих з фоновими хронічними ураженнями біліарної системи: хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), холангітом, а також при хронічних гепатитах невірусної етіології, зокрема стеатогепатиті, що нерідко поєднується з формуванням у хворих вторинних іммунодефіцитних станів [10,11].

Зростання частоти випадків коморбідної патології (СХВ, поєднаний з ХНХ), схильність таких станів до затяжного прогресуючого перебігу і хронізації, формування полірезистентності до лікарських препаратів, що звичай вживаються, можна розглядати як істотне ослаблення захисних систем організму, перш за все імунної [3]. Це пригнічення імунної системи часто буває пов'язане з негативним впливом на організм екологічно несприятливих чинників, які не можуть бути усунені, наприклад, умов виробництва і забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами (ксенобіотиками), що робить СХВ однією з найважливіших проблем сучасної імуноекології [11].

Патогенез СХВ, який перебігає на тлі ХНХ, тісно пов'язаний розвитком дисбалансу прооксидантних та протиоксидантних властивостей крові та виникненням оксидативного стресу

та накопиченням у крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). При лікуванні та медичній реабілітації хворих з СХВ, зокрема у сполученні з ХНХ важливе місце має корекція показників імунного та метаболічного гомеостазу [8], в тому числі показники ПОЛ. В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання в комплексі лікування пацієнтів із даною коморбідною патологією сучасного імуноактивного препарату імуномаксу [6].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у відповідності до основного плану НДР Луганського державного медичного університету у співробітництві з Національною медичною академією післядипломної освіти (Київ) і є фрагментом теми НДР "Синдром хронічної втоми та підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, лікування і профілактика" (№ держреєстрації 0102U003362).

**Метою** даної роботи був аналіз динаміки показників ПОЛ у крові хворих з СХВ, поєднаним з ХНХ, при комплексному лікуванні із застосуванням сучасного імуноактивного препарату імуномаксу.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Під спостереженням знаходилося 2 групи хворих зі встановленим діагнозом СХВ, поєданого з ХНХ, - основна (34 особи) і група зіставлення (32 пацієнти) віком від 28 до 55 років. Діагноз ХНХ виставлявся за даними анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження (зокрема досліджень змісту жовчі після проведення багатофракційного дуоденального зондування) і результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини. Всі хворі, які були під спостереженням, знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога з приводу ХНХ. Обидві групи обстежених - основна і зіставлення, були рандомізовані за статтю, віком хворих, загальною тривалістю захворювання, частотою загострень ХНХ за останній календарний рік. На момент обстеження у всіх хворих ХНХ був у фазі помірної загострення або нестійкої ремісії.

Хворі основної групи одержували в комплексі лікування

імуномакс, який вводили внутрішньом'язово по 100 ОД 1 раз на день 6 діб поспіль (усього на курс 600 ОД препарату). Хворі з групи зіставлення одержували лише загальноприйняте лікування, тобто спазмолітики, жовчогінні препарати, при необхідності - антибактеріальні засоби.

Імуномакс - це препарат, імунофармакологічні механізми якого складаються з активації низки ланок імунної системи, зокрема НК-клітин, які вже через 2-3 години після впливу імуномаксу посилено експресують молекули активації CD69. При цьому цитолітична активність НК-клітин зростає в 3 рази; циркулюючі моноцити через 2-4 год після активації імуномаксом починають секретувати цитокіни: інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-1 $\beta$  та фактор некрозу пухлин альфа. Вважають, що нейтрофільні гранулоцити активуються при введенні імуномаксу при посередництві моноцитів, прямої дії на нейтрофільні гранулоцити препарат не чинить. IL-8, що секретується моноцитами, спричиняє активацію нейтрофільних гранулоцитів, що чітко відмічається через 24 год після впливу імуномаксу; а також тканинних макрофагів, що проявляється в зміні морфології цих клітин, підсиленні продукції бактерицидних субстанцій, посиленні активності 5'-нуклеотидази. При введенні імуномаксу відмічається також утворення антитіл проти чужорідних антигенів, розчинних і корпускулярних [6]. Препарат застосовують: для корекції ослабленого імунітету, лікування патологічних станів (кондиломи, бородавки, дисплазії), спричинені вірусом папіломи людини, лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хламідією, мікоплазмою, уреоплазмою, іншими бактеріями і вірусами [9]. Імуномакс випускається ТОВ "Іммафарма" (РФ), затверджений Наказом МОЗ України №834 від 15.12.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, для реалізації мети роботи у хворих, які знаходилися під наглядом, оцінювали активність ПОЛ за вмістом у крові проміжних продуктів ліпопероксидації - дієнових кон'югат (ДК)

[4] та кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) [1] спектрофотометрично. Вивчали також рівень перекисної резистентності еритроцитів за показником їх перекисного гемолізу (ПГЕ). Дослідження здійснювали до початку лікування та після його завершення перед випискою зі стаціонару.

Отримані дані обробляли математично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo, 2130 MHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica. При аналізі ефективності імунотаксу враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях [7].

### **Отримані результати і їх обговорення**

При проведенні вивчення ефективності імунотаксу в обох групах обстежених до початку лікування була однотипна картина захворювання, яка характеризувалася поєднанням скарг диспепсичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру з вегетативними розладами: біль у правому підребер'ї, поєднана з нелокалізованим болем в м'язах, загальною слабкістю і запамороченням. Нами також було відмічене у частини хворих невелике збільшення печінки, яка виступала з-під реберного краю на 2-4 см, підвищення її щільності, чутливість печінкового краю при пальпації. У всіх хворих відмічені слабо або помірно позитивні симптоми Кера, Ортнера, Раухбе, що свідчило про наявність помірного загострення або неповної ремісії ХНХ. Для пацієнтів, які спостерігалися, були типовими психоемоційні розлади, які характеризувалися симптоматикою астеничного або астено-невротичного, рідше астено-депресивного характеру. Тому серед суб'єктивних симптомів домінуючими були постійне відчуття втоми, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання відмічалось у переважної більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізич-

ного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірній час, виявлено збільшення і чутливість або помірна болючість задньошийних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова).

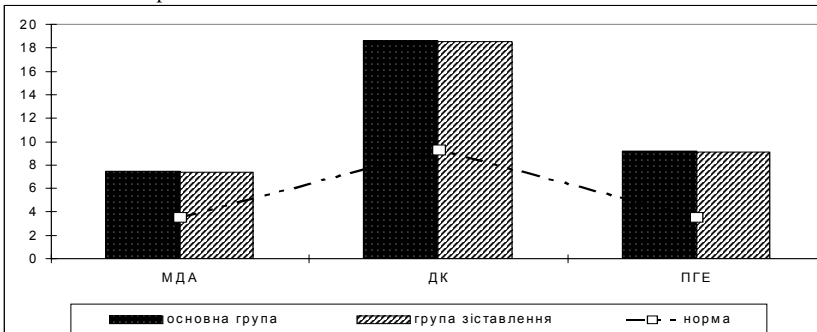
До початку лікування у обстежених хворих відмічена наявність однотипових порушень показників, які характеризували процеси ліпопероксидації - підвищення вмісту проміжних та кінцевого продуктів ліпопероксидації (ДК і МДА) в крові (табл. 1).

Таблиця 1  
**Показники ПОЛ у хворих на СХВ в сполученні з ХНХ до початку лікування (М±m)**

Показники ПОЛ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=34)	зіставлення (n=32)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	7,5±0,18***	7,4±0,22***	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	18,6±0,6***	18,5±0,5***	>0,1
ПГЕ %	3,5±0,2	9,2±0,35***	9,1±0,36***	>0,1

**Примітка:** в табл. 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ; стовпчик P відображає ймовірність різниці між основною групою та групою зіставлення.

В цілому, вміст МДА в основній групі в цей період дослідження був в середньому в 2,17 рази вище за норму ( $P < 0,001$ ), в групі зіставлення - в 2,14 рази ( $P < 0,001$ ). Вміст в крові хворих основної групи ДК було підвищене в середньому в 2 рази щодо норми ( $P < 0,001$ ), в групі зіставлення - в 1,97 рази ( $P < 0,001$ ) (рис.1).



**Рис.1.** Показники ПОЛ у обстежених хворих до початку лікування.

Показник ПГЕ у групі хворих на ХНХ у сполученні з СПС складав до початку лікування  $9,2 \pm 0,35\%$ , тобто був підвищений в середньому в 2,68 рази щодо норми ( $P < 0,001$ ); у групі зіставлення рівень ПГЕ до початку лікування складав  $9,1 \pm 0,36\%$ , тобто був підвищений в 2,63 рази щодо норми ( $P < 0,001$ ). Достовірних розбіжностей між показниками ліпопероксидації в основній групі і групі зіставлення не було ( $P > 0,1$ ).

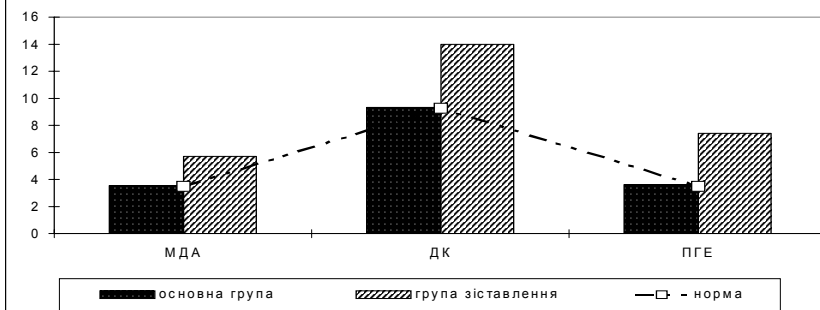
При повторному обстеженні після завершення курсу лікування було встановлено, що майже у всіх хворих основної групи концентрація продуктів ПОЛ в сироватці - МДА і ДК - під впливом лікування з включенням імуномаксу нормалізувалась. В групі зіставлення також спостерігалась певна позитивна динаміка показників ПОЛ, проте їх рівень залишався достовірно вище як за норму, так і дані хворих основної групи, що свідчило про збереження підвищеного рівня ліпопероксидації (табл.2).

Таблиця 2  
**Показники ПОЛ у хворих на СХВ в сполученні з ХНХ після завершення лікування ( $M \pm m$ )**

Показники ПОЛ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=34)	зіставлення (n=32)	
МДА (мкмоль/л)	$3,5 \pm 0,1$	$3,55 \pm 0,15$	$5,7 \pm 0,18^{**}$	$< 0,05$
ДК (мкмоль/л)	$9,25 \pm 0,2$	$9,32 \pm 0,25$	$14,0 \pm 0,3^{**}$	$< 0,05$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,24^{***}$	$< 0,01$

Дійсно, концентрація МДА в крові в цей період у хворих групи зіставлення була в середньому в 1,66 рази вище за норму ( $P 0,01$ ) і в 1,6 рази вище, ніж в основній групі, пацієнти якої отримували імуномакс ( $P 0,05$ ). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації (ДК) у крові хворих групи зіставлення був в середньому в 1,54 рази вище за норму ( $P 0,01$ ) і в 1,53 рази - вище концентрації ДК в крові хворих основної групи ( $P 0,05$ ). Показник ПГЕ в основній групі знизився до верхньої межі норми, в той час, як у хворих з групи зіставлення складав  $7,6 \pm 0,24\%$ , що було в 2,17 рази вище за норму ( $P < 0,001$ ) і відповідно в 2 рази вище за аналогічний показник у хворих основної групи.





**Рис.2.** Показники ПОЛ у обстежених хворих після завершення лікування.

Показово, що разом з чітко вираженою позитивною динамікою показників ПОЛ, у хворих основної групи відмічалось також істотне поліпшення клінічної симптоматики: зменшення загальної слабкості, нездужання, підвищення фізичної і розумової працездатності, ліквідація вечірнього субфебрилітету, зникнення болю в горлі. Так, тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася в середньому на  $5,7 \pm 0,2$  дня щодо групи зіставлення, тобто в 1,8 рази ( $P < 0,05$ ), нездужання - в середньому  $5,8 \pm 0,2$  дня (у 1,8 рази;  $P < 0,01$ ), підвищеної стомлюваності - на  $7,1 \pm 0,25$  дня (у 2 рази;  $P < 0,01$ ), зниження працездатності на  $7,2 \pm 0,22$  дня (у 2 рази;  $P < 0,01$ ), дифузного головного болю - на  $4,2 \pm 0,12$  дня (у 1,8 рази;  $P < 0,05$ ), підвищеної дратівливості - на  $7,4 \pm 0,2$  дня (у 2 рази;  $P < 0,01$ ), субфебрилітету - на  $5,6 \pm 0,2$  дні (у 2,1 рази;  $P < 0,01$ ), відчуття першіння в горлі - на  $7,2 \pm 0,2$  дня (у 2,2 рази;  $P < 0,01$ ), збільшення і чутливості лімфатичних вузлів - на  $8,5 \pm 0,25$  днів (у 2,8 рази;  $P < 0,01$ ), порушень сну - на  $7,2 \pm 0,22$  дня (у 2 рази;  $P < 0,01$ ). Отже, разом із нормалізацією показників ПОЛ у хворих, що одержували імуномакс, відмічено поліпшення їх клінічного стану. Це дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним включення імуномаксу до лікувального комплексу хворих на СХВ, поєднаний із ХНХ.

Таким чином, одержані дані свідчать про високу клінічну ефективність імуномаксу в комплексі лікування хворих із СХВ, поєднаного з ХНХ та патогенетичну обґрунтованість запропонованої терапії. Це дає можливість вважати перспективним використання цього препарату при лікуванні даної патології.

## Висновки

1. Клінічна картина СХВ, поєданого з ХНХ, характеризувалася наявністю у хворих скарг диспептичного, астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного характеру в поєднанні з вегетативними розладами.

2. При біохімічному обстеженні у хворих на СХВ, поєднаний з ХНХ виявлено порушення метаболічного гомеостазу, зокрема активація процесів перекисного окислення ліпідів, що проявлялось підвищення рівня продуктів ПОЛ (МДА та ДК) і показника ПГЕ.

3. Включення сучасного імуномодулятора імуномаксу в комплекс лікування хворих із СХВ, поєднаним з ХНХ обумовлює ліквідацію клінічних проявів даної коморбідної патології, поліпшення психоемоційного стану пацієнтів, підвищення їх працездатності, а в патогенетичному плані зменшенню інтенсивності ліпопероксидації, тобто досягнення стійкої клініко-лабораторної ремісії СХВ, сполученого з ХНХ.

4. Одержані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним включення імуномаксу в комплекс лікувальних засобів в загальній програмі терапії хворих із СХВ з наявністю у них ХНХ.

5. Надалі було б перспективним вивчення впливу імуномаксу на рівень циркулюючих імуних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих із СХВ, поєднаним з ХНХ.

## Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 11. - С. 41 - 43.

2. Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина. - М.: Научный мир, 2002. - 221 с.

3. Волянский Ю.Л. Иммунологические нарушения при синдроме хронической усталости и перспективы их коррекции / Ю.Л. Волянский, В.М. Фролов // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб.наук.праць*. - Київ; Луганськ, 1998. - Вип.2. - С. 211-221.

4. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. - 1987. - Т. 33, № 1. - С. 118 - 123.

5. Дидковский, Н.А. Синдром хронической усталости / Н.А. Дидковский, А.В. Караулов, И.К. Малашенкова // Успехи клинической иммунологии и аллергологии: сборник научных трудов. - М., 2000. - С.72-83.

6. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.12.2006 р. Наказом МОЗ України № 834.

7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабиц. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

8. Подколзин А.А. Диагностика и лечение синдрома хронической усталости : методические указания / А.А. Подколзин, В.И. Донцов, И.Н. Мороз. - М., 1997. - 67 с.

9. Тищенко А.Л. "Иммуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л.Тищенко, Н.С.Сергеева, М.Ю.Кралин // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 11 (27). - С. 1526-1527.

10. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунологія та алергологія. - 1998. - №1. - С. 69 - 81.

11. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинко-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барияк // Архів психіатрії. - 1998. - № 1 (16). - С. 46-62.

12. Цыган В.Н. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / Цыган В.Н. ; под ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: СпецЛит, 2005. - 79 с.

13. Bates D.W. Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome / D.W. Bates, D. Buchwald, J. Lee // Arch. Intern. Med. - 1995. - V. 155. - P. 97-103.

14. Cleare A.J. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome / A.J. Cleare, J.

*Bearn, T. Allain // J. Affect. Disord. - 1995. - V. 34, № 4. - P. 283-289.*

15. *Fukuda K. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie // Arch. Intern. Med. - 1994. - V. 121. - P. 953-959.*

#### Резюме

**Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О.** Показники перекисного окислення ліпідів у хворих із синдромом хронічної втоми, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом при лікуванні з включенням імуномаксу.

У статті відображені результати лікування хворих з синдромом хронічної втоми, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом з використанням сучасного імуномодуючого препарату імуномаксу. Встановлений позитивний вплив даного препарату на клінічну картину і динаміку лабораторних показників, зокрема нормалізацію показників ліпопероксидації.

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, хронічний некалькульозний холецистит, ліпопероксидація, імуномакс, лікування.

#### Резюме

**Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадин Н.А.** Показатели перекисного окисления липидов у больных с синдромом хронической усталости, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом при лечении с включением иммуномакса.

В статье отображены результаты лечения больных с синдромом хронической усталости в сочетании с хроническим бескаменным холециститом с использованием современного иммуномодулирующего препарата иммуномакса. Установлено положительное влияние данного препарата на клиническую картину и динамику лабораторных показателей, в частности нормализацию показателей липопероксидации.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, хронический некалькулезный холецистит, липопероксидация, иммуномакс, лечение.

#### Summary

**Kuznetzova L.V., Frolov V.M., Peresadin N.A.** The indexes of lipoperoxidation at the patients with the chronic fatigue syndrome on a background of chronic uncalculous cholecystitis at medical treatment with the inclusion of immunomax.

In article results of treatment of patients with a chronic fatigue syndrome on a background of chronic acalculous cholecystitis with modern immunomodular preparation as immunomax are displayed. It is established positive influence of the given preparation on a clinical picture and dynamics of laboratory indicators, concentration normalisation "average molecules" in blood serum.

**Key words:** chronic fatigue syndrome, a chronic uncalculous cholecystitis, lipoperoxidation, immunomax, treatment.

**Рецензент: д.мед.н., проф. Т.П.Гарник**

## ЗНИЖЕННЯ РІВНЮ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ - МОЖЛИВИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОСТЕОПОРОЗУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В МЕНОПАУЗИ

**В.В Поворознюк, О.І. Нішкумай**

*Інститут геронтології АМН України (Київ)*

*Луганський державний медичний університет*

### **Вступ**

В наш час епідеміологічні докази взаємозв'язку остеопорозу та серцево-судинних захворювань викликають все більшої дискусії [1,2,]. Пацієнти з низькою мінеральною щільністю кісток мають високі рівні загального холестерину та гіперехогенні бляшки на судинах, що збільшує ризик смертності, особливо внаслідок інсультів та кардіологічних захворювань [5,6,12]. Хоча головна роль в механізмі розвитку метаболічних порушень в менопаузі належить гіпоестрогенії, специфічний взаємозв'язок остеопорозу та атеросклерозу залишаються невідомими [9, 10, 11]. Припускають, що головною причиною можливого зв'язку є підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [ 7, 8, 9].

Вірогідно, що при порівнянні змін, які відбуваються у організмі постменопаузальних жінок з тривалістю менопаузи понад 10 років, можливо виявити, чи є взаємозв'язок між проявами атеросклерозу та розвитком остеопорозу у цієї групи пацієнток, а також чи є розвиток остеопорозу залежним від віку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та є фрагментом НДР "Клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування остеопенічного синдрому у жінок перименопаузального періоду з серцево-судинними захворюваннями" (державний реєстраційний номер 0106U009528).

**Метою** роботи було виявлення взаємозв'язків між ліпідним спектром, станом інтими-медії сонних судин та мінеральною щільністю кісток (МЩК) у жінок з тривалістю менопаузи понад 10 років з та без кардіальної патології.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 96 жінок, які були розподілені на групи: 18 жінок перименопаузального віку, з наявністю кардіальної патології - I група (середній вік  $45,5 \pm 5,24$  років); 22 жінки перименопаузального віку без кардіальної патології - II група (середній вік  $46,7 \pm 3,34$  років); 31 жінка - з тривалістю менопаузи понад 10 років (середня тривалість  $17,25 \pm 6,3$  років), з наявністю захворювань серцево-судинної системи (ЗССС)- III група (середній вік  $58,2 \pm 9,24$  років); 25 жінок з тривалістю менопаузи 10 років (середня тривалість  $15,3 \pm 5,2$  років), у яких не було виявлено наявності серцево-судинних захворювань- IV група (середній вік  $55,5 \pm 3,25$  років).

Всім пацієнтам, крім анкетування, проводилося ультразвукове доплерівське дослідження сонних артерій за допомогою Scanner Pie Medical 350 для вивчення товщини інтими-медії (ТІМ), діаметра судин, наявності та локалізації атеросклеротичних бляшок (виявлення стадії розвитку атеросклерозу).

Рівень маркерів резорбції (С-термінальний телопептид CrossLaps) вивчався імуноферментним методом (ІФА) за допомогою набору "Serum CrossLaps ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія), яка заснована на використуванні двох високоспецифічних моноклональних антитіл до амінокислотної послідовності ЕКАНД- $\beta$ -GGR, де залишок аспарагінової кислоти  $\beta$ -ізомеризоний (згідно інструкції виробника). Для того, щоб отримати специфічний сигнал в системі Serum CrossLaps One Step ELISA, два ланцюжка ЕКАНД- $\beta$ -GGR повинні бути пов'язані впоперек. Стандарти, контролю та зразки вносяться у відповідні комірки, які вкриті стрептавидіном, після чого використовується суміш біотинілірованих антитіл та антитіл, що кон'юговані з пероксидазою. Потім утворений комплекс між антигеном CrossLaps та антитілами сорбується на поверхні, яка вкрита стрептавидіном, через біотиніліровані антитіла. Подальша інкубація проводиться при кімнатній тем-

пературі, комірки відмиваються. На наступному етапі після додавання субстрату та сповільнення реакції сірчаною кислотою вимірюється оптична щільність в комірках.

Рівень маркерів формування (остеокальцину, ОК) вивчався ІФА на наборі "Osteocalcin ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія). Метод заснований на використанні двох високоспецифічних моноклональних антитіл (Mabs) до чоловічого остеокальцину (згідно інструкції виробника). Одні антитіла розпізнають середню частину (амінокислотний фрагмент 20-29) поліпептиду, захоплюють його, а інші, які кон'юговані з пероксидазою, впізнають N-термінальну область (амінокислотні залишки 10-16). Додатково до інтактного остеокальцину (1-49) детектується N-кінцевий середній фрагмент (1-43). Спочатку стандарти, контролі та зразки, вносяться в відповідні комірки, які вкриті стрептавидіном. Потім до комірок додається суміш біотинілірованих антитіл та антитіл, які кон'юговані з пероксидазою. Наступним кроком йде 2-часова інкубація при кімнатній температурі, під час якої утворений комплекс між антигеном та антитілами сорбується на поверхні, яка вкрита стрептавидіном, через біотиніліровані антитіла. Потім комірки промиваються. Після додавання субстрату (ТМБ) та сповільнення реакції сірчаною кислотою через 15 хвилин вимірюється оптична щільність в комірках при 450 нм.

Рівень остеопротегерину (ОПГ) визначали гетерогенним методом (опосередкований ферментом іммуносорбційний аналіз) на наборі "human Osteoprotegerin Instant ELISA" виробництва "Bender MedSystems" (Австрія). Принцип метода заснований на використанні високоспецифічних моноклональних абсорбованих антитіл (згідно інструкції виробника). Чоловічий остеопротегерин, контролі і зразки вносяться до відповідних комірок, які наповнені стрептавидіном- HRP. До комірок додається суміш біотинілірованих антитіл та антитіл, які кон'юговані з анти-остеопротегерином. Наступним кроком виконується інкубація, під час якої утворений комплекс між антигеном та антитілами сорбується на поверхні, яка вкрита стрептавидіном, через біотиніліровані антитіла. Стрептавидін- HRP змивається та додається розчин реактиву HRP до комірок.

ки. Реакція сповільнюється сірчаною кислотою та в абсорбованому матеріалі вимірюється оптична щільність в комірках при 450 нм. Біохімічні показники ліпідного спектру: тригліцериди (ТГ), загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначалися за стандартними методиками. Всім хворим проводилася ультразвукова денситометрія на денситометрі "Achilles+" фірми "Lunar" (США) з визначенням Т-індексу- відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей. Остеопенію I ступеню діагностували при значенні Т від (-1,0 до -1,5) SD, II ступеню - від (-1,5 до -2 SD), III ступеню від (-2,0 до -2,5 SD). Остеопороз діагностували при Т- індексу менш за(-2,5 SD).

В дослідження не включали жінок, які мали захворювання, що могли привести до розвитку вторинного остеопорозу або приймали препарати, які впливали на мінеральний обмін, в тому числі, гормональну замісну терапію; хворіли на герпесвірусну інфекцію. Статистична обробка проводилася на персональному комп'ютері AMILO Pro за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/ prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях.

### Отримані результати та їх обговорення

При вивченні стану інтими-медії сонних артерій у пацієнток I групи у 63% не було виявлено ніяких змін; 37% мали прояви ліпоматозу судин. Стан ліпідного спектру показав підвищення рівню ЗХ та ЛПНЩ у порівнянні з загально прийнятими нормами (табл. 1).

Таблиця 1

#### Показники ліпідного спектру у жінок I групи

	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЩ ммоль/л	ЛПНЩ ммоль/л	ЛПДНЩ ммоль/л
норма	0,7-1,7	3,0-5,02	>0,9	1,68-4,53	0,26-1,04
I група	1,34 ± 0,03	6,12 ± 0,06*	1,12 ± 0,09	4,7 ± 0,02*	0,26 ± 0,02

**Примітка:** в табл.1-5 \* - достовірні різниця з нормою, (p<0,05).



При вивченні стану інтими-медії сонних артерій у пацієнок II групи не були виявлені зміни.

Визначення показників ліпідного спектру у пацієнок II групи показало зниження рівню ТГ, ЛПНЩ у порівнянні з показниками I групи, рівень ЗХ мав тенденцію до зниження у жінок без ССЗ, а ЛПВЩ були вірогідно вищими (таблиця 2)

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру у жінок I та II груп**

Групи	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЩ ммоль/л	ЛПНЩ ммоль/л	ЛПДНЩ ммоль/л
I	1,34 ± 0,03	6,12 ± 0,06	1,12 ± 0,09	4,7 ± 0,02	0,26 ± 0,02
II	0,72 ± 0,02*	5,25 ± 0,05	1,57 ± 0,07*	3,36 ± 0,05*	0,32 ± 0,15

Виявлені зміни вказують на більш виражені порушення в метаболізмі ліпідів у жінок в перименопаузі з наявністю серцево-судинних захворювань.

Аналіз стану МЩК у пацієнок I групи не виявив патологічних відхилень Т-індексу, маркерів резорбції та кісткоутворення (таблиця 3).

Таблиця 3

**Стан МЩК та рівня ОПГ у жінок I та II груп**

Групи	Т-індекс SD	СТП нг/мл	ОК нг/мл	ОПГ нг/мл
I	0,42±0,02	0,27±0,04	7,57 ±0,08	15,11 ± 1,4
II	0,54±0,01	0,16±0,1	42,39±0,3*	145,7±1,2*

Аналіз МЩК показав відсутність вірогідної різниці між показниками Т-індексу, СТП (таблиця 3). Але, Рівень ОК та ОПГ був значно нижчий у жінок з наявністю ССЗ. Отримані дані свідчать про наявність пригнічення функції остеобластів у жінок з кардіальною патологією, що, можливо, пов'язано з порушенням виробітки ОПГ.

Дослідження інтими-медії сонних судин у пацієнок з кардіальною патологією та тривалістю менопаузи понад 10 років виявило у всіх наявність ліпоматозу. У жінок без ССЗ ліпоматоз відмічався у 6% випадків.

Порівняльна характеристика показників ліпідів в III та IV групах показала, що рівень ЗХ був нижчим у жінок без кардіальної патології, інші показники були підвищені в порівнянні з загальноприйнятими нормами (таблиця 4).

Таблиця 4

**Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру у жінок III та IV групи**

Групи	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЩ ммоль/л	ЛПНЩ ммоль/л	ЛПДНЩ ммоль/л
III	1,72 ± 0,08	6,2 ± 0,03	0,49 ± 0,07	5,3 ± 0,08	0,74 ± 0,03
IV	1,68 ± 0,01	5,3 ± 0,05*	0,91 ± 0,05	4,56 ± 0,2	0,82 ± 0,15

Зміни ліпідного спектру у жінок з тривалим строком менопаузи мали тенденцію до збільшення.

При порівнянні показників, що віддзеркалюють МЩК, як видно з таблиці 5, Т-індекс, рівні ОК та ОПГ були вірогідно нижчими у пацієнок III групи.

Таблиця 5

**Стан МЩК та ОПГ у жінок III та IV груп**

Групи	Т-індекс SD	СПП нг/мл	ОК нг/мл	ОПГ нг/мл
III	-1,54 ± 0,02*	0,33 ± 0,1	6,27 ± 0,11*	16,17 ± 1,5*
IV	-1,27 ± 0,05	0,36 ± 0,2	19,53 ± 0,1	32,04 ± 1,4

Таким чином, виявлені зміни вказують на більш глибокі порушення МЩК у жінок з тривалим терміном менопаузи та наявністю кардіальної патології.

**Висновки**

1. З настанням менопаузи відбуваються порушення метаболізму ліпідів, більш виражене у жінок з кардіальною патологією, особливо, ТГ та ліпопротеїнів. Це може призводити до змін в побудові інтими-медії судин з розвитком ліпоматозу, що виявляється вже в період перименопаузи.

2. Дисліпідемія, яка виявляється в період менопаузи у жінок, сприяє пригніченню функції остеобластів та продукції ОПГ.

3. При тривалості менопаузи у жінок понад 10 років про-

стежуються однотипові порушення метаболізму ліпідів як при наявності ССЗ, так і без їх розвитку.

4. У пацієнок з кардіальною патологією більш виражені зниження Т-індексу, ОК та ОПГ виявляються при тривалості менопаузи понад 10 років.

5. Враховуючи те, що ОПГ продукується клітинами серцево-судинної системи (коронарні судини, гладком'язові та ендотеліальні) та є для них захисним фактором, одночасно приймаючи участь у механізмах захисту кісток, його зниження є одним з чинників розвитку ендотеліальної дисфункції, що сприяє виникненню ССЗ, активації механізму гальмування остеобластів з прогресуванням порушення МЩК та розвитком постменопаузального остеопорозу.

6. Виходячи з наявності виявлених змін рівню остеопротегіну як одного з механізмів гальмування остеобластів з прогресуванням порушення МЩК та розвитком постменопаузального остеопорозу вважаємо доцільним подальше дослідження ефективності лікування препаратами, що спроможні підвищувати його рівень, зокрема антирезорбентом бівалос.

### Література

1. Атеросклероз и остеопороз: обций взгляд на проблему / Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисотова Е.Ф. [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2006.-№10. - С.81-85.

2. Борткевич О.П. По материалам новейших европейских рекомендаций по диагностике и Лечению Остеопороза у постменопаузальных женщин / О.П. Борткевич // *ОстеоОбзорение*. - 2008. - Том 3, №9. - С.2-5.

3. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перии постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е.Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // *Consilium Medicum*. - 2008. - Том 10, №6. - С.4-17.

4. Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда у женщины в менопаузе с начальным атеросклерозом коронарных артерий / В.П. Лупанов // *Атмосфера. Кардиология: Журн. для практикующих врачей*. - 2006. - №1. - С.19-23.

5. Лутай М.И. Маркеры системного воспаления у боль-

ных с ишемической болезнью сердца в зависимости от клинического течения и наличия факторов риска / М.И. Лутай // *Український кардіологічний журнал*. - 2006. - [Спец. випуск]. - С.108-111.

6. Шустваль Н.Ф. Липиды плазмы крови и гормональные изменения у больных со стабильной стенокардией напряжения / Н.Ф. Шустваль // *Український кардіологічний журнал*. - 2006. - [Спец. випуск]. - С.227-230.

7. *Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subject* / M.E.Marketon, E.A.Zacharis, D.Nikitovic [e.a.] // *Angiology*. - 2006. - Vol.57(2). - P.211-218.

8. *Jadhav S.B. Statins and osteoporosis: new role for old drugs* / S.B. Jadhav, D.K Jain // *J. Pharm. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 58(1). - P.3-18.

9. *Lipid levels and bone mineral density* / D.H.Solomon, J.Avorn, C.F.Canning, P.S. Wang // *Am. J. Med.* - 2005. - Vol.118(12). - P.1414-1416.

10. *Nes J. Comparison of prevalence of atherosclerotic vascular disease in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia versus without osteoporosis or osteopenia* / J.Nes, W.S.Aronow // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol.97(10). - P. 1427-1428.

11. *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases* / J.A.Kanis, N.Burlet, C.Cooper [e.a.] // *TIRE-APART*. - 2008. - Vol. 19. - P. 399-428.

12. *Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells* / K.Sakoda, M.Yamamoto, Y.Negishi [e.a.] // *J. Dent Res.* - 2006. - Vol. 85(6). - P.520-523.

### Резюме

**Поворознюк В.В., Нішкумай О.І.** Зниження рівню остеопротегерину - можливий механізм взаємозв'язку остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі.

Епідеміологічні докази взаємозв'язку розвитку остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі в сучасності підлягають активній дискусії. Метою дослідження було вивчення можливих взаємозв'язків розвитку дисліпідемії, порушень МЩК у жінок в постменопаузі з та без наявності кардіальної патології. Проведено обстеження 68

пацієнток, які були розподілені на групи: I та II перименопаузального віку з кардіальною патологією та без неї відповідно; III та IV - постменопаузального віку з кардіальною патологією та без відповідно. Всім було проведено визначення показників ліпідного спектру, стану інтими-медії сонних артерій, МЩК, маркерів резорбції та кістковоутворення, ОПГ. Результати показали, що у пацієнток в постменопаузі з наявністю серцево-судинної патології було визначено більш значне зниження показників Т-індексу, рівней ОК та ОПГ.

**Ключові слова:** менопауза, остеопороз, серцево-судинні захворювання.

### Резюме

**Поворознюк В.В., Нишкумай О.И.** *Снижение уровня остеопротегерина - возможный механизм взаимосвязи остеопороза и сердечно-сосудистой патологии в менопаузе.*

Эпидемиологические показатели развития остеопороза и сердечно-сосудистой патологии в менопаузе в настоящее время подвергаются активной дискуссии. Целью исследования было изучение возможных взаимосвязей развития дислипидемии, нарушений МПК у женщин в постменопаузе с и без наличия кардиальной патологии. Проведено обследование 68 пациенток, которые были разделены на группы: I - перименопаузального возраста с кардиальной патологией; II - перименопаузального возраста без кардиальной патологии; III - постменопаузального возраста с кардиальной патологией; IV - постменопаузального возраста без кардиальной патологии. Всем было проведено определение показателей липидного спектра, состояния интимедии сонных артерий, МПК, маркеров резорбции и костеобразования, ОПГ. Результаты показали, что у пациенток в постменопаузе с наличием сердечно-сосудистой патологии было выявлено более значительное снижение показателей Т-индекса, уровней ОК и ОПГ.

**Ключевые слова:** менопауза, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

### Summary

**Povoroznyuk V.V., Nishkumay O.I.** *The decrease of level osteoprotegerini- interrelation between osteoporosis and cardiovascular diseases in menopause.*

The interrelation between osteoporosis and cardiovascular diseases in menopause has been discussed very frequently. The purpose of this research is to determine the profile of lipids, state intima-media of carotic vassels, BMD in postmenopausal this relationship using lipid profiles, state of intima-media of carotic vessels and BMD in postmenopausal women with and without cardiovascular diseases. 68 women aged between 45 and 82 (average age is 63,5 +5,9) with menopause since an average 12,1 +7,7 years were observed. They were subdivided into groups depend on presence or absence cardiovascular diseases. The results showed on a reliable decrease in the levels of T-score, osteocalcini and osteoprotegerini in postmenopausal women with cardiovascular diseases.

**Key words:** menopause, osteoporosis, cardiovascular diseases.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Г.А.Ігнатенко

**СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ****Ю.В. Уманская, А.А. Путиенко***Институт глазных болезней и тканевой терапии  
им. В.П. Филатова АМН Украины (Одесса)***Вступление**

Анализ современных данных литературы позволяет заключить, что в патогенезе возрастной макулодистрофии (ВМД) ведущая роль отводится процессам свободно радикального повреждения тканей [1,2,4,5,7]. Вместе с тем, естественный процесс старения характеризуется прогрессирующими нарушениями в системе антиоксидантной защиты организма, а при этом частота развития макулодистрофии в возрастной группе старше 80 лет далеко не приближается к 100%, составляя по данным литературы 35-42% [3,4,6,7]. По-видимому, имеет значение степень выраженности этих нарушений. У ряда пациентов в патогенезе развития дистрофических процессов в макуле возможно превалируют другие патогенетические механизмы.

Таким образом, целью исследования явилось изучение у какого количества пациентов с ВМД, имеет место снижение показателей антиоксидантной системы по сравнению с такими показателями у лиц той же возрастной группы без этого заболевания, а также насколько выражены эти изменения.

**Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 96 больных (186 глаз) с начальной формой ВМД. Средний возраст обследуемых составил  $65,9 \pm 3,5$  года. Исходная острота зрения распределялась от 0,5 до 1,0. Длительность заболевания варьировала от 2 до 5 лет. Диагноз начальной формы ВМД был поставлен на основании офтальмоскопической картины, данных флуоресцентной ангиографии, а также результатов оптической когерентной томографии. Контрольную группу составили 52 добровольца,

средний возраст -  $64,6 \pm 3,8$  года. Все пациенты основной группы, а также обследуемые добровольцы были соматически здоровыми по заключению терапевта. Пациентов также подразделили на две подгруппы в зависимости от длительности заболевания. В первую вошли больные (42 человека), у которых длительность ВМД на худшем глазу не превышала двух лет (I подгруппа), во вторую (54 человека) с признаками ВМД от 2 до 5 лет (II подгруппа). Антиоксидантный статус оценивали по активности глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и уровню малонового диальдегида (МДА). Активность ферментов оценивали при первом обращении, когда был установлен диагноз ВМД.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

В результате биохимических исследований (данные представлены в таблице 1) было обнаружено, что активность ГП у больных с начальной формой ВМД снижена на 35 % ( $p < 0,001$ ), активность ГР на 29,8% ( $p < 0,001$ ), активность СОД составляет только 60% от нормы ( $p < 0,001$ ), ферментативная активность каталазы ниже нормы на 21,3% ( $p < 0,001$ ), уровень МДА на 75% превышает нормальные показатели ( $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о значительных нарушениях в ферментативной активности основных энзимов антиоксидантной защиты, что может способствовать развитию дистрофического процесса в макулярной области.

Изучение биохимических показателей в двух подгруппах позволило заключить, что у пациентов с длительностью заболевания до двух лет (I подгруппа) активность ГП, ГР, а также каталазы достоверно не отличается от соответствующих показателей у больных с более длительным течением ВМД. Вместе с тем, отмечается достоверное снижение активности СОД и достоверное повышение уровня МДА у пациентов II подгруппы.

Полученные данные свидетельствуют о прогрессирующем снижении активности основных показателей антиоксидантной защиты по мере развития патологического процесса в макуле, отсутствие достоверных отличий по большинству изучаемых показателей, возможно связано с недостаточным количеством наблюдений.

Таблица 1

**Состояние антиоксидантного статуса по ряду показателей у больных с ВМД**

Исследуемый показатель	Стат. показатель	Норма	Больные с ВМД	I подгруппа	II подгруппа
ГП ммоль/л. гемолизата. мин	M	142,1	92,4	102	85
	m	5,1	5,6	5,9	5,7
	σ	34,1	40,6	38,8	39,1
	P1	----	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		100%	65%	71,8%	59,8%
P2	----	----	----	> 0,05	
ГР мккат/л гемолизата	M	34,2	24,0	26,6	22,8
	m	2,4	1,1	1,4	1,3
	σ	16	7,7	9,2	8,5
	P1	----	< 0,001	< 0,01	< 0,001
		100%	70,2%	77,7%	66,7%
P2	----	----	100%	> 0,05	
СОД усл.ед/л плазмы	M	6	3,6	4,3	3,2
	m	0,4	0,2	0,2	0,3
	σ	2,6	1,3	1,6	1,4
	P1	----	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		100%	60%	71,7%	53,3%
P2	----	----	100%	< 0,05	
КТ мккат/л плазмы	M	423,4	333,4	351,8	324,9
	m	12,2	17,2	14,6	15,9
	σ	81,9	124,0	96,6	108,2
	P1	----	< 0,001	< 0,01	< 0,001
		100%	78,7%	83,1%	76,7%
P2	----	----	100%	> 0,05	
МДА мкмоль/л плазмы	M	1,84	3,22	2,91	3,65
	m	0,15	0,15	0,18	0,19
	σ	1,04	1,05	1,21	1,19
	P1	----	< 0,001	< 0,01	< 0,001
		100%	175%	158%	198%
P2	----	----	100%	< 0,05	

**Примечание:** P1 - достоверность отличий по сравнению с нормой; P2 - достоверность отличий в двух подгруппах.

Анализ биохимических данных в каждом конкретном случае позволил заключить, что у 77 больных (80,2%) имело место снижение активности ГП, у 71 (73,9%) снижение активности ГР, активность СОД была снижена у 70 пациентов (72,9%), каталазы у 78 (81,3%), повышение уровня МДА отмечалось у 79 обследуемых (82,3%).

### Выводы

1. Проведенные исследования позволяют заключить, что у значительного количества больных с начальной стадией ВМД



имеет место достоверное снижение активности основных ферментов антиоксидантной защиты организма, а по мере прогрессирования заболевания наблюдается тенденция к дальнейшему снижению активности энзимов этой системы.

2. Полученные данные свидетельствуют о необходимости ранней коррекции метаболических нарушений антиоксидантной системы организма у больных ВМД.

3. В дальнейшем считаем перспективным изучить динамику показателей антиоксидантного статуса при использовании лекарственных средств с антиоксидантным эффектом.

### **Литература**

1. Журавлева Л.В. Антиоксиданты растительного происхождения в комплексном лечении больных возрастной макулярной дегенерацией / Л.В. Журавлева // Тез. междунар. науч.-практич. конф. "Макула". - Ростов, 2008. - С. 364.

2. Корниловский И.М. Особенности антиоксидантной защиты сетчатки и патогенеза макулодистрофии / И.М. Корниловский // Тезисы международной научно-практической конференции "Макула". - Ростов, 2006. - С. 336.

3. Савко В.В. Эффективность ретилина при лечении инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии / В.В.Савко, Н.И.Нарицина, Н.В. Коновалова // Офтальмологический журнал. - 1992. - №5-6. - С. 293-295.

4. Солдатова А.М. Роль свободнорадикальных окислительно-восстановительных процессов и видимого света в патогенезе склеротических макулодистрофий и ее дифференцированное лечение : автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.01.18 "Глазные болезни" / А.М.Солдатова. - Одесса, 1992. - 35 с.

5. Харинцева С.В. Состояние системы "ПОЛ-антиоксидантная защита" у больных макулярной дегенерацией / С.В.Харинцева, Л.А.Голуб // Тезисы международной научно-практической конференции "Макула". - Ростов, 2008. - С. 435.

6. Шпак Н.И. Тауфон и эмоксипин в комплексном лечении склеротических макулодистрофий / Н.И.Шпак, Н.И.Нарицина, Н.В.Коновалова // Офтальмол. журн.-1989.-№8.-С.463-465.

7. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination

*treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study / W.G.Christen, R.J.Glynn, E.Y.Chew [e.a.] // Arch. Intern. Med. - 2009 . - V. 169(4). - P. 335-341.*

#### Резюме

**Уманская Ю.В., Путиенко А.А.** *Состояние антиоксидантного статуса у больных с начальной формой возрастной макулодистрофии.*

У 96 больных (186 глаз) с начальной формой возрастной макулодистрофии (ВМД) изучено состояние антиоксидантного статуса, который оценивали по активности ферментов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, каталазы и уровня малонового диальдегида. Исследования показали достоверное снижение активности всех энзимов и повышение уровня малонового диальдегида, по мере прогрессирования заболевания наблюдалась тенденция к дальнейшему снижению активности показателей состояния антиоксидантной системы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости ранней коррекции метаболических нарушений антиоксидантного статуса у больных ВМД.

**Ключевые слова:** возрастная макулодистрофия, антиоксидантный статус.

#### Резюме

**Уманська Ю.В., Путиєнко А.А.** *Стан антиоксидантного статусу у хворих з початковою формою вікової макулодистрофії.*

У 96 хворих (186 очей) з початковою формою вікової макулодистрофії (ВМД) вивчено стан антиоксидантного статусу, який оцінювали за активністю ферментів глутатионпероксидази, глутатионредуктази, супероксиддисмутази, каталази і рівню малонового диальдегиду. Дослідження показали достовірне зниження активності всіх ензимів і підвищення рівня малонового диальдегиду. По мірі прогресування захворювання спостерігалася тенденція до подальшого зниження активності показників стану антиоксидантної системи. Отримані дані свідчать про необхідність ранньої корекції метаболічних порушень антиоксидантного статусу у хворих на ВМД.

**Ключові слова:** вікова макулодистрофія, антиоксидантний статус.

#### Summary

**Umanskaya Yu.V., Putienko A.A.** *State of antioxidant status in patients with the initial form of age related macula degeneration.*

At 96 patients (186 eyes) with the initial form of age related macula degeneration (AMD) the state of antioxidant status by the estimation of enzymes activity of glutathionperoxidase, glutathionreductase, superoxidisedismutase, catalase and the level of malone dialdehyde were studied. It was shown, the statistically significant decrease of activity of all studied enzymes and increase of level of malone dialdehyde at the inspected contingent. At the progression of disease there was a tendency to the further decrease of activity of indexes of the antioxidant status of organism. Findings testify to the necessity of early correction of metabolic disturbances of antioxidant status at patients with AMD.

**Key words:** age related macula degeneration, antioxidant status.

**Рецензент: д.мед.н., проф. А.М.Петруня**

**РІВЕНЬ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ У КРОВІ  
ХВОРИХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З  
ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ  
ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ**

**І.О.Шаповалова**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

Серед захворювань внутрішніх органів в Україні та в інших країнах світу суттєво зросла частка захворювань печінки токсичного генезу [15] внаслідок значного забруднення довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), а також погіршення здоров'я населення, що вимушене з приводу хронічних захворювань тривалий час приймати різноманітні лікарські засоби, більшість з яких по своїй суті є ксенобіотиками [4,11,18]. Відомо, що наявність хронічних дифузних уражень печінки, зокрема хронічних токсичних гепатитів (ХТГ), як правило, сполучається з наявністю запальних процесів у ЖМ, переважно у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [3,5,8]. Часто перебіг хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС), внаслідок розвитку метаболічного синдрому супроводжуються ожирінням [10,16]. На сьогодні поширення ожиріння сягає значних відсотків у різних країнах світу. Статистичні викладки останніх років вказують: частота діагностики ожиріння до того невтішна, що захворювання стали називати "чумою ХХІ сторіччя" [1,9,17]. Наявність коморбідної патології ГБС та ожиріння негативно впливає на стан печінки та жовчного міхура і тому потребує особливих підходів до лікування з урахуванням основних патогенетичних ланок сполученого захворювання, що показано в наших попередніх роботах.

Однією з таких невирішених проблем патогенезу коморбідної патології ГБС та ожиріння є дослідження стану системи

циклічних нуклеотидів (ЦН), яка є універсальною системою, що контролює метаболічні процеси на клітинному і субклітинному рівні та відіграє важливу роль у імунологічних механізмах розвитку та прогресування різноманітних хронічних запальних процесів [2,14], в тому числі в печінці [12,13]. Тому вважаємо доцільним та перспективним вивчити циклічних нуклеотидів у крові хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним бескам'яним холециститом та ожирінням" (№ держреєстрації 0108U004716).

**Метою** роботи було вивчення рівня ЦН у крові хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, в динаміці загальноприйнятого лікування.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під нашим спостереженням знаходилося 45 хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, віком від 18 до 58 років. Діагноз встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини. Усі хворі отримували терапію традиційними гепатопротекторами (есенціале Н, карсил). Обсяг біохімічного обстеження включав визначення загального білірубіну та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з вирахуванням коефіцієнту де Рітіса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужна фосфатаза - ЛФ та гамаглутамілтранспептидаза - ГГТП), показника тимолової проби, рівню холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [6].

Додатково всім хворим, що знаходилися під наглядом, проводили дослідження концентрацію циклічних нуклеотидів

(цАМФ та цГМФ) в крові хворих радіоімунним методом - з використанням стандартних наборів виробництва фірми "Amersham" (Великобританія).

Клініко-біохімічні дослідження у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, проводилися в динаміці. Перше обстеження здійснювали, як правило, в період загострення та клінічної маніфестації ХТГ та ХНХ до початку лікування, друге - після досягнення клініко-біохімічної ремісії, тобто після завершення основного (стаціонарного) курсу терапії, як правило, на 21-23 день з початку лікування.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [7].

#### **Отримані результати та їх обговорення**

До початку лікування хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3 - 4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались підвищенням тимолової проби, помірною білірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, нерідко зростанням активності екскреторних ферментів - ГТП і ЛФ.

При вивченні рівня ЦН до початку лікування у переважної більшості хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, відмічені виражені зсуви. Зазначимо, що більш суттєвих змін зазнала концентрація цАМФ: вона була вище норми в середньому в 2,6 рази (при нормі  $12,06 \pm 0,3$  нмоль/л;  $P < 0,001$ ) і дорівнювала  $31,4 \pm 1,8$  нмоль/л. Вміст цГМФ у крові обстежених пацієнтів був вище норми в середньому лише в 1,6 рази (при нормі  $5,3 \pm 0,04$  нмоль/л;  $P < 0,01$ ), складаючи  $8,6 \pm 0,35$

нмоль/л. Внаслідок дисбалансу ЦН коефіцієнт цАМФ/цГМФ в цей період обстеження також був вище норми в 1,6 рази (при нормі  $2,27 \pm 0,13$ ;  $P < 0,01$ ) і дорівнював  $3,65 \pm 0,06$  (табл.).

Таблиця

**Вміст ЦН у крові хворих ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, в динаміці загальноприйнятого лікування (M ± m)**

Показники	Норма	До початку лікування	Після завершення лікування
цАМФ нмоль/л	$12,06 \pm 0,3$	$31,4 \pm 1,8^{***}$	$21,5 \pm 1,4^{**}$
цГМФ нмоль/л	$5,3 \pm 0,04$	$8,6 \pm 0,35^{**}$	$7,1 \pm 0,22^*$
цАМФ/цГМФ	$2,27 \pm 0,13$	$3,65 \pm 0,06^{**}$	$3,02 \pm 0,11^*$

**Примітки:** ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Індивідуальний аналіз показав, що максимальне зростання рівня ЦН у крові відмічено у хворих з переважанням цитолітичного синдрому під час загострення ХТГ та ХНХ, в той час як при наявності холестатичного компонента в низці випадків (у 10 осіб, 22,2%) відмічена тенденція навіть до зменшення концентрації цАМФ (в середньому в 1,3 рази), внаслідок чого коефіцієнт цАМФ/цГМФ в таких хворих був зниженим

Застосування загальноприйнятого лікування у пацієнтів з ХТГ, сполученим з ХНХ та ожирінням, мало певний позитивний вплив на динаміку ЦН у крові, але їх рівень після завершення лікування залишався вірогідно вищим стосовно норми. Так, вміст цАМФ знизився у середньому у 1,5 рази відносно вихідного значення до  $21,5 \pm 1,4$ , що було все ж таки вищим за норму в 1,8 рази ( $P < 0,01$ ). Рівень цГМФ під впливом стандартного лікування знизився в 1,2 рази стосовно початкового значення, але залишався вище норми в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ). Відповідно до цього, коефіцієнт цАМФ/цГМФ також зменшився відносно початкового значення в 1,2рази до  $3,02 \pm 0,11$ , але був вірогідно вище за норму ( $P < 0,05$ ).

У клінічному плані у хворих спостерігали поліпшення самопочуття та загального стану хворих, насамперед зменшення загальної слабкості, нездужання, нормалізацією сну, підви-

щенням працездатності та апетиту, покращення настрою. Але у частини пацієнтів залишилися скарги на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту у роті, а також мала місце субіктеричність склер. Одночасно у цих хворих під впливом лікування відмічалася також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (зниження рівня білірубину та активності амінотрансфераз, показника тимолової проби), тобто вони мали тенденцію до зниження, але нормалізації у більшості пацієнтів не відбувалось.

Таким чином, використання лише загальноприйнятих методів лікування не забезпечує повноцінної клініко-біохімічної ремісії, а в патогенетичному плані залишаються порушення з боку рівня ЦН у крові. Тому в подальшому вважаємо перспективним удосконалення методик лікування з урахуванням отриманих даних.

### **Висновки**

1. Обстежені хворі на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, до початку лікування скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3 - 4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

2. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались підвищенням тимолової проби, помірною білірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, значним зростанням активності ГГТП і ЛФ.

3. У пацієнтів з ХТГ, сполученим з ХНХ та ожирінням, при біохімічному дослідженні встановлено дисбаланс ЦН у крові: рівень цАМФ був вище норми в 2,6 рази, цГМФ - в 1,6 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ - в 1,6 рази.

4. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням, має позитивний вплив на клінічно-біохімічний перебіг захворювання, але у частини пацієнтів залишилися скарги на тяжкість у правому підребер'ї,

гіркоту у роті, а також мала місце субіктеричність склер. Одночасно у цих хворих відмічалася позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (зниження рівня білірубину та активності амінотрансфераз, показників осадових проб), тобто вони мали тенденцію до зниження, проте нормалізації у більшості пацієнтів не відбувалось.

5. Після завершення загальноприйнятого лікування у обстежених хворих була відмічена позитивна динаміка концентрації ЦН у крові, але вони залишались вірогідно відмінними від норми.

6. В подальшому вважаємо перспективним вивчити динаміку рівня ЦН у крові під впливом метаболічно активних препаратів, зокрема нуклеїната та особливості вмісту простагландинів у крові хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та ожирінням.

### Література

1. Бессен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г.Бессен, Р.Кушнер. - М. : Бином, 2006. - 240 с.

2. Бирюков А.В. Роль системы циклических нуклеотидов в иммунорегуляторных процессах и методические подходы к её изучению при оценке иммунного статуса человека / А.В. Бирюков, М.А. Стенина, А.Ю. Скрыпник, А.Н. Чередыев // *Лаборат. дело.* - 1985. - № 1. - С. 29-35.

3. Болезни печени и жёлчевыводящих путей / под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Мед. вести, 2002. - 416 с.

4. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени / А.О. Буеверов // *РМЖ.*- 2001.- Том 9, № 13-14.

5. Диагностика и лечение заболеваний жёлчевыводящих путей / под ред. И.В. Маева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 96 с.

6. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике / Ф.И.Комаров. - М.: Медпресс-информ, 2003. - 168 с.

7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.И. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

8. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита / Майер К.П. : пер. с нем. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 423 с.

9. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспек-



ты / под ред. И.И.Дедовой, Г.А.Мельниченко. - М. : МИА, 2004. - 456 с.

10. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 6 (44). - С. 6-9.

11. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // Фарматека. - 2006. - № 12 (127). - С. 63-71.

12. Совірда О.С. Обмін циклічних нуклеотидів і його регуляція при гострому вірусному гепатиті В : автореф. на здобуття наук. ступеня дис... канд. мед. наук: спеціальність 14.01.13 "Інфекційні хвороби" / О.С. Совірда. - Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського. - Київ, 2005. - 19 с.

13. Терьошин В.О. Стан системи простагландинів та циклічних нуклеотидів у хворих на хронічний токсичний гепатит, які мешкають у великому промисловому регіоні / В.О. Терьошин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1999. - Вип. 4 (24). - С. 242-254.

14. Федоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов / Н.А. Федоров. - М.: Медицина. - 1989. - 184 с.

15. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

16. Фоменко П.Г. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного безкам'яного холецистити на тлі хелікобактеріозу у поєднанні з ожирінням : автореферат дис. на здобуття наук.ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / П.Г.Фоменко. - Луганськ, 2007. - 18 с.

17. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. - 2007. - Vol. 132. - P. 2087-2102.

18. William M. Lee. *Drug-Induced Hepatotoxicity* / M. Lee. William // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - №349. - P. 474-485.

### Резюме

**Шаповалова І.О.** Рівень циклічних нуклеотидів у крові хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням.

У хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, виявлено дисбаланс циклічних нуклеотидів у крові: рівень цАМФ був вище норми в 2,6 рази, цГМФ - в 1,6 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ - в 1,6 рази. Застосування загальноприйнятої терапії у цих хворих не забезпечує досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії захворювання, а в патогенетичному плані відновлення показників циклічних нуклеотидів.

**Ключові слова:** хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, патогенез, циклічні нуклеотиди.

### Резюме

**Шаповалова И.О.** Уровень циклических нуклеотидов в крови больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением.

У больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением, выявлено дисбаланс циклических нуклеотидов в крови: уровень цАМФ был выше нормы в 2,6 раза, цГМФ - в 1,6 раза, коэффициент цАМФ/цГМФ - в 1,6 раза. Применение общепринятой терапии у этих больных не обеспечивает достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии заболевания, а в патогенетическом плане восстановления показателей циклических нуклеотидов.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, патогенез, циклические нуклеотиды.

### Summary

**Shapovalova I.O.** Level of cyclic nucleotides in the blood of patients with the chronic toxic hepatitis connected with chronic noncalculosis cholecystitis and obesity.

The patients with the chronic toxic hepatitis connected with chronic noncalculosis cholecystitis and obesity had the disbalance of cyclic nucleotides in a blood: the level of cAMP was higher than norm in 2,6 times, cGMP - in 1,6 times, coefficient of cAMP/cGMP - in 1,6 times. Application of the generally accepted therapy at these patients does not provide achievement of proof clinical-biochemical remission of disease and renewal of indexes of cyclic nucleotides.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, chronic noncalculosis cholecystitis, obesity, pathogenesis, cyclic nucleotides.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Пустовий**

**АКТУАЛЬНІ  
ПРОБЛЕМИ  
ФАРМАЦІЇ ТА  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ**



**ВПЛИВ ФІТОЗАСІБУ АЛФАГІНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ****Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадін***Медичний інститут асоціації народної медицини України  
(Київ)**Луганський державний медичний університет  
Луганський інститут праці і соціальних технологій***Вступ**

В сучасних умовах досить значне поширення набуває синдром психоемоційного вигорання (СПЕВ) - синоніми: "синдром вигорання", "синдром менеджера", який в англійській науковій літературі характеризується як "burn-out syndrome" [5]. Вважається, що СПЕВ реєструється переважно у працівників так званих соціальних професій, які за родом та характером праці мають багаточисельні контакти з іншими особами - покупцями, отримувачами послуг (менеджери), учнями, студентами (викладачі), [14,16] або робота яких пов'язана з високим рівнем психоемоційного навантаження (диспетчери, лікарі-психіатри, лікарі "швидкої допомоги", медичні сестри, водії громадського транспорту) [9,19,20] або також матеріальною відповідальністю (касири, економісти, бухгалтери, працівники банків тощо) [3]. Першопочатково СПЕВ розглядався переважно як психологічна або погранична психопатологічна проблема, для корекції якої застосовували лише психотерапевтичні методи [12]. Дослідження останніх років свідчать про низьку ефективність таких підходів психотерапевтичного характеру при лікуванні хворих на СПЕВ, що пов'язано з формуванням у таких хворих вторинних імунodefіцитних станів [1] і робить актуальним пошук нових патогенетично обґрунтованих схем лікування даної хвороби.

Оскільки при лікуванні хворих на СПЕВ потрібно тривале введення лікарських засобів, нерідко повторними курсами, ми

**Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії**

вважаємо, що найбільш перспективним при даному захворюванні може бути використання фітопрепаратів внаслідок їхньої низької токсичності у порівнянні з синтетичними ліками, особливо антидепресантами, а також адаптогенною дією, яка вважається характерною саме для низки препаратів рослинного походження [6,11,15,17]. В цьому плані нашу увагу привернув сучасний комбінований фітопрепарат алфагін, показаннями для застосування якого є астеничні прояви та астеничний синдром [2].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота є фрагментом теми комплексної науково-дослідницької роботи Медичного інституту асоціації народної медицини України (Київ), Луганського державного медичного університету та Луганського інституту праці і соціальних технологій "Синдром психоемоційного вигорання: іммунопатогенез, лікування, медична і соціальна реабілітація" (№ держреєстрації 0104U003267)

**Метою** роботи було оцінка ефективності засобу рослинного походження алфагіну в лікуванні хворих на СПЕВ та його вплив на стан системи глутатіону.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під нашим спостереженням знаходилося 67 хворих на СПЕВ у віці від 20 до 65 років, з них 30 (44,8%) чоловіків та 37 (55,2%) жінок. При діагностові СПЕВ використовували методику оцінки синдрому "вигорання" в професіях системи "людина - людина" по Н.Е. Водопьяновой [5], а також методику діагностики рівня емоційного вигорання по В.В. Бойко [3]. За даними анамнезу тривалість захворювання у обстежених складала від 1,5 до 4,5 років з постійним посилюванням психоемоційного стану.

Для аналізу ефективності алфагіну у хворих на СПЕВ обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (33 особи) та групу зіставлення (34 хворих), що були рандомізовані за віком та статтю. Хворі основної групи отримували препарат рослинного походження алфагін по 2 капсули 2 рази на день після вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль, пацієнти групи зіставлення лікувалися лише психотерапевтичними засобами.

Алфагін затверджений Наказом МОЗ України №417 від 23.07.2007 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований

в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/6713/01/01). До складу алфагіну входять сухі екстракти коріння елеутерококка колючого, коріння женьшеню, насіння пажитника грецького, стебел та листя люцерни посівної, плодів ембліки лікарської [2].

Корінь елеутерококку колючого (*Rad. Acanthopanax senticosus*) містить полісахариди, що мають імуностимулюючу дію, елеутерозиди (даукостерол, глікозид кумарину, сирінгарезитенол), сапоніни, гетероглікани (елеутерани) [4,8]. Засоби з елеутерококку володіють адаптогенним ефектом, покращують обмін речовин, підвищують розумову та фізичну працездатність [13,21]. Активними речовинами коріню женьшеню (*Rad. Panax ginseng*) є тритерпенові глікозиди (панаксозиди), що за хімічним складом відносяться до тетрациклических тритерпенів даммаранового ряду. Дані сполуки обумовлюють тонізуючу дію, стимулюють синтез білків, знижують рівень цукру у крові, підвищують розумову та фізичну активність [18]. Препарати з женьшеню володіють стимулюючим, адаптогенним, тонізуючим та загальнозміцнюючим ефектами. Насіння пажитника грецького (*Fruct. Trigonella foenum graecum*) містить стероїдні глікозиди (сапогеніни), холестерин, холін, дубильні речовини, нуклеопротейни, ефірні масла, алкалоїди (тригонеллін), жирне масло, слизисті речовини [13]. Пажитник грецький володіє зміцнюючою, протизапальною, кардіотонізуючою, сечогінною та гіпотензивною діями [4]. У стеблах та листях люцерни посівної (*Hb. Medicago sativae*) містяться сапонозиди, циклічні сполуки, фітоестрогени (геністеїн, куместрол), амінокислоти, таніни, ненасичені жирні кислоти, вітаміни А та С, кальцій, фосфор, залізо. Засоби з люцерни посівної підвищують апетит, стимулюють життєздатність, володіють сечогінним ефектом, що обумовлює дезінтоксикаційну дію [21]. Плоди ембліки лікарської (*Fruct. Phyllanthus emblicae* L.) містять в значній кількості аскорбінову та нікотинову кислоти, а також каротин, рибофлавін, тіаміну бромід, метіонін, триптофан, кальцій, залізо, фосфор; крім того, у м'якуші плодів багато флавоноїдів, дубильних речовин і пектину. Застосовують як стимулятор травлення, а також з метою сповільнення про-

цесів старіння, зміцнення серцевого м'язу, подолання депресивних станів, підсилення антиінфекційних спроможностей сироватки крові та шкіри [4].

Для характеристики системи глутатіону аналізували вміст відновленого глутатіону (ВГ) і окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові [10] з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [7].

### **Отримані результати та їх обговорення**

Клінічна картина СПЕВ в обстежених хворих характеризувалась переважно проявами астено-невротичного або астено-депресивного регістрів: загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною стомлюваністю, зниженням апетиту та працездатності, підвищеною дративлівістю, емоційною лабільністю, дифузним головним болем, іноді запамороченням, зміною маси тіла, незадовільним загальним станом здоров'я, наявністю задишки, нудоти, песимізмом, нерідко цинізмом і черствістю у особистому житті та роботі, відчуттям безпомічності та безнадійності, байдужістю, дратівливості, а в окремих випадках агресивністю, часто тривогою, посиленням ірраціонального неспокою, нездатністю зосередитися. До провідних симптомів також можна було віднести зниження інтересу до дозвілля, захоплень, обмеження соціальних контактів тільки роботою, відчуття ізоляції, байдужості у ставленні до співробітників та рідних, непорозуміння з іншими; відчуття нестачі підтримки з боку сім'ї, родичів, друзів і колег, що вважають характерним для СПЕВ. Характерним для хворих зі СПЕВ є втрата цікавості до їхньої праці, небажання до професійної діяльності, яка раніше викликала задоволення, наявність конфліктів з колегами або керівництвом [5,18].

У результаті проведених досліджень до початку лікування встановлено, що у хворих зі СПЕВ рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвімісних ферментів та чинить стабілізу-



ючи вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів, складав у основній групі в середньому  $0,61 \pm 0,03$  ммоль/л, що в 1,64 рази нижче норми (при нормі  $1,0 \pm 0,07$  ммоль/л;  $P < 0,01$ ). В групі зіставлення вміст ВГ також був нижче норми в середньому в 1,59 рази ( $P < 0,01$ ), складаючи  $0,63 \pm 0,03$  ммоль/л. Водночас було виявлено підвищення вмісту у крові пацієнтів обох груп рівню ОГ до  $0,59 \pm 0,02$  та  $0,56 \pm 0,01$  ммоль/л у основній та групі зіставлення відповідно, тобто даний показник в середньому у 3,5-3,7 рази перевищував норму (при нормі  $0,16 \pm 0,02$ ;  $P < 0,001$ ). Виходячи з виявлених порушень показників системи глутатіону, коефіцієнт ВГ/ОГ був суттєво знижений. Так, в основній групі хворих цей показник дорівнював  $1,03 \pm 0,02$ , що менше норми в 6,1 рази (при нормі  $6,25 \pm 0,03$ ;  $P < 0,001$ ). В групі зіставлення співвідношення ВГ/ОГ складало  $1,12 \pm 0,03$ , та було зниженим відносно норми в середньому в 5,6 рази ( $P < 0,001$ ). Виявлений дисбаланс в системі глутатіону пов'язаний зі збільшенням споживання під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації пероксидації ліпідів при даній патології (табл.1).

Таблиця 1

**Показники системи глутатіону у хворих зі СПЕВ до початку лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=34)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,02^{**}$	$0,63 \pm 0,03^{**}$	$> 0,1$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,02^{***}$	$0,56 \pm 0,01^{***}$	$> 0,1$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,02^{***}$	$1,12 \pm 0,03^{***}$	$> 0,1$

**Примітка:** у таблицях 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* - при  $P < 0,01$ , \*\*\* - при  $P < 0,001$ ; P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування з включенням фітозасобу алфагіну було встановлено, що в основній групі хворих зі СПЕВ, в повній мірі реалізувався антиоксидантний ефект вказаного препарату, що сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників.

Дійсно, вивчення показників системи глутатіону після завер-

шення лікування виявило підвищення вмісту ВГ та пониження ОГ у крові хворих обох груп, однак більш суттєвими були позитивні зміни у хворих, які отримували алфагін (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники системи глутатіону у хворих зі СПЕВ після завершення лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=34)	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,97±0,06	0,77±0,04*	<0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,17±0,02	0,41±0,03**	<0,01
ВГ/ОГ	6,25±0,03	5,7±0,07*	1,9±0,06***	<0,01

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів основної групи, які в комплексі лікування отримували алфагін, на момент завершення лікування рівень ВГ зріс відносно вихідного значення у середньому в 1,6 рази і становив при цьому  $0,97 \pm 0,06$  ммоль/л, тобто практично відповідав нижній межі норми ( $1,0 \pm 0,07$  ммоль/л;  $P > 0,1$ ). В групі зіставлення рівень ВГ перевищив початковий рівень лише в 1,2 рази, дорівнюючи при цьому  $0,77 \pm 0,04$  ммоль/л, однак залишався нижче як норми, так і аналогічного показники в основній групі у середньому в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ). Концентрація ОГ, навпаки, мала тенденцію до пониження, але також неоднаково виражену в обох групах. В обстежених хворих основної групи даний показник понизився відносно початкового значення у середньому в 3,5 рази до  $0,17 \pm 0,02$  ммоль/л, що практично відповідало верхній межі норми ( $P > 0,1$ ). У групі зіставлення рівень ОГ також понизився у порівнянні з вихідним, проте лише в 1,4 рази і становив  $0,41 \pm 0,03$  ммоль/л, що було вище аналогічного показника основної групи в 2,4 рази ( $P < 0,01$ ) та норми - в 2,6 рази ( $P < 0,01$ ). Коефіцієнт ВГ/ОГ в основній групі. Виходячи з позитивної динаміки вмісту показників системи глутатіону, суттєво підвищився - в середньому в 5,3 рази стосовно початкового рівня ( $P < 0,01$ ), проте залишався дещо нижче норми ( $P < 0,05$ ). В групі зіставлення співвідношення ВГ/ОГ складало лише  $1,9 \pm 0,06$ , що було в 3 рази нижче показника основної групи ( $P < 0,01$ ) та в 3,3 рази норми ( $P < 0,001$ ).

В клінічному аспекті застосування алфагіну сприяло по-

кращенню загального самопочуття хворих, ліквідації загальної слабкості, нездужання, забезпечило відновленню апетиту, покращення емоційного стану, нормалізацію сну, підвищенню розумової та фізичної працездатності, в цілому пацієнти почали більш позитивно ставитися до своєї роботи і особистого життя.

Таким чином, отримані дані свідчать, що включення препарату рослинного походження алфагіну до комплексу лікування хворих на СПЕВ клінічно ефективно та патогенетично обґрунтовано, оскільки даний засіб сприяє ліквідації клінічних проявів захворювання, а в патогенетичному плані сприяє ліквідації дисбалансу системи глутатіону.

### **Висновки**

1. Клінічна картина СПЕВ в обстежених хворих характеризується переважно проявами астено-невротичного або астено-депресивного регістрів: загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною стомлюваністю, зниженням апетиту та працездатності, підвищеною дративлівістю, емоційною лабільністю, дифузним головним болем, іноді запамороченням. У більшості обстежених виявляються також прояви НЦД, частіше (53,9%) за гіпертонічним типом. Характерним для хворих зі СПЕВ є втрата цікавості до їхньої праці, небажання до професійної діяльності, яка раніше викликала задоволення, наявність конфліктів з колегами або руководством.

2. При біохімічному обстеженні у хворих на СПЕВ виявлено порушення метаболічного гомеостазу, зокрема зниження рівня ВГ та співвідношення ВГ /ОГ, і, навпаки, підвищення вмісту ОГ.

3. Застосування у комплексі лікування хворих на СПЕВ препарату рослинного походження алфагіну сприяє покращенню загального стану хворих, зменшенню в них астенічних, невротичних та депресивних проявів, а в патогенетичному плані відновлює вміст ВГ та суттєво підвищує коефіцієнт ВГ/ОГ.

4. В подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії алфагіну при лікуванні хворих на СПЕВ, в тому числі вивчення його впливу на ферментну ланку системи антиоксидантного захисту.

---

**Література**

1. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика / Р.М. Алешина // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. - 2007. - № 2 (7). - С. 17 - 23.
2. Алфагін: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 23.07.2007 р. Наказом МОЗ України № 417.
3. Бойко В.В. Синдром "эмоционального выгорания" в профессиональном общении / В.В. Бойко. - СПб.: Питер, 1999. - 216 с.
4. Вайс Р.Ф. Фитотерапия : руководство / Р.Ф. Вайс, Ф. Финдельма ; пер. с нем. - М.: Медицина, 2004. - 552 с.
5. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика / Н.Е. Водопьянова, Е.С. Старченкова. - СПб.: Питер, 2005. - 336 с.
6. Гарник Т.П. Ефективність засобів фітотерапії в корекції вторинних імунодефіцитних станів у мешканців екологічно несприятливих регіонів / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, І.В. Білоусова // *Інтегративна медицина. Актуальні питання профілактики, реабілітації і лікування немедикаментозними методами*. - Київ, 2007. - С. 148 - 150.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
8. Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / під ред. А.М. Гродзинського. - Київ: УРЕ, 1990. - 544 с.
9. Лукьянов В.В. Синдром эмоционального "выгорания" и механизмы психологической защиты у психиатров-наркологов / В.В. Лукьянов // *Наркология*. - 2007. - № 3. - С. 47 - 51.
10. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // *Гигиена и санитария*. - 2002. - № 2. - С. 69-72.

11. Оптимізація підходів до медичної реабілітації хворих із синдромами хронічної втоми і підвищеної стомлюваності із використанням фітопрепаратів / В.М.Фролов, Т.П.Гарник, В.В.Поканевич [та ін.] // Фітотерапія. - 2007. - № 2. - С. 16 - 22.

12. Орел В.Е. Феномен "выгорания" в зарубежной психологии: эмпирические исследования и перспективы / В.Е.Орел / Психологический журнал. - 2001. - Т. 2, №1. - С. 23-26.

13. Преображенский В. Современная энциклопедия лекарственных растений / В.Преображенский. - Донецк: Бао, 2006. - 592 с.

14. Ронгинская Т.И. Синдром выгорания в социальных профессиях / Т.И. Ронгинская // Психологический журнал. - 2002. - Т.2, № 3. - С. 18-25.

15. Фитотерапия больных с синдромом психоэмоционального выгорания / В.М.Фролов, Т.П.Гарник, Н.А.Пересадин, В.С.Гришина // Фітотерапія.- 2007. - № 1. - С. 22-29.

16. Форманюк Т.В. Синдром "эмоционального сгорания" как показатель профессиональной дезадаптации учителя / Т.В. Форманюк // Вопросы психологии. - 1994. - № 6. - С. 36-42.

17. Фролов В.М. Оценка эффективности фитотерапии вторичных иммунодефицитных состояний / В.М. Фролов, Г.М. Дранник // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 4. - С. 164-167.

18. Энциклопедия лекарственных растений (La Sante par les plantes) / Б. Арналь-Шнебеллен, П. Гетц, Э. Грассар, М. Юнен и др. - Б.м. : Ридерз Дайджест, 2004. - 350 с.

19. Юрьева Л.Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников (формирование, профилактика, коррекция). - Киев: Сфера, 2004. - 272 с.

20. Dick M.J. Burn-out in doctorally prepared nurse faculty // Journal of Nursing Education. - 1992. - V. 31. - P. 341-346.

21. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly. - Sunflower herbaris, 2006. - 105 p.

**Резюме**

**Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадін М.О.** *Вплив фітозасоби алфагіну на стан системи глутатіону у хворих на синдром психоемоційного вигорання.*

Була проведена оцінка ефективності сучасного фітозасобу алфагіну в лікуванні хворих з синдромом психоемоційного вигорання та його вплив на стан системи глутатіону. Встановлено, що в патогенетичному плані застосування засобу рослинного походження алфагіну забезпечує позитивну динаміку показників системи глутатіону.

**Ключові слова:** синдром психоемоційного вигорання, патогенез, система глутатіону, алфагін, лікування.

**Резюме**

**Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадін Н.А.** *Влияние фитопрепарата алфагина на состояние системы глутатиона у больных синдромом психоземotionalного выгорания.*

Была проведена оценка эффективности современного фитопрепарата алфагина в лечении больных с синдромом психоземotionalного выгорания и его влияние на состояние системы глутатиона. Установлено, что в патогенетическом плане применение средства растительного происхождения алфагина обеспечивает позитивную динамику показателей системы глутатиона.

**Ключевые слова:** синдром психоземotionalного выгорания, патогенез, система глутатиона, алфагин, лечение.

**Summary**

**Garnik T.P., Frolov V.M., Peresadin N.A.** *Influence of phytoremedy alfagin on the state glutathione's system of patients with burn-out syndrome.*

The estimation of efficiency of phytoremedy as alfagin in treatment of patients with the burn-out syndrome and his influence on the state glutathione's system was conducted. It is set that in a nosotropic plan application of plant's genesis as alfagin provides the positive dynamics of indexes glutathione's system.

**Key words:** burn-out syndrome, pathogenesis, glutathione's system, alfagin, treatment.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Г.А.Ігнатенко

## ВЛИЯНИЕ ИЗУЧАЕМЫХ НАСТОЕВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

О.И.Залюбовская, Л.В.Карabut

*Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

### Введение

Биологически активные вещества растительного происхождения более родственны человеческому организму по своей природе, чем синтетические препараты [5,7,9]. В ходе эволюции человек приспособился к их усвоению, они мягче включаются в процесс жизнедеятельности организма в связи с чем более биодоступны и реже вызывают осложнения при проведении фармакотерапии [6,8].

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создания новых лекарственных средств" (№ госрегистрации 0108U007008).

**Целью** настоящего исследования является изучение влияния настоев из растительных сборов на центральную нервную систему лабораторных животных.

### Материалы и методы исследования

Изучение физиологической активности приготовленных настоев из растительного сырья проведено в объеме простого специального фармакологического скрининга [1, 2, 4]. Исследование проведено на интактных беспородных белых мышах обоего пола массой 17 - 24 г. Каждую однократную дозу испытывали на пяти мышах при внутрибрюшинном пути введения. Настои вводили мышам в объеме не более 1 мл на 20 г животного. Наряду с опытными, брали контрольную группу животных, ко-

торым вводили внутривентриально дистиллированную воду в адекватном объеме. После однократного внутривентриального введения изучаемых настоев проводили тщательное наблюдение за поведенческими реакциями животных с целью получения информации о влиянии исследуемых водных извлечений на нервно-мышечную возбудимость, сердечно-сосудистую систему, функцию почек, эндокринную систему, состояние волосяного покрова, изменение массы тела, характер выделений и продолжительность жизни [1]. Оценка общего действия исследуемых настоев проводилась по данным поведенческих реакций, двигательной активности животных, нервно-мышечной возбудимости.

Для изучения возможной нейротропной активности настоев была использована методика изучения их взаимодействия с барбитуратами, аналептиками и нейролептиками. Опыты выполнены на интактных белых крысах линии Вистар массой 105 - 150 г по семь животных в каждой серии. Контрольным группам животных внутривентриально вводили раствор этаминал-натрия в дозе 30 мг/кг и продолжительность их наркотического сна принимали за 100%. Вводили настои внутривентриально. Спустя 30 мин после введения указанных водных извлечений внутривентриально вводили раствор этаминал-натрия в дозе 30 мг/кг. О продолжительности наркотического сна судили по времени, в течение которого животные находились в боковом положении, т.е. с момента утраты рефлекса переворачивания [1, 4].

Исследование антиконвульсативной активности изучаемых настоев проводили по тесту взаимодействия со средствами, возбуждающими нервную систему (коразол, кордиамин и камфорой). Экспериментальные исследования выполнялись на белых крысах линии Вистар массой 100 - 150 г по семь животных в каждой серии. Клонико-тонические судороги воспроизводились подкожным введением коразола в дозе 100 мг/кг, кордиамин 300 мг/кг и камфоры - 1200 мг/кг. Критерием оценки антиконвульсативной активности служило изменение характера судорожного припадка. Защищенными от судорог считали всех животных, у которых имели место только отдельные вздрагивания или клоническая фаза судорог продолжительностью менее 5 мин. По выраженности судорожного припадка оценивали противосудо-



рожную активность изучаемых водных извлечений [3].

Настои из растительных сборов вводили перорально или внутривенно. Контрольным группам вводили дистиллированную воду в том же объеме, что и экспериментальным животным. Наблюдение проводили в течение 14 дней после однократного введения изучаемых настоев, в состав которых входили следующие лекарственные растения: таволга вязолистная (цветы и трава), береза бородавчатая (листья), толокнянка обыкновенная (листья), крапива двудомная (листья), можжевельник обыкновенный (плоды), стальник колючий (корень), солодка обыкновенная (корень), календула лекарственная (цветки), подморенник настоящий (цветы и трава), хвощ полевой (трава) (табл. 1).

Таблица 1

Название растений	Состав исследуемых сборов													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1. Трава с цветками таволги вязолистной	10	10	10	10	10	15	15	5	15	20	-	10	10	10
2. Трава с цветками подмаренника настоящего	5	5	-	10	-	5	-	-	5	5	-	-	15	-
3. Трава хвоща полевого	10	10	10	-	10	-	10	-	-	5	10	10	-	10
4. Листья березы бородавчатой	10	-	5	-	10	10	-	-	-	10	-	-	-	-
5. Листья толокнянки обыкновенной	5	-	5	-	10	-	5	10	10	-	10	10	10	-
6. Листья крапивы двудомной	-	10	-	10	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-
7. Цветки календулы лекарственной	-	15	-	-	-	-	-	5	10	-	-	-	-	-
8. Плоды можжевельника обыкновенного	-	-	5	5	5	5	5	-	-	10	15	5	5	-
9. Корень стальника колючего	-	-	-	10	-	-	-	-	10	-	10	-	10	10
10. Корень солодки обыкновенной	5	5	5	5	5	10	10	10	-	-	5	15	-	15

**Примечание:** состав каждого сбора рассчитан на 500 мл воды.

Взаимодействие исследуемых настоев с этаминал-натрием представлены в табл. 2

Таблица 2

Серия опытов	Влияние исследуемых настоев из растительных сборов на продолжительность этаминал-натриевого сна белых крыс линии Вистар			В % к контролю
	Доза в 100г массы крысы	Продолжительность наркотического сна М±m	Доверительный интервал при p<0,05	
Сбор №1	0,5	114,5±5,9	100,1?128,9	133,1
	1,0	129,0±5,7	115,0?142,9	150,0
Сбор № 2	0,5	108,5±4,7	96,9?120,0	126,1
	1,0	112,7±4,3	102,1?123,2	131,0
Сбор №3	0,5	134,8±6,2	119,6?150,7	156,7
	1,0	141,0±5,8	126,7?155,2	163,9
Контроль	-	86,0±4,1	76,0?96,0	100
Сбор № 4	0,5	97,5±3,8	88,1?106,8	115,3
	1,0	104,8±4,1	94,8?114,8	124,0
Сбор №5	0,5	117,2±3,8	107,9?126,5	138,6
	1,0	129,4±4,4	118,7?140,1	153,1
Сбор №6	0,5	81,5±4,2	71,2?91,8	94,4
	1,0	76,3±3,9	69,2?83,4	90,2
Контроль	-	84,5±3,8	75,2?93,8	100
Сбор №7	0,5	116,7±4,5	105,7?127,7	142,3
	1,0	121,2±4,8	109,5?132,9	147,8
Сбор № 8	0,5	147,8±5,2	135,1?160,5	180,2
	1,0	154,5±4,7	141,8?167,2	188,5
Сбор № 9	0,5	157,4±4,6	146,2?168,6	191,9
	1,0	162,5±4,7	151,0?174,0	198,1
Сбор № 10	0,5	132,5±3,8	123,2?141,8	181,5
	1,0	138,4±3,1	130,9?145,9	168,7
Контроль	-	82,0±3,5	73,5?90,5	100
Сбор №11	0,5	110,5±4,4	99,8?119,0	125,7
	1,0	116,8±4,6	105,6?128,0	132,5
Сбор №12	0,5	144,5±4,9	132,5?156,5	165,1
	1,0	151,8±5,2	139,1?164,5	173,4
Сбор № 13	0,5	159,2±6,1	144,3?174,1	181,9
	1,0	164,5±5,7	150,6?178,4	188,0
Сбор № 14	0,5	129,5±5,2	116,8?143,4	148,0
	1,0	131,9±4,7	120,4?143,4	150,7
Контроль	-	87,5±4,3	77,0?98,0	100
Настой корневищ валерианы	1,0	134,8±2,9	127,7?141,9	154,0
Кофеин-бензоат натрия	10 мг	61,0±3,6	52,2±69,9	69,7

Взаимодействие изучаемых настоев с аналептиками представлено в табл. 3.

Таблица 3

Препараты	Дозы мг/кг крысы	Влияние настоев в отношении судороги, вызванной коразолом и кордиамином			
		коразол 80 мг/кг	% погибших	кордиамин 30 мг/кг	% погибших
Сбор №1	1,0	+	80	+	80
Сбор №2	1,0	++	60	+	80
Сбор №3	1,0	-	100	-	100
Сбор №4	1,0	+	80	++	60
Сбор №5	1,0	-	80	-	100
Сбор №6	1,0	-	100	-	100
Сбор №7	1,0	-	100	-	100
Сбор №8	1,0	++	60	+	80
Сбор №9	1,0	-	80	-	80
Сбор №10	1,0	--	100	--	100
Сбор №11	1,0	--	100	--	100
Сбор №12	1,0	-	80	+	80
Сбор №13	1,0	-	80	+	80
Сбор №14	1,0	+	60	+	60
Контроль	-	---	100	---	100
Мидокалм	1мг	++	0	++	0
Дефинин	2мг	+++	0	+++	0
Фенобарбитал	0,5 мг	++	0	+++	0

**Примечания:** - отсутствие противосудорожного действия; -- клонические судороги; --- выраженные клонико-тонические судороги с падением животных на бок и четкой фазой тонической экстензии; + слабый защитный эффект; ++ выраженное противосудорожное действие; +++ полная защита от судорог.

### Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что в максимально допустимых количествах жидкостей в мл для белых мышей при внутрижелудочном введении (0,5 мл) и при внутрибрюшинном введении - 1,0 мл, а белым крысам массой

100 - 190 г при введении в желудок - 3 мл, а в брюшную полость - 5 мл, исследуемые растворы из растительных сборов не вызывают гибели животных после одноразовых введений.

Первичная фармакологическая оценка 14 исследуемых растворов из растительных сборов показало, что после введения настоев из сборов № 3, 8, 9, 10, 12 и 13 двигательная активность у животных уменьшалась, у некоторых появлялась одышка, отсутствовали роговичный и зрачковый рефлекс, что по-видимому свидетельствует о наличии седативного эффекта в спектре их фармакологической активности.

Менее выраженное депримирующее действие оказывали настои из растительных сборов № 1, 2, 4-7 и 11, под влиянием данных настоев у животных наблюдали снижение спонтанной двигательной активности, большинство их реагировало на слуховой и болевой раздражители. При раздражении роговицы глаза крысы отдергивали голову. После введения максимально допустимых количеств настоя из сбора № 6 у некоторых животных наступали клонико-тонические судороги, которые сменялись отдельными подергиваниями конечностей. Во всех изучаемых сериях опытов с максимально допустимыми количествами вводимых доз настоев не наблюдали гибели животных. Спустя 14 дней после однократного введения исследуемых настоев некоторых животных забивали и проводили патоморфологические исследования, которые показали, что изучаемые настои не оказывают статистически достоверных изменений массы сердца, печени, почек, головного мозга и селезенки.

Таким образом, проведенная первичная оценка фармакологической активности исследуемых настоев показала, что большинство их оказывает депримирующее действие в результате взаимодействия рецепторов биологических мембран с молекулярными компонентами настоев, обладающих высокой фармакологической активностью.

Анализ представленных данных показывает, что большинство изученных настоев из лекарственных растений потенцирует действие этаминал-натрия. Так, настои из растительных сборов №№ 1, 2, 4, 7, 11 и 14 увеличивают продолжительность наркотичес-

кого сна на 5,3 - 50,7%. Более выраженным синергизмом к барбитуратам оказывали настои из сборов №№ 3, 5, 8, 10, 12 и 13, которые в изученных дозах увеличивали продолжительность этаминал-натриевого сна белых крыс в среднем на 53,1 - 88,5%. Наиболее выраженную депримирующую активность оказывает сбор № 9, который увеличивает время пребывания животного в боковом положении на 91,9 - 98,1%. В его состав входят следующие лекарственные растения: трава с цветами таволги вязолистой и подмаренника настоящего, листья толокнянки обыкновенной, цветки календулы лекарственной и корень стальника колючего. Антагонизм по отношению к этаминал-натрию оказывает настой растительного сбора № 6, который уменьшает наркотический сон на 5,6 - 9,8%. В качестве эталонных препаратов сравнения были взяты настои из корневищ валерианы лекарственной и кофеин-бензоат натрия. Установлено, что водные извлечения из растительных сборов №№ 3, 8 - 10, 12 и 13 превосходят седативный эффект настоя из корневищ валерианы лекарственной. Настой из сбора №6 обладает психостимулирующей активностью, но по пробуждающему действию уступает эталонному препарату сравнения кофеин-бензоат натрия.

Настои из сборов №№ 2, 4, 8 и 14 оказывают антиконвульсивное действие. Введение этих настоев за 30 - 40 мин до введения судорожных ядов предупреждало тяжесть течения клонико-тонических судорожных припадков и предотвращало гибель животных. Наиболее выраженное противосудорожное действие выявлено у настоя растительного сбора №8, в состав которого входят: трава таволги вязолистной, листья толокнянки обыкновенной, листья крапивы двудомной, цветки календулы лекарственной, корень солодки обыкновенной.

Настои из растительных сборов №№ 3, 5 - 7, 9 не оказывают противосудорожного действия, а из сборов №№ 10 и 11 усиливают судорожное действие коразола и кордиамин. Так после введения настоев данных сборов отмечалось усиление клонико-тонических судорог с падением животных на бок и четкой фазой тонической экстензии.

### **Выводы**

1. Выяснены различные виды проявления фармакологического эффекта в зависимости от рецептуры исследуемых сборов из лекарственных растений.

2. Настой из сбора № 9 увеличивает наркотический сон в 1,98 раза, а настой из сбора №6 оказывает пробуждающее действие.

3. Полученные фармакологические эффекты сборов № 6 и 9 представляют интерес для проведения их дальнейшего изучения в качестве нейротропных фармакологических веществ.

### Литература

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В.Гацура. - М.: Медицина, 1974. - 143 с.

2. Простой специальный скрининг новых химических веществ: Методические рекомендации / под ред. Ф.П.Тринуса. - Киев, 1985. - 26 с.

3. Раевский К.С. Фармакология нейролептиков / К.С.Раевский. - М. : Медицина, 1976. - 272 с.

4. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М.: Медицина, 2000. - 328 с.

5. Blumenthal M. The ABC Clinical Guide to Herbs / M. Blumenthal. - New York: Theime, 2003. - 540 p.

6. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals / ed. Bisset N.G., Wichtl M. - [2 edition]. - Stuttgart (Germany): medpharm GmbH Scientific Publishers, 2001. - 218 p.

7. Fugh-Berman A. Herbal medicinals: selected clinical considerations, focusing on known or potential drug-herb interactions / A.Fugh-Berman // Archives of Internal Medicines. - 1999. - V. 159 (16). - P.1957-1958.

8. Miller L.G. Herbal medicinals: selected Clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions / L.G. Miller // Archives of Internal Medicine. - 1998. - V. 158 (20). - P. 2200-2211.

9. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume

**Резюме**

**Залюбовская О.И., Карабут Л.В.** Влияние изучаемых настоев из растительных сборов на центральную нервную систему лабораторных животных.

Проведено изучение влияния настоев из растительных сборов на центральную нервную систему лабораторных животных. Установлено, настои из сборов № 3, 5, 8, 9, 10 увеличивали продолжительность этаминал-натриевого сна белых крыс в среднем на 53,1-88,5%. Наиболее выраженную депримирующую активность оказывает настой из сбора № 9, который увеличивает время пребывания животного в боковом положении на 91,9%-98,1%. Настой из сбора № 6 обладает психостимулирующей активностью, но по пробуждающему действию уступает эталонному препарату сравнения кофеин-бензоату натрия.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, кофеин-бензоат натрия, этаминал-натрия.

**Резюме**

**Залюбовська О.І., Карабут Л.В.** Вплив настоїв, що вивчаються, із рослинних зборів на центральну нервову систему лабораторних тварин.

Проведено вивчення впливу настоїв із рослинних зборів на центральну нервову систему лабораторних тварин. Встановлено, що настої із зборів № 3, 5, 8, 9, 10 збільшували тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів в середньому на 53,1-88,5%. Найбільш виражену депримируючу активність має настій із збору № 9, який збільшує час перебування тварини в боковому положенні на 91,9%-98,1%. Настой із збору № 6 володіє психостимулюючою активністю, але по пробуджуючій дії, поступається еталонному препарату порівняння кофеїн-бензоату натрію.

**Ключові слова:** центральна нервова система, кофеїн-бензоат натрію, етамінал-натрію.

**Summary**

**Zalyubovska O.I., Karabut L.V.** Effect of herbal species infusums under study on central nervous system of laboratory animals.

The effect of herbal species infusums on central nervous system of laboratory animals was studied. Infusums from species №№ 3, 5, 8, 9, 10 were found to increase the duration of ethaminal sodium sleep in white rats by 53,1-88,5% at the average. The highest depriming activity was found in species № 9 infusum that prolonged the time of animal lateral position staying by 91,9-98,1%. Species № 6 infusum possessed psychostimulating activity, but after recovery it is weaker than that of comparison drug sodium caffeine benzoate.

**Key words:** central nervous system, sodium caffeine benzoate, sodium ethaminal.

**Рецензент:** д.фарм.н., проф. В.Й.Трескач

## ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ ХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**В.В. Зленко, О.И. Залюбовская, Е.Н. Яворская**  
*Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

### **Введение**

Поиск новых диуретических веществ осуществляющих регуляцию процессов мочеобразования и метаболическую функцию почек является актуальной проблемой современной экспериментальной фармакологии [2].

Регуляция водно-электролитного баланса - одна из важнейших гомеостатических функций организма. В поддержании постоянства состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма важную роль играют почки, одна из основных их функций регуляция водно-электролитного баланса, как в физиологических так и в патологических состояниях организма, что находит отражение в рациональной фармакотерапии диуретическими средствами [3, 6], которые находят свое применение в различных клинических ситуациях: при острой и хронической сердечной недостаточности, для форсированного диуреза при интоксикациях и отравлениях. Наряду с положительным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать нежелательные побочные эффекты: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, азотемию, нарушения белкового обмена и др. [5, 7, 10, 11].

Учитывая широкий спектр биологической активности карбоновых кислот и их роль в регуляторных процессах жизнедеятельности организма [4] поиск новых физиологически активных веществ в ряду их производных является актуальной задачей современной фармакологической науки и поиск среди них биоактивных веществ с различными свойствами перспективен [6, 8, 9].

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** работа выполнена в соответствии с планом научно-ис-



следовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создания новых лекарственных препаратов" (номер государственной регистрации 02.93.0002479, шифр темы ВН 10.08.0029.93), а также целевой программы создания высокоэффективных противовоспалительных и диуретических лекарственных препаратов.

**Целью** этого исследования было изучение диуретической активности амидов хинолин-3-карбоновых кислот на беспородных белых крысах и выяснение механизма диуретической активности наиболее активного вещества.

### **Материалы и методы исследования**

В качестве объекта исследования были взяты впервые синтезированные производные N-алкиламида-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед. 1-11), гидрохлориды диалкиламиноалкиламида 1-алкил-5-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.12-16), 1-алкил-2-оксо-3-фенил-4-гидроксихинолины (соед. 17-21), 1-алкил-2-оксо-3-(бенз-имидазол-2)-4-гидроксихинолинов (соед.22-28), аминоканилиды 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.29-35), гидразиды 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.36-42) и п-оксианилиды 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.43-49) впервые синтезированных на кафедре фармацевтической химии Национальной фармацевтической академии Украины под руководством доктора фармацевтических наук, профессора П.А. Безуглого.

Структура 49-ти конденсированных производных амидов хинолин-3-карбоновых кислот подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества основного характера, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах, а некоторые соли растворимы в воде. Изучаемые производные амидов хинолин-3-карбоновых кислот вводились лабораторным животным в виде водных ра-

створов или 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт оксиэтилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72).

Изучение влияния на выделительную функцию почек исследуемых веществ проводили на белых крысах популяции Вистар массой 130-180 г по методу Е.Б.Берхина [1, 3]. Изучаемые соединения вводили внутрижелудочно в дозе 0,05 ЛД50. Спустя 30 минут крысам внутрижелудочно с помощью специального зонда вводили водопроводную воду из расчета 3 мл на 100 г массы тела животного. Количество мочи регистрировали через каждый час в течение 4 часов.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Результаты проведенных экспериментальных исследований представлены в табл. 1.

Проведенные нами исследования показали, что амиды хинолин-3-карбоновых кислот оказывают существенное влияние на выделительную функцию почек у белых крыс. Так, среди N-алкиламинов-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.1-11) наибольший диуретический эффект оказывает N-циклогексиламид-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед. 8), который усиливает выделительную функцию почек на 99,2%. Замена в амидной группе циклогексильного (соед.8) радикала на гептильный (соед.10), изопропиловый (соед.5), гексильный (соед.9), метильный (соед.2), пропиловый (соед.4), этиловый (соед.3) и бутиловый (соед.6) заместители приводит к уменьшению выделительной функции почек у крыс на 78,0-26,6%. Наибольший диуретический эффект в группе гидрохлоридов диалкилами-ноалкиламинов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.12-16) оказывают соединения 12 и 13, которые увеличивают выделение мочи на 230,2% и 220,7% соответственно.

Большинство производных 1-алкил-2-оксо-3-фенил-4-гидроксихинолинов (соед. 17-21) и аминоканилидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (соед.22-28) угнетают выделение мочи у лабораторных животных в среднем на 6,2%

**Влияние амидов хинолин-3-карбоновых кислот на диурез у крыс**

Соединение №№	Доза мг/кг	Диурез через . . .			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m) мл	% к контролю	(M±m) мл	% к контролю
1	9,5	1,36±0,12	111,5	3,15±0,12	130,7
2	10,9	1,81±0,11	148,4	3,52±0,26	146,1
3	12,3	1,70±0,09	139,3	3,23±0,21	134,0
4	11,3	1,62±0,12	132,8	3,32±0,24	137,8
5	9,2	1,55±0,16	127,0	4,12±0,17	170,9
6	7,0	1,67±0,17	136,9	3,05±0,22	126,6
Контроль	-	1,22±0,07	100	2,41±0,11	100
7	16,9	1,04±0,14	81,3	2,25±0,29	91,8
8	13,9	2,25±0,16	175,8	4,88±0,21	199,2
9	15,5	2,15±0,12	168,0	4,12±0,18	168,2
10	17,9	2,12±0,13	165,6	4,36±0,16	178,0
11	10,3	0,94±0,17	73,4	1,86±0,22	75,9
12	17,0	2,42±0,23	189,1	5,64±0,18	230,2
Контроль	-	1,28±0,08	100	2,45±0,12	100
13	13,2	2,45±0,21	185,6	5,54±0,11	220,7
14	14,6	1,88±0,19	142,4	4,22±0,17	168,1
15	12,8	1,64±0,16	124,2	4,76±0,13	189,6
16	12,6	1,72±0,13	130,3	4,37±0,14	174,1
17	13,5	1,87±0,22	141,7	4,29±0,23	170,9
18	13,2	1,12±0,07	84,8	2,19±0,09	87,3
Контроль	-	1,32±0,11	100	2,51±0,29	100
19	6,5	0,96±0,06	71,6	1,47±0,12	60,5
20	14,5	1,69±0,09	126,1	3,14±0,19	129,2
21	8,4	1,21±0,11	90,3	1,98±0,14	81,5
22	13,5	1,88±0,12	140,3	3,64±0,17	149,8
23	8,8	1,32±0,08	98,5	2,28±0,13	93,8
24	8,7	1,36±0,07	101,5	2,36±0,09	97,1
Контроль	-	1,34±0,09	100	2,43±0,11	100
25	13,0	2,28±0,14	161,7	3,27±0,15	131,9
26	9,4	2,12±0,09	150,4	4,48±0,12	180,6
27	11,9	1,34±0,11	95,0	2,05±0,17	82,7
28	11,7	1,36±0,09	96,5	2,16±0,19	87,1
29	9,6	1,31±0,07	92,9	2,42±0,16	97,6
30	12,7	2,14±0,06	151,8	3,87±0,13	156,0
31	11,2	2,44±0,17	173,0	5,08±0,22	204,8
Контроль		1,41±0,08	100	2,48±0,13	100

Таблица (продолжение)

32	12,0	2,57±0,19	187,6	5,42±0,18	214,2
33	12,1	2,71±0,14	197,8	4,88±0,12	192,9
34	10,3	1,94±0,15	141,6	3,52±0,14	139,1
35	10,2	1,78±0,11	129,9	2,73±0,17	107,9
36	12,7	2,31±0,15	168,6	4,98±0,14	196,8
37	9,8	2,42±0,16	176,6	3,75±0,18	148,2
38	11,9	2,16±0,12	157,7	3,34±0,08	132,0
Контроль	-	1,37±0,08	100	2,53±0,07	100
39	8,8	2,12±0,27	168,3	4,68±0,29	182,1
40	8,4	1,66±0,21	131,7	3,49±0,21	135,8
41	13,8	1,96±0,18	155,6	3,24±0,23	126,1
42	10,8	1,05±0,17	83,3	2,12±0,20	82,5
43	9,5	1,65±0,15	131,0	2,94±0,17	114,4
44	10,3	1,50±0,13	119,0	3,51±0,15	136,6
Контроль		1,26±0,09	100	2,57±0,31	100
45	9,9	0,84±0,12	60,9	1,62±0,13	65,9
46	12,3	1,98±0,13	143,5	5,64±0,29	229,3
47	9,1	2,24±0,19	162,3	4,86±0,32	197,6
48	10,1	2,38±0,21	172,5	4,97±0,13	202,0
49	11,3	2,11±0,18	152,9	4,39±0,29	178,5
Контроль		1,38±0,08	100	2,46±0,12	100
Гипотиазид	50,0	2,16±0,09	158,8	4,28±0,18	173,3
Фуросемид	10,0	3,18±0,13	233,8	7,54±0,22	305,3
Адиурекрин	1,0	0,76±0,09	55,9	1,24±0,11	50,2
Контроль	-	1,36±0,08	100	2,47±0,09	100

-39,5%. Среди всех изученных веществ наибольший антидиуретический эффект оказывает соединение 19, содержащие в 1-м положении этильный (19) заместитель которое в дозе 6,5 мг/кг уменьшает количество выделяемой мочи на 39,5%.

В ряду производных аминоканилидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксинолин-3-карбоновой кислоты (соед.29-35) большинство соединений увеличивают отделение мочи на 39,1% -114,2%.

Изучение влияния синтезированных веществ на деятельность почек показало, что среди всех исследованных гидразидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксинолин-3-карбоновой кислоты (соед.36-42) и п-оксианилидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксинолин-3-карбоновой кислоты (соед.43-49), наибольшее усиление экскреции мочи вызывает соединение 46, которое в дозе 12,3 мг/кг увеличивает диурез в среднем на 129,3%.

Влияние исследуемых веществ на деятельность почек сравнивали с эталонными препаратами, которые нашли широкое применение в практическом здравоохранении. Установлено, что гипотиазид в дозе 50 мг/кг увеличивает диурез на 73,3%, а фуросемид в дозе 10 мг/кг - на 205,3%.

### **Выводы**

1. Таким образом, по диуретической активности соединения 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33,36,39,46 и 47 превосходит действие гипотиазида, но уступают фуросемиду.

2. Антидиуретический эффект соединения 19 уступает активности адиурекина.

3. Считаю целесообразным дальнейшее изучение фармакологических эффектов амидов хинолин-3-карбоновых кислот.

### **Литература**

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.

2. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А. Глезер. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.

3. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки / Д.А. Шейман : пер. с англ. - [12-е изд., испр.]. - М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1999. - 206 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.Д. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.

5. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов. - М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. / М.Д. Машковский. - [14-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая Волна, 2000. - 540 с.

7. Энциклопедия лекарств / гл. ред. Г.Л. Вышковский. - 12-й вып. - М: РЛС, 2005. - 1440 с.

8. *Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate*

*hypertension / G. Manning, A.Joy, C.J.Mathias [e.a.] // J.Hum. Hypertens. - 1996. - № 7. - P. 443-448.*

9. *Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L. Bahlmann, H. Pagel, S. Klaus [e.a.] // Resuscitation. - 2000. - Vol.47, № 1. - P. 191-194.*

10. *Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / F.Takao, K.Yoshiko, T.Akihiko [e.a.] // Asthma. - 2002. - Vol. 39, № 1. - P. 21-27.*

11. *Wong S.G. The role of mitochondrial injury bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity / S.G.Wong, J.W.Card, W.J.Racz // Toxicol. Lett. - 2000. - Vol.116, № 3. - P. 171-181.*

#### Резюме

**Зленко В.В.** *Исследование диуретической активности амидов хинолин-3-карбоновых кислот.*

Проведено экспериментальное исследование воздействия на выделительную функцию почек 49 впервые синтезированных амидов хинолин-3-карбоновых кислот. Соединения 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33,36,39,46 и 47 превосходят по диуретическому эффекту препарат сравнения гипотиазид, но уступают фуросемиду.

**Ключевые слова:** карбоновые кислоты, диуретическая активность, крысы.

#### Резюме

**Зленко В.В., Залюбовська О.І., Яворська О.М.** *Дослідження діуретичної активності амидів хінолін-3-карбонових кислот.*

Проведено експериментальне дослідження дії на видільну функцію нирок 49 вперше синтезованих амидів хінолін-3-карбонових кислот. З'єднання 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33,36,39,46 і 47 перевершують за діуретичним ефектом препарат порівняння гіпотіазид, але поступаються фуросеміду.

**Ключові слова:** карбонові кислоти, діуретична активність, щури.

#### Summary

**Zlenko V.V., Zalyubovska O.I., Yavorskaya E.N.** *Research of diuretic activity of amides is a choline-3-hydrocarboxylic acids.*

Experimental research of affecting secretory function of buds is conducted 49 the first synthesized amides choline-3-hydrocarboxylic acids. Connections 8, 10, 12, 13, 15, 26, 31-33,36,39,46 and 47 excel on a diuretic effect preparation of comparison Hypothiazid, but yield to Furosemid.

**Key words:** hydrocarboxylic acids, diuretic activity, rats.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.В.Д.Лук"янчук

**ВЛИЯНИЕ КСАФУБЕНА НА ТЕЧЕНИЕ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДЪЮВАНТНОЙ  
БОЛЕЗНИ****И.В.Киреев, Б.А.Самура***Национальный фармацевтический университет (Харьков)***Вступление**

В настоящее время для облегчения болевого синдрома, уменьшения воспалительного процесса, коррекции лихорадочных состояний в ревматологии, травматологии, гинекологии, хирургии применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больные с хроническими болевыми и воспалительными симптомами нередко вынуждены принимать НПВП в течение длительного времени [13]. Поражение суставов и боль в спине являются частыми состояниями, с которыми пациент обращается к врачу [4].

Противовоспалительные лекарственные средства подавляющие активность циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 относят к неселективным, а селективные подавляют преимущественно активность ЦОГ-2 [5, 11, 15]. Неселективные НПВП таят угрозу развития язвенного поражения вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокируют активность ЦОГ-2 и несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [6, 16].

Прием НПВП может вызвать желудочно-кишечные кровотечения [14]. Установлено, что более 50% всех острых желудочно-кишечных кровотечений связаны с приемом НПВП, причем 84% из них являются "безрецептурными". Кроме того, НПВП могут вызвать: тяжелые изменения костномозгового кровообращения вплоть до агранулоцитоза со смертельным исходом (метамизол); острую почечную недостаточность (индометацин, ибупрофен); тромбоцитопатию с геморрагическим синдромом (ацетилсалициловая кислота) и др. [8, 12]. В на-

стоящее время из-за широкого применения НПВП в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [9, 10].

Ранее проведенными фармакологическими скрининговыми исследованиями был отобран ксафубен, обладающий выраженной анальгетической и противовоспалительной активностями.

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 02.93.0002479, шифр темы ВН 10.08.0029.93), а также целевой программы создания высокоэффективных противовоспалительных и диуретических лекарственных препаратов.

**Целью** настоящего исследования было изучение фармако-терапевтической эффективности ксафубена и его влияние на течение адьювантной болезни.

#### **Материалы и методы исследования**

Изучение влияния ксафубена на течение хронического воспаления проведено на модели адьювантного артрита. Экспериментальный синдром адьювантной болезни вызывали введением адьюванта Фрейнда. Воспаление правой задней конечности вызывали введением 6,1 мл адьюванта Фрейнда [7]. Компоненты для приготовления адьюванта Фрейнда брали в пропорции: 7 мл вазелинового масла, 2 мл безводного ланолина, 3 мл физиологического раствора и 60 мл вакцины БЦЖ. Исследования проведены в опытах на белых крысах линии Вистар массой 170-190 г. Все животные были разделены на 4 группы по 7 крыс в каждой серии: первая - интактные крысы, вторая - крысы с адьювантной болезнью, третья - крысы с адьювантной болезнью, леченные ксафубеном, четвертая - крысы с адьювантной болезнью, леченные диклофенаком. Ксафубен крысам вводили внутривенно в течение 24 дней в среднеэффективной дозе ( $ED_{50}$ ). Показателями противовоспалительной активности являлись уменьшение отека задней конечности, периметр хвоста, нормализация гемостатических параметров.



ров (время свертывания крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула), а также способность предотвращать деструктивные изменения соединительной ткани в пораженных суставах. Данные параметры противовоспалительной активности регистрировали в начале и в конце эксперимента. В ходе опыта регистрировались объем лап, масса тела и уровень вторичных воспалительных поражений (степень воспаления ушей, передних лап, левой задней лапки у крыс). При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1].

Первичные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационного анализа по критерию  $t$  Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel [2].

### Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что у не леченных животных опытной (вторая группа) в период манифестации адьювантной болезни (14-28 день) наблюдали признаки интоксикации, снижение аппетита и уменьшение потребления корма (табл.1).

Таблица 1

### Динамика изменения массы тела у крыс с адьювантной болезнью, леченных ксафубеном и диклофенаком

Условия опыта	Масса тела крыс через ... суток			
	исходная	7	14	28
Контроль	170,0±3,21	196,3±4,22	216,8±5,13	236,9±5,16
Опыт (адьюв. б-нь)	168,4±3,67	175,3±3,29*	182,4±4,68*	192,1±4,88*
Ксафубен	173,0±4,12	184,0±4,31	197,3±4,19	209,8±5,21*
Диклофенак	176,0±4,38	186,9±4,51	201,8±4,77	213,6±4,76

**Примечание:** \*- достоверно по отношению к опытной группе  $p < 0,05$ .

Прирост массы тела на 28 сутки был на 18,9% меньше, чем у интактных животных контрольной группы. У животных с адьювантной болезнью после лечебно-профилактического при-

менения ксафубена (третья группа) и диклофенака натрия (четвертая группа) прирост массы тела крыс был больше по отношению к опытной (второй группе) животных с адьювантной болезнью. В основе патогенеза адьювантной болезни лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунные механизмы с преимущественной локализацией патологического процесса в суставах и миокарде. У животных с экспериментальной адьювантной болезнью было изучено влияние ксафубена и диклофенака на развитие воспалительного процесса в пораженной лапке.

Установлено, что у животных с экспериментальным адьювантным синдромом максимальный отек пораженной лапки наблюдали на 5-е и 15-е сутки после введения адьюванта (табл. 2).

Таблица 2

**Антиэкссудативная активность ксафубена и диклофенака на экспериментальной моделью адьювантной болезни**

Условия опыта	Исходный объем лапки (M±m)мл	Объем лапки (M±m)мл, через ...		
		7 суток	14 суток	28 суток
Опытная (2-я группа)	1,44±0,08 100,0%	1,21±0,09 84,0	0,98±0,05 68,0	0,89±0,08 61,8
Ксафубен в дозе 32 мг/кг (3-я группа)	1,49±0,07 100,0%	0,86±0,07 57,7	0,66±0,08* 44,3	0,52±0,06* 34,9
Диклофенак в дозе 8 мг/кг (4-я группа)	1,52±0,06 100,0%	0,85±0,08 55,9	0,65±0,07* 42,7	0,53±0,05* 34,8

**Примечание:** \* - достоверно по отношению к опытной группе  $p < 0,05$ .

Животные стали менее подвижными, суставы их были синовитными, отечными. Во второй группе животных, получавших ксафубен, все эти явления были менее выражены. Так, у не леченных животных (вторая группа) с адьювантной болезнью объем лапки на 7-е сутки уменьшился во на 16%, а на 14-е и 28-е сутки - соответственно на 32 и 36,2%. Объем лапки у крыс, леченных ксафубеном (32 мг/кг) через 7 суток уменьшился на 42,3%, на 14-е сутки - на 55,7- на 28-е сутки - на 65,1%. Объем лапки у крыс с адьювантной болезнью, лечен-

ных диклофенаком, через 7 суток уменьшился на 44,1%, через 14 - на 57,3 и через 28 - на 65,2%.

Таким образом, фармакотерапевтический эффект ксафубена реализовался положительной динамикой антиэкссудативного эффекта. В момент максимального развития отека у животных ксафубен вызывал ингибирование протекания экспериментальной флогогенной воспалительной реакции.

Установлены существенные изменения лабораторных показателей крови у крыс с экспериментальной адьювантной болезнью, что свидетельствуют о наличии воспалительного процесса. Так, полученные результаты показывают, что скорость оседания эритроцитов у животных с экспериментальной адьювантной болезнью (вторая группа) увеличилась в 1,85 раза (табл. 3).

Таблица 3

### Влияние ксафубена и диклофенака на показатели крови

Препараты	Исходные значения	На 14-й день опыта	На 28-й день опыта
Скорость оседания эритроцитов, мм/час			
Контроль	2,8±0,09	5,2±0,14	8,9±0,21
Ксафубен	2,4±0,11	2,7±0,21*	3,3±0,24*
Диклофенак	2,3±0,07*	3,1±0,24*	3,5±0,18*
Общее количество лейкоцитов, · 10 <sup>9</sup> /л			
Контроль	15,4±0,91	18,7±0,97	29,8±0,99
Ксафубен	15,0±0,81	12,5±0,84*	16,4±1,24*
Диклофенак	14,7±0,73	16,1±1,04	15,8±0,93*

**Примечание:** \* - достоверно по отношению к опытной группе  $p < 0,05$ .

Значение скорости оседания эритроцитов у леченных животных обеих групп находилось в пределах физиологической нормы в течение всего эксперимента. В контрольной группе наблюдался выраженный лейкоцитоз: общее количество лейкоцитов возросло на  $3,3 \cdot 10^9$ /л, а на 28-е сутки - на  $14,4 \cdot 10^9$ /л.

Изучение лейкоцитарной формулы (табл. 3) в динамике эксперимента показало значительный рост количества сегментоядерных нейтрофилов и незначительное увеличение количества эозинофилов, что свидетельствует о наличии аутоим-

мунного и воспалительного процесса в организме животных с адьювантной болезнью. После введения ксафубена и диклофенака колебания общего количества лейкоцитов и форменных элементов крови были в интервале физиологической нормы (табл. 3 и 4).

Таблица 4

**Влияние ксафубена и диклофенака на лейкоцитарную формулу у крыс адьювантной болезнью**

Серии опытов	Срок наблюдения	Лейкоцитарная формула				
		Нейтрофилы		Лимфоциты	Эозинофилы	Моноциты
		Палочко-ядерные	Сегментоядерные			
Контроль	Исходные значения	1,0±0,09	16,8±2,11	80,0±2,60	1,0±0,14	2,2±0,43
	14 сутки	1,0±0,11	41,3±3,28	55,0±2,84	2,3±0,44	2,7±0,27
	28 сутки	1,0±0,14	42,8±2,67	53,6±3,14	3,5±0,32	2,1±0,16
Ксафубен	Исходные значения	1,1±0,16	19,8±3,14	77,2±3,62	1,1±0,22	2,7±0,31
	14 сутки	1,0±0,17	22,6±3,74	75,6±4,36	1,0±0,12	2,4±0,18
	28 сутки	1,1±0,28	25,4±2,45	70,2±3,61	0,9±0,09	4,6±0,72
Диклофенак	Исходные значения	1,0±0,13	22,0±1,84	70,5±4,26	0,6±0,13	5,0±0,49
	14 сутки	1,1±0,16	26,0±2,14	65,6±3,19	2,1±0,22	7,6±0,98
	28 сутки	1,9±0,29	29,8±1,32	65,2±2,09	1,6±0,18	3,4±0,29

Анализ результатов влияния ксафубена и диклофенака на процесс свертывания крови показывает, что в контрольной группе время свертывания крови составило 70,4 секунды, на 14-й день - 51,2 секунды, а на 28-й - 50,6 секунд (табл. 5).

Таблица 5

**Влияние ксафубена и диклофенака на процессы свертывания крови**

Препараты	Время свертывания крови, с		
	Исходный фон	на 14-й день	На 28-й день
Контроль	70,4±3,74	51,2±1,87	50,6±1,28
Ксафубен	75,8±4,12	98,9±1,48*	103,2±1,37*
Диклофенак	76,9±3,74	82,4±1,21*	89,1±2,25*

**Примечание.** \* достоверно по отношению к контролю  $p < 0,05$ .

Лечебно-профилактическое применение ксафубена привело к снижению процессов свертывания крови. Так на 14-й день оно увеличилось на 23,1 %, а на 28-й - на 27,4% по сравнению с исходными значениями. Учитывая, что производные ксантина уменьшают агрегацию тромбоцитов можно предположить, что уменьшение времени свертывания крови связано с антиагрегационной активностью ксафубена [4].

Применение препарата сравнения диклофенака привело к уменьшению время свертывания крови на 14-е сутки на 5,5 % и на 28-е - на 12,2 %.

Таким образом, на модели адьювантной болезни установлено, что ксафубен обладает антиэкссудативным действием, замедляет скорость оседания эритроцитов, вызывает значительный рост сегментоядерных нейтрофилов и оказывает антиагрегационное действие.

### **Выводы**

1. Лечебно-профилактический прием ксафубена у крыс с адьювантной болезнью вызывал прирост массы тела по сравнению с нелечеными животными.

2. Фармакотерапевтический эффект ксафубена реализовался ингибированием протекания экспериментальной флогогенной воспалительной реакции.

3. Ксафубен замедляет скорость оседания эритроцитов, вызывает значительный рост сегментоядерных нейтрофилов и оказывает антиагрегационное действие.

4. Ксафубен является перспективным фармакологическим веществом для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности с целью создания на его основе лекарственного препарата с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

### **Литература**

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / под ред. О.В.Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - С.433-443.

2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Ла-

- нач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - К.: Морион, 2000. - 320 с.
3. *Лекарственная терапия воспалительного процесса / Я.А.Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П.Арзамасцев, С.С.Либерман.* - М.: Медицина, 1998.- 240 с.
4. *Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский.* - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
5. *Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов //Русский медицинский журнал.* - 2002. - Т. 10, № 4. - С. 206-212.
6. *Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии / В.А.Насонова //Русский медицинский журнал.* - 2002. - Т. 10, № 6. - С. 302-306.
7. *Саратиков А.С. Адъювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А.С.Саратиков, А.И.Венгеровский, Т.П.Прищеп.* - Томск : Изд-во Том. ун-та, 1983. - 103 с.
8. *Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н.Сороцкая, А.Е.Каратеев // Научно-практическая ревматология.* - 2005. - № 4.- С. 34-37.
9. *Чичасова Н.В. Целебрекс в лечении заболеваний суставов у больных с факторами риска развития гастропатий и сердечно-сосудистой патологии / Н.В.Чичасова, Г.Р.Имаметдинова, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология.* - 2004. - № 1. - С.39-42.
10. *Basic and Clinical Pharmacology / ed. by B.G.Katzung.* - [9-e ed.]. - San-Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2004. - 1227 p.
11. *Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / G.Singh, J.Fort, J.Goldstein [e.a.] // Am. J.Med.* - 2006. - Vol. 119. - P.255-266.
12. *Deeks J. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal*

*safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials / J.Deeks, L.A.Smith, M.D.Bradley // Brit. Med. J. - 2002. - Vol.325. - P. 619-626.*

*13. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J.L.Goldstein, F.E.Silverstein, N.M.Agrawal [e.a.] // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95. - P. 1681-1690.*

*14. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K.J.Warrington, P.D.Kent, R.L.Frye [e.a.] // Arthritis Res. Ther. - 2005. - Vol. 7, № 5. - P. 984-991.*

*15. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen [e.a.] // Circulation. - 2006. - Vol. 113, № 25. - P. 2906-2913.*

*16. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / L.J.Crofford, J.C.Oates, W.J.Cune [e.a.] // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. - P. 1891-1896.*

### Резюме

**Киреев И.В., Самура Б.А.** *Влияние ксафубена на течение экспериментальной адьювантной болезни.*

Проведены исследования влияния ксафубена на течение экспериментальной адьювантной болезни. Лечебно-профилактический прием ксафубена у крыс с адьювантной болезнью вызывал прирост массы тела по сравнению с не лечеными животными. Фармакотерапевтический эффект ксафубена реализовался ингибированием протекания экспериментальной воспалительной реакции. Ксафубен замедляет скорость оседания эритроцитов, вызывает значительный рост сегментоядерных нейтрофилов и оказывает антиагрегационное действие. Ксафубен является перспективным фармакологическим веществом для дальнейшего изучения специфической активности и безопасности с целью создания на его основе лекарственного препарата с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

**Ключевые слова:** ксафубен, адьювантная болезнь, противовоспалительная активность, антиагрегационная активность.

**Резюме**

**Кіреєв І.В., Самура Б.А.** *Вплив ксафубену на перебіг експериментальної ад'ювантної хвороби.*

Проведене дослідження впливу ксафубену на перебіг експериментальної ад'ювантної хвороби. Лікувально-профілактичний прийом ксафубену у щурів з ад'ювантною хворобою викликав приріст маси тіла у порівнянні з нелікованими тваринами. Фармакотерапевтичний ефект ксафубену реалізувався інгібіцією протікання експериментальної запальної реакції. Ксафубен уповільнює швидкість осідання еритроцитів, викликає значний ріст сегментоядерних нейтрофілів і справляє антиагрегаційну дію. Ксафубен є перспективною фармакологічною речовиною для подальшого вивчення специфічної активності і безпечності з метою створення на його основі лікарського препарату з анальгетическими і протизапальними властивостями.

**Ключові слова:** ксафубен, ад'ювантна хвороба, протизапальна активність, антиагрегаційна активність.

**Summary**

**Kireyev I.V., Samura B.A.** *Influence of xanbufen on course of experimental adjuvant disease*

The researches about influence of xanbufen on course of experimental adjuvant disease are carried out. The treatment and prophylactic application of xanbufen at rats with adjuvant disease produced increase of body mass in comparison with untreated animals. Pharmacologic effect of xanbufen realized by inhibition of experimental inflammatory reaction. Xanbufen reduced erythrocyte sedimentation rate, produced significant increasing of segmented neutrophils and had antiaggregatory action. Xanbufen is perspective pharmacological substances for further study of specific activity and safety for building on his basis of a medication with analgetic and antiinflammatory properties.

**Key words:** xanbufen, adjuvant disease, antiinflammatory activity, antiaggregatory activity.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова**



**ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА КАЛЬЦИЯ НА СОСТОЯНИЕ  
ОБМЕНА МАГНИЯ У БОЛЬНЫХ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И  
ОСТЕОАРТРОЗОМ****В.В.Коломиец, В.В.Красеха-Денисова***Донецкий национальный медицинский университет  
им.М.Горького***Вступление**

Для эссенциальной гипертензии (ЭГ) характерен дефицит внеклеточного кальция и магния, нарушающий соотношение их внутриклеточных концентраций, что повышает тонус гладких мышц сосудов и уровень артериального давления (АД). У лиц пожилого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний. Остеоартроз (ОА) - одно из самых распространенных заболеваний лиц пожилого возраста [1,5]. При обследовании больных с ОА у 52% из них выявлена артериальная гипертензия (АГ), у 21% - остеопороз (ОП), у 15% - сахарный диабет 2 типа, у 6% - ишемическую болезнь сердца [7]. Среди больных, лечившихся в Институте ревматологии с диагнозом ОА, АГ диагностирована у 58% пациентов [6]. Обследование 13577 больных ОА показало, что 80% их принимает антигипертензивные препараты [10]. Развитие дегенеративных изменений в суставах при ОА тесно зависит от степени остеопении и ОП, причем выраженность остеофитоза достоверно коррелировала с уровнем паратгормона в крови [2,5,8]. Дефицит кальция и магния усиливает резорбцию костной ткани [4]. Поэтому в терапии ОА широко используются препараты кальция. Однако длительный приём препаратов кальция, может усугублять дефицит магния, вследствие конкурентных взаимоотношений этих ионов на клеточных мембранах [3,9]. Поэтому и возникла необходимость изучить влияние приема кальция на состояние обмена магния.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Донецкого государственного медицинского университета и является фрагментом темы НИР кафедры внутренней медицины № 2ДНМУ "Клинико-патогенетическая характеристика функционального состояния почек при артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваниях" (№ госрегистрации 0104U010572).

**Цель** исследования - оценить влияние приема кальция на состояние обмена магния, суточный профиль артериального давления (СПАД) и функцию эндотелия у больных ЭГ в сочетании с ОА.

#### **Материалы и методы исследования**

У 42 больных гипертонической болезнью II стадии (по классификации ВОЗ) в сочетании с ОА коленных суставов II-й рентгенологической стадии на фоне эффективной антигипертензивной терапии амлодипином до и через 3 недели приема 0,25 ммоль глюконата кальция на кг массы тела в сутки оценивали состояние кишечной абсорбции, почечного транспорта и регуляции обмена кальция и магния в условиях пероральных кальций- (КТТ) и магнийтолерантных (МТТ) тестов, утром натощак через 16 часов после приема пищи. Пероральный КТТ проводили с приемом лактата кальция в дозе 0,25 ммоль на 1 кг массы тела. Пероральный МТТ проводили с приемом аспаркама в дозе 0,1 ммоль магния на 1 кг массы тела. Концентрацию кальция и магния в плазме крови и моче определяли на спектрофотометре с наборами реактивов "Филисит-Диагностика" и "Olveks" перед приемом нагрузки и через 120 и 240 мин после нее. Суточный профиль артериального давления (СПАД) оценивали по показателям его суточного мониторирования с помощью аппарата "Кардиотехника-4000 АД". О функции эндотелия судили по изменению диаметра плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии, который измеряли ультразвуковым методом, а также по содержанию метаболитов оксида азота (NOx), определяемым спектрофотометрически с реактивом Гриса. Интенсивность болевого синд-

рома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функцию суставов - с помощью альгофункционального индекса Лекена. Степень резорбции костной ткани изучали путем радиоиммунного определения в моче С-концевых телопептидов набором ("CrossLapsTMELISA"). Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel и программы "Биостатистика 4.03" (США).

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Через 3 недели приема глюконата кальция концентрация кальция ( $2,43 \pm 0,03$  ммоль/л и  $2,42 \pm 0,02$  ммоль/л) и магния ( $0,97 \pm 0,01$  ммоль/л и  $0,99 \pm 0,01$  ммоль/л) в сыворотке крови, являясь важнейшей константой гомеостаза, оберегаемой всей системой его регуляции, включающей гормональное звено (паратгормон, кальцитонин и витамин Д3) и исполнительные органы (кости, почки, кишечник, внутриклеточный сектор), сохранялась без изменений на прежнем уровне.

Для характеристики различных звеньев обмена кальция и магния мы использовали нагрузочные тесты - КТТ и МТТ. Их физиологический смысл заключается в том, что при приеме кальция или магния активизируются противоположно направленные процессы: поступление минерала путем абсорбции из кишечника в кровь и устранение его из крови путем почечной экскреции, перехода в кости и клетки. По результатам исследований, выполненных у здоровых добровольцев, после пероральной нагрузки концентрация кальция и магния в сыворотке крови постепенно возрастает, начиная с 30-й минуты, достигает максимума на 120-й минуте, затем снижается и возвращается к исходному уровню к 240-й минуте.

Скорость кишечной абсорбции кальция и магния у больных ЭГ в сочетании с ОА достоверно ( $p < 0,05$ ) снижена. Курсовой прием глюконата кальция сопровождался значительным увеличением кишечной абсорбции кальция, скорость которой возросла с  $2,18 \pm 0,10$  мкмоль/л/мин до  $3,25 \pm 0,17$  мкмоль/л/мин ( $p < 0,05$ ). Кишечная абсорбция кальция, как и магния, линейно зависит от их концентрации в кишечнике и, следовательно, постоянный прием кальция стимулирует его кишечное всасывание.

**Изменение состояния обмена кальция и магния  
после курсового приема глюконата кальция**

Показатели	До приема кальция	После приема кальция
Са 0, ммоль	2,43±0,03	2,42±0,02
+ дСа за 0-120 мин, ммоль	0,26±0,02	0,39±0,05
СКАСа, мкмоль/л/мин	2,18±0,10	3,25±0,17
-дСа 120-240 мин	0,18±0,02	0,36±0,04
СЛНСа, мкмоль/л/мин	0,15±0,4	0,30±0,07
Mg 0	0,97±0,01	0,99±0,01
+дMg за 0-120 мин, ммоль	0,16±0,01	0,13±0,01
СКА Mg, мкмоль/л/мин	1,33±0,09	1,08±0,04
-дMg 120-240 мин	0,04±0,01	0,02±0,01
СЛНMg	0,29±0,03	0,17±0,02*
СЭСа 0, мкмоль/мин	2,02±0,30	3,31±0,43*
СЭСа 240, мкмоль/мин	4,29±0,47	5,73±0,51*
+дСЭСа 240, мкмоль/мин	2,27±0,31	2,42±0,36
ССа 0, мл/мин	3,46±0,59	3,77±0,64
ССа 240, мл/мин	3,82±0,60	4,15±0,67
+дССа 240, мл/мин	0,36±0,10	0,38±0,14
ЭФСa 0, %	2,96±0,19	3,46±0,23
ЭФСa 240, %	6,76±0,38	7,41±0,35
+дЭФСa 240, %	3,80±0,54	3,95±0,50
СЭMg 0, мкмоль/мин	6,54±0,26	8,87±0,38*
СЭMg 240, мкмоль/мин	15,69±0,62	20,28±0,80*
+дСЭMg 240, мкмоль/мин	9,15±0,39	11,41±0,48*
СMg 0, мл/мин	8,31±0,68	8,45±0,70
СMg 240, мл/мин	12,49±0,68	12,77±0,68
+дСMg 240, мл/мин	4,18±0,13	4,32±0,14
ЭФMg 0, %	9,16±0,17	9,98±0,22*
ЭФMg 240, %	9,90±0,38	12,12±0,54*
+дЭФMg 240, %	0,84±0,29	2,14±0,66*
СКФ, мл/мин	109,5±4,9	107,1±4,3
Диурез, л/сут	1,15±0,16	1,35±0,19
ЭСа ммоль/сут	4,3±0,5	8,9±0,8*
ЭMg ммоль/сут	3,6±0,4	7,0±0,6*

**Примечание:** \*- достоверно по сравнению с показателем до приема кальция ( $p < 0,05$ ).

Проведение МТТ продемонстрировало при этом одновременное снижение скорости кишечной абсорбции магния с  $1,33 \pm 0,09$  мкмоль/л/мин до  $1,05 \pm 0,04$  мкмоль/л/мин ( $p < 0,05$ ). Известно, что кальций и магний являются природными антагонистами, конкурирующими на кальциевых каналах клеточных мембран и на местах связывания кальция на сократительном аппарате миоцитов. Показано, что рацион с высоким уровнем протеина и кальция приводит к относительному дефициту магния вследствие конкурентных отношений этих катионов за места связывания на мембранах кишечного эпителия.

При анализе суммарной экскреции кальция и магния во время теста мы выявили, что почки больных ЭГ в сочетании с ОА выделяют больше на 21,5% кальция и на 34,1% магния по сравнению со здоровыми людьми ( $p < 0,05$ ), что может быть связано с дефектом активной канальцевой реабсорбции в почках. Экскретированная фракция минералов превышала ( $p < 0,05$ ) показатель у здоровых лиц. Следовательно, выведение кальция и магния почками у больных ЭГ и ОА повышено в результате их сниженной канальцевой реабсорбции.

Возрастание уровня кальци- и магниемии после пероральной нагрузки в процессе толерантного теста активирует регуляторные и исполнительные звенья гомеостаза (подавление продукции паратгормона, увеличение синтеза кальцитонина, переход кальция и магния в обменный пул костной ткани, экскреция почками и др.), которые снижают их концентрацию в крови. Скорость ликвидации нагрузочной кальци- (СЛНСа) и магниемии (СЛНМg) характеризует эти процессы суммарно, а ее снижение отражает нарушение регуляции обмена элементов на уровне гормональных и исполнительных систем и свидетельствует о дефиците минералов в организме.

Пролонгированный прием глюконата кальция сопровождался увеличением СЛНСа ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходной величиной вдвое. Таким образом, дополнительный прием кальция у больных АГ в сочетании с ОА на фоне адекватной антигипертензивной терапи антагонистом кальция приводит к повы-

шению эффективности регуляции обмена кальция. Анализ величины СЛНМg не выявил ее возрастания, напротив, этот важнейший интегральный показатель состояния гомеостаза магния даже ( $p < 0,05$ ) ухудшился. Очевидно, что причиной этого стало снижение кишечной абсорбции магния.

На фоне курсового приема глюконата кальция суточная почечная экскреция обоих минералов после курса приема кальция увеличилась ( $p < 0,05$ ), кальция - на 106,8%, магния - на 94,9%. Обращает на себя внимание почти равное увеличение почечной экскреции минералов в условиях повышенного поступления лишь одного из них - кальция.

В условиях перорального нагрузочного теста с кальцием и магнием почечная экскреция кальция возросла в меньшей степени (на 73,3%), чем до курсового приема кальция (на 112,5%), в то время как почечная экскреция магния повысилась, и ее прирост увеличился на 24,7% ( $p < 0,05$ ). Поскольку концентрация магния в крови, как и его клиренс на фоне приема кальция не изменялись, очевидно, что экскреция магния возросла вследствие подавления его канальцевого транспорта. О снижении канальцевой реабсорбции магния свидетельствует прирост уровня экскретируемой фракции магния с 0,84% до 2,14% ( $p < 0,05$ ).

Дополнительный прием кальция сопровождался уменьшением экскреции С-концевых телопептидов с мочой с  $252,5 \pm 16,1$  до  $143,4 \pm 11,3$  мкг/ммоль креатинина, т.е. на 43,2% ( $p < 0,05$ ). Почечная экскреция С-концевых телопептидов отражает уровень костной резорбции. Замедление темпов ремоделирования костной ткани у обследованных больных приводит к снижению метаболической активности субхондральной кости при ОА и препятствует дальнейшему прогрессированию поражения суставов. Курсовой прием глюконата кальция привел к уменьшению выраженности суставного синдрома и увеличению переносимых нагрузок. Болевой индекс уменьшился с  $1,4 \pm 0,2$  до  $0,8 \pm 0,1$  баллов ( $p < 0,05$ ), индекс Лекена - с  $8,9 \pm 0,8$  до  $5,8 \pm 0,3$  баллов. Боль при вставании уменьшилась с  $41,5 \pm 3,5$  мм до  $21,8 \pm 1,7$  мм. Боль при прохождении 200 м также

существенно уменьшилась с  $34,3 \pm 3,0$  мм до  $17,2 \pm 1,2$  мм. Показатель боли при спуске по лестнице уменьшился с  $55,4 \pm 3,0$  мм до  $36,9 \pm 1,1$  мм ( $p < 0,05$ ).

Дисфункция эндотелия, отражающая недостаточный синтез эндотелием оксида азота, выявлена у всех больных до приема препарата кальция, но степень вазорелаксации на фоне реактивной гиперемии достоверно снизился у больных со СПАД типа "night-peakers" ( $-2,3 \pm 0,2\%$ ), как и содержание NOx в крови (на  $3,7 \pm 1,3$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ).

### **Выводы**

1. Включение препаратов кальция в терапию остеоартроза у больных эссенциальной гипертензией повышает эффективность лечения суставного синдрома вследствие оптимизации обмена кальция.

2. Дополнительный прием кальция у больных ЭГ в сочетании с ОА вызывает нарушения в состоянии обмена магния, подавляя его кишечную абсорбцию и канальцевый транспорт в почках.

3. Нарушения обмена магния на фоне дополнительного приема кальция усугубляют дисфункцию эндотелия у больных ЭГ с суточным профилем артериального давления типа "night-peakers".

4. В дальнейших исследованиях целесообразно изучить возможность коррекции нарушений обмена магния у больных ЭГ в сочетании с ОА, принимающих препараты кальция.

### *Литература*

1. Гайко Г.В. Остеоартроз - медико-соціальна проблема та шляхи її вирішення / Г.В.Гайко // Вісн. ортопедії, травматології, протезування. - 2003. - № 4. - С. 5-8.

2. Головач І.Ю. Маркери хрящового і кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз / І.Ю.Головач, І.П.Семенів // Український ревматологічний журнал. - 2005. - Т. 22, № 4.- С. 22-26.

3. Громова О.А. Магній і піридоксин: основи знань / Громова О.А. - М., 2006. - 311с.

4. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клініка, про-

филактика и лечение / Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. - Киев: Морион, 2006. - 160 с.

5. Коваленко В.Н. Остеоартроз. / В.Н.Коваленко, О.П. Борткевич - Киев: Морион, 2005. - 592с.

6. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы / Е.Л.Насонов // Кардіологія - 2002. - № 3. - С. 80-82.

7. Caporali P. // *Semin Arthritis Rheum.* - 2005. - № 35. - P. 31-37.

8. Francis R. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures / R.Francis, F.Anderson // *QJM.* - 2006. - Vol. 99, №6. - P. 355-363.

9. Kitchin B. Not just calcium and vitamin D: other nutritional considerations in osteoporosis / B. Kitchin , S.L. Morgan // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2007. - Vol. 9(1). - P.85-92.

10. Wang S. Changes of total content of serum magnesium in elderly Chinese women with osteoporosis / S. Wang , S. Lin , Y. Zhou // *Biol. Trace Elem. Res.* - 2006. - Vol. 110(3). - P. 223-231.

#### Резюме

**Коломиец В.В., Красеха-Денисова В.В.** Влияние приема кальция на состояние обмена магния у больных эссенциальной гипертензией и остеоартрозом.

Цель исследования - оценить влияние приема кальция на состояние обмена магния, суточный профиль артериального давления и функцию эндотелия у больных ЭГ в сочетании с ОА. Дополнительный прием кальция у больных ЭГ в сочетании с ОА вызывает нарушения в состоянии обмена магния, подавляя его кишечную абсорбцию и канальцевый транспорт в почках. Нарушения обмена магния на фоне дополнительного приема кальция усугубляют дисфункцию эндотелия у больных ЭГ с суточным профилем артериального давления типа "night-reakers".

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, остеоартроз, кальций, магний, суточный профиль артериального давления.

#### Резюме

**Коломієць В.В., Красьоха-Денисова В.В.** Вплив прийому кальцію на стан обміну магнію у хворих на есенціальну гіпертензію та остеоартроз



Метою дослідження було вивчення впливу прийому кальцію на стан обміну магнію, добовий профіль артеріального тиску та функцію ендотелію у хворих на ЕГ та ОА. Прийом препаратів кальцію у хворих на ЕГ та ОА викликає порушення у стану обміну магнію, пригнічуючи його кишкову абсорбцію та каналцевий транспорт у нирках. Порушення обміну магнію на тлі прийому кальцію погіршує дисфункцію ендотелію у хворих на ЕГ та ОА з добовим профілем артеріального тиску типу "night-peakers".

**Ключові слова:** есенціальна гіпертензія, остеоартроз, кальцій, магній, добовий профіль артеріального тиску.

### Summary

**Kolomiyets V.V., Krasekha-Denisova V.V.** *Influence of an additional use of calcium for magnesium metabolism in patients with essential hypertension and osteoarthritis*

Summary. The aim of this study was to evaluate the influence of an additional use of calcium for magnesium metabolism, 24-hour blood pressure (BP) rhythm, and endothelial function in patients with essential hypertension and osteoarthritis. Additional use of calcium in patients with essential hypertension and osteoarthritis disorders в of magnesium metabolism, (intestinal absorbtion, renal excretion and regulation). Disturbances of magnesium metabolism of an additional use of calcium make worse of endothelial function in patients with essential hypertension in the groups "night-peakers".

**Key words:** essential hypertension, osteoarthritis, calcium, magnesium, 24-hour blood pressure rhythm.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова**

**ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ НА КРАСНУХУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОМАКСУ****І.В. Лоскутова, В.М. Фролов***Луганський державний медичний університет  
Відділ екологічної генетики і імунології Українського  
наукового центру медичної генетики АМН України***Вступ**

Краснуха є широко поширеною вірусною інфекцією, яка характеризується високим рівнем захворюваності серед осіб молодого віку [8,11,15]. На сучасному етапі відмічається збільшення частоти краснухи у дорослих працездатного віку, при цьому це інфекційне захворювання має в них більш важкий перебіг ніж у дітей, з вираженою інтоксикацією, лихоманкою та нерідко ускладненнями [2,9,16,17].

Стан імунної системи при вірусних інфекціях, зокрема при краснусі, відіграє ключову роль в розвитку і перебігу патологічного процесу [14]. З іншого боку краснуха може привести до розвитку вторинного імунодефіцитного стану, який може індукувати ускладнення захворювання [10]. Дисбаланс імунної системи може бути і причиною розвитку резистентності до лікування традиційними засобами [7]. Продукція цитокінів (фактор некрозу пухлин - ФНП $\alpha$ , інтерлейкіни - ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) відноситься до самих ранніх подій, що супроводжують взаємодію антигена з макрофагами [7,10]. Відомо, що розвиток запальної реакції реалізується безпосередньо продукцією промедіаторів запалення, які в умовах нормальної життєдіяльності організму існують лише у фізіологічних концентраціях і відповідальні за регуляцію функцій на клітинному і тканинному рівнях [10]. При цьому масивна дія антигенного подразника, зокрема вірусів, викликає гіперпродукцію прозапальних цитокінів, що чинять ушкоджуючу дію на тканини та є причиною виникнення системних порушень з боку різних органів і тканин, а також розвитку симп-

томів інтоксикації і гарячкового стану [13].

З метою корекції цитокінового профілю крові хворих на краснуху нашу увагу привернув сучасний імуноактивний препарат - імуномакс [4], при цьому в наших попередніх роботах доведено позитивний вплив цього лікарського засобу на стан клітинної ланки імунітету у пацієнтів з краснушною інфекцією [6].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Імунологічні механізми, патогенез хронічних і рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307).

**Метою** роботи було вивчення цитокінового профілю крові хворих на краснуху при застосуванні сучасного імуноактивного препарату імуномаксу.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Під нашим наглядом знаходилось 66 хворих на краснуху віком від 18 до 38 років, серед них було 34 жінок і 32 чоловіка. Діагностика краснухи базувалася на типовій клінічній картині і епідеміологічному анамнезі захворювання. Підтвердження клінічного діагнозу проводили за допомогою імуноферментного аналізу та РСК (не менше чотирикратне підвищення титру специфічних антитіл в парних сироватках).

Для аналізу впливу імуномаксу на цитокіновий профіль крові хворих на краснуху всі пацієнти були розподілені на дві групи - основну (33 особи) і групу зіставлення (33 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю і тяжкістю захворювання. Лікування в обох групах включало детоксикуючі, протизапальні, антигістамінні препарати і полівітаміни. Пацієнтам основної групи додатково призначали імуномакс. Препарат починали вводити відразу після надходження хворого в стаціонар внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на день 6 діб поспіль (усього на курс 1200 ОД препарату). При цьому до початку лікування тяжкий перебіг захворювання діагностовано у 22 (по 11 хворих в кожній групі) та середньотяжкий перебіг - у 44 (по 22 пацієнта в групі зіставлення та основній) осіб.

Імуномакс - це кислий пептидоглікан рослинного походження, який відноситься до фармакотерапевтичної групи імуномодулюючих засобів [4]. Фармакологічні властивості імуномаксу пов'язані з його імуномодулюючим ефектом, внаслідок чого цей препарат підсилює імунний захист від вірусних та бактеріальних інфекцій [3]. В експериментальних та обмежених клінічних дослідженнях встановлено, що імуномакс активує як тканинні макрофаги, так і циркулюючі в периферійній крові моноцити, а також нейтрофільні гранулоцити та НК-клітини, стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів, підвищує продукцію низки цитокінів, зокрема IL-8, IL-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$  [3]. В експериментальних роботах показано також, що імуномакс підсилює захист від інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу 1 та 2 типу, вірусом папіломи людини, парвовірусами та інш., а також бактеріями (*E.coli*, сальмонелами, стафілококом, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами та інш.) [1,12]. Для клінічного застосування імуномаксу встановлені наступні показання: для корекції ослабленого імунітету; для лікування інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами, іншими бактеріями і вірусами; для лікування патологічних станів, які викликані вірусом папіломи людини [4]. Імуномакс випускається ТОВ "Іммафарма" (РФ), затверджений Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Визначення концентрації цитокінів (ФНП $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6) в периферичній крові хворих проводили на лабораторному устаткуванні фірми Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція) на базі Луганського обласного центру по профілактиці і боротьбі зі СНІД. Дослідження цитокінів проводили за допомогою сертифікованих в Україні тест систем виробництва "ProCon" (Протеиновый контур, СПб). Дослідження проводилися за методикою виробника в динаміці - на 1-2 день хвороби (під час вступу хворого в стаціонар) і перед випискою. В якості контролю використовували 30 зразків сироватки донорів, які постійно

живуть в Луганську і не мають у крові маркерів інфікування вірусами парентеральних гепатитів, герпесу, цитомегаловірусів.

Одержані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo MHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Srtatistica, при цьому при аналізі ефективності імуномаксу враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях [5].

### **Отримані результати та їх обговорення**

Клінічна картина краснухи була типовою і характеризувалася гострим початком захворювання, лихоманкою і вираженим синдромом інфекційного токсикозу (загальна слабкість, нездування, головний біль, зниження апетиту, міалгії). Підвищення температури тіла 38,5-40,2°C зареєстроване у 29 (87,9%) хворих основної групи та у 30 (90,9%) пацієнтів групи зіставлення. Водночас у решти (12,1% і 9,1% відповідно) пацієнтів спостерігався субфебрилітет. У переважній більшості (по 28 осіб в кожній групі) обстежених хворих відмічалися катаральні явища у вигляді закладеності носа або нежиті, сухого кашлю, гіперемії слизових оболонок ротоглотки і кон'юнктиви. У всіх обстежених хворих діагностовано наявність полілімфаденопатії у вигляді збільшення та чутливості при пальпації задньошийних, кутощелепних, пахвових і підколінних лімфатичних вузлів. Елементи висипу з'являлися частіше на другу добу захворювання і локалізувалися на обличчі, животі і кінцівках. Висип мав дрібно плямистий або папульозний характер.

В результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що у хворих на краснуху спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові. Концентрація ФНП $\alpha$  була підвищена у обстежених хворих в середньому майже втричі від рівня референтної норми і складала в основній групі  $286,2 \pm 14$  пг/мл (при нормі  $96,0 \pm 4,5$  г/мл;  $P < 0,001$ ) та групі зіставлення  $-285,6 \pm 12$  пг/мл. Підвищення рівня ФНП $\alpha$  в сироватці крові при краснусі свідчить про активацію в організмі противірусного імунітету з розвит-

ком запальної реакції організму у відповідь на вірусний антиген. В той же час, надвисокий його рівень (що перевищує норму в 7-10 разів) спостерігався у окремих пацієнтів, у яких протягом двох-п'яти днів розвинулися ускладнення. Тому надвисоке зростання ФНП $\alpha$  в сироватці крові можна вважати критерієм високої достовірності розвитку ускладнень у хворих на краснуху.

Вміст IL-1 $\beta$  в сироватці крові хворих на краснуху основної групи складав  $118,4 \pm 6,5$  пг/мл та групи зіставлення  $117,8 \pm 7,2$  пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 2 рази в порівнянні з фізіологічною нормою (при нормі  $58,0 \pm 1,8$  пг/мл;  $P < 0,01$ ). Рівень IL-6 в периферичній крові був вище норми в середньому в 3 рази (при нормі  $62,8 \pm 1,3$  пг/мл;  $P < 0,001$ ), складаючи  $188,1 \pm 8,3$  пг/мл та  $186,7 \pm 9,4$  пг/мл відповідно по групах спостереження (табл.1).

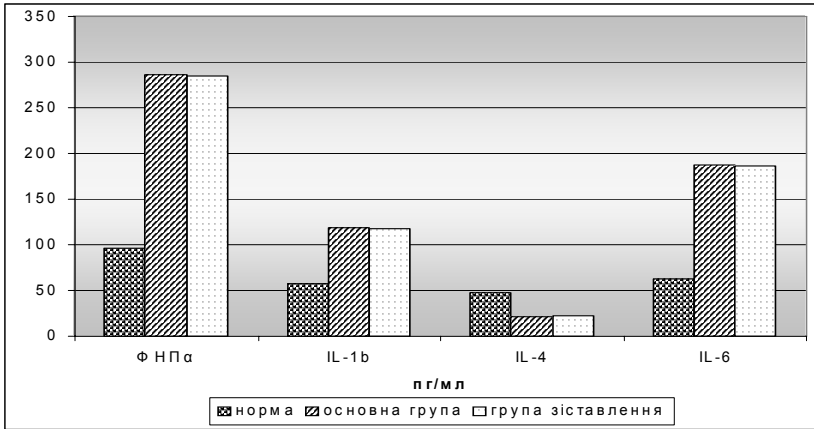
Таблиця 1

**Цитокиновий профіль крові у хворих на краснуху до початку лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма	Групи спостереження		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=33)	
ФНП $\alpha$ , пг/мл	$96,0 \pm 4,5$	$286,2 \pm 14^{***}$	$285,6 \pm 12^{***}$	$>0,1$
IL-1 $\beta$ , пг/мл	$58,0 \pm 1,8$	$118,4 \pm 6,5^{**}$	$117,8 \pm 7,2^{**}$	$>0,1$
IL-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$21,3 \pm 1,5^*$	$22,1 \pm 1,4^*$	$>0,1$
IL-6, пг/мл	$62,8 \pm 1,3$	$188,1 \pm 8,3^{***}$	$186,7 \pm 9,4^{***}$	$>0,1$

**Примітка:** в табл.1-2 стовпчик P - ймовірність різниці між основною групою та групою зіставлення, ймовірність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Водночас в гострий період хвороби відмічено істотне зниження вмісту IL-4 в сироватці крові. Так, рівень IL-4 в середньому складав в основній групі  $21,3 \pm 1,5$  пг/мл, що було в 2,2 рази нижче за норму (при нормі  $47,2 \pm 1,6$  пг/мл;  $P < 0,05$ ); в групі зіставлення -  $22,1 \pm 1,4$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Індивідуальний аналіз показав, що у всіх обстежених з середньотяжким і у 16 (72,7%) пацієнтів з тяжким перебігом захворювання рівень IL-4 мав тенденцію до зниження по відношенню до норми, в той же час, у решти (у 6 осіб з тяжким перебігом та ускладненнями) хворих концентрація IL-4 знаходилась на нижній межі норми.



**Рис.1.** Цитокіновий профіль крові у хворих на краснуху до початку лікування.

Таким чином, у хворих на краснуху при вступі до стаціонару відмічалось підвищення вмісту прозапальних цитокінів - ФНПа, IL-1 $\beta$  і IL-6 у сироватці крові з переважанням зниженого рівня протизапального цитокіна - IL-4, при цьому зміни цитокінового профілю крові носили однотиповий характер в обох групах дослідження ( $P > 0,1$ ), що свідчило про їхню тожність в імунологічному плані.

Застосування імуномаксу у хворих на краснуху сприяло поліпшенню суб'єктивного стану хворих вже наприкінці другої або на третю добу після призначення препарату, що при подальшому спостереженні підтверджувалося об'єктивними даними стосовно позитивної динаміки зворотного розвитку синдрому інфекційного токсикозу. У хворих на краснуху основної групи, що додатково отримували імуноактивний препарат імуномакс, пришвидшувалась ліквідація проявів загальнотоксичного синдрому, у тому числі лихоманки, спостерігалось більш швидке зменшення розмірів і ліквідація болісності регіонарних лімфатичних вузлів, не відмічалось ускладнень і, таким чином, проведене лікування обумовлювало прискорення одужання хворих на краснуху. Так, призначення імуномаксу в комплексі лікування хворих на краснуху сприяло скорочен-

ню тривалості збереження загальної слабкості в 1,6 рази ( $P<0,01$ ), нездужання - в 2,1 рази ( $P<0,01$ ), лихоманки - 1,9 рази ( $P<0,01$ ), головного болю - 1,7 рази ( $P<0,05$ ), зниженню апетиту - в 2 рази ( $P<0,01$ ), зниження працездатності - 1,9 рази ( $P<0,01$ ), болісності заушних і задньошийних лімфатичних вузлів - в 2,3 рази ( $P<0,01$ ), збільшення цих груп лімфатичних вузлів - в 2,4 рази ( $P<0,01$ ). Частота розвитку артропатичного синдрому зменшувалася в 4,4 рази ( $P<0,01$ ). Отже, отримані дані свідчили про позитивний вплив імуномаксу на клінічний перебіг краснухи у дорослих. Одужання хворих в основній групі відзначено в середньому на 10 добу від початку лікування, тоді як в групі зіставлення майже на 16 добу; таким чином мало місце скорочення терміну одужання на  $5,5\pm 0,2$  койко-дні ( $P<0,01$ ).

Використання імуномаксу в комплексі лікуванні хворих на краснуху сприяло ліквідації дисбалансу цитокінового профілю крові у хворих основної групи.

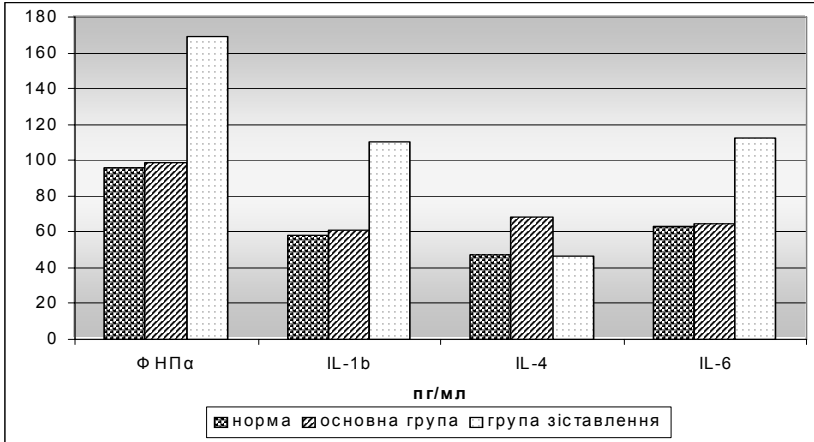
Таблиця 2

### Цитокіновий профіль крові у хворих на краснуху після завершення лікування ( $M\pm m$ )

Показники	Норма	Групи спостереження		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=33)	
ФНП $\alpha$ , пг/мл	96,0 $\pm$ 4,5	98,7 $\pm$ 3,8	169,1 $\pm$ 2,1*	<0,05
IL-1 $\beta$ , пг/мл	58,0 $\pm$ 1,8	61,3 $\pm$ 2,1	110,2 $\pm$ 1,7*	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	68,5 $\pm$ 2,5*	46,2 $\pm$ 1,1	<0,05
IL-6, пг/мл	62,8 $\pm$ 1,3	64,9 $\pm$ 1,9	112,6 $\pm$ 1,4*	<0,05

Так, введення імуномаксу хворим основної групи дозволило зменшити концентрацію ФНП $\alpha$  в 2,9 рази по відношенню з початковим високим рівнем, тобто до верхньої межі норми ( $P>0,1$ ), причому дія препарату спостерігалася вже на першу добу після його введення і клінічно це виявлялося зниженням вираженості інфекційної інтоксикації і поступовою нормалізацією температури тіла. У пацієнтів групи зіставлення кратність зниження цього показника відносно вихідного значення складала лише 1,7 рази, а рівень ФНП $\alpha$  складав 169,1 $\pm$ 2,1 пг/мл, тобто на момент завершення лікування залишався в 1,8 рази вище норми ( $P<0,05$ ) (рис.2).





**Рис.2.** Цитокіновий профіль крові у хворих на краснуху після завершення лікування

При вивченні рівня IL-1 $\beta$  та IL-6 у крові хворих основної групи також спостерігалось їх вірогідне зниження у переважної більшості пацієнтів відносно початкових показників, причому після завершення курсу лікування вміст цих цитокінів відповідав верхній межі норми ( $P>0,1$ ). Концентрація IL-4 в основній групі на момент завершення лікування з використанням імуномаксу зросла в 3,2 рази і перевищувала референтну норму в 1,45 раз ( $P<0,05$ ). В той же час в групі зіставлення на кінець завершення традиційного лікування кратність збільшення рівня IL-4 дорівнювала лише 2,1 рази, тобто концентрація цього прозапального цитокіна не перевищувала норми ( $P>0,1$ ), що свідчить про незавершеність запального процесу.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна вважати проведення комплексного лікування хворих на краснуху з використанням сучасного імуноактивного препарату імуномаксу клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим, оскільки воно сприяє прискоренню ліквідації інфекційно-токсичного синдрому, швидкому одужанню хворих на краснуху інфекцію, зменшує частоту ускладнених форм цієї хвороби та забезпечує ліквідацію дисбалансу цитокінового профілю крові.

## Висновки

1. У більшості обстежених хворих на краснуху в гострий період відмічається підвищення концентрації прозапальних (ФНП $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6) цитокинов в сироватці крові, на фоні помірного зниження рівня протизапального IL-4 цитокина. Ступінь підвищення вмісту прозапальних цитокінів у крові корелював з тяжкістю перебігу захворювання.

2. В клінічному плані включення сучасного імуноактивного засобу імуномаксу до комплексної терапії краснухи сприяє прискоренню ліквідації інфекційно-токсичного синдрому й більш швидкому одужанню обстежених хворих, зменшує частоту виникнення ускладнених форм цієї хвороби.

3. Використання імуномаксу в комплексі лікування хворих на краснуху, сприяє нормалізації цитокинового профілю крові - зниженню рівня прозапальних (ФНП $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6) цитокінів і, навпаки, підвищенню вмісту протизапального IL-4.

4. У подальшому можна вважати доцільним вивчення впливу імуномаксу на гуморальну ланку системного імунітету у хворих на краснуху.

## Література

1. Буданов П.В. Принципы лечения папилломавирусной инфекции / П.В. Буданов, С.В. Вороной, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 3, № 4. - С.70-75.

2. Зверев В.В. Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации / В.В. Зверев, Н.В. Юминова // Вопросы вирусологии. - 2004. - № 3.- С.8-11.

3. Імуномакс: зміцнює імунітет, захистить від інфекцій. - Київ, 2007. - 16 с.

4. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.2006 р.

5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

6. Лоскутова І.В. Вплив імуномаксу на стан клітинної ланки імунітету у хворих на краснуху / І.В.Лоскутова, В.М.Фролов // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 3 (90). - С. 189-198.
7. Новиков Д.К. Противовирусный иммунитет / Д.К. Новиков // *Имунопатология, алергол., инфектол.* - 2002. - № 1. - С. 5-15.
8. Поляков В.Е. Актуальные проблемы краснушной инфекции / В.Е. Поляков, Т.Н. Смирнова, С.И.Казакова // *Педиатрия.* - 2004. - № 1. - С. 84-96.
9. Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых / В.А.Постовит. - М. : Медицина, 1998. - С. 104-144.
10. Потапнев М.П. Иммунорегуляторные цитокины, иммунокомпетентные клетки и патогенез инфекционных заболеваний / М.П. Потапнев // *Здравоохранение.* - 1997. - № 4. - С.27-31.
11. Справочник по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю.В.Лобзина и проф. А.П.Казанцева. - СПб.: Комета, 1997. - С. 429-433.
12. Тищенко А.Л. "Имуномакс" в терапии рецидивирющей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // *Русский медицинский журнал.* - 2003. - Т. 11. , № 27. - С. 1526-1527.
13. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противoinфекционной защите организма / И.С. Фрейдлин // *Соросовский образ. журн.* - 1996. - Т.7. С. 19-25.
14. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) / Фролов А.Ф. - Винница : Винницкий медицинский университет им Н.И. Пирогова, 1995. - 233 с.
15. Best J.M. Rubella / J.M. Best // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* - 2007. - Vol.12 (3). - P.182-192.
16. Reef S. Rubella mass campaigns / S. Reef // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 2006. - Vol.304. - P. 221-229.
17. Rubella and congenital rubella (German measles) /

R.F. Edlich, K.L. Winters, W.B. Long [e.a.]//J. Long. Term. Eff. Med. Implants. - 2005. - Vol.15 (3). - P.319-328.

### Резюме

**Лоскутова І.В., Фролов В.М.** Цитокиновий профіль крові хворих на краснуху при застосуванні імуномаксу.

У хворих на краснуху в гострому періоді захворювання відмічається підвищення концентрації прозапальних (ФНО $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6) цитокінів у сироватці крові, на фоні зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-4. Включення імуноактивного препарату імуномаксу до лікувального комплексу хворих на краснуху сприяє швидкій ліквідації клінічної симптоматики, нормалізації цитокинового профілю крові і зменшує частоту виникнення ускладнень захворювання.

**Ключові слова:** краснуха, цитокіни, лікування, імуномакс.

### Резюме

**Лоскутова И.В., Фролов В.М.** Цитокиновый профиль крови больных краснухой при применении иммуномакса.

У больных краснухой в остром периоде заболевания отмечается повышение концентрации провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  и ІЛ-6) цитокинов в сыворотке крови, на фоне снижения уровня противовоспалительного ІЛ-4 цитокина. Включение иммуноактивного препарата иммуномакса в лечебный комплекс у больных с краснухой способствует быстрой ликвидации клинической симптоматики, восстановлению цитокинового профиля крови и уменьшает частоту осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** краснуха, цитокины, лечение, иммуномакс.

### Summary

**Loskutova I.V., Frolov V.M.** Cytokines' profile of blood of patients with rubella at application of immunomax.

At patients with rubella the rise of concentration of proinflammatory (TNF $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  and ІЛ-6) cytokines and the decline of level of antinflammatory ІЛ-4 cytokine of blood were marked in the sharp period of disease. The inclusion of imunofan in the complex of medical treatment at patients with rubella is promoted of rapid liquidation of clinical symptoms and normalization of cytokines' profile of blood.

**Key words:** rubella, cytokines, treatment, immunomax.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Г.М.Дранник

## **ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ МИЛЬГАМА И ФАКОВИТ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

**Т. В. Олейник**

*Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького*

### **Вступление**

Одним из тяжелых проявлений сахарного диабета (СД) является диабетическая ретинопатия (ДР). Практически у всех больных СД в различные сроки после его возникновения развивается поражение сетчатки, что является причиной снижения и потери зрительных функций. В связи с увеличением числа больных диабетом и продолжительности их жизни ДР стала одной из ведущих причин слабовидения и слепоты. Это обусловлено трудностями ранней диагностики, широким распространением и тяжестью исхода болезни. Также в развитии ДР играет роль недостаточная эффективность существующих методов медикаментозной терапии этого заболевания [1, 2].

При сахарном диабете в сетчатке повышается интенсивность метаболических процессов, которые происходят в основном за счет повышения концентрации глюкозы. Также отмечается гипоксия сетчатки и повышенное содержание глюкозы, которая тормозит аэробную фазу окисления, усиливает гликолиз и снижает эффективность энергетического обмена. Это приводит к накоплению промежуточных продуктов обмена (пировата, лактата) в сетчатке и в задних слоях стекловидного тела, обуславливая возникновение местного ацидоза, который оказывает неблагоприятное влияние как на ретинальную гемциркуляцию, так и на метаболизм сетчатки [4, 26].

Наиболее характерным и ранним офтальмологическим проявлением диабетической ретинопатии являются микроаневризмы.

Возможно также развитие диабетического макулярного отека, что является одной из причин ухудшения зрения при диабете [21]. Поражения сосудов сетчатки при сахарном диабете включает все признаки, общие для диабетической микроангиопатии любой локализации: изменение структуры и утолщение базальной мембраны, снижение жизнеспособности и пролиферации эндотелиальных клеток, явления дегенерации и потерю перicyтов, развитие микроаневризм и ухудшение состояния сосудов [21].

В настоящее время знания о патогенезе диабетических осложнений приобрели более четкий характер, и в качестве ведущих механизмов развития ДР рассматриваются повреждения белков, которые обладают каталитическими и регуляторными функциями. Хроническая гипергликемия является причиной гликозилирования белков - связывания молекулы глюкозы с белком без участия фермента, приводящее к последовательности сложных биохимических превращений с формированием сложных структур, известных, как продукты конечного гликозилирования. При этом гликозилирование снижает активность некоторых ингибиторов протеаз, ферментов антиоксидантной защиты [4, 25].

Одним из патогенетических факторов развития СД является чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления. В данное время этот процесс рассматривают в качестве универсального механизма, который объединяет основные биохимические пути токсичного влияния гипергликемии на организм [1, 18, 23].

Окислительный стресс является одним из ведущих механизмов нарушений в эндотелии микрососудов при сахарном диабете. При этом в качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению сосудистой, нервной и других тканей организма, рассматривается повышенный уровень не только глюкозы, но и целого ряда метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов. К числу подобных метаболитов в первую очередь относятся ацетоацетат, метилглиоксаль, диацилглицерин, сорбитол, дезоксиглюкоза и другие [4, 17].

Повышение концентрации этих метаболитов не только отрицательно сказывается на общем состоянии веществ, но и вызы-

вает нарушение регуляции обмена и функции клеток. Основным механизмом нарушения этой регуляции при сахарного диабета считается активация внутриклеточной протеинкиназы С (ПКС), которая является ключевым звеном, участвующим в формировании и поддержании, как внутриклеточного гомеостаза, так и функциональной активности клеток [13].

Эндотелий ретинальных сосудов занимает стратегическую позицию между циркулирующей кровью и тканью сетчатки. Дисфункция эндотелия сосудов, характерная для СД проявляется в нарушении вазомоторного тонуса, миграции и инфильтрации лейкоцитов в стенку сосуда [21]. При дальнейшем развитии процесса метаболических изменений в эндотелии, кровотока в сетчатке уменьшается. Это приводит к формированию ишемических фокусов сетчатки в сочетании с зонами повышенной перфузии. При этом в зонах повышенной циркуляции крови создаются условия, которые способствуют расширению капилляров и вен, образованию микроаневризм, нарушению гематоретинального барьера [23]. Следует отметить, что несмотря на патогенетическую сложность, механизмы, связывающие гипергликемию с отдельными биохимическими и физиологическими нарушениями при развитии диабетических осложнений, определяют наиболее существенные потенциальные мишени для новых терапевтических воздействий [14,15,19,22]. Можно предположить, что для предотвращения или лечения диабетических осложнений вообще, и диабетической ретинопатии, в частности, важно выделить патогенетические факторы, воздействие на которые позволит достичь клинического эффекта. На основании приведенных данных о метаболических механизмах развития диабетической ретинопатии можно считать перспективным в плане разработки эффективных методов ее лечения - дальнейший поиск путей коррекции патогенных продуктов метаболизма и, в частности, ингибиторов ПКС. Также представляется целесообразным поиск препаратов, снижающих уровень ранних продуктов гликолизирования, в частности, метилглиоксаля [26].

Нами в серии экспериментальных исследований было выявлено позитивное метаболическое влияние препаратов "Мильгама" и "Факовит" на уровень высокореактивных продуктов

углеводного обмена (лактат, пируват, ацетоацетат, метилглиоксаль), концентрацию глутатиона и содержание продуктов перекисного окисления липидов при моделировании стрептозотоцинового диабета [5, 7 - 11].

**Цель** настоящей работы заключалась в изучении влияния препаратов "Мильгама" и "Факовит" на биохимические показатели в крови больных с непролиферативной диабетической ретинопатией.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследования проводились у 86 пациентов с СД (133 глаза), которые составили две клинически идентичные по полу, возрасту, типу, давности и степени компенсации сахарного диабета группы (40 человек - основная группа, 46 человек - контрольная группа). У всех больных отмечался II тип сахарного диабета средней степени тяжести в стадии компенсации на момент начала наблюдения. Стаж сахарного диабета у больных обеих групп не превышал 10 лет от момента постановки диагноза. Больным основной группы назначался прием аминокислот предшественников глутатиона (глицина, глутамина, L-цистеина) в виде препарата "Факовит" (Фармацевтическая компания "Здоровье", Харьков) по 2 таблетки трижды в сутки [12] и прием бенфотиамина в виде препарата "Мильгамма" по 100 мг трижды в сутки (Патент №27467 от 25.10.2007) в течении 3 месяцев с трехмесячным интервалом. Исследование изучаемых показателей производилось до и после начала лечения.

Пациентам обеих групп проводилось детальное полное офтальмологическое обследование, включавшее в себя визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, осмотр и биомикроскопию глазного дна, при необходимости с последующим цветным фотографированием, при проявлении признаков прогрессирования диабетической ретинопатии для уточнения тактики лечения больного по показаниям - оптическую когерентную томографию, флюоресцентную ангиографию.

В крови пациентов двух клинических групп, а также у 36 людей идентичной возрастной категории без сахарного диабета, производили определение уровня окисленного и восстановленного глутатиона, концентрации лактата, пирувата, метилглиокса-



ля, ацетоацетата, малонового диальдегида (МДА) и диеновых ко-нюгатов (ДК) спектрофотометрически, используя соответствующие методы энзиматического анализа [3,16,20]. Все полученные результаты исследований обрабатывались с помощью соответствующих методов вариационной статистики [6].

### Полученные результаты и их обсуждение

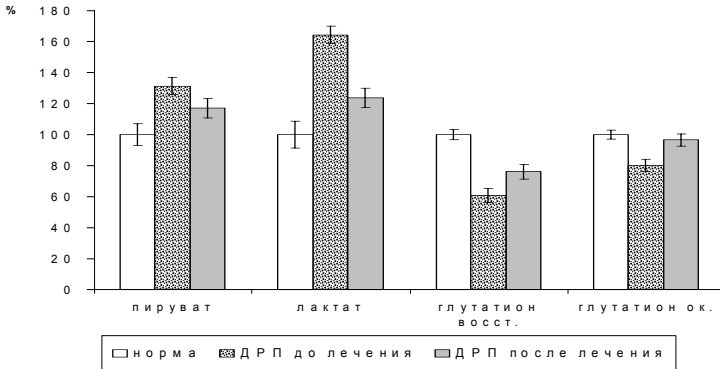
Данные, полученные при изучении окси- и кетокислот у больных с диабетической ретинопатией в условиях медикаментозного лечения с включением препаратов "Мильгама" и "Факовит" представлены в табл. 1 и на графике (рис. 1).

Таблица 1

### Уровень пирувата, лактата восстановленной и окисленной формы глутатиона в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией до и после применения препаратов "Мильгама" и "Факовит"

Биохимические показатели	Статистические показатели	Норма n=36	До лечения n=40	После лечения n=40
Пируват ммоль/л	M±m	0,070±0,005	0,092±0,005	0,082±0,005
	p <sub>1</sub>	—	<0,01	>0,05
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	89,1
Лактат ммоль/л	M±m	1,86±0,16	3,04±0,17	2,29±0,13
	p <sub>1</sub>	—	<0,01	<0,05
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	75,3
Пируват/ Лактат	M±m	0,052±0,008	0,035±0,003	0,044±0,004
	p <sub>1</sub>	—	<0,05	>0,05
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	125,7
Глутатион восстановлен- ный мкмоль/л	M±m	785,94±24,95	478,42±22,31	597,96±28,15
	p <sub>1</sub>	—	<0,001	<0,0001
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	125,0
Глутатион окисленный мкмоль/л	M±m	140,16±4,24	112,42±4,36	135,27±5,22
	p <sub>1</sub>	—	<0,0001	>0,05
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	120,3
Глутатион восстановлен- ный/глутатион окисленный	M±m	5,76±0,26	4,50±0,27	4,67±0,28
	p <sub>1</sub>	—	<0,01	<0,01
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,01
	% <sub>2</sub>	—	100	103,8

**Примечания:** p<sub>1</sub> - уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий по отношению к исходным данным "до лечения", рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок.



**Рис.1.** Относительные изменения уровня пирувата и лактата восстановленной и окисленной формы глутатиона в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией до и после применения препаратов "Мильгама" и "Факовит".

Как видно из представленных данных, у больных с диабетической ретинопатией уровень пирувата и лактата в крови достоверно повышен. Наиболее высокое значение характерно для лактата. Это обусловлено наличием буферной энзиматической системы лактатдегидрогеназы, осуществляющей восстановление пировиноградной кислоты до молочной, гораздо менее токсичного метаболита по сравнению с пируватом.

После проведенного курса лечения уровень пирувата и в особенности лактата в крови больных отчетливо уменьшался. Эти изменения являлись статистически достоверными и составили в среднем 11 % и 25 %, соответственно.

В то же время у пациентов с диабетической ретинопатией, которые получали курс медикаментозного лечения без изучаемых нами препаратов, отмечались статистически недостоверные колебания уровня пирувата и лактата в крови ( $p > 0,05$ ) (табл.2).

Наблюдаемый положительный метаболический эффект комплексного лечения больных с диабетической ретинопатией, по нашему мнению, связан, прежде всего, с наличием в составе препарата "Мильгама" бенфотиамин, который, как показано нами ранее в экспериментальных исследованиях, активиру-

ет окислительное превращение пирувата и, таким образом, способствует нормализации его в крови и существенному снижению концентрации лактата.

Таблица 2

**Уровень пирувата и лактата, восстановленной и окисленной формы глутатиона в крови больных с непролиферативной диабетической ретинопатией без применения препаратов "Мильгама" и "Факовит"**

Биохимические показатели	Статистические показатели	Норма n=36	До лечения n=46	После лечения n=46
Пируват ммоль/л	M±m	0,070±0,005	0,094±0,005	0,089±0,005
	p <sub>1</sub>	-	< 0,01	< 0,01
	p <sub>2</sub>	-	-	> 0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	94,7
Лактат ммоль/л	M±m	1,86±0,16	3,10±0,16	2,66±0,21
	p <sub>1</sub>	-	< 0,001	< 0,01
	p <sub>2</sub>	-	-	> 0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	85,8
Пируват/ Лактат	M±m	0,052±0,008	0,035±0,003	0,041±0,004
	p <sub>1</sub>	-	< 0,05	> 0,05
	p <sub>2</sub>	-	-	> 0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	117,1
Глутатион восстановленный мкмоль/л	M±m	785,94±24,95	467,28±24,13	514,51±31,12
	p <sub>1</sub>	-	< 0,001	< 0,001
	p <sub>2</sub>	-	-	> 0,05
	% <sub>1</sub>	100	59,5	65,5
	% <sub>2</sub>	-	100	110,1
Глутатион окисленный мкмоль/л	M±m	140,16±4,24	110,23±4,48	120,61±6,79
	p <sub>1</sub>	-	< 0,001	< 0,05
	p <sub>2</sub>	-	-	> 0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	109,4
Глутатион восстановленный/глутатион окисленный	M±m	5,76±0,26	4,61±0,36	4,73±0,39
	p <sub>1</sub>	-	< 0,05	< 0,05
	p <sub>2</sub>	-	-	> 0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	102,6

**Примечания:** p<sub>1</sub> - уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий по отношению к исходным данным "до лечения", рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок.

Рассматривая уровень токсических оксоальдегидов в крови больных диабетической ретинопатией, данные представлены в таблице 3 и на графике (рис. 2), необходимо отметить резкое повышение их уровня по сравнению с нормой. Проведенное лечение с включением препаратов "Мильгамма" и "Факовит" приводило к выраженному снижению уровня этих метаболитов (на 24 % и 30 %, соответственно) в крови обследуемых пациентов.

**Уровень оксоальдегидов (ацетоацетат, метилглиоксаль) и продуктов ПОЛ (ДК, МДА) в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией до и после применения препаратов "Мильгама" и "Факовит"**

Биохимические показатели	Статистические показатели	Норма n=36	До лечения n=40	После лечения n=40
Ацетоацетат ммоль/л	M±m	0,074±0,005	0,142±0,010	0,108±0,007
	p <sub>1</sub>	—	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	76,1
Метил- глиоксаль нмоль/л	M±m	85,22±3,83	239,88±15,01	167,86±10,72
	p <sub>1</sub>	—	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	70,0
Диеновые конъюгаты мкмоль/л	M±m	54,71±2,86	78,32±2,38	66,90±2,04
	p <sub>1</sub>	—	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	85,4
МДА мкмоль/л	M±m	4,46±0,24	6,97±0,41	6,28±0,36
	p <sub>1</sub>	—	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
	% <sub>2</sub>	—	100	90,1

**Примечания:** p<sub>1</sub> - уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий по отношению к исходным данным "до лечения", рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок.

**Рис.2.** Относительные изменения уровня оксоальдегидов (ацетоацетат, метилглиоксаль) и продуктов ПОЛ (ДК, МДА) в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией до и после применения препаратов "Мильгама" и "Факовит".

Проведение медикаментозного лечения аналогичных групп больных с диабетической ретинопатией без применения исследуемых препаратов выявило статистически недостоверную тенденцию к изменению их уровня (табл. 4).

Таблица 4

**Уровень оксоальдегидов (ацетоацетат, метилглиоксаль) и продуктов ПОЛ (ДК, МДА) в крови больных с непролиферативной диабетической ретинопатией без применения препаратов "Мильгама" и "Факовит"**

Биохимические показатели	Статистические показатели	Норма n=36	До лечения n=46	После лечения n=46
Ацетоацетат ммоль/л	M±m	0,074±0,005	0,138±0,008	0,122±0,009
	p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	88,4
Метил- глиоксаль нмоль/л	M±m	85,22±3,83	236,65±14,08	208,90±15,49
	p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	88,3
Диеновые конъюгаты мкмоль/л	M±m	54,71±2,86	77,59±2,57	70,61±3,17
	p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	91,0
МДА мкмоль/л	M±m	4,46±0,24	7,07±0,51	6,53±0,55
	p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,01
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	92,4

**Примечания:** p<sub>1</sub> - уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий по отношению к исходным данным "до лечения", рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок.

Таким образом, предлагаемое нами комплексное лечение позволяет значительно уменьшить содержание токсических оксоальдегидов в крови, хотя их уровень все же значительно превышает показатели нормы.

Эти метаболические сдвиги под влиянием проводимой нами комплексной терапии, обусловлены по нашему мнению в первую очередь повышением синтеза глутатиона, осуществляемого за счет кислот-предшественников - аминокислот, входящих в состав "Факовита". В этом эффекте также важна роль бенфотиами-

на, входящего в состав "Мильгамы", который, стимулируя реакции пентозофосфатного цикла, способствует увеличению скорости восстановления глутатиона в глутатионредуктазной реакции, использующей восстановленный никотинамидный кофермент (НАДФН), генерируемый в пентозофосфатном цикле [24].

Следует указать, что глутатион участвует в обезвреживании оксоальдегидов, как ферментативным (глиоксолазным), так и неферментативным путем [24].

И действительно, определение нами концентрации различных форм глутатиона в крови пациентов после курса комплексного лечения, выявило отчетливое повышение уровня этого трипептида в среднем на 25 % (табл. 1 и график - рис. 1).

Анализируя эффект повышения уровня глутатиона в крови больных диабетической ретинопатией после приема препаратов "Мильгамма" и "Факовит", необходимо указать его полифункциональную значимость, т. к. восстановленный глутатион используется в реакциях восстановления липидных гидропероксидов, препятствуя их дальнейшей деградации с образованием диеновых конъюгатов и малоновых диальдегидов.

Как показали данные, полученные нами в этой работе, концентрация указанных соединений в крови после комплексного курса лечения снижалась: уровень диеновых конъюгатов снизился на 15%, а малоновых диальдегидов на 10 %. В то же время, у больных, получавших лечение без включения указанных препаратов изменения концентрации продуктов перекисного окисления липидов не подтверждались статистически.

Следует особо отметить, что данные литературы относительно ингибирующего влияния глутатиона на протеинкиназу С подчеркивают патогенетическую значимость повышения уровня этого трипептида, выявленного в крови пациентов с ДР после приема ими "Факовита" и "Мильгамы" [27].

Таким образом, полученные нами данные по изучению уровня метаболитов углеводного обмена и показателей антиоксидантной системы в крови больных диабетической ретинопатией, дают основание полагать, что благоприятные метаболические сдвиги после применения изучаемых препаратов, могут

способствовать улучшению клинического течения процесса в сетчатке глаза у больных с данной патологией.

### **Выводы**

1. Применение препаратов "Мильгама" и "Факовит" в комплексном медикаментозном лечении больных с диабетической ретинопатией приводит к существенному понижению концентрации токсических метаболитов углеводного обмена метилгликосяля (на 30 %) и ацетоацетата (на 24 %). При этом уровень окси- и кетокислот в крови больных после курса лечения также заметно понижается (на 25 % и 11 %, соответственно).

2. Потенциал антиоксидантной системы у больных с диабетической ретинопатией после медикаментозного лечения с включением препаратов "Мильгама" и "Факовит" существенно повышается. Уровень восстановленного глутатиона увеличивается на 25 %, а содержание диеновых конъюгатов и МДА достоверно снижается на 15 % и 10 %, соответственно.

3. В дальнейшем считаем перспективным изучить клиническую эффективность лечения препаратами "Мильгама" и "Факовит" у больных с диабетической ретинопатией.

### **Литература**

1. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета (лекция) / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // *Терапевтический архив*. - 2000. - Т. 73. - № 4. - С. 3 - 8.

2. Балаболкин М.И. Применение антиоксидантов флавоноидного ряда в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 / М.И.Балаболкин, Л.В.Недосугова, И.А.Рудько // *Проблемы эндокринологии*. - 2003. -Т. 49 (3). - С. 3 - 6.

3. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейникова // *Лабораторное дело*. - 1989. - № 7. - С. 8 - 9.

4. Леус Н. Ф. Метаболические механизмы развития и

перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии / Н.Ф.Леус // Офтальмологический журнал. - 2003. - № 5. - С. 75 - 80.

5. Влияние препаратов витамина В1 (кокарбоксилазы и бенфотиамина) на биофизические и метаболические процессы в сетчатке и плазме крови белых крыс со стрептозотоциновым диабетом / Н.Ф.Леус, Т. В.Олейник, С. Г.Колодийчук, Е. И.Байдан // Офтальмологический журнал. - 2007. - №2. - С. 70 - 75.

6. Наследов А. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А.Наследов. - СПб.: Питер, 2005. - 416 с.

7. Олейник Т.В. О возможности коррекции уровня высокотоксичных метаболитов при стрептозотоциновом диабете / Т.В.Олейник // Офтальмологический журнал. - 2006. - № 3 (2). - С. 56 - 58.

8. Олейник Т. В. Влияние препаратов "Мильгамы" и "Факовита" на содержание окси- и кетокислот при экспериментальном диабете / Т.В.Олейник // Таврический медико-биологический вестник. - 2007. - Т. 10, № 4. - С. 65 - 70.

9. Олейник Т. В. Влияние препаратов "Мильгамы" и "Факовита" на уровень оксоальдегидов в сетчатке и крови при экспериментальном диабете. / Т.В.Олейник // Офтальмологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 66 - 70.

10. Олейник Т. В. Исследование продуктов перекисного окисления липидов при развитии стрептозотоцинового диабета. / Т.В.Олейник, К.П.Павлюченко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2005. - Т. 6, № 3. - С. 510 - 513.

11. Павлюченко К. П. Исследование глутатиона в сетчатке крыс со стрептозотин-индуцированным диабетом / К.П.Павлюченко, Т.В.Олейник // Эколог. пробл. клинической офтальмологии. - 2004. - № 8 (61). - С. 355 - 362.

12. Пат. 30520 Україна А61К 31/135 Спосіб консервативного лікування хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію / Олейник Т.В. - № 30520 ; заявл. 26.11



2007; *опубл.* 25.02.2008; *Бюл.* № 4.

13. Aiello L.P. *The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema* / L.P.Aiello // *Surv. Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 47, Suppl 2. - P. S263 - S269.

14. *Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfothiamine* / R.Babaei-Jadidi, N.Karachalias, N.Ahmed [e.a.] // *Diabetes.* - 2003. - Vol. 52 (8). - P. 2110 - 2120.

15. *Benfothiamine prevents the consequences of hyperglycemia induced mitochondrial overproduction of reactive oxygen species and experimental diabetic retinopathy* / R.Bergfeld, T.Matsumara, X.Du, M.Brownlee // *Diabetologia.* - 2001. - Vol. 44, Suppl. 1. - P. 39.

16. Bergmeyer H. U. *Methoden der enzymatischen Analyse* / H. U. Bergmeyer. - Berlin, 1986. - S. 2254 - 2265.

17. Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complicathions* / M.Brownlee // *Nature.* - 2001. - Vol. 414. - P. 813 - 820.

18. *Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet* / N. Dierkx, G. Horvath, C. van Gils [e.a.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2003. - Vol. 57 (8). - P. 999 - 1008.

19. *Benfothiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy* / H.P. Hammes, X. Du, D.Edelstein [e.a.] // *Nat. Med.* - 2003. - № 9. - P. 294 - 299.

20. Kannan R. *A simple tecnique to determine glutathione (GSH) levels and synthesis in ocular tissues as GSH-bimane adduct: Application to normal and galactosemic guinea-pigs* / R.Kannan, D.Tang, J. B.Mackic // *Exp. Eye Res.* - 1993. - Vol. 56. - P. 45 - 50.

21. Lorenzi M. *Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina* / M.Lorenzi, C.Gerhardinger // *Diabetologia.* - 2001. - Vol. 44. - P. 791 - 804.

22. Obrenovich M.E. *Vitamin B1 blocks damage caused by hyperglycemia* / M.E. Obrenovich, V.M. Monnier // *Sci. Aging Knowledge Environ.* - 2003. - Vol. 10. - P. E6.

23. Reyk D.M. *The retina: oxidative stress and diabetes* / D.M. Reyk, M.C. Gillies, M.J.Davies // *Redox. Rep.* - 2003. - Vol. 8 (4). - P. 187 - 192.

24. Samiec P.S. *Glytathione in human plasma: decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes* / P.S. Samiec, C.Drews-Botsch, E.W.Flagg // *Free Radical Biology and Medicine.* - 1998. - 24 (5). - P. 699 - 704.

25. Stitt A. W. *Advanced glycation and retinal pathology during diabetes* / A.W.Stitt, T.M. Ccurtis // *Pharmacol. Rep.* - 2005. - Vol. 57. - P. 156 - 168.

26. Thornelley P.J. *Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro* / P.J.Thornelley, I. Jahan, R. Ng // *Jpn. J. Biochem.* - 2001. - Vol. 129. - P. 543 - 549.

27. *Irreversible inactivation of protein kinase C by glutathione* / N. E.Ward, D. S.Pierce, S. E.Chung [e.a.] // *J. Biol. Chem.* - 1998. - Vol. 273 (20). - P. 12558 - 12566.

### Резюме

**Олейник Т. В.** *Влияние препаратов Мильгама и Факовит на показатели углеводного обмена и антиоксидантной системы в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией.*

Изучен уровень метаболитов углеводного обмена (пирувата, лактата, метилглиоксаля, ацетоацетата), а также содержания глутатиона, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией до и после применения препаратов "Мильгама" и "Факовит". Установлено, что после применения названных препаратов в крови больных существенно снижается концентрация лактата (на 25 %), метилглиоксаля (на 30 %), а также диеновых конъюгатов (на 15 %). Уровень глутатиона в крови после курса лечения возрастает на 25 %.

**Ключевые слова:** непролиферативная диабетическая ретинопатия, Мильгама, Факовит, лактат, пируват, глутатион, метилглиоксаль, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид.

### Резюме

**Олейник Т. В.** *Вплив препаратів Мільгама і Факовіт на показники вуглеводного обміну та антиоксидантної системи в крові хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію.*

Вивчений рівень метаболітів вуглеводного обміну (пірувату, лактату, метилглиоксалу, ацетоацетату), а також вмісту глутатіону, діено-

вих кон'югатів і малонового діальдегіду в крові хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію до і після застосування препаратів "Мільгама" і "Факовіт". Встановлено, що після застосування названих препаратів в крові хворих істотно знижується концентрація лактату (на 25 %), метилглюксалю (на 30 %), а також диєнових кон'югатів (на 15 %). Рівень глутатіону після курсу лікування зростає на 25 %.

**Ключові слова:** непроліферативна діабетична ретинопатія, "Мільгама", "Факовіт", лактат, піруват, глутатіон, метилглюксаль, диєнові кон'югати, малоновий діальдегід.

### Summary

**Oleynyk T. V.** *Influence of preparations of Milgama and Fakovit on the indexes of carbohydrate change and antioxidant system in the blood of patients with retinopathy.*

The level of carbohydrate change metabolites (pyruvate, lactate, methylglyoxal, acetoacetate), and content of glutathione, diene conjugates and malone dyaldehyde are studied in the blood of patients with nonproliferative diabetic retinopathy before and after applications of preparations "Milgama" and "Fakovit". Is established, that after application of these preparations in the blood of patients concentrations of lactate, methylglyoxal and diene conjugates decrease on 25, 30 and 15 % accordingly. The level of glutathione in a blood after the course of treatment increases on 25 %.

**Key words:** nonproliferative diabetic retinopathy, Milgama, Fakovit, lactate, pyruvate, glutathione, methylglyoxal, diene conjugates, malone dyaldehyde.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Г.Д.Жабєдов

**ВПЛИВ СУЧАСНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ ІНТЕЛЛАНУ  
НА СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ  
У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ  
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В СПОЛУЧЕННІ З  
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ****С.В. Шупер, Л.М. Іванова***Луганський держаний медичний університет***Вступ**

Хвороби органів травлення в загальній структурі захворювань займають третє місце. Особливої актуальності набуває проблема пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК), що обумовлено зростанням її поширеності в Україні [2,10,12].

На сучасному етапі розповсюдженість ПВ ДПК серед дорослого населення України складає 6,1-13,2% та залишається важливою соціальною й медичною проблемою внаслідок високої поширеності, тимчасової та стійкої непрацездатності, а також, у частині випадків, важкого та ускладненого перебігу [12,14,18]. Особливістю ПВ ДПК є розвиток уражень інших органів, метаболічних порушень, що значно обтяжує клінічний перебіг, який відзначається варіабельністю, ускладнює діагностику і лікування як основного, так і сполучених захворювань [14,15,16,19].

В той же час підвищений артеріальний тиск (АТ) мають близько 40% дорослого населення України, тобто 11 млн. осіб [1,5]. За офіційними даними, відбувається стійкий приріст розповсюдженості артеріальної гіпертензії (АГ). Розповсюдженість АГ в Україні, яка за останні 25 років зростає втричі, складає 24339,4 на 100000 населення [13,15,20]. Однак, ефективне лікування отримують тільки 6,2% сільського і 20,5% міського населення з числа хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) [1,13].

На сьогодні спостерігається ріст поліморбідності сучасного пацієнта, про що свідчить наявність сполученої патології органів травлення у 50% пацієнтів, які звертаються до гастро-

ентеролога, зокрема, у 6,8% хворих - по 4-5 різноманітних захворювань. При поєднанні ПВ та ГХ змінюється клінічна картина обох захворювань, а це ускладнює діагностику та знижує ефективність лікування [12,14,15].

Гемодинамічні порушення, що притаманні ГХ, відіграють важливу роль в патогенезі ПВ. У хворих на серцево-судинні захворювання описані характерні порушення з боку шлунково-кишкового тракту, які пов'язані зі зниженням локального кровообігу та захисного бар'єру, що приводить до гіпоксії і трофічних порушень [12,15,32]. Однак не дивлячись на досить частий спільний перебіг ПВ ДПК і ГХ, особливості цього поєднання залишаються вивченими недостатньо.

ПВ ДПК та ГХ мають спільні механізми етіопатогенезу, в тому числі дисбаланс вегетативної нервової системи, порушення пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту, імунного, інтерферонового статусу, ендотеліальної функції, синтезу NO тощо [2,3,6,11,14,16,21,25,27,28,32].

Для визначення активності різних відділів вегетативної нервової системи використовують аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) як результат постійних змін тривалості серцевого циклу, що зумовлені симпатичним і парасимпатичним впливом при нормальному синусовому ритмі [4,7,8, 9,11]. Відомо, що при вираженому зниженні показників ВСР різко зростає ризик інфаркту міокарда і раптової смерті, а підвищена активність симпатичної нервової системи збільшує потребу міокарда в кисні [17,20,21,24,26,29]. Динаміка частоти серцевих скорочень відображає вплив на серцеву діяльність різних чинників, в тому числі психоемоційних [20, 24, 26, 29, 31], і дозволяє оцінювати вплив призначеного препарату.

Лікування та медична реабілітація хворих на ПВ ДПК в сполученні з ГХ - одне з актуальних питань внутрішньої медицини.

У теперішній час як ПВ ДПК, так і ГХ при лікуванні та медичній реабілітації розглядають не як місцеві ураження, а як системні захворювання, у розвитку яких приймають участь спадкові фактори, психосоціальні, психосоматичні механізми [10,12,16,18,19].

Функціональні порушення психічного статусу є характерним для обох захворювань, а клінічний перебіг коморбідної патології супроводжується появою у хворих тривоги та депресії. Тому необхідно застосування препаратів, які покращують кровообіг головного мозку, зменшують почуття тривоги та прояви депресії при сполученій патології. Таким препаратом є інтеллан, який привернув нашу увагу як фітозасіб для медичної реабілітації хворих на сполучену патологію.

Вищенаведене є переконливим підґрунтям для удосконалення медичної реабілітації хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ, що дозволить підвищити її ефективність та покращити якість життя пацієнтів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: "Клініко-патогенетичні особливості та оптимізація лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою" (№ держреєстрації 0109U000377).

**Метою** роботи була оцінка ефективності застосування комбінованого фітопрепарату інтеллану в медичній реабілітації хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою на підставі вивчення особливостей варіабельності серцевого ритму.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Нами було обстежено 120 хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ (чоловіків - 52,7%, жінок - 47,3%) у віці від 23 до 60 років. За даними обстеження, ГХ I ст. діагностовано у 21,4% хворих на ПВ ДПК; ГХ II ст. - у 78,6%. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

ПВ ДПК було діагностовано згідно з критеріями Маастрихтського Консенсусу III (2006) та Наказом МОЗ України № 271 (2005) на підставі скарг, даних анамнезу, фізикального, лабораторного та інструментального (ендоскопічного (ФЕГДС) з одночасним взяттям біопсійного матеріалу) обстеження. При

проведенні ФЕГДС оцінювали ступінь виразності запальних змін слизової оболонки (СО), тип морфологічних утворень, їх локалізацію, розміри, кількість. Біопсія здійснювалася з краю і дна виразки, а також з періульцерозної зони і суміжних відділів. Наявність інфікування *Helicobacter pylori* (HP) визначалася уреазним Де-нол тестом та цитологічно - з дослідженням мазків-відбитків із забарвленням за Романовським-Гімзе з визначенням ступеню інфікованості СО. Верифікацію ГХ здійснювали відповідно з критеріями ВООЗ/МТГ (1999), Наказом МОЗ України № 436 (2006), рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2007) на підставі анамнестичних даних з урахуванням чинників ризику, типової клінічної картини, а також даних об'єктивного огляду і результатів обстеження з використанням лабораторних, інструментальних методів, консультацій окуліста та невропатолога. В дослідження не включали хворих з вторинними АГ, гострими порушеннями мозкового кровообігу, інфарктом міокарда, перенесеним в останні 6 місяців, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями функції нирок та печінки, цукровим діабетом, ПВ шлунка та вперше виявленими виразками, які виникли на тлі прийому нестероїдних протизапальних засобів.

Стан вегетативної нервової системи досліджувався за допомогою інтегральних стандартизованих шкал-таблиць (А.М. Вейн, 1998) [3]. При аналізі даних суб'єктивної шкали, на запитання якої відповідали хворі (в балах), виявлялася наявність психоемоційних порушень. Об'єктивна шкала заповнювалася дослідником і дозволяла верифікувати або виключати наявність психоемоційних порушень. У здорових осіб сума балів суб'єктивної шкали не перевищувала 15 балів, об'єктивної - 25 балів. Якщо сума балів була вищою відповідно за 15 та 25 балів, діагностували психовегетативні порушення.

Для оцінки ВСР хворим проводився добовий моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) за допомогою апарату "CardioTens 01" ("Meditech", Угорщина) з подальшим аналізом отриманих результатів за допомогою комп'ютерної програми "Medibase".

ВСП оцінювали на підставі часових та частотних показників, прийнятих Робочою групою Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства електрофізіології та стимуляції (1996), а саме: SDNN, MSSD, pNN50%, TINN VLF, LF, HF, LF/HF, HFn, LFn. Інструментальні методи також включали добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіоскопічне (ЕхоКС) та електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження за загальноприйнятими методиками.

Хворі були розділені на дві рандомізовані групи: основну (69 осіб) та зіставлення (51 особа). Всім пацієнтам проводилась стандартна терапія, що включала антигіпертензивні засоби (згідно Наказу МОЗ України № 436, 2006) та препарати для лікування ПВ ДПК, що рекомендовані Наказом МОЗ України № 271 (2005) і Маастрихтською угодою III (2006).

Під час медичної реабілітації призначали Інтеллан, до складу якого входить 50 мг сухого екстракту листа гінкго дводольного (*Ginkgo Biloba*). У листах гінкго містяться терпенові трилактони, флавоноїдні глікозиди, алкалоїди тощо. Флавоноїдні глікозиди володіють широким спектром фармакологічних властивостей: антирадикальним або антиоксидантним ефектом, здібні пригнічувати гіалуронідазу, утворюють комплекси з іонами металів та попереджують окислення адреналіну, перешкоджають руйнуванню аскорбінової кислоти. Відомі й діуретичні властивості флавоноїдів, що є важливим для стабілізації АТ у хворих на ГХ. Терпеноїди, які зустрічаються лише у дереві гінкго, володіють антиоксидантною властивістю та попереджують утворення вільних радикалів, а також зменшують адгезію лейкоцитів та тромбоцитів, відтворюючи антиішемічну дію [22, 23]. Інтеллан призначали по 1 капсулі двічі на добу після їжі протягом 3-х місяців.

Статистичну обробку результатів здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського Національного університету ім. В. Даля за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

### **Отримані результати та їх обговорення**

В обстежених хворих за даними анамнезу були відмічені



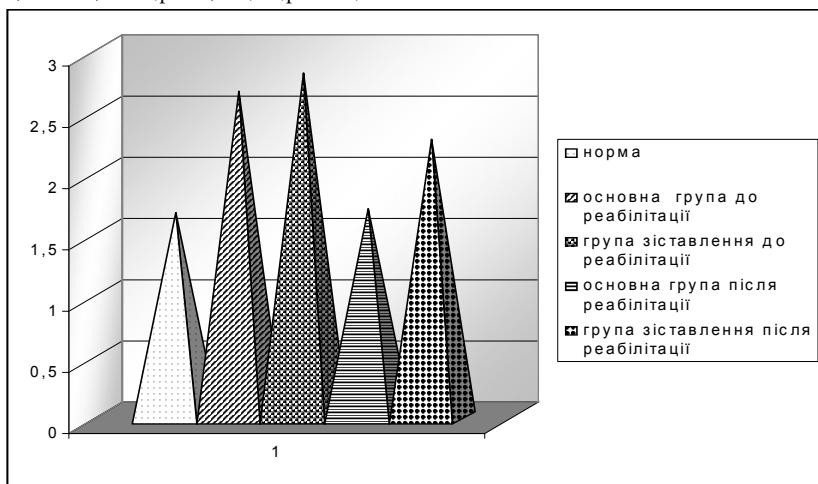
стресові ситуації і емоційні перенапруження, які мали вплив на активність вегетативної нервової системи та підтверджувалось характерними змінами ВСР, які корегувалися призначенням фітозасобу інтеллану. Інтегральний показник ВСР, початково значно знижений у хворих, достовірно збільшився у пацієнтів основної групи (з  $80,1 \pm 3,8$  мс до  $112,4 \pm 4,1$  мс;  $p < 0,05$ ). У осіб групи зіставлення, які отримували тільки загальноприйняте лікування, відмічено недостовірне підвищення показника SDNN (з  $77,5 \pm 3,9$  мс до  $85,3 \pm 3,9$  мс;  $p < 0,05$ ). При оцінці у динаміці часових показників ВСР, які характеризували активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи в регуляції серцевої діяльності, не було відмічено достовірних змін  $\gamma$ MSSD у осіб групи зіставлення ( $31,1 \pm 2,0$  мс і  $35,6 \pm 2,1$  мс;  $p > 0,05$ ); в той же час в основній групі відмічено достовірне збільшення показника  $\gamma$ MSSD (з  $29,5 \pm 2,0$  мс до  $42,8 \pm 2,7$  мс;  $p < 0,05$ ). Різниця за показником  $p$ NN50% після лікування у хворих обох груп виявилася достовірною ( $8,1 \pm 1,0\%$  і  $12,6 \pm 1,4\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів з ПВ ДПК в сполученні з ГХ включення в період медичної реабілітації фітозасобу інтеллан сприяло істотній позитивній динаміці часових показників ВСР. Показник TINN у хворих основної групи достовірно збільшився з  $17,7 \pm 0,9$  до  $28,6 \pm 1,9$ ;  $p < 0,05$ .

Загальна спектральна потужність спектру ВСР до початку лікування була знижена у обстежених пацієнтів обох груп ( $2224 \pm 116$  мс<sup>2</sup> і  $2195 \pm 117$  мс<sup>2</sup>). У пацієнтів, які приймали традиційне лікування, показник збільшився до  $2458 \pm 124$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), а у хворих основної групи, які отримували додатково в період медичної реабілітації інтеллан, до  $2976 \pm 132$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Між особами обох груп різниця стала достовірною, склавши в середньому 21,2% ( $p < 0,05$ ). Показник спектральної потужності в ділянці дуже низьких частот (VLF) у осіб групи зіставлення зріс з  $303 \pm 62$  до  $386 \pm 70$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів основної групи, яким додатково призначали інтеллан, показник VLF достовірно збільшився з  $270 \pm 58$  до  $482 \pm 72$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Після проведення медичної реабілітації у пацієнтів основної групи показник LF знизився з  $1379 \pm 63$  мс<sup>2</sup> до  $1282 \pm 74$

мс<sup>2</sup>; у хворих групи зіставлення - з  $1414 \pm 71$  мс<sup>2</sup> до  $1381 \pm 71$  мс<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). У хворих групи зіставлення різниця з початковим значенням показника HF виявилася достовірною ( $504 \pm 41$  і  $599 \pm 42$  мс<sup>2</sup> відповідно;  $p < 0,05$ ). Наприкінці медичної реабілітації інтелланом у хворих основної групи відмічено достовірно вищі значення показника HF ( $541 \pm 50$  і  $752 \pm 56$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), що свідчить про позитивний вплив запропонованого препарату. Показник LF/HF змінився у бік збільшення активності парасимпатичної регуляції серцевої діяльності у пацієнтів, які отримували загальноприйнятую терапію, (з  $2,81 \pm 0,15$  до  $2,27 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ )); у хворих основної групи - з  $2,67 \pm 0,19$  до  $1,71 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ) (рис.1).



**Рис.** Вплив медичної реабілітації фітопрепаратом інтелланом на динаміку показника LF/HF.

Не зважаючи на розповсюджену раніше думку про негативний вплив підвищеного парасимпатичного тону на перебіг пептичної виразки, в нашому дослідженні ми не виявили погіршення стану хворих із сполученою патологією, що може бути в певній мірі обумовлено провідною роллю у виникненні виразки хелікобактеріозу та антиоксидантною і антишлемічною властивостями інтеллану.

Показник LFn наприкінці традиційного лікування знизився з  $73,8 \pm 3,0\%$  до  $69,7 \pm 3,4\%$  ( $p > 0,05$ ) в осіб групи зіставлення. Достовірне зниження даного показника було відмічено у осіб основної групи (з  $71,6 \pm 2,8\%$  до  $63,02 \pm 2,76\%$ ;  $p < 0,05$ ). Між особами групи зіставлення та основної групи різниця за показником LFn після лікування та медичної реабілітації була достовірною ( $p < 0,05$ ). Показник спектральної потужності в ділянці високих частот (HFn) у пацієнтів основної групи зростає достовірно з  $28,4 \pm 2,3\%$  до  $37,0 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,05$ ); а у пацієнтів групи зіставлення - недостовірно з  $26,2 \pm 1,2\%$  до  $30,3 \pm 2,0\%$  ( $p > 0,05$ ). Отже, найбільш виражені позитивні зміни показників ВСР відмічені у пацієнтів на ПВ ДПК в сполученні з ГХ, які отримували додаткову терапію Інтелланом в період медичної реабілітації.

У динаміці моніторингу клінічних показників хворих із коморбідною патологією було встановлено, що включення до медичної реабілітації фітозасобу інтеллану, сприяло зменшенню тривалості проявів психовегетативного синдрому. Дійсно, під впливом інтеллану у хворих основної групи скорочувалась тривалість загальної слабкості в середньому на  $3,7 \pm 0,15$  доби ( $p < 0,01$ ), дратівливості та тривожності - на  $3,9 \pm 0,2$  доби ( $p < 0,01$ ), головного болю - на  $3,8 \pm 0,4$  доби ( $p < 0,05$ ); нормалізація сну із покращенням засинання відбувалась на  $4,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) доби, ліквідація емоційної лабільності - на  $8,5 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ) доби раніше в порівнянні з хворими групи зіставлення.

### **Висновки**

1. У хворих на ПВ ДПК в сполученні з ГХ спостерігалися порушення ВСР: зниження часових (SDNN, rMSSD, pNN50%) і частотних (HF, HFn) показників, збільшення показника LF/HF, що свідчило про підвищення активності симпатичного і зниження активності парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в регуляції серцевої діяльності.

2. Застосування в медичній реабілітації сучасного комбінованого фітопрепарату інтеллану у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ сприяло достовірній нормалізації симпатико-парасимпатичного балансу автономної нервової системи.

3. В подальшому ми плануємо вивчити вплив сучасного фітопрепарату інтеллану на стан процесів ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ.

### Література

1. Артеріальна гіпертензія - медико-соціальна проблема: Методичний посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України / [В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, М.І. Лутай та ін.]. - Київ: Віпол, 2002. - 101 с.

2. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни / М.А. Бутов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003.- № 5.- С. 5-9.

3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / [Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др.]; под ред. А.М. Вейна. - М. : МИА. - 1998. - 752 с.

4. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Методичні рекомендації / [В.О. Бобров, В.М. Чубучний, О.Й. Жарінов та ін.]. - К., 1999. - 26 с.

5. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому (до 10-річчя Академії медичних наук України) / В.М.Коваленко // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 2. - С. 9 - 16.

6. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция / О.В.-Коркушко, В.Ю.Лишневская // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2. - С. 4 - 15.

7. Коркушко О.В. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты) / Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. - К.: Институт геронтологии АМН Украины. - 2002. - 191 с.

8. Особливості варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з виразковою хворобою гастродуоденальної зони / Х.О.Семен, О.О.Абрагамович, О.П.Єлісєєва [та ін.] // Медична хімія. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 17-21.

9. Особливості параметрів варіабельності ритму серця та гістологічної структури слизової оболонки шлунка

залежно від інфікованості *Helicobacter Pylori* у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та здорових волонтерів / А.П. Черкас, Х.О. Семен, О.П. Єлісєєва [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4 (30). - С. 44 - 49.

10. Передерий В.Г. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее / Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. - Киев, 2003. - 247 с.

11. Попов В.В. Вариабельность сердечного ритма: Возможности применения в физиологии и клинической медицине / В.В.Попов, Л.Н.Фрицше // Український медичний часопис. - 2006. - № 2 (52). - С. 24 - 31.

12. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеланий органов пищеварения / под ред. проф. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко // Справочник "VADEMECUM Доктор Гастроэнтеролог". - Киев: ОИРА, 2005. - 320 с.

13. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / [Свіщенко Є.П., Багрій А.Є., Єна Л.М. та ін.] - Київ, 2004. - 86 с.

14. Сас Е.И. Клинико-морфологические и метаболические особенности язвенной болезни, сочетающейся с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью / Сас Е.И., Струсов И.М. // Фармакологический сборник "Лекарства и человек". - Харьков, 1999. - С. 134 - 136.

15. Серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. - Київ : Здоров'я України, 2005. - 542 с.

16. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике / А.Б.Смулевич. - М., 2000. - 160 с.

17. Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца у пациентов / А.В.Соболев // Кардиология. - 2003. - № 8. - С. 16 - 21.

18. Фадеенко Г.Д. Перспективні напрямки терапії інфекції *Helicobacter pylori* (огляд літератури) / Г.Д.Фадеенко // Су-

часна гастроентерологія. - 2001. - № 1. - С. 11-14.

19. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я.С.Циммерман. -М.: Гэотар-медиа, 2009. - 416 с.

20. Шляхто Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В.Шляхто, А.О.Конради // Артериальная гипертензия. - 2003. - Т. 9, № 3. - С. 81 - 88.

21. *Autonomic nervous activity before and after eradication of Helicobacter pylori in patients with chronic duodenal ulcer* / T.Nada, M.Nomura, A.Iga [e.a.] // *Aliment. Pharmacol. Therapy*. - 2002. - № 16. - P. 180-186.

22. *Cardioprotective and anti-oxidant effects of the terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761)* / S.Pietri, E.Maurelli, K.Drieu // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 733-742.

23. *DeFeudis F. V. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications* / F.V.DeFeudis, K.Drieu // *Current Drug Targets*. - 2000. - Vol. 1, № 1. - P. 25-58.

24. *Heart Rate Variability. Standart of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and North American society of pacing and electrophysiology. Membership of the task force listed in the appendix* // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol.17, № 3. - P. 334-381.

25. *Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans.* / J.S.Stamler, E.Loh, M.A.Robby [e.a.] // *Circulation*. - 2004. - Vol. 89. - P. 2035 - 2040.

26. *Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders* / D.E.Vigo, M.N.Castro, A.Dorpinghaus [e.a.] // *World J. Biol. Psychiatry*. - 2007. - Vol. 11. - P. 1-7.

27. *Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan.* / I.Brzozowska, P.C.Konturek,

T.Brzozowski [e.a.] // *J. Pineal Res.* - 2002. - Vol. 32. - P. 149 - 162.

28. Rottenberg J. *Cardiac vagal control in depression: A critical analysis* / J.Rottenberg // *Biol. Psychol.* - 2007. - Vol. 74(2). - P. 200 - 211.

29. Stein P.K. *Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease* / P.K.Stein, A.Reddy // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* - 2005. - Vol. 5(3). - P. 210 - 220.

30. Vallance P. *Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance* / P.Vallance, N.Chan // *Heart.* - 2001. - Vol. 85 (3). - P. 342 - 350.

31. Vuksanovic V. *Heart rate variability in mental stress aloud* / V.Vuksanovic, V.Gal // *Med. Eng. Phys.* - 2007. - Vol. 29(3). - P. 344 - 349.

32. Wu G. *Arginine nutrition and cardiovascular function* / G.Wu, C.J.Meininger // *J Nutr.* - 2000. - № 130 (11). - P. 2626-2629.

### Резюме

**Шупер С.В., Іванова Л.М.** Вплив сучасного фітопрепарату інтеллану на стан вегетативної нервової системи у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою.

Під час аналізу варіабельності серцевого ритму у 120 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою визначені зниження часових (SDNN, rMSSD, pNN50%) і частотних (HF, HFp) показників, а також підвищення показника LF/HF, що свідчило про підвищення активності симпатичного та зменшення активності парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в регуляції серцевої діяльності. Застосування в медичній реабілітації сучасного фітопрепарату інтеллану сприяло зниженню симпатичного і підвищенню парасимпатичного впливу на серцеву діяльність.

**Ключові слова:** пептична виразка дванадцятипалої кишки, гіпертонічна хвороба, варіабельність серцевого ритму, інтеллан.

### Резюме

**Шупер С.В., Іванова Л.Н.** Влияние современного фитопрепарата интеллана на состояние вегетативной нервной системы у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью.

При анализе вариабельности сердечного ритма у 120 больных пеп-

тической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью выявлены снижения временных (SDNN, rMSSD, pNN50%) и частотных (HF, HFn) показателей, а также повышением показателя LF/HF, что свидетельствовало о повышении активности симпатического и уменьшении активности парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности. Применение в медицинской реабилитации современного фитопрепарата интеллана способствовало снижению симпатического и повышению парасимпатического влияния на сердечную деятельность.

**Ключевые слова:** пептическая язва двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, вариабельность сердечного ритма, интеллан.

### Summary

**Shuper S.V., Ivanova L.N.** *Action of modern medication intellan on the state of the vegetative nervous system in patients with the peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension.*

At the analysis of heart rate variability in 120 patients the peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension decreasing of time (SDNN, rMSSD, pNN50%) and frequency (HF, HFn) indexes, and also increasing of index of LF/HF were confirmed, that testified about the increasing of sympathetic and diminishing of parasympathetic activity of the vegetative nervous system in regulation of cardiac rhythm. Application in the medical rehabilitation of modern medication intellan was effective in the declining of sympathetic and increasing of parasympathetic influences to the cardiac activity.

**Key words:** peptic duodenal ulcer, arterial hypertension, heart rate variability, intellan.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак



**ЕКОЛОГІЧНІ  
ПРОБЛЕМИ  
ЕКСПЕРИМЕН-  
ТАЛЬНОЇ  
ТА КЛІНІЧНОЇ  
МЕДИЦИНИ**



**ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ****О.И.Арбузова, Л.Н.Иванова***Луганский государственный медицинский университет***Вступление**

Синдром раздраженного кишечника (СРК) - функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, которое не связано с органическими изменениями. Основные подходы к диагностике и лечению СРК изложены в "Римских критериях III" (2006). СРК составляет 12% всех обращений к врачам-терапевтам [2]. В то же время только 10-20% больных с СРК в связи с неординарностью жалоб обращаются за медицинской помощью, а остальные лечатся самостоятельно [7]. Высокая частота заболевания, развивающегося у лиц наиболее трудоспособного возраста, определяет не только медицинскую, но и социальную значимость данного синдрома [8, 11].

СРК расценивают как биопсихосоциальное функциональное расстройство кишечника, в основе которого лежит взаимодействие психосоциального воздействия и сенсомоторная дисфункция, т.е. нарушение висцеральной чувствительности и двигательной активности [4].

В наше время в клинике внутренней медицины все чаще встречается сочетанная патология, которая характеризуется общностью этиологических факторов и патогенетических механизмов [6, 10]. Наличие сопутствующей патологии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) не только изменяет клинические проявления, но и требует необходимости учета сопутствующего заболевания при назначении лечения.

Современная концепция ХОЗЛ, разработанная экспертами ВОЗ (GOLD, 2006), говорит о том, что зачастую тяжесть те-

чения и прогноз ХОЗЛ определяется экстрапульмональными проявлениями болезни. Лечебная тактика при ХОЗЛ в определенной мере зависит от сопутствующих заболеваний, на фоне которых оно протекает [13]. К сожалению, у больных с ХОЗЛ не всегда обращается должное внимание на сопутствующие проявления, связанные с наличием СРК, что может приводить к неэффективности проводимой терапии. Одним из принципов лечения СРК, касающегося пациентов, у которых важную роль в развитии заболевания играют психические факторы, должно быть уменьшение или устранение выявленных психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств [1, 5, 9]. В то же время для больных ХОЗЛ тревожно-депрессивные состояния, относящиеся к системным проявлениям заболевания, являются одной из ведущих клинических проблем [3, 12].

**Целью** нашего исследования было изучение психоэмоциональных и нейровегетативных проявлений у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа проводилась соответственно с основным планом научно-исследовательской работы (НДР) Луганского государственного медицинского университета и являлась фрагментом НДР кафедры пропедевтики внутренней медицины "Клинико-патогенетические механизмы у больных с ХОЗЛ в сочетании с СРК" (№ госрегистрации 0106U010961).

#### **Материалы и методы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 59 больных СРК в сочетании с ХОЗЛ, (29,8% мужчин и 70,2% женщин) с длительностью коморбидной патологии от 1 до 12 лет.

Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Верификация диагнозов проводилось для СРК соответственно Римского Консенсуса III (2006); для ХОЗЛ - Приказа МЗ Украины № 128 (09. 03. 2007). Для установления вегетативной дисфункции мы использовали методику интегральной табличной оценки, разработанную А.М. Вейном и соавт. (1998).

На протяжении обследования использовали два вида таблиц-шкал. Первая (субъективная шкала), содержащая 11 вопросов, заполнялась лично пациентом и давала возможность допустить наличие психоэмоциональных нарушений; вторая (объективная), включающая 13 вопросов, заполнялась исследователем и давала возможность верифицировать или исключить их наличие. Математическая обработка полученных результатов свидетельствовала, что у здоровых общая сумма баллов субъективной шкалы не превышала 15 баллов, объективной - 25 баллов. Поэтому психовегетативные изменения диагностировались при условии получения суммы выше 15 баллов по субъективной шкале и более 25 баллов - по объективной.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Под нашим наблюдением находилось 59 больных СРК с запорами в сочетании с ХОЗЛ, в возрасте от 23 до 59 лет. В клинической картине у обследованных больных с СРК с запорами в сочетании с ХОЗЛ, наряду с кашлем, экспираторной одышкой, выделением мокроты, наблюдались абдоминальные боли (от чувства дискомфорта до интенсивных у 74,6% больных), метеоризм (89,7%), изменение частоты стула (реже 3 раз в неделю), анормальная консистенция кала (запоры-100%). Как правило, ночью симптомы СРК не проявлялись, возникали по утрам, снижая качество жизни пациентов.

В анамнезе у обследованных больных отмечались дизентерия, диспепсии, пищевые токсикоинфекции, у женщин - аднекситы, циститы, нарушения менструального цикла, патологический климакс. У 73,2% обследованных пациентов были выявлены нарушения пищевого стереотипа: преобладали сухоядение (печенье, шоколад, бутерброды), злоупотребление мясной, жирной пищи или сыроядение, прием пищи по утрам (в виде чая, кофе с бутербродами), отсутствие завтрака, второй обильный прием пищи, в рационе прослеживалось наличие различных диет, голодания.

Немаловажным моментом, предшествовавшим возникновению СРК в сочетании с ХОЗЛ, у 97,3% обследованных пациентов являлись стрессовые факторы в анамнезе. Это могли

быть сложные ситуации в детстве (алкоголизм, развод или смерть родителей, тяжелые заболевания родных, проблемы в семье). В последующем немаловажное значение приобретали социальные факторы (проблемы трудоустройства, безработица, конфликтные ситуации на работе, в семье), которые приводили к бессоннице, нарушению формулы сна, угнетенному настроению, функциональным расстройствам вегетативной нервной системы.

У 71,5% обследованных нами больных с СРК с запорами в сочетании с ХОЗЛ отмечались проявления ипохондрического и тревожно-ипохондрического синдромов.

Ипохондрический синдром проявлялся постоянной фиксацией внимания больного на состоянии кишечника, ожидании стула, множественностью жалоб, стойкими мыслями о серьезном заболевании, онкологической настороженностью. Вздутие живота, что является типичным проявлением СРК с запорами, приводило к исключению из диеты ряда продуктов. Кроме того, больные старались принимать различные травяные отвары или настои, соки, лекарственные средства с послабляющим эффектом. При неэффективности этих средств больные прибегали к частым очистительным клизмам или употреблению большого количества слабительных средств.

Тревожное состояние характеризовалось состоянием безнадежности, напряженного ожидания будущего, неуверенности в себе, ощущением беспомощности, опасности.

Прогрессирование экспираторной одышки вызывало или поддерживало у больных с сочетанной патологией депрессивную симптоматику.

Некоторые пациенты многократно обследовались у врачей различного профиля для исключения серьезного заболевания, дотошно описывая свои ощущения и переживания, часто меняли врачей, не доверяли им.

### **Выводы**

1. У больных с сочетанной патологией (синдром раздраженного кишечника в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких) в анамнезе присутствовали стрессовые ситуации, социальная неустроенность.

2. В клинической картине у больных с сочетанной патологией, кроме традиционных жалоб на кашель, экспираторную одышку, выделение мокроты, наблюдались абдоминальный болевой синдром, изменения частоты и консистенции стула, ипохондрический и тревожно-ипохондрический синдромы.

3. Наличие указанных синдромов в значительной мере изменяло классическое течение патологии и требовало назначения соответствующих лекарственных средств.

4. В дальнейшем мы планируем изучить эффективность использования фармакопрепаратов различных групп в комплексном лечении больных с СРК с запорами в сочетании с ХОЗЛ.

### **Литература**

1. Баранская Е. К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение / Е. К. Баранская // *Consilium Medicum*. - 2000. - прил. - С. 31-36.

2. Белоусова Е. А. Всемирный конгресс по гастроэнтерологии (Монреаль, 2005) / Е. А. Белоусова // *Фарматека*. - 2006. - № 1. - С. 17-21.

3. Депрессивные проявления и их коррекция в комплексном лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / Е. И. Ткаченко, Е. В. Балужева, Ю. П. Успенский, Т. Н. Жигалова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. - 2005. - № 3-4. - С. 37-39.

4. Ивашкин В. Т. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание / В. Т. Ивашкин, Е. А. Полуэктова, С. Белхушет // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2003. - № 6. - С. 2-10.

5. Осипенко М. Ф. Клинические проявления вегетативной дисфункции у больных с синдромом раздраженного кишечника / М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова // *Клиническая медицина*. - 2005. - № 10. - С. 36-40.

6. Циммерман Я. С. Дисбиоз ("дисбактериоз") кишечника и / или синдром избыточного микробного роста / Я. С. Циммерман // *Клиническая медицина*. - 2005. - № 4. - С. 14-22.

7. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: современные представления, спорные и нерешенные вопросы / Я. С. Циммерман // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2003. - № 6. - С. 124-132.

8. Шептулин А. А. Синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы / А. А. Шептулин // *Клиническая медицина*. - 2005. - № 8. - С. 78-81.

9. Шептулин А. А. Трудности и ошибки диагностики синдрома раздраженного кишечника / А. А. Шептулин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2001. - № 2. - С. 64-67.

10. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? - A prospective, community-based, case-control study / S. D. Parry, R. Stansfield, D. Jelley [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2005. - 98. - P. 1970-1975.

11. Lembo A. J. Irritable bowel syndrome / A. J. Lembo // *J. A. M. A.* - 2006. - 295. - P. 925-933.

12. Mawe G. M. Review article: Intestinal serotonin signaling in irritable bowel syndrome / G. M. Mawe, M. D. Coates, P. L. Moses // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2006. - 23 (8). - P. 1067-1076.

13. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2003. - 21. - P. 347-360.

### Резюме

**Арбузова О.И., Иванова Л.Н.** Психосоматические проявления у больных с синдромом раздраженного кишечника в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

В анамнезе больных с синдромом раздраженного кишечника в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких присутствовали стрессовые ситуации и социальная неустроенность. В клинической картине, кроме традиционных жалоб на кашель, экспираторную одышку, выделение мокроты, наблюдались абдоминальный болевой синдром, изменения частоты и консистенции стула, ипохондрический и тревожно-ипохондрический синдромы.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, хроническое обструктивное заболевание легких, ипохондрический, тревожно-



іпохондрический синдромы.

### Резюме

**Арбузова О.І., Іванова Л.М.** *Психосоматичні прояви у хворих на синдром подразненого кишечника в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень.*

В анамнезі у хворих на синдром подразненого кишечника в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень були присутні стресові фактори та соціальна невлаштованість. В клінічній картині, окрім традиційних скарг на кашель, експіраторну задишку, харкотиння, спостерігалися абдомінальний больовий синдром зміни частоти і консистенції калу, іпохондричний та тривожно-іпохондричний синдроми.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, хронічне обструктивне захворювання легень, іпохондричний, тривожно-іпохондричний синдроми.

### Summary

**Arbuzova O.I., Ivanova L.N.** *Psychosomatic manifestations by patients with irritable bowel syndrome associated with chronic obstructive pulmonary disease.*

The stress factors and social despondency were presented in anamnesis of patients with irritable bowel syndrome associated with chronic pulmonary disease. The clinical picture, besides traditional complaints on cough, expiratory dyspnea, expectoration, was consisted of abdominal painful syndrome, altered stool consistency and bowel habits, hypochondriacal and anxious-hypochondriacal syndromes.

**Key words:** irritable bowel syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, hypochondriacal and anxious-hypochondriacal syndromes.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак**

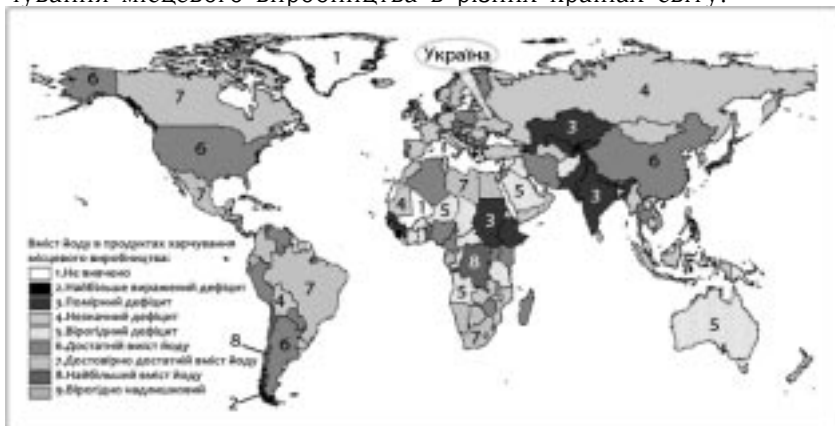
## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ МАСОВОЇ І ГРУПОВОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЙОДЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УКРАЇНІ

**І.Т. Матасар, Л.А.Горчакова, М.Ватанха, В.І.  
Кравченко, Є.І.Матасар**

*Науковий центр радіаційної медицини АМН України (Київ)  
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.  
Комісаренко АМН України (Київ)  
КМПУ ім. Б.Д.Грінченка (Київ)*

### Вступ

Низький вміст йоду в ґрунтах є характерним для майже всього світу [1]. Натуральні продукти харчування, що вирощуються на збіднілих на йод ґрунтах, містять незадовільну кількість мікроелементу. На рис.1 зображено розподіл йоду в продуктах харчування місцевого виробництва в різних країнах світу.



**Рис.1.** Розповсюдженість нестачі йоду в продуктах харчування місцевого виробництва у світі (за даними ВООЗ, 2005).

Регулярне споживання бідних на йод продуктів харчування обумовлює дефіцит йоду в організмі людини і, в залежності

від його ступеню, призводить до різноманітних за симптомами патологічних станів. Для об'єднання всіх патологічних станів, викликаних аліментарною недостатністю йоду в організмі, в 1983 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) був затверджений термін "йоддефіцитні захворювання" (ЙДЗ). Окрім широко відомого зобу, дефіцит йоду в організмі викликає гіпотиреозидизм, неплідність, викидні, мертвонароджуваність, вроджені аномалії, підвищену перинатальну та дитячу смертність, кретинізм, затримку фізичного розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, підвищену чутливість до дії несприятливих чинників довкілля.

В ендемічних районах поширеність ЙДЗ перевищує показники не ендемічних регіонів. За даними ВООЗ [2], загальна кількість осіб, які проживають в йоддефіцитних регіонах, становить 2 млрд. (майже 31 % населення планети). У 740 млн. діагностується зоб, у 11,2 млн. - кретинізм, ще у багатьох мільйонів людей спостерігаються легкі психомоторні порушення, 1 мільярд населення Землі знаходиться під загрозою ЙДЗ. Під найбільшим ризиком знаходяться жителі Азії (701 млн.), Африки (227 млн.), Латинської Америки (60 млн.) та Європи (30 млн.). Загалом кожен четвертий мешканець планети Земля є потенційним об'єктом для ураження ЙДЗ [2].

Вочевидь, що йодний дефіцит є однією з найбільш соціально значущих проблем людства і потребує найскорішого вирішення найпростішими і найбільш дешевими засобами.

Загальноприйнята стратегія дій для ліквідації ЙДЗ, що розроблена ВООЗ, Дитячим фондом ООН - ЮНІСЕФ та Міжнародним центром боротьби з ЙДЗ - це загальне йодування харчової солі та постійний моніторинг ефективності профілактичних програм. В 1990 році на саміті ООН було прийнято рішення щодо координації дій урядів усіх держав для ліквідації йоддефіциту серед населення. До виконання цих завдань були залучені ВООЗ, дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), Міжнародна Рада з контролю за йоддефіцитними захворюваннями (МРКЙДЗ), ряд інших міжнародних благодійних організацій, які спрямовують свою діяльність на ліквідацію ЙДЗ. Вони координують в різних країнах заходи щодо впровадження в життя державних програм з профілактики

та ліквідації ЙДЗ. На сьогодні такі програми діють у 118 країнах світу, позитивним наслідком чого є ліквідація у більшості з них йоддефіциту. Лише в 47 країнах ЙДЗ залишаються проблемою громадської охорони здоров'я. Причому найбільш ураженими регіонами, за оцінками ВООЗ, є Південно-Східна Азія та Європа. На жаль, Україна теж належить до цих країн.

Загальне йодування солі було вперше впроваджено у 1922 р. - у Швейцарії. Закони або нормативні акти відносно загального йодування солі прийняті в Хорватії (1998 р.), в Австрії (1999 р.), в Данії (1999 р.), в Литві (1999 р.), в Польщі (1999 р.), в Киргизстані (2002 р.), в Румунії (2002 р.), в Болгарії (2004 р.), в Грузії (2005 р.), в Туреччині (2005 р.), в Казахстані (2006 р.).

За рекомендаціями ВООЗ і Міжнародного центру контролю за йод залежними захворюваннями (ICCID), підтвердженими позитивним практичним досвідом ліквідації ЙДЗ визначені критерії забезпеченості людини йодом (табл.1).

Таблиця 1

**Критерії оцінки забезпеченості йодом людини за результатами екскреції йоду з сечею [2]**

Екскреція йоду, мкг/л	Споживання йоду	Постачання йоду
< 20	недостатнє	гострий йододефіцит
20-49	недостатнє	середній йододефіцит
50-90	недостатнє	легкий йододефіцит
100-199	достатнє	оптимальне
200-299	більше ніж достатнє	ризик йодіндукованого гіпертиреозу
> 300	надмірне	ризик виникнення несприятливих для здоров'я наслідків ( йодоіндукований гіпертиреоз, аутоімунні захворювання щитоподібної залози

Для надання об'єктивної оцінки забезпеченості людини йодом необхідно, окрім визначення екскреції йоду з сечею проводити пальпаторне і ультразвукове дослідження розмірів щитоподібної залози, а також визначати концентрацію тиреоглобуліну і тиреотропного гормону в крові.

Ефекти недостатності йоду проявляються на всіх етапах життя людини, але на ембріональній стадії розвитку, в ранньому дитячому віці та в періоди швидкого росту організм є найбільш вразливим (табл.2).

**Патологічні стани, викликані недостатністю йоду в організмі**

Стадії розвитку людини	Патологічний стан
Будь-який вік	Зоб, гіпотиреоз, підвищена чутливість до радіоактивного опромінення
Плід	Спонтанні викидні, народження мертвого плоду Вроджені аномалії, перинатальна смертність
Новонароджені	Ендемічний кретинізм, зокрема розумова відсталість із сукупністю німоти, спастичної дисплегії, косоокості, гіпотиреозу та малорослості Смертність протягом першого року життя
Діти та підлітки	Погіршена психічна функція, затримка фізичного розвитку, йодіндукований гіпертиреоз
Дорослі	Погіршена психічна функція, йодіндукований гіпертиреоз

При значному дефіциті йоду майже у всіх жителів ендемічного регіону спостерігаються виражені форми зобу та значна затримка розумового розвитку у дітей, аж до крайніх його проявів - кретинізму (рис.2).



згляд дитини та дорослої людини, що сформувався під впливом дефіциту йоду в організмі.

Тривалий час тільки ці прояви вважались залежними від нестачі йоду в організмі. У подальші роки було встановлено, що недостатнє надходження йоду до організму та наступні порушення в процесах засвоєння, інтрафолікулярного транспорту і органіфікації йодидів можуть спричинювати розвиток

не тільки ендемічного зобу, але й гіпотиреозу, спорадичних форм вузлового та дифузного зобу, де інтратиреоїдний дефіцит йоду виступає самостійним фактором проліферації тиреоцитів, а також збільшення частоти випадків низькодиференційованих раків щитовидної залози.

Дослідження йодної ендемії в Україні показало, що майже всім регіонам властивий той чи інший ступінь йодного дефіциту (рис. 3), а їх населення підлягає підвищеному ризику ЙДЗ: ендемічного зобу, дифузного зобу, раку щитоподібної залози (ЩЗ).



**Рис.3.** Вірогідність ендемічного зобу серед населення регіонів України.

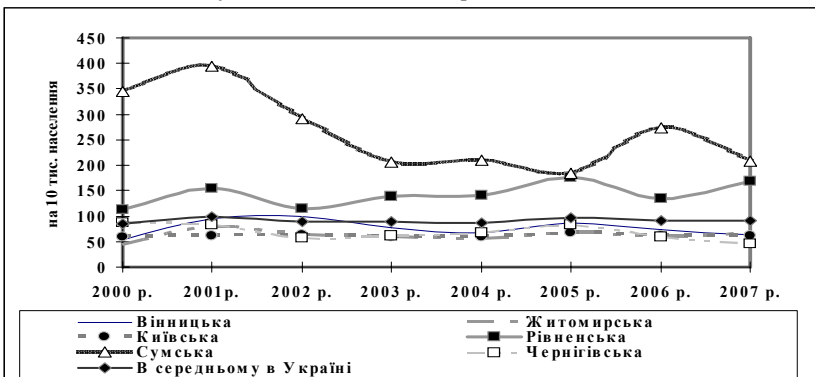
Найбільшу нестачу йоду визначають в західних областях України. В окремих гірських районах України ще недавно кількість хворих на зоб становила 40-70 % населення. Офіційні статистичні дані свідчать, що рівень поширеності та захворюваності на зоб в північних областях України також високий як і в західних областях. Вибіркові епідеміологічні обстеження в ряді районів цих областей виявили частоту випадків початкових стадій зоба в 20-60 % обстежених. У центральному, південно-східному та південному регіонах - 5-20 % обстежених. Для західного і північного регіонів - це гострий і помірний ступінь йодного дефіциту, а для інших регіонів - слабкий [3].

В дослідженнях співробітників Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, проведених в 1997-2000 рр. в 50 населених пунктах усіх регіонів

України, показано, що майже у третини населення надходження йоду в організм знаходилося в зоні гострого ( $< 20$  мкг/л) та середнього (20-50 мкг/л), а в інших випадках - слабкого ступеня йодного дефіциту. Звертала на себе увагу дуже низька частота нормальних значень йодурії ( $>100$  мкг/л). В окремих населених пунктах кількість населення з нормальним йодним забезпеченням була навіть менше 10 %. Поширеність ЙДЗ в районах з більш вираженим йоддефіцитом практично завжди більша аніж в регіонах з нормальним вмістом йоду.

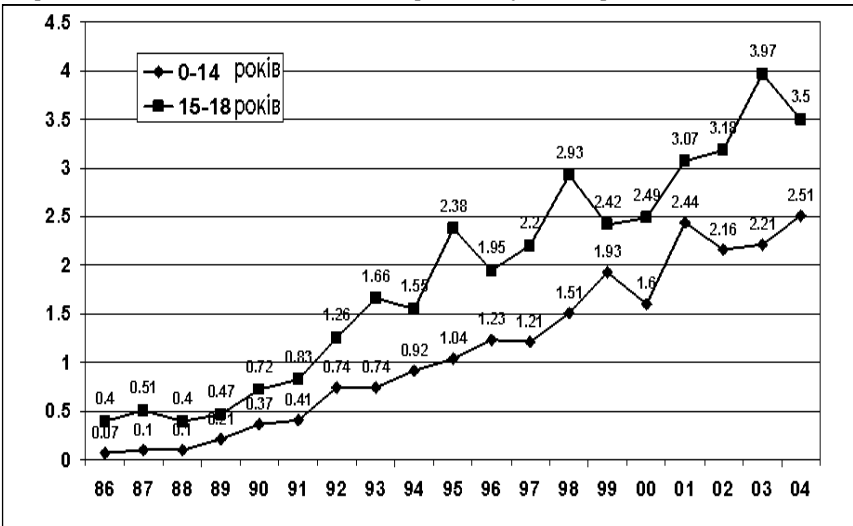
В усіх областях міське населення має менш виражений йоддефіцит, а сільське - більш виражений. Це зумовлено тим, що харчування у селян більш прив'язано до натуральних продуктів місцевого виробництва і воно менше споживає морепродуктів.

Під час епідеміологічних досліджень встановлено, що навіть в регіонах з легкою йодною ендемією можуть бути люди з низьким вмістом йоду в організмі, що відповідає помірному або навіть тяжкому йоддефіциту. Все залежить від індивідуальних властивостей людини, здатності ЩЗ поглинати йод, від ступеню використання елемента в процесах обміну речовин. Велике значення має вплив на людину інших патологій, зовнішніх чинників, характер харчування. Дослідження показників захворюваності та розповсюдженості вузлового зоба щитовидної залози серед дорослого і дитячого населення Західного регіону України показали, що найбільша поширеність цієї патології зустрічається в Рівненській та Сумській областях (рис.4).



**Рис. 4.** Захворюваність щитовидної залози (кількість випадків на 10 000 дорослого населення) у населенні різних областей України.

Особливе занепокоєння викликають темпи росту захворювань на рак ЩЗ. Так, якщо в 1981-1985 рр. серед дітей в Україні було зареєстровано 25 випадків злоякісних новоутворень ЩЗ, то з 1986 р. до 1995 р. їх чисельність становила 256. З розрахунку на 100 тис. дітей кількість випадків рака ЩЗ у 1981-1985 рр. становила 0,04-0,06, а у 1990-1995 рр. цей показник підвищився до 0,23-0,43, тобто збільшився в 6-10 разів (рис.5). Нині ці показники продовжують зростати.



**Рис. 5.** Захворюваність на рак щитовидної залози дітей та підлітків України (0-18 років на момент аварії на ЧАЕС, на 100 000 відповідної populacji).

Проблема йодного дефіциту стосується людини будь-якого віку, але в останні роки розглядається насамперед з позицій його впливу на здоров'я жінок, вагітних та дітей, як груп населення, що найбільш чутливі до впливу негативних чинників довкілля. Закладка фізичного та розумового потенціалу людини відбувається під час внутрішньоутробного розвитку, саме тому цей період в житті жінки і дитини є найбільш відповідальним.

Вагітність вимагає напруженого функціонування всіх органів і систем жінки, що забезпечується їх функціональною повноцінністю. Надзвичайно небезпечним є тиреоїдний дисгормоно-



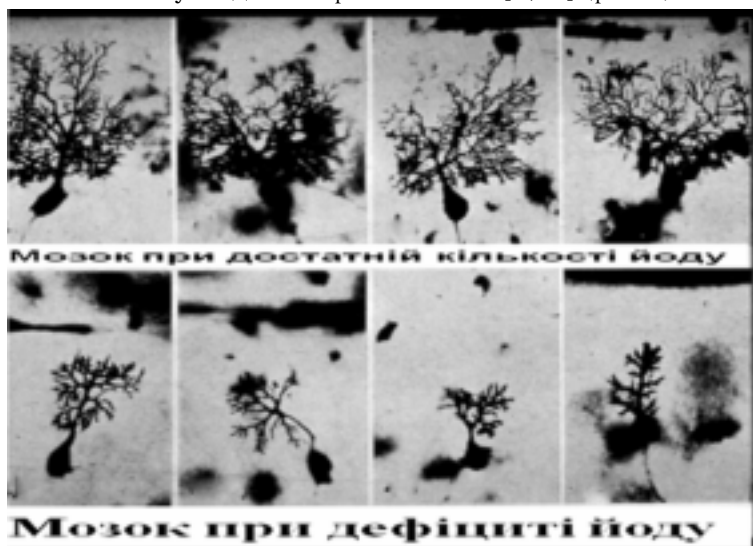
генез, спричинений тривалим недостатнім надходженням йоду до організму. Знижений рівень вільного тироксину в крові вагітної жінки та виникнення кореляційного зв'язку з тиреотропіном призводять до втрати контролю за рівнем гормонів плацентарного комплексу з боку ЩЗ, що сприяє зниженню прогестерон-естрогенового індексу та підвищує ризик передчасних пологів [4].

За умов недостатнього надходження йоду і у відсутність йодної дотації, у вагітних підвищується ризик виникнення таких ускладнень вагітності, як анемія, невиношування вагітності, фето-плацентарна недостатність, передчасні пологи тощо. Дефіцит йоду в організмі матері маніфестується нейротератогенним ефектом на формування головному мозку ембріона-плоду-немовляти (на етапі його анатомічної закладки - в I триместрі та на різних стадіях його функціонального визрівання - у наступні тижні-місяці-роки пре- і постнатального життя дитини), внаслідок чого мають місце незворотні порушення, які вважаються вродженими вадами розвитку [5, 6].

Плід, що розвивається в утробі матері потребує великої кількості йоду для закладки і дозрівання власної тиреоїдної тканини. А до того моменту забезпеченість плоду тиреоїдними гормонами залежить від функціонування материнської ЩЗ. Закладка ЩЗ відбувається на 4-5 тижні вагітності, а перші ознаки її гормональної активності проявляються на 6-8 тижні. У період з 9 по 11 тиждів спостерігаються перші симптоми секреторної зрілості залози. На 10-12 тижні ЩЗ плоду здатна накопичувати йод і синтезувати гормони. На 16-17 тижні вагітності цей орган вже повністю диференційований. Між 36 і 40 тижнями відбувається повне завершення формування гістологічної і цитологічної структури ЩЗ.

Особливо чутлива до нестачі йоду нервова тканина плоду. Характерні дефекти розвитку нервової тканини спостерігали як в умовах легкого, близького до фізіологічних потреб і середнього, так й в умовах гострого йодного дефіциту. Перинатальні відхилення у розвитку нервової тканини зберігаються на все життя дитини у вигляді неврологічної симптоматики

різного ступеню виразності, котрі, як недавно встановили, не можуть бути виправлені навіть в умовах оптимальної йодної забезпеченості у подальші роки життя [5, 6].(рис.6).



**Рис. 6.** Вплив недостатності йоду в харчуванні вагітних на розвиток мозку дитини.

Наведені дані свідчать про необхідність обов'язкового своєчасного забезпечення йодом дитини, що не народжена і знаходиться в утробі матері. В умовах йодного дефіциту у новонароджених визначають більш глибокий ступінь дефіциту йоду, ніж у загальної популяції, що є ще одним доказом негативних наслідків відсутності групової профілактики серед вагітних.

Велика увага в останні роки в Україні приділяється дослідженням кореляційних зв'язків між дефіцитом йоду в організмі дітей та рівнем їх інтелектуального розвитку.

Обстеження ЩЗ дітей, які постійно проживають в ендемічних за йодом регіонах, показало, що навіть при візуальному огляді визначається гіпотрофія ЩЗ (зоб) 2-го ступеня. При пальпації та ультразвуковому дослідженні зоб виявляли у дітей різних населених пунктів у великій кількості випадків, до 12-30 % у обстежених школярів в містах та до 26-77 % в - сільській місцевості.

Підтверджено зв'язок між йодним забезпеченням, фізичним та інтелектуальним розвитком дитини в ранньому віці, обґрунтована необхідність надходження адекватної віку кількості мікроелементу для запобігання йоддефіцитним розладам, починаючи з періоду внутрішньоутробного життя. Діти ендемічних регіонів через пізню діагностику і корекцію гіпотиреозу та йоддефіциту від самого народження перебувають під загрозою незворотної втрати інтелекту, ушкоджень слуху, зору, фізичного розвитку. Крім того, знижуються показники загального фізичного розвитку дітей більш старшої вікової групи.

Виходячи з результатів проведених досліджень провідні вчені України разом з консультантами ЮНІСЕФ розрахували, що щорічно в Україні народжується 34 275 дітей із зниженим інтелектом. Загальна втрата IQ становить 462 700 одиниць. Розрахунок втрат показав, що через йодний дефіцит щорічні економічні втрати, пов'язані зі зниженням продуктивності праці, складають як мінімум 43,8 млн. доларів США. Інвестування в програму запобігання йодному дефіциту і ліквідація цієї проблеми дасть можливість зберегти для бюджету держави до 80 % коштів, потенційно втрачених у результаті зниженої продуктивності праці.

Виходячи з наведених вище даних, на нашу пропозицію, були підготовлені і видані накази Головного державного санітарного лікаря МОЗ України № 58 від 24 травня 2001 року "Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України" та № 67 від 25 жовтня цього ж року "Про додаткові заходи щодо подолання йодної недостатності у населення України", а 26 вересня 2002 року видана Постанова Кабінету Міністрів України "Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки". З метою оптимізації заходів та підвищення їх ефективності розроблено практичні рекомендації щодо ліквідації дефіциту йоду та моніторингу програм йодної профілактики для різних груп населення як в межах країни, так і окремих регіонів. Важлива роль в цих рекомендаціях приділялась підвищенню інформованості людей щодо наслідків йоддефіциту і профілактичних заходів.

Дослідження йодної забезпеченості репрезентативних груп населення (жінок і дітей) протягом періоду 2005-2007 рр. в усіх регіонах України показало, що споживання йоду поступово зростало, в багатьох населених пунктах йодне забезпечення дітей було в межах слабкого, в деяких - середнього ступеня важкості, медіана екскреції йоду з сечею становила 98,3 мкг/л, що вказує на наявність легкого йоддефіциту. Звертає на себе увагу значна строкатість даних, як в цілому в Україні, так і в окремих регіонах. Дослідження йодного забезпечення жінок в цих же населених пунктах показало подібні результати, хоча в більшості випадків медіана йодурії була на 10-15 % нижчою, ніж у дітей. Вірогідно, це пояснюється додатковим споживанням дітьми йодовмісних препаратів. Анкетування населення показало, що в окремих населених пунктах постійно споживали йодовану сіль 50 % від загального числа респондентів, а в інших від 3 до 10 %, в цілому по Україні на той період йодовану сіль вживало до 26 %. У порівнянні з світовими показниками це дуже мало і не знімає проблеми йоддефіциту з повістки дня.

Для подальшого поліпшення забезпеченості населення йодом в Україні, за рекомендаціями спеціалістів ВООЗ, бажано законодавчими актами затвердити і запровадити універсальний, ефективний та найбільш економічний метод масової профілактики ЙДЗ - вживання населенням йодованої кухонної солі.

Йодована сіль є безпечною для здоров'я. Європейська Комісія (SANCO/329/03) включила йодит калію (KJ) та йодат калію (KJO3) до переліку мінералів і вітамінів, котрі можна застосовувати для збагачення продуктів харчування. KJ та KJO3 можна використовувати для фортифікації продуктів харчування без додаткових досліджень, в країнах не членах Євросоюзу також, наприклад, в Україні. Це відповідає політиці "гармонізації" законодавства щодо харчування, котре надзвичайно потрібне Україні. Умови, які гарантують успішне застосування солі як чинника усунення йоддефіцитних захворювань: 90 % домогосподарств постійно вживають адекватно йодовану сіль; йодована сіль використовується при виробництві продуктів харчування, рецептура яких містить сіль та у кормах домашньої худоби.

Проведення кореляційного аналізу між вмістом йоду в харчовій солі та йодною забезпеченістю населення дозволило науково обґрунтувати оптимальний вміст йоду в ній, що становить 15-30 мг/кг. Використання саме такої кількості йоду бажано використовувати для йодної профілактики в Україні, внаслідок чого будуть цілком забезпечені потреби населення у йоді. МРКІДЗ та ВООЗ рекомендують щоденно вживати йод: дітям віком від 0 до 59 місяців - 90 мкг/добу; від 6 до 12 років -120 мкг/добу; дітям, які старше 12 років та дорослим -150 мкг/добу; вагітними жінкам та матерям-годувальницям 250 мкг/добу.

В деяких регіонах України нестача йоду поєднується з дефіцитом селену або заліза - мікроелементів, що беруть участь у забезпеченні функції ЩЗ. Одним з таких регіонів є Українсько-Білоруське Полісся. В цих регіонах зустрічається особлива форма зоба - селенодефіцитна. Доведено, що за такої форми зобу, нормалізація надходження йоду до організму не призводить до зворотного розвитку зобу, тому що дефіцит селену в продуктах харчування, як і дефіцит йоду є зобогенним чинником. Для такої форми зобу оптимальною буде комплексна профілактика, що передбачає споживання продуктів харчування або біологічно-активних добавок, збагачених принаймні кількома мікроелементами (Fe, Se, Zn). Логічно припустити, що пошук інших аліментарних чинників, що потенціюють формування зобу, буде важливим для удосконалення профілактичних засобів. У 2001 р. за підтримкою ЮНІСЕФ та Центру профілактики й боротьби з ЙДЗ було проведено національне дослідження фактичного споживання населенням мікроречовин [7], що впливають на формування і розвиток ЙДЗ. Важливу частину цього складало вивчення забезпечення йодом через споживання продуктів харчування та біологічно-активних добавок, збагачених йодом. Дослідники ДУ "Науковий центр радіаційної медицини АМН України" вивчали фактичне харчування населення України у період 1987-2008 рр.[8, 9]. Результати дослідження показали, що в усі роки спостереження харчування чоловіків і жінок віком 18-75 років було нераціональним і не відповідало фізіологічному співвідношенню білків, жирів, вуглеводів. Раціони не містили необхідної кількості та-

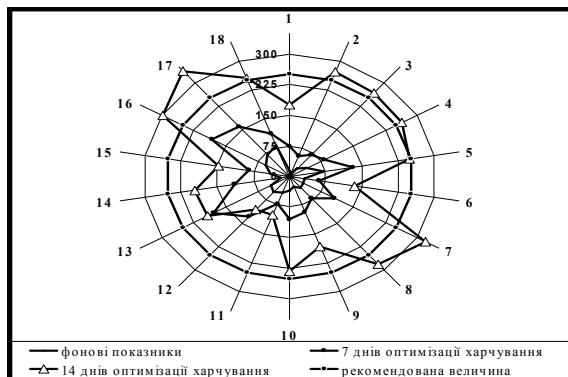
ких важливих мікроелементів як залізо, селен, цинк. Не вистачало в продуктах харчування й багатьох вітамінів (С, А, D, групи В). Структура харчування за вмістом вітамінів мала характерну сезонність - в літньо-осінній період вміст вітамінів в їжі був більшим порівняно з раціонами зимово-весняного періоду року. Характерним було те, що продуктові набори різних років впродовж всього року містили дуже мало морепродуктів, внаслідок чого йоду в складі харчових раціонів було менше 50-70 % від фізіологічної потреби. На забезпеченість йодом організму практично не впливала сезонність (рис.7).



**Рис. 7.** Динаміка екскреції йоду з сечею у обстеженого контингенту в зимово-весняний та літньо-осінній періоди 2008 р.

Опитування населення щодо їх харчування показало, що більшість людей не знала, яким шляхом поліпшити його якість, вважала, що для якісного харчування не вистачає грошей і часу. Про раціональне збалансоване харчування більшість опитуваних не мала поняття. Виявилось, що корекція вмісту нутриєнтів шляхом раціоналізації харчування було важким для самостійного виконання без постійних консультацій з фахівцем.

Проте, використання спеціальних біологічно-активних добавок виявилось простішим для розуміння і доступнішим для практичного виконання. У зв'язку з цим ми демонструємо результати власних досліджень щодо позитивних наслідків споживання вітамінно-мінерального комплексу, який містить кількість йоду, що відповідає добовій потребі людини.



**Рис.8.** Позитивна динаміка екскреції йоду з сечею (мкг/л) у жінок під час профілактики йоддефіциту.

На рис.8 продемонстровано (за даними екскреції йоду з сечею), як короточасне (14 діб) споживання вітамінно-мінерального комплексу підвищувало забезпеченість йодом організму обстежених. Показано, як поступово, із збільшенням терміну вживання вітамінно-мінерального комплексу, вміст йоду в сечі обстежених змінювався і наближався до рекомендованих рівнів. На початку збагачення раціону харчування йодом у 100 % обстежених екскреція йоду з сечею була нижчою за 100 мкг/л. Діапазон коливань вихідних величин екскреції йоду становив від 8,5 до 79,8 мкг/л. Середнє значення початкових даних -  $(39,6 \pm 19,5)$  мкг/л. На 7-му добу від початку прийому вітамінно-мінерального комплексу вміст йоду в сечі зростав. Мінімальне і максимальне значення показника дорівнювали відповідно 53,9 і 182,0 мкг/л. Середнє для групи значення показника підвищувалося до  $(103,8 \pm 39,1)$  мкг/л.

Через два тижні з моменту вживання вітамінно-мінерального комплексу жодного випадку із недостатнім вмістом йоду в екстрагованій сечі не встановлено. Середній по групі показник був вищим, ніж у попередній термін і становив  $(222,2 \pm 42,9)$  мкг/л. Діапазон коливань концентрацій йоду в сечі дещо перевищував оптимальні величини, проте у більшості обстежених знаходився в межах фізіологічних потреб.

## Висновки

1. В цілому населення України в тій чи іншій мірі страждає від йодного дефіциту.

2. Встановлено, що харчування населення є незадовільним і не може вважатись повноцінним профілактичним засобом проти йоддефіциту. Водночас, їжа, що не містить достатньої кількості есенціальних нутриєнтів, необхідних для метаболізму, що може сприяти розвитку йодзалежних захворювань.

3. На сьогоднішній день вітчизняні фахівці, враховуючи рекомендації ВООЗ і досвід країн, що подолали йодний дефіцит, володіють всіма необхідними засобами боротьби.

4. Проблема ліквідації йоддефіциту в Україні залежить від прийняття відповідного закону і його реалізацію органами виконавчої влади.

## Література

1. WHO, UNICEF and ICCIDD. *Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization*. - Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 1994. - P. 1-55.

2. WHO, *Global database on iodine deficiency "Iodine status worldwide"*. - Geneva, 2004. - P.1-48.

3. Кравченко В.І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні / В.І. Кравченко // *Международный эндокринологический журнал*. - 2008. - № 1(3). - С.1-16.

4. Калугіна Л.В. Автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / Л.В.Калугіна. - Вінниця, 2002. - 19 с.

5. Шилин Д.Е. *Практические аспекты йодной профилактики у беременных и кормящих в работе акушеров, терапевтов, эндокринологов* / Д.Е.Шилин, Н.А.Курмачева // *Гинекология*. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 14-17.

6. *Микронутриєнтний і тиреоїдний статус вагітних жінок в йоддефіцитному регіоні в залежності від пищевого раціону і виду йодної профілактики* / Н.А. Кур-



мачева [и др.] // Гинекология. - 2005. - Т. 7, № 1. - С.13-16.

7. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості населення України / В.І. Кравченко, Л.А.Ткачук, В.І. Турчин [та ін.] // Доповіді Національної Академії наук України. - 2005. - № 10. - С. 188-194.

8. Матасар І.Т. Особливості харчування жінок на території з підвищеною щільністю забруднення ґрунтів радіонуклідами / І.Т.Матасар, Л.А.Горчакова, Л.М.Петрищенко // Гігієна населених міст : зб. наук. праць. - 2006. - Вип.47. - С. 354-358.

9. Мікронутриєнти як чинники розвитку преморбідних та морбідних станів у населення, що мешкає на радіоактивно забруднених територіях / І.Т. Матасар, Л.А. Горчакова, Л.М. Петрищенко, В.І. Матасар // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2007. - № 13. - С. 239 - 245.

### Резюме

**Матасар І.Т., Горчакова Л.А., Ватанха М., Кравченко В.І., Матасар Є.І.** Клініко-епідеміологічне обґрунтування необхідності та ефективності масової і групової профілактики йодозалежних захворювань в Україні.

У статті наведені дані відносно поширеності йодного дефіциту серед населення різних регіонів України. Встановлено, що харчування населення не забезпечує фізіологічні потреби людини в йоді і може слугувати повноцінним засобом профілактики йоддефіциту тільки в разі збагачення їжі йодом. На сьогоднішній день вітчизняні фахівці, враховуючи рекомендації ВООЗ і досвід країн, що подолали йодний дефіцит, володіють всіма необхідними засобами в боротьбі з йодозалежними захворюваннями. Проблема ліквідації йоддефіциту в Україні залежить від прийняття відповідного закону і його реалізації виконавчими органами.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, йодна ендемія, йодозалежні захворювання, індекс інтелекту, харчування, мікронутриєнти.

### Резюме

**Матасар И.Т., Горчакова Л.А., Ватанха Г., Кравченко В.И., Матасар Е.И.** Клинико-эпидемиологическое обоснование необходимости и эффективности массовой и групповой профилактики йодозависимых заболеваний в Украине.

В статье приведены данные о распространенности йодного дефицита среди населения разных регионов Украины. Установлено, что питание населения не обеспечивает физиологические потребности челове-

ка в йоде и может служить полноценным средством профилактики йоддефицита только в случае обогащения пищи йодом. На сегодняшний день отечественные специалисты владеют всеми необходимыми средствами для борьбы с йодзависимыми заболеваниями. Проблема ликвидации йоддефицита в Украине зависит от принятия соответствующего закона и его реализации исполнительными органами.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, йодная эндемия, йодзависимые заболевания, индекс интеллекта, питание, микронутриенты.

### Summary

**Matasar I.T., Gorchakova L.A., Vatankhah M., Kravchenko V.I., Matasar E.I.** *Clinical-epidemiological substantiation of necessity and effectivity of mass and group prophylaxis of iodine depend diseases in Ukraine.*

Article deals with the data concerning the prevalence of iodine deficiency among the population of different regions of Ukraine. It is determinate that nutrition of population does not provide the physiological needs of human being in iodine and can be full of value prophylactic measurement against the iodine deficiency only in case of using iodine contain food addition. For today the specialists of our country taking into consideration the recommendations of WHO and experience of countries, who struggled with iodine deficiency, have all necessary measurements for fight. The problem of iodine deficiency liquidation in Ukraine depends on the exception of low corresponding to and its execution by executive organs.

**Key words:** thyroid gland, iodine endemic, iodine depend diseases, index of intellect, nutrition, micronutrients.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.М.Іванова

**БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ  
КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО  
МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ  
НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ**

**К.П. Павлюченко, С.Ю. Могилевский, С.Д. Шехода**  
*Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького*

**Введение**

Вторичная глаукома является одним из наиболее тяжёлых заболеваний органа зрения. Слепота в результате вторичной глаукомы наступает в 22-85 % случаев и 19-45 % глаз энуклеируются. Из всех рефрактерных вторичных глауком, наиболее тяжёлая в своём прогнозе неоваскулярная [9, 12]. При окклюзии центральной вены сетчатой оболочки частота неоваскулярной глаукомы колеблется от 12 до 42 % [14]. В литературе есть данные о развитии окклюзии центральной вены сетчатой оболочки двух типов: ишемического и неишемического, что подтверждалось данными флюоресцентной ангиографии [15]. Рубеоз радужной оболочки и структур угла передней камеры развивается в 60 % случаев на глазах с ишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатой оболочки [18]. Современная офтальмология не имеет на своём вооружении эффективных методов борьбы с неоваскуляризацией глаза и неоваскулярной глаукомой, развившихся после перенесённого тромбоза центральной вены сетчатой оболочки [12, 14]. Несмотря на то, что в настоящее время имеется широкий спектр местных гипотензивных препаратов, их эффективность при лечении неоваскулярной глаукомы невысока. В связи с этим местная гипотензивная терапия не носит основной характер, а дополняет гипотензивный эффект других методов лечения. Для профилактики и лечения начальных стадий неоваскулярной глаукомы многие исследователи рекомендуют

выполнять панретинальную лазеркоагуляцию, отмечая, что блокируя ишемические зоны, являющиеся источниками неоваскуляризации, данный метод снижает вероятность развития рубеоза радужки, а при наличии рубеоза приводит к исчезновению или значительному снижению его выраженности [16]. Проведённые К. Evans и соавт. (1993) в течение 8 лет исследования показали, что панретинальная лазеркоагуляция у пациентов с тромбозом центральной вены сетчатой оболочки способствовала регрессу неоваскуляризации лишь в 37 % случаев [14]. Альтернативой панретинальной лазеркоагуляции может служить профилактическая трансконъюнктивальная или трансклеральная панретинальная криопексия или трансклеральная лазерциклокоагуляция [7, 18]. Большинство хирургических методов лечения неоваскулярной глаукомы достаточно травматичны, сопровождаются высокой частотой операционных и послеоперационных осложнений. Многие исследователи указывают на низкую эффективность оперативного лечения; нормализация внутриглазного давления достигается лишь в 30-50 % случаев. Основными методами лечения неоваскулярной глаукомы являются операции фистулизирующего, дренирующего (с применением бесклапанных и клапанных моделей дренажей) и циклодеструктивного типа [4, 5, 8, 10]. Всё большую популярность приобретают более щадящие методы, такие как диодная и YAG-лазерная трансклеральная и трансконъюнктивальная циклокоагуляция, выполняемые в качестве второго этапа лечения [6, 13, 17]. Вместе с тем изолированное применение в лечении неоваскулярной глаукомы одного из вышеперечисленных методов не позволяет воздействовать на все патогенетические механизмы повышения внутриглазного давления и обеспечить его стойкую нормализацию. Анализируя данные литературы, можно сделать вывод, что только комбинированное лечение с применением различных методов обеспечивает нормализацию внутриглазного давления до 70 % случаев [1,2,3,12].

Таким образом, проведённый анализ литературы показал, что несмотря на большой объём исследований в области лечения вторичной глаукомы, развившейся после тромбоза цент-

ральной вены сетчатой оболочки, универсальных, общепринятых и эффективных методов реабилитации больных с этой патологией не существует.

**Цель** настоящего исследования - изучить ближайшие результаты комбинированного хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.

### **Материал и методы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 42 больных (42 глаза), 22 мужчины и 20 женщин, в возрасте 39-71 год, страдающих вторичной глаукомой, развившейся после тромбоза центральной вены сетчатой оболочки. Давность заболевания 6-12 месяцев. Всем пациентам в связи с развившимся тромбозом вены сетчатой оболочки ранее проводили консервативное лечение, 29 больным (29 глаз, 69,05 %) - хирургическое лечение, включающее в себя катетеризацию поверхностной височной артерии с последующей внутриартериальной терапией, на 33 глазах (78,57 %) было выполнено лазерное лечение - фокальная или панретинальная лазеркоагуляция сетчатки.

Больные получали в инстилляциях местные гипотензивные препараты -  $\beta$ -адреноблокаторы (0,5 % раствор тимолола или кузимолола), блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов (0,2 % раствор бримонала), комбинированные препараты (фотил или фотилфорте) или их сочетание (чаще с азоптом). Острота зрения колебалась от светоощущения с правильной проекцией света до 0,3. Уровень внутриглазного давления составил  $32,5 \pm 3,5$  мм. рт. ст. 29 пациентов (69,05 %) беспокоили периодические боли в глазу, купируемые применением внутрь анальгетиков и диуретиков. На 19 глазах (45,24 %) определялась неоваскуляризация радужной оболочки, на 23 глазах (54,76 %) - неоваскуляризация радужной оболочки и угла передней камеры глаза. На 16 глазах (38,09 %) наблюдались явления отёка роговой оболочки, на 9 глазах (21,43 %) - эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговой оболочки, в том числе на 4 глазах (9,52 %) с вращением сосудов в роговицу. На 18 глазах (42,86 %) были задние синехии, на 10 глазах (23,81 %) - гониосинехии.

Всем пациентам было выполнено комбинированное хирургическое лечение, включающее в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии и субсклеральной цикловитрэктомии [9, 11]. Операции выполнялись под внутривенным наркозом.

В динамике выполняли визометрию, периметрию, пневмотонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, сонографию. Срок наблюдения - 3 месяца.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

В ходе оперативного вмешательства на 12 глазах (28,57 %) развилась гифема, из них на 2 глазах (4,76 %) - тотальная. Этим пациентам в конце операции потребовалось дополнительное вымывание крови через парацентез роговой оболочки. На одном глазу (2,38 %) развилась экспульсивная геморрагия с частичным выпадением через операционный разрез оболочек глазного яблока; операционные раны удалось ушить и завершить операцию сохранением глазного яблока. Это осложнение развилось на глазу с исходным высоким внутриглазным давлением (37,0 мм. рт. ст.) и артериальным давлением (мм. рт. ст.).

В раннем послеоперационном периоде гифема была зафиксирована на 19 глазах (45,24 %), из них на 3 глазах (7,14 %) - тотальная. На 2 глазах (4,76 %) гифема плохо поддавалась консервативному лечению. Это потребовало на 4-е сутки выполнения дополнительного хирургического вмешательства - вымывания крови через парацентез роговой оболочки. На 2 глазах (4,76 %) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил у них  $9,5 \pm 1,1$  мм. рт. ст. На 18 глазах (42,86 %) были осложнения реактивного характера различной степени выраженности, что потребовало проведения им дополнительной противовоспалительной терапии.

На 10-е сутки после выполнения комбинированного хирургического вмешательства было установлено, что внутриглазное давление было нормальным на 27 глазах (64,27 %); его уровень составил  $22,1 \pm 1,5$  мм. рт. ст. На 11 глазах (26,19 %) ВГД было умеренно повышенным; его уровень составил  $28,7 \pm 1,8$  мм. рт. ст. Этим пациентам была дополнительно назначена местная гипотензивная терапия (сочетание 0,2 % раствора бримонала и

азопта по 2 раза в день). На 4 глазах (9,52 %) была выраженная гипотония; уровень офтальмотонуса у них составил  $10,2 \pm 0,8$  мм. рт. ст. На 19 глазах (45,24 %) фильтрационная подушечка была выражена, на 23 глазах (54,76 %) - плоская.

При обследовании этой группы пациентов через 3 месяца после комбинированного хирургического лечения было установлено, что на 24 глазах (57,14 %) внутриглазное давление было нормальным; его уровень составил  $23,4 \pm 1,6$  мм. рт. ст. На 10 глазах (23,81 %) ВГД было нормальным с местным применением гипотензивных препаратов; его уровень составил  $22,1 \pm 1,2$  мм. рт. ст. На 4 глазах (9,52 %) ВГД было умеренно повышенным, из них на 2 глазах (4,76 %) с местным применением гипотензивных препаратов, на глазах (4,76 %) без применения гипотензивных препаратов. Уровень офтальмотонуса у них составил  $27,8 \pm 1,7$  мм. рт. ст. Этим пациентам были назначены местные гипотензивные препараты или усилен режим их инстилляций. На 4 глазах (9,52 %) была выраженная гипотония; уровень внутриглазного давления составил  $11,1 \pm 0,9$  мм. рт. ст. Из них на одном глазу (2,38 %), на котором в ходе операции развилась экспульсивная геморрагия, уровень офтальмотонуса составил 7,5 мм. рт. ст. и клинически определялись явления субатрофии глазного яблока. Это подтверждалось и данными сонографии. На 11 глазах (26,19 %) определялось прогрессирующее катаракты. На 21 глазу (50,0 %) при биомикроскопии и гониоскопии было отмечено прогрессирующее процессы неоваскуляризации радужной оболочки и структур угла передней камеры глаза. Фильтрационная подушечка на 26 глазах (61,9 %) была плоской, на 16 глазах (38,1 %) - выраженной. На 27 глазах (64,29 %) было отмечено снижение остроты зрения. Это было связано с развитием атрофии зрительного нерва, прогрессирующим вторичной посттромботической дистрофией сетчатой оболочки и неоваскуляризации с развитием фиброза задней пограничной мембраны стекловидного тела, а также прогрессирующим катаракты. Необходимо отметить, что у всех пациентов в период наблюдения 3 месяца был купирован болевой синдром.

## Выводы

1. Комбинированное хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы, включающее в себя синусотрабекулэктомию и субсклеральную цикловитрэктомию позволяет нормализовать внутриглазное давление в 80,95 % случаев, в том числе в 23,8 % случаев с дополнительным применением местных гипотензивных препаратов.

2. Типичными послеоперационными осложнениями комбинированного метода являются гифема, гипотония и прогрессирование катаракты.

3. Выполнение комбинированного хирургического лечения с последующей нормализацией внутриглазного давления не останавливает прогрессирование процессов неоваскуляризации радужной оболочки, структур угла передней камеры глаза и сетчатки.

4. Перспективы повышения эффективности лечения больных с неоваскулярной глаукомой мы видим в изучении всех механизмов неоваскуляризации, их медикаментозной коррекции и разработке новых, патогенетически обоснованных методов хирургического лечения.

## Литература

1. Балашова Л.М. Применение субсклеральной лимбэктомии с имплантацией гидрогелевого дренажа и аппликацией цитостатика-антиметаболитика митомицина-С для лечения больных с вторичной неоваскулярной глаукомой / Л.М. Балашова // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл.- М., 2000.- С. 102.

2. Веселовская З.Ф. Склеростомическая трабекулэктомия с криоциклоретинопексией как комбинированный криомикрохирургический метод лечения вторичной неоваскулярной глаукомы / З.Ф. Веселовская, И.В. Ващенко // Офтальмологический журнал.- 1998.- № 6.- С. 431-433.

3. Думенов Е.В. Использование комбинированного метода лазерного лечения при вторичной неоваскулярной глаукоме / Е.В.Думенов, О.И. Лебедев // Глаукома.- № 1.- С. 40-43.



4. Еричев В.П. Двухгодичные результаты применения новой фистулизирующей операции у больных рефрактерной глаукомой / В.П. Еричев, А.М. Бессмертный, А.Ю. Червяков // Вестник офтальмологии. - 2001. - № 1. - С. 39-40.

5. Жабоедов Г.Д. Новый вид клапанного микродренажа для лечения неоваскулярной глаукомы / Г.Д. Жабоедов, Е.И. Курилина, Н.К. Гребень // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.- Київ.- 2004.- С. 205-208.

6. Качанов А.Б. Диод-лазерная транссклеральная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.08 "Глазные болезни" / А.Б. Качанов.- Москва. - 2005. - 30 с.

7. Колесникова Л.Н. Транссклеральная панретинальная криотерапия в сочетании с циклокриокоагуляцией при неоваскулярной глаукоме / Л.Н. Колесникова, А.П. Нестеров, М.К. Нечипоренко // Вестник офтальмологии. - 1985. - № 5. - С. 11-12.

8. Нестеров А.П. Глаукома / Аркадий Павлович Нестеров. - М. : Медицина, 1995. - 255 с.

9. Новак Л.П. Хирургическое лечение осложнённых форм вторичной глаукомы: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.08 "Глазные болезни" / Л.П. Новак. - Одесса. - 1993. - 16 с.

10. Сергиенко Н.М. Метод хирургического лечения неоваскулярной глаукомы / Н.М. Сергиенко, Н.В. Торчинская // Офтальмологический журнал. - 1999. - № 3. - С. 160-163.

11. Сергиенко Н.М. Субсклеральная цикловитректомия при глаукоме / Н.М. Сергиенко, Н.И. Кореневич, Л.П. Новак // Офтальмологический журнал. - 1989. - № 3. - С. 3-4.

12. Торчинська Н.В. Ефективність операції мікротрепанзації лімба у пацієнтів із інтраопераційними аплікаціями мітоміцину-С при лікуванні неоваскулярної глаукоми: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.08 "Очні хвороби" / Н.В. Торчинська. - Київ. - 2004. - 19 с.

13.Chalam K.V. Pars plana modified Baerveldt implant versus neodymium YAF cyclophotocoagulation in the management of neovascular glaucoma / K.V. Chalam, S. Gandham, S. Gupta [et. al.] //Ophthalmic. Surg. Lasers.- 2002.- Vol. 33.- № 5.- P. 383-393.

14.Evans K. Neovascular complications after central retinal vein occlusion / K. Evans, P.K. Wishart, I.N. McGalliard // Eye.- 1993.- Vol. 7.- № 4.- P. 520-524.

15.Hayer S.S. Experimental retinal vascular occlusion / S.S. Hayer, W.A.J. van Heuven, M.S. Hayreh // Arch. Ophthalmol.- 1978.- Vol. 96.- № 2.- P. 311-323.

16.Laatikainen L. A prospective follow-up study of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischemic central retinal vein occlusion / L. Laatikainen//Grafe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.- 1983.- Vol. 220.- № 5.- P. 236-239.

17.Pucci V. Long-term follow-up after transscleral diode laser photocoagulation in refractory glaucoma / V. Pucci, F. Tappainer, S. Borin, R. Belluci // Ophthalmologica.- 2003.- Vol. 217.- № 4.- P. 279-283.

18.Tasman W. Effect of argon laser photocoagulation on rubeosis iridis and angle neovascularization / W. Tasman, L.E. Magazgal, J.J. Augshueger //Ophthalmology.- 1980.- Vol. 87.- № 5.- P. 400-402.

### Резюме

**Павлюченко К.П., Могилевский С.Ю., Шехادا С.Д.** *Ближайшие результаты комбинированного хирургического метода лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.*

В статье приводятся результаты комбинированного хирургического лечения больных с неоваскулярной глаукомой, включающее в себя синусотрабекулэктомию и субсклеральную цикловитректомию. Установлено, что типичным интраоперационным осложнением метода является гифема, в послеоперационном периоде - гифема и гипотония. Выполнение данного метода позволило в сроки наблюдения нормализовать внутриглазное давление в 57,14 % случаев и в 23,8 % случаев с дополнительным применением местных гипотензивных препаратов. Выполнение комбинированного хирургического лечения с последующей нормализацией ВГД не оказало влияния на прогрессирование процессов неоваскуляризации.

**Ключевые слова:** неоваскулярная глаукома, комбинированное хирургическое лечение, эффективность, осложнения.

### Резюме

**Павлюченко К.П., Могілевський С.Ю., Шехад С.Д.** *Найближчі результати комбінованого хірургічного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми.*

У статті наводяться результати комбінованого хірургічного лікування хворих з неоваскулярною глаукомою, що включає синусотрабекулектомію і субсклеральну цикловітректомію. Встановлено, що типовим інтраопераційним ускладненням методу є гифема, в післяопераційному періоді - гифема і гіпотонія. Виконання даного методу дозволило в терміни спостереження нормалізувати внутрішньоочний тиск в 57,14 % випадків і в 23,8 % випадків з додатковим застосуванням місцевих гіпотензивних препаратів. Виконання комбінованого хірургічного лікування з подальшою нормалізацією ВОТ не вплинуло на прогрес процесів неоваскуляризації.

**Ключові слова:** неоваскулярна глаукома, комбіноване хірургічне лікування, ефективність, ускладнення.

### Summary

**Pavlyuchenko K., Mogilevskyy S., Shehada S.** *The nearest results of the combined surgical method of treatment secondary neovascular glaucoma.*

In article results of the combined surgical treatment of patients with neovascular glaucoma consisting of sinusotrabecculeectomy and subscleral cyclical vitrectomy are submitted. It is established, that typical intraoperative complication of the method is hyphema, in the postoperative period - hyphema and hypotonia. Performance of the given method has allowed to normalize in terms of supervision intraocular pressure in 57,14 % of cases and in 23,8 % of cases with additional application local hypotensive preparations. Performance of the combined surgical treatment with subsequent normalization intraocular pressure has not rendered influence on progressing of a neovascularization processes.

**Key words:** a neovascular glaucoma, the combined surgical treatment, efficiency, complications.

**Рецензент: д.мед.н., проф.А.М.Петруня**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С  
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

**А.Л.Победенный, Ю.П.Семенец, М.П.Сидоренко**  
*Луганская областная клиническая больница*

**Вступление**

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является наиболее частым и тяжелым видом травматизма, который приводит к смерти пострадавших, преимущественно мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, в развитых странах [9]. В США приблизительно 95 из 100000 жителей ежегодно получают ЧМТ, которые требуют госпитализации, или бывают фатальными [11]. Частота ЧМТ в Украине колеблется от 180 до 220 случаев на 100000 населения в год. Тяжелые формы ЧМТ встречаются больше, чем у 40 % пострадавших. 30-50% больных с тяжелой ЧМТ гибнут, но и среди тех, кто выжили, полное функциональное восстановление наблюдается очень редко [8, 10]. Для выживших это значительные страдания, проблемы для их семьи и существенное повышение социальных затрат для общества. Разработка, внедрение новых схем лечения ЧМТ на всех этапах помощи [7] и реабилитация больных в отдаленном периоде ЧМТ с целью повышения качества их жизни и восстановления трудоспособности является одним из важнейших направлений нейрохирургии. Часто после оказания оперативной помощи у больных, перенесших ЧМТ, остается дефект черепа, который приводит к инвалидности пациента [2, 3]. Поэтому проблема хирургии закрытия дефектов черепа после трепанации в настоящее время является одной из самых актуальных и решенной не в полной мере. Показания к краниопластике определяются необходимостью герметизации полости черепа (с целью защиты головного мозга от внешних воздействий и нормализация церебральной гемо- и ликвородинамики) и в кос-

метических целях. Наличие в зоне костного дефекта свища, остеомиелита ограничивают проведение краниопластики [6].

В настоящее время в нейрохирургической практике используются различные импланты: аутокость, полимеры, силикатные материалы, декальцинированная гомокость, металлические (титановые) пластины. Титан хорошо известен своей биосовместимостью, что выражается в двух основных его качествах: биологически адекватная реакция тканей на титановую поверхность и отсутствие аллергической реакции. Преимуществами титана являются также низкий модуль эластичности и пластичность [1, 5, 6].

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Луганского государственного медицинского университета и является фрагментом НИР "Оптимизация лечения больных с черепно-мозговой травмой" (№ государственной регистрации 0104U002193).

**Целью** нашего исследования является сравнительное изучение эффективности применения титановых пластин и протокрила-М при закрытии дефектов черепа в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы.

#### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования служили 86 больных с дефектами черепа в результате ЧМТ, находившиеся на лечении в нейротравматологическом отделении Луганской областной клинической больницы в течение 2006-2008 гг. для закрытия дефекта. Средний возраст больных -  $(32,6 \pm 3,8)$  лет. Мужчины составили 96 %, женщины - 4 %. Все больные в зависимости от использованного импланта были разделены на 2 группы. Основную группу составили 50 больных, которым краниопластика проводилась титановыми перфорированными пластинами фирмы CONMET. В группу сравнения вошли 36 больных, оперированных с использованием протокрила-М.

В предоперационном и послеоперационном периоде все больные были обследованы с использованием традиционных клинических и биохимических лабораторных методов, а также

проводилось рентгенологическое исследование черепа в 2-х проекциях.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Все больные, поступившие на оперативное лечение, не имели отклонений при общеклинических лабораторных исследованиях. При выполнении исследования был проанализирован и сравнен ход операций и неотдаленные осложнения краниопластики титановыми перфорированными пластинами фирмы CONMET и протокрилом у больных. Приводим сравнительное описание хода операции с использованием протокрилла и титановых перфорированных пластин CONMET.

Основные этапы:

1. Производится разрез мягких тканей по старому послеоперационному рубцу. Отсепаивается кожно-мышечно-апоневротический лоскут. Скелетируются края дефекта.

При операциях с использованием протокрилла-М на этом же этапе необходимо произвести выделение твердой мозговой оболочки из рубцовых тканей, отсепарировать её от кости с целью погружения лоскута: толщина импланта колеблется от 0,5 до 1 см, что в свою очередь может вызывать осложнения: компрессию вещества головного мозга, эпидуральное кровотечение, травматизацию твердой мозговой оболочки.

При использовании титановых пластин, толщина которых оптимальна, стабильна и равна 0,6 мм, выделение твердой мозговой оболочки из рубцовых тканей и отсепарирование её от кости не производится, следовательно, данная операция менее травматична, и описанных выше интраоперационных осложнений не происходит.

2. Формирование лоскута для закрытия дефекта. Формирование протокрилового лоскута происходит только интраоперационно, длительность формирования и соответствие лоскута трепанационному дефекту в значительной мере зависят от опыта нейрохирурга.

При краниопластике титановыми перфорированными пластинами из стандартной титановой пластины, имеющей радиус сферы, соответственно радиусу черепа в области дефекта нож-

ницами вырезается имплант, превышающий размеры дефекта на 3-4 мм от края. При дефектах сложных форм, особенно в краниоорбитальной области, возможно создание стереолитографической модели на основе 3-х мерной компьютерно-томографической (КТ) реконструкции с дооперационным изготовлением титанового имплантата (рис.1).



**Рис. 1.** Пластика большого дефекта правой теменной области титановой пластиной CONMET

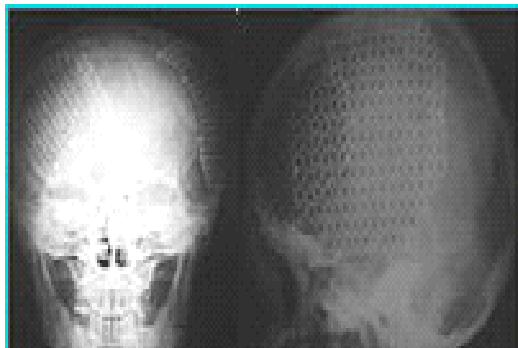
3. Для фиксации протокрилового импланта приходится накладывать фиксиционные фрезевые отверстия, что сопровождается кровотечением из эпидурального пространства, а иногда - повреждением

твёрдой мозговой оболочки и вещества мозга.

Титановый имплант фиксируется титановыми самонарезающимися винтами диаметром 1,5 мм монокортикально. Чаще всего достаточно 4-5 винтов. Простота фиксации титановых имплантов позволяет проводить пластику дефекта в области повышенной опасности - в районе сагитального и поперечного синусов.

Следует отметить, что длительность операции краниопластики титановыми пластинами составляет 35-40 минут и фактически не зависит от величины дефекта, тогда как при использовании протокрила длительность составляет 1 и более часа. Важным является то, что при использовании титановых пластин достигается лучший косметический эффект при пластике передней стенки лобной пазухи, орбитальной области. Осложнений в послеоперационном периоде при применении титановых пластин не отмечалось.

На рис. 2 представлена рентгенограмма больного М, 41 г. после 2-хсторонней пластики дефекта черепа с использованием титановых перфорированных пластин.



**Рис. 2.** Рентгенограмма черепа в 2-х проекциях после пластики двухсторонней титановой пластинами CONMET

При использовании протокрила-М были единичные случаи "провала" пластин при физической нагрузке, повреждение их от сильного удара.

Следует отметить, что титановыми перфорированными пластинами возможно проведение краниопластики при первичном оказании нейрохирургической помощи по поводу вдавленного перелома черепа ввиду наличия в титановой пластине перфоративных отверстий, позволяющих осуществлять отток крови.

### **Выводы**

1. Пластика дефектов черепа титановыми перфорированными пластинами является оптимальным методом закрытия дефектов черепа в результате черепно-мозговой травмы, так имеет меньшую травматичность на всех этапах операции, обеспечивает более точное закрытие дефекта.

2. Использование титановых имплантов имеет косметическое преимущество и является более предпочтительным при пластике передней стенки лобной кости, орбитальной области, в районе сагиттального и поперечного синуса.

3. С использованием титановых перфорированных пластин достигается уменьшение длительности оперативного вмешательства.

4. Титановые стабилизирующие системы могут быть применены в момент первичного оказания помощи больным с черепно-мозговой травмой.

5. Дальнейшие исследования будут посвящены изучению повышения эффективности лечения больных, перенесших черепно-мозговую травму.



### Литература

1. Духовский А.Э. Опыт использования титановых имплантов, изготовленных с применением компьютерного моделирования и стереолитографии в лечении больных с посттравматическими костными дефектами кранио-максиллярной зоны / А.Э.Духовский, А.В. Марков // Украинський нейрохірургічний журнал. - 2006. - № 1. - С.16-17.

2. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия : руководство для врачей / В.В.Лебедев, В.В.Крилов. - М. : Медицина, 2000. - 568 с.

3. Никифиров А.С. Клиническая неврология : в 3 т. / А.С. Никифиров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев ; под ред. А.Н. Коновалова. - М. : Медицина, 2004. - Т.3 (Ч. 1) : основы нейрохирургии - 2004. - 600 с.

4. Поліщук М.Є., Порівняльна оцінка частоти виявлення черепно-мозкової травми у великих містах України / М.Є.Поліщук, О.В.Марков, Ю.О. Гайдаєв [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. - 2002. - № 4. - С.44-48.

5. Сипитый В. И. Анализ качества жизни больных с посттравматическими костными дефектами черепа после краниопластики корундовыми и титановыми имплантатами / В.И.Сипитый, В.А.Пятикоп, Б.В.Печерский [та ін.] // Украинський нейрохірургічний журнал. - 2007. - № 3. - С.14.

6. Марков О.В. Хірургічна тактика при травматичних ушкодженнях кісток черепа : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.05 "Нейрохірургія" / О. В. Марков ; Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупіка. - К., 2007. - 20 с.

7. Хижняк А.А. Вибір схеми інфузійної терапії в пацієнтів із черепно-мозковою травмою / А.А.Хижняк, С.М.Скоропліт, С.В. Курсов // Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 2 (15). - С. 95-98.

8. Черний В.И. Черепно-мозговая травма и церебропротекция: нейромидин в аспекте доказательной медицины / В.И.Черний, Т.В.Островая, И.А.Андропова // Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 2 (15). - С. 99-105.

9. *Isolated brain injury as a cause of hypotension in the*

*blunt trauma patient / E. J. Mahoney, W.L. Bifft, D.T. Harrington, W.G. Cioffi // J. Trauma. - 2003. - Vol. 55, № 6. - P. 1065-1069.*

10. *Jimenez L. L. Traumatic brain injury and stroke / L. L. Jimenez, F.Davis. - Nutrition Support for the Critically Ill Patient: A Guide to Practice, 2004. - P. 529-540.*

11. *Severe traumatic brain injury in pediatric patients treatment and outcome using an intracranialpressure targeted therapy. - the Lund concept // Intensive Care Med. - 2005. - Vol. 31, № 6. - P.832-839.*

#### Резюме

**Победьонний А.Л., Семенець Ю.П., Сидоренко М.П.** *Порівняльна характеристика різних методик лікування хворих після черепно-мозкової травми.*

В роботі наведено порівняльний аналіз методик краніопластики 86 пацієнтів у віддаленому періоді черепно-мозкової травми. Доведено суттєві переваги застосування титанових пластин при порівнянні з протокрилом-М для закриття дефекту черепа як під час оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, дефект черепа, титанові перфоровані пластини, протокрил.

#### Резюме

**Победьонний А.Л., Семенець Ю.П., Сидоренко М.П.** *Сравнительная характеристика различных методик лечения больных с черепно-мозговой травмой.*

В статье представлены сравнительный анализ и результаты различных методик краниопластики 86 пациентов в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы. Доказаны существенные преимущества применения титановых пластин в сравнении с протокрилом -М для закрытия дефектов черепа как во время оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, дефект черепа, титановые перфорированные пластини, протокрил.

#### Summary

**Pobedyonnij A.L., Semenec Yu. P., Sidorenko M.P.** *Compared characteristic of different methods of treatment the patients after craniocerebral trauma.*

Compared analysis of different methods of cranioplastic after severe traumatic brain injury is described in this article. Previous method was cranioplastic with titan perforated lamina during neurosurgical operation and in postoperative period.

**Key words:** craniocerebral trauma, skull defect, titan perforated lamina, protocril-M .

**Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.М.Вовк**

**ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З  
НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, НА ТЛІ  
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

**Ю.В.Сидоренко, Л.М.Іванова, В.Ф.Хапіліна**  
*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

На сучасному етапі часто зустрічається поєднання ХОЗЛ та туберкульозу легень (ТЛ) [10], що ускладнює діагностику обох захворювань та негативно впливає на подальший їх перебіг, причому в патогенетичному плані в таких хворих формується синдром взаємного обтяження [2]. При цьому значна увага водночас приділяється вивченню патології печінки при хронічних ураженнях системи дихання як неспецифічного так і туберкульозного генезу, внаслідок наявності спільних ланок патогенезу [1,5,7]. Вивчення основних механізмів розвитку сполученої патології органів дихання та печінки з метою подальшої корекції виявлених порушень можна вважати доцільним та перспективним напрямком науково-практичних досліджень.

Захворювання дихальних шляхів і легеневої тканини в більшості випадків викликають зміни функціональних параметрів дихання [13]. Таким чином, досліджуючи функціональний стан респіраторної системи можна отримати уявлення про характер патологічного процесу в бронхах і легенях. ХОЗЛ характеризується порушеннями механіки дихання, основою яких є експіраторний стеноз повітряних шляхів [11,12]. На сьогоднішній день спірометрія є найбільш простим і поширеним методом функціональної діагностики, який можна розглядати як початковий етап виявлення вентиляційних порушень. Спірометрія призначена для вимірювання легеневої об'ємності при різних дихальних маневрах, як спокійних, так і форсованих

[11]. Згідно з рекомендаціями провідних науковців дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірометрії є обов'язковим для встановлення діагнозу ХОЗЛ, а також для оцінки ступеню тяжкості та темпів прогресування цього захворювання [4,6,12]. Тому вважаємо доцільним вивчити показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів зі сполученою патологією органів дихання та печінки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконується відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Вивчення ефективності імунорегулюючих та метаболічно активних препаратів при лікуванні ХОЗЛ, поєданого з хронічною патологією гепатобіліарної системи, у хворих на туберкульоз легень" (№ держреєстрації 0109U0052765).

**Метою** дослідження було вивчення показників функції зовнішнього дихання за даними спірографічного обстеження у хворих на ХОЗЛ, поєднаний з НАСГ на тлі ТЛ.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Під нашим спостереженням в умовах протитуберкульозного стаціонару знаходився 41 хворий на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ. Вік хворих, які знаходилися під наглядом, складав від 20 до 59 років, серед них було 29 (70,7%) чоловіків та 12 (29,3%) жінок. Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу виставлявся згідно з наказом МОЗ України на основі анамнестичних та рентгенологічних даних і результатів спірографії [9]. I стадія ХОЗЛ реєструвалася у 11 пацієнтів (26,8%), II - у 28 (68,3%) і III - у 2 (4,9%) обстежених хворих. Патологія печінки неалкогольного та невірусного генезу у вигляді НАСГ діагностувалася за допомогою клініко-лабораторного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження хворих. У всіх хворих, що знаходилися під спостереженням, визначали наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С - HbSAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc, анти-HBe на анти-HCV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). З дослідження виключалися ті особи, в яких виявляли позитивні ре-

зультати даних тестів, та крім цього, які зловживали алкогольними напоями, з приводу чого вони знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-нарколога.

За даними комплексного клінічно-мікробіологічного, рентгенологічного та інструментального дослідження у всіх пацієнтів встановлено діагноз вперше діагностованого ТЛ та віднесено до I категорії диспансерного спостереження [8]. Дослідження чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів проводили після отримання культури мікобактерій методом абсолютних концентрацій на середовищі Льовенштейна-Єнсена. Визначали стійкість виділених штамів МБТ до стрептоміцину, ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, канаміцину. У 44,6 % обстежених нами хворих на ТЛ були виділені МБТ, стійкі до двох або більше протитуберкульозних препаратів (полі- та мультирезистентні). Параметри функції зовнішнього дихання у обстежуваних хворих визначали на початку та наприкінці лікування за допомогою мікропроцесорного портативного спірографа СМП-21/01-"Р-Д" (НПП"Монитор", Ростов-на-Дону, РФ). Досліджували як загальні параметри функції зовнішнього дихання, так й показники кривої "потік-об'єм", за допомогою яких визначали рівень порушення бронхіальної прохідності та її ступінь шляхом співставлення отриманих показників з належними величинами [11,13].

Спірографічне обстеження проводили зранку, натще, до прийому хворими медикаментів. Окрім того, попередньо хворому відміняли прийом препаратів, які впливають на бронхіальну прохідність: бронхолітики (короткодійні 2-агоністи відміняли за 6 годин до обстеження), довготривалі адреноміметичні засоби (за 12 год. до обстеження), пролонговані метилксантини (за 24 год. до обстеження), антигістамінні препарати (за 24 год., а пролонговані - за 72 год. до початку обстеження). Зворотність обструкції оцінювали за допомогою фармакологічних проб шляхом визначення бронхолітичної реакції на беродуал. Оцінку результатів проводили за показниками об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), життєва ємність легень (ЖЕЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид), миттєва об'ємна

швидкість видиху на рівні великих бронхів (МОШ<sub>25</sub>), миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні середніх бронхів (МОШ<sub>50</sub>), миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні дрібних бронхів (МОШ<sub>75</sub>), середня об'ємна швидкість руху повітря від великих до дрібних бронхів (СОШ<sub>25/75</sub> %). Якщо збільшення ОФВ1 після інгаляції препаратів складало більше 12% та в абсолютному значенні - 200 мл, фармакологічна проба вважалась позитивною. При цьому I стадія (легкий ступінь) ХОЗЛ діагностувалась при ОФВ1 - 80% належних, II стадія (помірний ступінь) при ОФВ1 50%, але <80% від належних, III стадія (тяжкий ступінь) при ОФВ1 <50% від належних [6,12].

Пацієнти отримували в комплексі загальноприйнятого лікування сполученої патології бронхо-легеневої системи та печінки на тлі ТЛ в якості бронходилататорів - комбівент або беродуал по 2 інгаляційні дози 3 рази на добу протягом 2-3 місяців, для лікування НАСГ використовували есенціале Н та препарати роторопши п'ятнистої - карсил або силібор та стандартну хіміотерапію ТЛ згідно діючих наказів МОЗ України, що складалась із 4-5 препаратів (ізоніазид, стрептоміцин, рифампіцин, етамбутол і/або піразинамід) і продовжувалась до визначення антибіотикочутливості. Після цього хворим корегувалась хіміотерапія згідно профілю антибіотикорезистентності. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [4].

### **Отримані результати та їх обговорення**

Клінічна картина ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ характеризувалася наявністю чітко виражених інтоксикаційного та астено-невротичного синдромів. При цьому, практично всі обстежені пацієнти мали скарги з боку бронхо-легеневої системи: кашель з виділенням слизового або слизово-гнійного харкотиння, рідко - сухий, задишка змішаного експіраторно-інспіраторного характеру, іноді неінтенсивний постійний біль у міжлопатковій ділянці та/або латеральних відділах грудної клітки. Зі скарг, що мали безпосереднє відношення до патології печінки мали місце помірна тяжкість у правому підребер'ї, іноді

гіркота у роті. У всіх хворих мала місце помірно виражена гепатомегалія, у переважної більшості випадків визначалась чутливість або помірна болючість печінкового краю при пальпації.

При біохімічному дослідженні до початку лікування у обстежених пацієнтів мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубіну у крові за рахунок фракції прямого (зв'язаного) білірубіну. В сироватці крові хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ було виявлено підвищення активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби, у частини пацієнтів також екскреторних ферментів - ГГТП та ЛФ. У переважної більшості осіб, що знаходилися під спостереженням, був підвищений вміст у крові "анаеробних" фракцій ЛДГ<sub>4+5</sub> на тлі помірного підвищення загальної активності ЛДГ (КФ 1.1.1.27).

Спірографічне обстеження хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ до початку лікування виявило суттєві порушення функції дихання за змішаним варіантом.

Таблиця

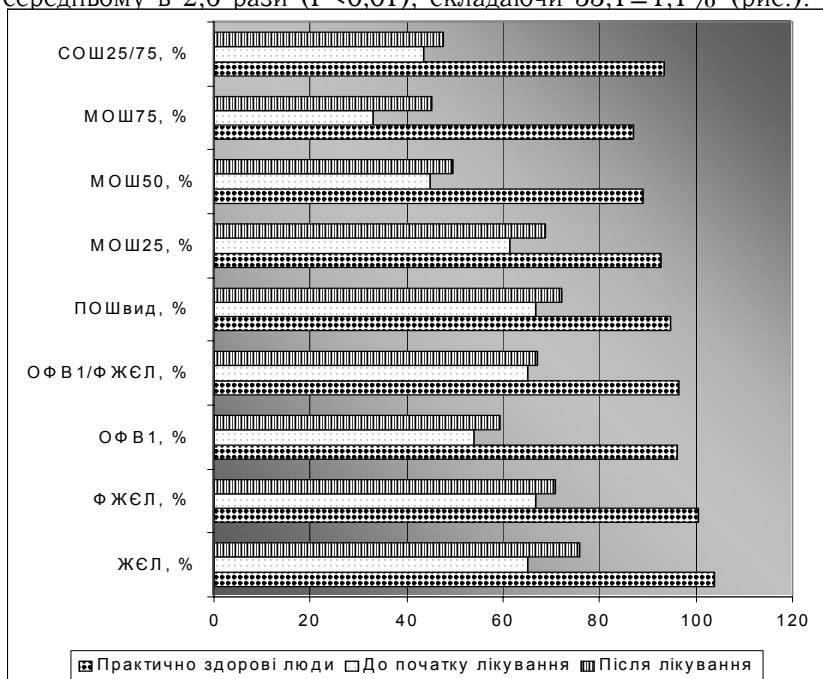
**Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ на тлі ТЛ, в динаміці загальноприйнятого лікування, (% від належного)**

Показники	Практично здорові люди	До початку лікування	Після лікування
ЖЄЛ, %	103,9±4,1	65,2±1,9**	75,8±1,5**
ФЖЄЛ, %	100,6±3,1	66,7±2,2**	70,7±2,1**
ОФВ <sub>1</sub> , %	96,1±3,1	54,1±1,7**	59,3±1,2**
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, %	96,5±3,5	65,1±1,8*	67±1,3
ПОШ <sub>вид</sub> , %	94,6±3,9	66,7±1,7**	72,2±1,5*
МОШ <sub>25</sub> , %	92,7±5,4	61,4±2,1*	68,7±2,1*
МОШ <sub>50</sub> , %	88,9±4,9	44,8±1,7**	49,7±2,1*
МОШ <sub>75</sub> , %	86,9±5,5	33,1±1,1**	45,1±1,6**
СОШ <sub>25/75</sub> , %	93,4±6,4	43,4±1,6*	47,4±1,4**

**Примітка:** ймовірність різниці відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001.

Так, у обстежених пацієнтів констатовано зниження показників ЖЄЛ до 65,2±1,9 % та ФЖЄЛ до 66,7±2,2%, що свідчило про наявність рестриктивної складової в дихальній дисфункції

у хворих з коморбідною патологією органів дихання та печінки. Водночас у пацієнтів до початку лікування середнє значення ОФВ<sub>1</sub> складало  $54,1 \pm 1,7$  % від належного. Також констатовано зниження інших показників бронхіальної прохідності, зокрема, найбільших змін зазнав показник МОШ<sub>75</sub> %, який був знижений в середньому в 2,6 рази ( $P < 0,01$ ), складаючи  $33,1 \pm 1,1$  % (рис.).



**Рис.** Показники бронхіальної прохідності у хворих на ХОЗЛ, сполучені з НАСГ на тлі ТЛ, в динаміці лікування.

Виявлені зміни ми пояснювали розповсюдженим набряком слизової оболонки бронхів, скупченням слизового чи слизово-гнійного мокротиння в дистальних відділах бронхів.

Таким чином, до початку лікування у хворих на ХОЗЛ, сполучених з НАСГ, на тлі ТЛ спостерігались порушення бронхіальної прохідності здебільшого в дистальних відділах бронхів на тлі рестриктивних змін.

Під впливом проведеної загальнопринятої терапії сполученої патології дихальної системи та печінки спостерігалась певна позитивна динаміка показників функції зовнішнього дихан-



ня, тобто підвищення показників спірограми, але більшість з них залишались вірогідно меншими за норму. Дійсно, показник ФЖЕЛ був нижче належного в середньому в 1,4 рази ( $P < 0,01$ ), ОФВ1 - в 1,6 ( $P < 0,01$ ) рази. Подібна тенденція відмічена і стосовно показників, що характеризують рівень порушення бронхіальної прохідності (МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>).

В клінічному плані було також встановлено певний позитивний вплив загальноприйнятої терапії ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ на перебіг поєднаної патології бронхо-легеневої системи та печінки. Але зауважимо, що у низки пацієнтів зберігалися скарги на задишку при фізичному навантаженні, кашель, у третини хворих спостерігалися повторні загострення ХОЗЛ та НАСГ, і навіть прогресування запального процесу в печінці під впливом протитуберкульозних хіміопрепаратів.

Таким чином, загальноприйнята терапія ХОЗЛ, поєднаного з НАСГ на тлі ТЛ, вчиняє певний позитивний ефект на показники функції зовнішнього дихання, але повноцінного відновлення даних спірографічного дослідження не відбувалось, тобто вивчені показники залишались вірогідно більшими від відповідних нормальних значень. Виходячи з отриманих даних, вважаємо патогенетично доцільним та перспективним в подальшому дослідити можливість застосування у хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ на тлі ТЛ, препаратів, що впливають на запальний процес безпосередньо у бронхіальному дереві.

### **Висновки**

1. Клінічна картина ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ характеризувалася наявністю чітко виражених інтоксикаційного та астено-невротичного синдромів. При цьому, практично всі обстежені пацієнти мали скарги з боку бронхо-легеневої системи: кашель з виділенням слизового або слизово-гнійного харкотиння, рідко - сухий, задишка змішаного експіраторно-інспіраторного характеру, іноді неінтенсивний постійний біль у міжлопатковій ділянці та/або латеральних відділах грудної клітки. Зі скарг, що мали безпосереднє відношення до патології печінки мали місце помірна тяжкість у правому підребер'ї, іноді гіркота у роті. У всіх хворих мала місце помірно виражена гепатомегалія, у переважної більшості випадків визначалась чутливість

або помірна болючість печінкового краю при пальпації.

2. При біохімічному дослідженні до початку лікування у обстежених пацієнтів мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові за рахунок фракції прямого (зв'язаного) білірубину. В сироватці крові хворих на ХОЗЛ, сполучене з НАСГ, на тлі ТЛ було виявлено підвищення активності сироваткових амінотрансфераз - АЛАТ та АсАТ, показника тимолової проби, у частини пацієнтів також екскреторних ферментів - ГГТП та ЛФ. У переважної більшості осіб, що знаходилися під спостереженням, був підвищений вміст у крові "анаеробних" фракцій ЛДГ<sub>4+5</sub> на тлі помірного підвищення загальної активності ЛДГ (КФ 1.1.1.27).

3. При спірографічному обстеженні до початку лікування у обстежених хворих спостерігались порушення бронхіальної прохідності здебільшого в дистальних відділах бронхів на тлі рестриктивних змін, що проявлялось зменшенням вивчених показників, які характеризують функцію зовнішнього дихання.

4. Під впливом загальноприйнятої терапії ХОЗЛ, сполученого з НАСГ, на тлі ТЛ відмічено певні позитивні зміни в клінічному перебігу поєднаної патології бронхо-легеневої системи та печінки. Але у низки пацієнтів зберігалися скарги на задишку при фізичному навантаженні, кашель, у третини хворих спостерігалися повторні загострення ХОЗЛ та НАСГ, і навіть прогресування запального процесу в печінці під впливом протитуберкульозних хіміопрепаратів.

5. Проведення загальноприйнятої терапії у пацієнтів з ХОЗЛ, сполученим з НАСГ, на тлі ТЛ сприяло деякому підвищенню показників, що характеризують функцію зовнішнього дихання (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОШвид, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub> та СОШ<sub>25/75</sub> %, але вони залишались вірогідно меншими за норму.

6. Вважаємо патогенетично доцільним та перспективним в подальшому дослідити можливість застосування у хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ на тлі ТЛ, препаратів, що впливають на запальний процес безпосередньо у бронхіальному дереві.

### **Література**

*1. Грищук Л.А. Частота і структура порушень гепатобіліарної системи у хворих на туберкульоз легень /*

- Л.А. Грищук // *Інфекційні хвороби*. - 2002. - № 4. - С. 55-57.
2. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н.Иванова. - Луганск: Изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
4. Лешенко И.В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / И.В.Лешенко, Н.А.Эсаулова // *Пульмонология*. - 2005. - №3. - С.101-112.
5. Миронова Г.Е. Изменение функционального состояния печени в течение хронического обструктивного бронхита / Г.Е.Миронова, З.Н.Кривошапкина, Б.Т.Величковский // *Вестник РАМН*. - 2004. - № 3. - С. 13-16.
6. Нефедов В.Б. Оценка тяжести течения хронической обструктивной болезни легких по классификациям Европейского респираторного общества и глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких / В.Б.Нефедов, Е.А.Шергина, Л.А.Попова // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. - 2006. - № 2. - С. 44-48.
7. Особенности течения туберкулеза легких у больных патологией печени / [В.А.Краснов, Е.Г.Роньжина, Т.И.Петренко и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. - 2003. - № 4. - С. 26-28.
8. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р.
9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.
10. Тамашкина Г.Н. Частота и характер поражения бронхиальной системы у больных туберкулезом органов дыхания в современных условиях / Г.Н.Тамашкина // *Проблемы туберкулеза*. - 1999. - № 6. - С.26-30.
11. Чикина С.Ю. Спирометрия в повседневной врачебной практике / С.Ю. Чикина, А.В. Черняк // *Пульмонология и*

аллергологія. - 2007. - № 1. - С. 6-11.

12. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: NHLBI / WHO Updated 2007.* - 28 p.

13. Miller M. R. *General considerations for lung function testing / M.R.Miller, R.Crapo // Eur. Respir. J.* - 2005. - № 26. - P.153-161.

#### Резюме

**Сидоренко Ю.В., Иванова Л.М., Хапіліна В.Ф.** *Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом, на тлі туберкульозу легень.*

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з неалкогольним стеатогепатитом на тлі туберкульозу легень при спірографічному дослідженні спостерігалось зниження показників, що характеризують функцію зовнішнього дихання. Використання традиційних препаратів у лікуванні цих хворих не забезпечує відновлення вивчених спірографічних показників.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, неалкогольний стеатогепатит, туберкульоз легень, патогенез, спірографія.

#### Резюме

**Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Хапилина В.Ф.** *Показатели функции внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным заболеванием легких, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом, на фоне туберкулеза легких.*

У больных хроническим обструктивным заболеванием легких, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом, на фоне туберкулеза легких при спирографическом обследовании наблюдалось снижение показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания. Использование традиционных препаратов в лечении этих больных не обеспечивает восстановления изученных спирографических показателей.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, неалкогольный стеатогепатит, туберкулез легких, патогенез, спирография.

#### Summary

**Sidorenko J.V., Ivanova L.N., Hapilina V.F.** *The indexes of function of the external breathing at patient with chronic obstructive pulmonary disease, combined with nonalcoholic steatohepatitis and pulmonary tuberculosis.*

At patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with nonalcoholic steatohepatitis and pulmonary tuberculosis had decline of indexes characterizing the function of the external breathing. The realization of standard treatment don't provided normalization of spirographical indexes.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, nonalcoholic steatohepatitis, pulmonary tuberculosis, pathogenesis, spirography.

**Рецензент: д.мед.н., проф В.І.Коломієць**

**ХАРЧОВІ ДОБАВКИ - НЕВІД'ЄМНА  
СКЛАДОВА ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ****Д.Л.Ткачова, О.М.Дуган***Національний технічний університет України "Київський  
політехнічний інститут"*

У сучасній харчовій промисловості знаходять застосування різні засоби покращення якості харчових продуктів і вдосконалення технологічного процесу. Найбільш економічно вигідним і легко виконуваним виявилось застосування харчових добавок. Практично всі галузі харчової промисловості - м'ясо- і рибопереробна, кондитерська, лікєро-горілчана, хлібопекарська та ін. - використовують сотні найменувань харчових добавок [6].

Відповідно до СанПіН по застосуванню харчових добавок [8]: харчові добавки - це природні або синтезовані речовини, які навмисно вводяться до продуктів харчування з метою надання їм необхідних властивостей (наприклад, органолептичних, технологічних) і не вживаються самостійно у вигляді харчових продуктів або звичайних компонентів їжі.

У кінці ХХ ст. виробництво харчових добавок стало потужною, постійно зростаючою галуззю багатотоннажного виробництва [2,4,17]. За даними [13,14], щорічно виробництво харчових добавок збільшується в країнах Європи - на 2%, в США - на 4,4%, в Азії - на 10 - 15%. У світі особливо зростає виробництво підсолоджувачів (щорічно на 7%).

Кількість харчових добавок, які використовують у харчовому виробництві більшості країн світу, досягає 500 найменувань, у США перевищує 1500, у країнах ЄС досягає 1200, у Росії - 415, у Німеччині - 350, в Україні - 221. Крім того, у країнах ЄС дозволено використовувати в харчовому виробництві більш як 400 ароматизаторів та смакових речовин [16].

Радою ЄС розроблена раціональна система цифрової кодифікації харчових добавок з літерою "Е" (від слова Європа або від англ. - їстівний). Вона включена до Кодексу Аліментаріусу ФАО/ВООЗ як міжнародна цифрова система кодифікації харчових добавок. Кожній харчовій добавці присвоєно три- або чотиризначний код (у Європі з попередньою літерою "Е"). Коди використовуються у поєднанні з назвами функціональних класів, а також відображають групування харчових добавок за технологічними ознаками (підкласами).

До початку 90-х років ХХ ст. вживання харчових добавок в Україні було обмеженим порівняно із зарубіжними країнами Європи та США [15]. Протягом останніх років використання харчових добавок в країні значно збільшилось. В 1994 році, згідно з Постановою Кабінету Міністрів, було дозволено використання 194 препаратів, в 2000 році - вже 221 [9,10].

При введенні харчових добавок у харчові продукти дотримуються таких вимог:

- додавати в мінімально необхідних для досягнення мети кількостях і не перевищувати встановлені законодавством ГДР;
- додавати лише за умови, якщо мета не може бути досягнута іншим способом;
- харчові добавки мусять бути нетоксичними і не збільшувати ризик захворюваності населення;
- харчові добавки повинні мати високу ступінь чистоти (встановлюється технічними умовами).

Харчові добавки поділяють на декілька груп: 1) речовини, що регулюють аромат і смак харчових продуктів (ароматизатори, підсилювачі смаку і аромату, підсолоджувачі, замітники солі і цукру, кислоти, підкислювачі) або покращують колір харчових продуктів (барвники, стабілізатори забарвлення, підбілювачі); 2) речовини, що регулюють консистенцію і формують текстуру продуктів (загусники, гелеутворювачі, піноутворювачі, емульгатори, наповнювачі); 3) речовини, що продовжують термін придатності харчових продуктів (консерванти, захисні гази, антиокисники, згущувачі, вологоутримуючі агенти, плівкоутворювачі, стабілізатори тощо); 4) речовини,

що полегшують і прискорюють перебіг технологічних процесів (ферментні препарати, розпушувачі, екстрагенти, освітлювачі, осушувачі тощо) [1,2,12].

З технологічної точки зору харчові добавки можуть додаватися у харчовий продукт на різних етапах його виробництва, зберігання або транспортування з метою покращення або полегшення технологічного процесу, збільшення стійкості продукту до різних видів зіпсування, зберігання структури і зовнішнього вигляду продукту. Харчові добавки можуть залишатися у харчових продуктах у повному обсязі або у вигляді речовин, які утворюються після хімічної взаємодії добавок з компонентами продуктів харчування [6,8]. Не менш важливим фактором є також можлива взаємодія речовин, що застосовуються в якості харчових добавок, зі шкідливими хімічними речовинами, які потрапляють до організму людини з навколишнього середовища. У цьому разі утворюються нові хімічні речовини, біологічна дія яких невідома. Тому, необхідне ретельне вивчення всіх видів дії чужорідних речовин у їжі (комбінованої, сумарної, синергічної, мутагенної, канцерогенної тощо), у тому числі і харчових добавок, оскільки харчові продукти містять велику кількість компонентів, які можуть посилювати дію один одного [6].

Останнім часом використання харчових добавок у м'ясопереробній промисловості є актуальною проблемою, оскільки надмірне використання білкових компонентів рослинного походження сприяє зниженню якості готових виробів [6]. Привабливий колір харчових продуктів є однією з найважливіших характеристик, що визначають споживчі якості м'ясопродуктів, тому питання їх кольороутворення мають особливу значимість. Формування кольору м'ясопродуктів на основі нітрозогематопорфіринових систем пов'язане з використанням нітриту натрію. Повнота і швидкість реакції між м'язовими пігментами і продуктами відновлення нітриту в значній мірі визначають забарвлення м'ясопродуктів. Глибина реакцій почервоніння визначається концентрацією реагуючих речовин, величиною рН, режимами технологічної обробки, у тому числі і теплової, а

також іншими факторами. Ефективне посилення забарвлення м'ясопродуктів досягається за рахунок створення відповідних окисно-відновних умов, коли у якості відновників використовують кислоти або їхні солі (аскорбінову, лимонну, бурштинову, нікотинову та ін.). Складний хімічний склад м'яса і висока реакційна здатність нітриту натрію призводять до того, що тільки 5-15% нітриту взаємодіє з міоглобіном, а більша його частина - з білками і ліпідами, перетворюючись у нітрати і газоподібні продукти. Нітрити беруть участь у формуванні смаку і аромату виробів, володіють антиокисною дією на ліпіди, здатністю пригнічувати ріст мікрофлори і утворення токсинів. У той же час, незважаючи на обмеження дози використання нітриту через його токсичність, значна частина залишається у продукті у вигляді залишкового нітриту, що може призводити до утворення канцерогенних нітрозамінів. Таким чином, різноманітність бажаних і небажаних властивостей нітритів створює ряд складних проблем, пов'язаних з його використанням у ковбасному виробництві. На сьогодні обговорюється питання про різке зниження або виключення його з виробництва. При цьому, природно, виникає проблема збереження традиційного кольору м'ясних виробів. Крім того, використання у ковбасному виробництві замороженої сировини з довготривалим терміном зберігання, широке використання в якості замінників сировини білкових препаратів рослинного і тваринного походження, харчових гідроколоїдів та інших добавок, у складі яких відсутній природний пігмент міоглобін, ускладнює отримання стійкого і характерного забарвлення м'ясних виробів. Це призводить до необхідності використання харчових барвників при виробництві м'ясопродуктів [3].

Харчові барвники - це харчові добавки, що надають, підсилюють або відновлюють забарвлення харчового продукту. Харчові барвники, які використовуються у м'ясопереробній промисловості, поділяються на синтетичні, натуральні (тваринного, рослинного, мікробного походження) та барвники, ідентичні натуральним [2,3,12].

Натуральні (природні) барвники - це забарвлюючі речови-



ни, виділені фізичними способами з рослинних чи тваринних джерел. Для покращення їхніх технологічних властивостей вони підлягають хімічній модифікації.

Синтетичними або штучними називають харчові барвники, що містять пігменти, які не зустрічаються у природі і отримані методами синтезу (хімічного або мікробіологічного).

До ідентичних натуральним барвникам відносять барвники, які містять пігменти, ідентифіковані у харчових продуктах, але отримані методами хімічного або біохімічного синтезу [3].

За хімічною природою барвники природного походження відносяться до флавоноїдів (антоціани, флавони, флавоноли) і каротиноїдів. Крім того, у природі широко розповсюджений хлорофіл, зустрічається бетанін, рибофлавін, кармін, рослинне вугілля. Хімічна природа синтетичних барвників - це триарилметанові, ксантанові, хінолінові, індигоїдні барвники, а також азобарвники [12].

Для синтетичних барвників обов'язково, а для натуральних - вибірково - встановлюються максимально допустимі рівні їхнього вмісту в харчових продуктах. Синтетичні барвники можуть застосовуватись як поодиночі, так і в сумішах між собою. При цьому сумарна доза барвників в продукті не повинна перевищувати концентрацію того барвника, який має менший поріг дії [8].

Для м'ясної промисловості основне значення мають барвники червоної гами. Червоний колір плодів, квітів і листя обумовлений присутністю в них антоціанів, тому натуральні рослинні пігменти, що виділяються частіше за все методами екстракції, традиційно використовували для забарвлення харчових продуктів. Відомі барвники, виділені зі шкірки винограду, томатів, чорної смородини, чорноплодної горобини, глоду, червоної смородини, калини, червоної горобини, бузини, брусники, каркаде, стеблів багатолітньої рослини *Setcreasea purpurea* та ін. Але ці барвники нестабільні і можуть змінювати свій колір і руйнуватися при зміні рН, температури, кисню повітря, а також ферментів і кислот, які містяться у м'ясопродуктах. Найбільше розповсюдження при виробництві м'ясопродуктів

отримав барвник бурякового соку [3]. Природні барвники Кармін (E120) і Аннато (E160b) застосовуються для отримання колерової гами продуктів від жовтого до золотисто-коричневого.

Аннато є фарбуючою речовиною рослинного походження, яку отримують із зовнішнього шару насіння і коренів олеандрового дерева. Кармін отримують екстракцією з кошенілі - висушених і розтертих тіл самиць комах виду *Dactylopius coccus costa* (щитівок). В них міститься до 10% червоного барвника, який являє собою кармінову кислоту у зв'язаному стані [2,12].

Останнім часом з'явилася тенденція отримання харчових барвників із продуктів життєдіяльності біосистем, у яких продуцентами колерантів є дріжджі, бактерії, водорості. У цьому випадку найбільший інтерес для м'ясопереробної промисловості отримав продукт ферментації рису грибом роду *Monascus* sp. - червоний ферментований рис, що являє собою порошок або гранули темно-червоного кольору.

Деякі інгредієнти, які використовуються при виробництві м'ясопродуктів, такі, як крохмаль, борошно, білки рослинного походження, велика кількість жирної сировини у рецептурі знижують інтенсивність забарвлення готової продукції. Ферментований рис використовується для підфарбовування ковбасних виробів з метою покращення їхнього товарного вигляду і вигляду на розрізі [2,3].

У м'ясному виробництві застосовують також карамельний барвник (E150a-150d) - палений цукор (цукровий колір) - продукт, який отримується при карамелізації цукру. Карамельний барвник - це порошок темно-коричневого кольору. Карамель застосовується для забарвлення гранул із соєвого білку з метою максимальної відповідності за кольором м'ясній сировині [12]. Зазначимо, що перевірка барвників E150a і E150c показала, що у високих концентраціях ці агенти здатні викликати хромосомні аберації у культурі клітин ссавців, але не активні у мікробіологічних тестах і мікроядерному тесті на ссавцях [4].

Серед синтетичних барвників найбільше розповсюдження отримали азобарвники тартразин (E102), кармуазин (E122), Понсо 4R (E124). Суттєвою перевагою цих барвників є їхня

висока стійкість до світла, окисників і відновникам, змінам рН і температури. Синтетичні барвники можна використовувати у виробництві м'ясопродуктів як у вигляді індивідуальних сполук, так і з наповнювачами (повареною сіллю, крохмалем, цукрами). У той же час багато з цих видів барвників небезпечні з токсикологічної точки зору [3]. Кармуазин застосовується при виробництві ковбасних виробів для підфарбовування продуктів, які містять велику кількість свинини, низькосортного м'яса, соєвих білків та інших добавок, які знижують інтенсивність забарвлення м'ясних виробів. Понсо 4R застосовується для забарвлення продуктів у кольори від рожевого до червоного [12].

Мутагенні властивості виявлені серед ряду харчових азобарвників, що містять бензидинові або нітрогрупи - бензенамінів. Зокрема, у тесті Еймса мутагенну активність продемонстрували основний червоний, метиловий червоний судан IV, метиловий оранжевий, конго червоний, триптофановий синій та ін. [4].

У м'ясопереробній галузі використовують також аскорбінову кислоту (E300) та її похідні для прискорення утворення забарвлення у всіх видах м'ясопродуктів, покращення зовнішнього вигляду і стійкості кольору при зберіганні ковбас. Вони стабілізують забарвлення м'яса, прискорюють почервоніння, знижують потребу у нітратах і нітритах, попереджують утворення нітрозамінів. Ці добавки сприяють покращенню смаку та аромату продукту [12].

Ще одна група харчових добавок, що є невід'ємною частиною у переробці м'яса - консерванти - речовини, які здатні збільшувати термін зберігання харчових продуктів шляхом захисту їх від мікробіологічного розкладу. Хімічні консерванти не повинні погіршувати органолептичні властивості продуктів. Для консервування продуктів можна використовувати комбінації не більш ніж з двох хімічних консервантів. При цьому сумарна концентрація консервантів у продукті не повинна перевищувати концентрацію того консерванту, який має менший поріг дії [7,8].

Сорбінова кислота (E200) є консервантом, що володіє ефективною антимікробною дією (пригнічує ріст більшості груп

мікроорганізмів) і міститься у соку горобини. Сорбінова кислота та її солі - сорбати, використовують для консервування різноманітних продуктів, а в м'ясному виробництві - для поверхневої обробки ковбас [7,12]. Однак, за даними [4] було показано, що сорбінова кислота і сорбати ідувають генні і хромосомні мутації, а також сестринські хроматидні обміни у культурі клітин V79 китайського хом'ячка.

Окрему увагу слід звернути на нітрити і нітрати калію (натрію), які широко використовуються у м'ясній промисловості. Ці харчові добавки (E249-E252) застосовуються як консерванти, і як фіксатори кольору. Нітрати самі по собі не несуть такої небезпеки як нітрити, до яких вони здатні відновлюватися і які можуть реагувати з гемоглобіном крові. Гостра токсична дія для людини починає проявлятися тільки при прийомі 0,5 г нітритів. Проте, завдяки високій реакційній здатності нітрити за певних умов у реакції з амідами і вторинними амінами утворюють канцерогенні нітрозаміни як у продуктах харчування (екзогенні), так і в організмі людини (ендогенні) [4,11,12].

Для оцінки токсикологічної безпеки харчових добавок у якості головних розглядаються наступні критерії: гостра токсичність, метаболізм і токсикокінетика, генотоксичність/мутагенність, репродуктивна токсичність, включаючи тератогенність, хронічну токсичність, канцерогенність. Будь-яка речовина може бути як нешкідливою, так і токсичною, в залежності від засобу її застосування. Вирішальну роль при цьому відіграє доза, довготривалість вживання, режим і шляхи потрапляння до організму людини [12].

У розвинених країнах дозволено застосування тільки 60% від наявного списку харчових добавок. Наприклад, заборонено використовувати бензоат кальцію E213, сульфіти кальцію і натрію E281 та E282, цитрат лецитину E344 тощо. В Росії заборонених інгредієнтів лише три: барвники - цитрусовий червоний E121 та амарант E123, а також консервант формальдегід E240. Щодо України, то барвники E102, 110, 120, 124, 127 визнано небезпечними, а E123 - дуже небезпечним. Харчові добавки E104, 122, 141, 150, 171, 173, 180, 241, 477 вва-

жаються підозрілими. Консерванти і стабілізатори E131, 142, 210-217, 240, 330, 103, 105, 121, 123, 125, 126, 130, 152, 447 визнано канцерогенними, E221-226, 320-322, 450, - такими, що викликають розлади шлунково-кишкового тракту, а E338-341, 407, 450, 461-463, 465, 466 - такими, що подразнюють шлунок. Хімічні добавки E230-232, 238 шкідливі для шкіри, E311-313 спричиняють появу висипок, E250, 251 - протипоказані людям із серцево-судинними захворюваннями, а E320-322 підвищують рівень холестерину в крові, E171-173, 320-322 викликають хвороби печінки і нирок. Нарешті, харчові добавки E103, 105, 111, 121, 125, 126, 130, 152 повністю заборонено для використання, оскільки вони є надзвичайно токсичними. Як і в Росії заборонені в Україні харчові добавки: E121 - барвник червоний цитрусовий-2, E123 - червоний амарант, E240 - консервант-формальдегід. Всі харчові добавки заборонені в дитячому харчуванні [1].

Нещодавно Європейське агентство з продовольчої безпеки (EFSA) визнало барвник E128 (червоний 2G), який додають у сосиски, потенційним канцерогеном. Тести, проведені на тваринах, показали, що цей барвник перетворюється в організмі в анілін, який є генотоксикантом і викликає рак у людини і тварин. У Росії E128 був заборонений у 2007 році [3].

Таким чином, більшість харчових добавок ще потребують всебічного вивчення і поетапної оцінки токсикологічного ризику. Особливо актуальним є вивчення впливів комбінованого застосування декількох харчових добавок, продуктів їхніх реакцій з компонентами їжі та контамінантами харчових продуктів.

### **Література**

1. Арнаут І.М. *Небезпека харчових добавок* / І.М.Арнаут, О.М.Друзь // Вісн. Східноукр. нац. ун-ту. ім. В.Далія. - 2009. - №3Е. // Національна бібліотека ім. Вернадського, електронні наукові фахові видання: URL: <http://www.nbuv.gov.ua/e-journals/Vsunud> (19.02.2009)
2. Булдаков А.С. *Пищевые добавки : справочник* / А.С.Булдаков. - СПб.: Ut, 1996. - 240 с.
3. *Практические аспекты применения красителей при про-*

изводстве мясопродуктов / Н.К.Дадян, Т.К.Паршакова, Е.Н.Тарасова [и др.] // Сб. науч. труд. СевКавГТУ, серия "Продовольствие". - 2008. - № 4. - С. 69-71.

4. Дурнев А.Д. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий) / А.Д.Дурнев, С.Б.Середин. - М.: Медицина, 1998. - 328 с.

5. Європейські вимоги до харчових добавок : Довідник. - Львів: Ленорам, 1997. - 126 с.

6. Куркина Е.А. Разработка композиционных добавок для мясных изделий / Е.А.Куркина, В.В.Садовой // Вестник СевКавГТУ, серия "Продовольствие". - 2003. - Т.6, № 1. - С. 45 - 52.

7. Люк Э. Консерванты в пищевой промышленности / Э.Люк, М.Ягер. - СПб: ГИОРД, 1998. - 296 с.

8. Про затвердження санітарних правил і норм по застосуванню харчових добавок : Наказ МОЗ № 222 від 23.07.1996 р. зі змінами , внесеними наказом МОЗ № 218 від 23.07.1998 р.

9.Постанова Кабінету Міністрів №12 від 4 січня 1999 р.

10. Постанова Кабінету Міністрів №342 від 17 лютого 2002 р.

11. Салаткова Н. П. Использование нитритной соли в технологии производства варено-копченых колбас, содержащих белковые препараты животного происхождения / Н. П.Салаткова, Ю. И.Куликов //Сб. науч. труд. СевКавГТУ, серия "Продовольствие". - 2005. - №1. - С. 56-67.

12. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки : энциклопедия / Л.А.Сарафанова. - СПб: ГИОРД, 2004. - 808 с.

13. Смоляр В.І. Фізіологія та гігієна харчування / В.І.Смоляр. - Київ : Здоров'я, 2000. - 332 с.

14. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях / И.М.Трахтенберг. - Київ : Наукова думка, 2000. - 368 с.

15. Штенберг А.И. Добавки к пищевым продуктам / А.И.Штенберг, Ю.И.Шиллингер, М.Г.Шевченко. - М.: Медицина, 1969. - 95 с.

16. Flavouring substances and natural sources of

*flavourings. - V. 1. - Strasbourg, 1992. - 630 c.*

*17. Murray M.T. Encyclopedia of nutritional supplements / M.T. Murray. - N.-Y., 1996. - 84 p.*

**Резюме**

**Ткачова Д.Л., Дуган О.М.** *Харчові добавки - невід'ємна складова продуктів харчування.*

Проведений аналіз сучасних даних про застосування харчових добавок у харчовій промисловості на прикладі м'ясопереробної галузі. Розглянуті такі групи харчових добавок як барвники, стабілізатори забарвлення і консерванти, які найчастіше застосовуються при обробці м'ясної сировини. Наведені результати перевірки представників цих харчових добавок на генотоксичність.

**Ключові слова:** харчові добавки, консерванти, барвники, стабілізатори забарвлення, генотоксичність, м'ясопереробна галузь.

**Резюме**

**Ткачева Д.Л., Дуган А.М.** *Пищевые добавки - неотъемлемая составляющая продуктов питания.*

Проведен анализ современных данных о применении пищевых добавок в пищевой промышленности на примере мясоперерабатывающей отрасли. Рассмотрены такие группы пищевых добавок как красители, стабилизаторы окраски и консерванты, которые чаще всего применяются при обработке мясного сырья. Приведены результаты проверки представителей этих пищевых добавок на генотоксичность.

**Ключевые слова:** пищевые добавки, консерванты, красители, стабилизаторы окраски, генотоксичность, мясоперерабатывающая отрасль.

**Summary**

**Tkachova D.L., Dugan O.M.** *Food additives - essential part of food products.*

The modern data of food additives use in the meat processing branch of food industry have been reviewed. The mostly used food additives as colours, colours stabilizers and preservatives in processing of the meat products have been examined. Some attention has been paid to the genotoxicity test results of the mentioned food additives groups.

**Key words:** food additives, preservatives, colours, colours stabilizers, genotoxicity, meat industry.

**Рецензент: д.мед.н., проф. М.А.Пілінська**

## ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ ТА ЖОВЧОУТВОРЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Л. Р.Боброннікова, В.М.Хворостінка, І.В.Летік  
*Харківський національний медичний університет*

### Вступ

Функціонування травної системи при поєднаному перебігу хронічного холециститу (ХХ) та гіпертонічної хвороби (ГХ) здійснюється складною системою нервових і гуморальних механізмів, які функціонують на основі принципів зворотнього зв'язку [1, 2, 4]. Перебіг ХХ та ГХ супроводжується значними розладами моторно-евакуаторної функції жовчного міхура, порушенням моторики жовчовивідних шляхів, змінами трофіки слизових оболонок, деформацією жовчного міхура (ЖМ), порушеннями процесів жовчоутворення та жовчовиділення, розвитком і прогресуванням запального процесу в ЖМ [5, 8, 9, 10]. Жовчні кислоти (ЖК) - важливі компоненти жовчі, які приймають участь у процесах травлення, сприяють всмоктуванню жирів, посилюють перистальтику кишок, активують кишечну та панкреатичну ліпазу, мають антисептичні властивості. Найбільш важлива функція ЖК - стабілізація колоїдних систем жовчі та крові, що визначає перебіг захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетичне обґрунтування методів лікування хронічних холециститів" (№ держреєстрації 0103U2560104).

**Мета** дослідження - визначення особливостей кінетичних порушень ЖМ та біохімічних властивостей жовчі у хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби.



### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 95 хворих на ХХ та ХХ в поєднанні з ГХ. Середній вік хворих становив  $41,07 \pm 4,60$  років. Контрольна група ( $n=30$ ) була максимально співставна за віком і статтю до обстежених хворих. В процесі дослідження всі пацієнти були розподілені на дві групи:  $n_1=51$  - хворі з ізольованим клінічним варіантом захворювання хронічного холециститу (ІКВ ХХ);  $n_2=44$  - пацієнти з поєднаним клінічним варіантом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби II стадії (ПКВ).

Діагноз ХХ та ГХ II ст. встановлено на підставі скарг, даних об'єктивного дослідження, анамнезу та загальноприйнятого обстеження (клініко-інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, біохімічні та лабораторні методи досліджень) [3, 7, 11, 12]. З метою оцінки функціонального стану ЖМ та жовчовивідних шляхів проводилося багатоментне дуоденальне зондування в модифікації В.А.Максимова. Для оцінки стану жовчоутворюючої та жовчовидільної функції печінки проводилося дослідження біохімічних властивостей жовчі, отриманої при дуоденальному зондуванні. Концентрація ЖК у жовчі (холева (Х) і дезоксихолева (ДХ)) та кон'югованих ЖК (таурохолева (ТХ), глікохолева (ГХ), глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева (ГХДХ ГДХ) визначали хроматографічним методом (Громашевська Л.Л., Неборачко В.С.) Визначення рН жовчі проводилося за допомогою індикаторного паперу і комплекту стандартів. Визначали біохімічні властивості жовчі (міхурова та печінкова фракції): вміст білірубіна, холестерина (ХС), сумарна концентрація ЖК, холато-холестериновий коефіцієнт. Кількісне визначення білірубіна в жовчі виконували за методом Йендрашика-Гроффа. Визначення вмісту ХС в жовчі проводилося по кількісному методу Лібермана-Бурхарда. Визначення холато-холестеринового коефіцієнту проводилося математичним способом. У жовчі визначали рівень індикаторів запалення: С-реактивного протеїну (СРП) та сіалових кислот. При аналізі БДЗ, згідно класифікації І.І.Дегтярьової, встановлені гіпертонічно-гіперкінетичний, гіпотонічно-гіпокінетичний та змішаний типи дискінезій жовчовивідних шляхів (ДЖВШ).

### Отримані результати та їхнє обговорення

У хворих з ІКВ та ПКВ захворювання домінуючими були ознаки різкого зниження скорочувальної здатності ЖМ і недостатності його функції. У пацієнтів обох груп встановлено різке зниження прозорості жовчі, мутність і наявність слизу, що розцінювалося як ознака вираженого запального процесу в ЖМ. Підвищення літогенності міхурової жовчі у пацієнтів обох груп супроводжувалося наявністю у жовчі різних кристалічних структур, більш виразне у пацієнтів з ПКВ: гранули білірубінату кальцію або скупчення аморфних мас білірубінату кальцію виявлено у 64 % хворих; кристали ХС у 57 % пацієнтів, кристали карбонату кальцію - у 55 % хворих. При вивченні фізико-колоїдних властивостей жовчі встановлено зниження показнику рН жовчі в міхурових порціях у більшості обстежених хворих. При ХХ з ДЖВШ по гіпертонічно-гіперкінетичному та змішаному типам встановлено середнє зниження показнику рН жовчі. Достовірне зрушення рН міхурової жовчі в кислий бік було встановлено у пацієнтів з ПКВ захворювання і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу. Ці хворі мали вірогідно ( $p < 0,05$ ) більш низьке значення показнику рН, ніж пацієнти з ІКВ захворювання. У печінковій порції жовчі показники рН в усіх групах хворих вірогідно від контрольних значень не відрізнялися. Ацидифікація жовчі, очевидно, свідчила про наявність запального процесу в ЖМ та була вірогідно більш виразна у пацієнтів з ПКВ і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу, що свідчило про підвищення літогенних властивостей жовчі, порушення колоїдної стабільності і збільшувало ризик нуклеації ХС. У пацієнтів обстежених груп виявлено зниження вмісту білірубину в міхуровій порції жовчі ( $p < 0,05$ ). Білірубінхолія встановлена у пацієнтів з ІКВ та ПКВ захворювання і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу. У печінковій порції жовчі в групах обстежених хворих показники вмісту білірубину мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). Вміст ХС у міхуровій порції жовчі був підвищеним у хворих на ХХ у порівнянні з показниками контролю ( $p < 0,05$ ). Найбільше накопичення ХС у міхуровій порції жовчі мало

місце у хворих з ПКВ захворювання. Вміст суми ЖК був вірогідно зниженим в обох групах хворих у порівнянні з контролем. У пацієнтів з коморбідним перебігом ХХ з ГХ рівень даного показника був вірогідно більш низьким, ніж у хворих на ХХ ( $p < 0,05$ ), що пов'язано зі зниженням концентраційної здатності ЖМ. Запальний процес в слизовій оболонці ЖМ сприяє уповільненню процесу резорбції води, а також зміні швидкості всмоктування основних компонентів жовчі слизовою оболонкою ЖМ: швидкість всмоктування ЖК зростає, тоді як швидкість абсорбції ХС і білірубін залишається практично незмінною. Нагромадження в міхуровій жовчі ХС при одночасному зниженні вмісту в ній суми ЖК може бути пов'язане з порушенням процесу синтезу ЖК із ХС та обумовлено порушенням ентерогепатичної циркуляції ЖК. Варіаційність показників вмісту ХС і суми ЖК у міхуровій порції жовчі у хворих обох груп супроводжувалася зниженням ХХК. Найбільш низький показник ХХК визначено при ПКВ захворювання ( $p < 0,05$ ), що свідчило про наявність синдрому колоїдної нестабільності жовчі. Рівень загального білка був вірогідно підвищеним у міхуровій порції жовчі хворих першої та другої клінічних груп з ДЖВШ по змішаному та гіпотонічно-гіпокінетичному типам, та мав тенденцію до підвищення у пацієнтів з ХХ та ДЖВШ гіпертонічно-гіперкінетичного та змішаного типів ( $p > 0,05$ ). У хворих першої та другої груп з ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення загального білка у печінковій та міхуровій порціях жовчі, що підтверджувало наявність запального процесу в слизовій ЖМ. Рівень СРП у міхуровій та печінковій порціях жовчі був вірогідно найбільш високим у пацієнтів з ПКВ захворювання ( $p < 0,05$ ). Показники рівня сіалових кислот в жовчі були вірогідно підвищеними відносно контролю в усіх групах хворих. Найбільш значне накопичення глікопротеїдів у міхуровій жовчі мало місце у пацієнтів з поєднаним перебігом ХХ та ГХ. Достовірне підвищення рівня сіалових кислот у печінковій порції жовчі спостерігалось у пацієнтів з ХХ та ПКВ і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу

( $p < 0,05$ ). Нагромадження в печінковій порції жовчі загально-го білка, СРП і сіалових кислот у хворих з ІКВ та ПКВ захворювання і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу можна розцінити як прояв дифузного характеру запального процесу в ЖМ. Глікопротеїди жовчі беруть участь в утворенні білкової матриці мікролітів, відіграють роль центрів кристалізації ХС, сприяють агломерації і подальшому укрупненню надмолекулярних структур жовчі. Нагромадження глікопротеїдів у жовчі є фактором літогенезу жовчовивідних шляхів. Отже, у хворих на ХХ та ПКВ захворювання і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу мало місце сполучення декількох факторів, що призводять до порушення фізико-хімічних властивостей жовчі: ацидифікація жовчі, порушення холато-холестеринового співвідношення і нагромадження глікопротеїдів у жовчі. При ПКВ ці патологічні явища мали більш виразний характер.

В обох групах хворих встановлено порушення ЖК у жовчі, найбільш виразні при гіпотонічно-гіпокінетичному типу ДЖВШ (табл.1). Встановлено достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення вмісту ХК у міхуровій порції жовчі в обох групах хворих, більш виразне при ПКВ захворювання. Підвищення рівня ХК у печінковій жовчі було достовірним в групах хворих на ХХ та ПКВ і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу ( $p < 0,01$ ). Встановлено підвищення вмісту ДХК у міхуровій порції жовчі у хворих на ХХ і печінковій - у пацієнтів з ПКВ і ДЖВШ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу. Підвищення рівня ДХК у пулі рециркулюючих ЖК сприяло посиленню секреції ХС, що в свою чергу, підвищувало літогенність жовчі. Відзначалося достовірне зниження рівня ТХК у міхуровій жовчі в обох групах хворих у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ). Виявлені зміни розцінювалися як феномен пригнічення кон'югації первинних ЖК із таурином. Таурокон'юговані ЖК виконують важливу роль у забезпеченні колоїдної стабільності жовчі, оскільки вони є найбільш стійкими до преципітації ЖК. Тауринові кон'югати первинних ЖК збільшують час нуклеації ХС, сприяють зниженню його концентрації у везикулах і являються антилітогенними факторами.

**Показники складу жовчних кислот у хворих при  
ізольованих та поєднаних клінічних варіантах хронічного  
холециститу**

Жовчні кислоти, ммоль/л	Порція	Контрольна група n <sub>0</sub> =30	ДЖВП гіпотонічно- гіпокінетичного типу		P
			КВ XX, n1	ПКВ n2	
ЖК	В	0,17±0,01	0,48±0,02	0,49±0,04	P <sub>К-1;К-2</sub> <0,01 P <sub>К-1;К-2</sub> <0,05
	С	0,08±0,01	0,16±0,01	0,17±0,02	
ДЖК	В	0,24±0,01	1,02±0,02	1,04±0,03	P <sub>К-1;К-2</sub> <0,01 P <sub>К-1;К-2</sub> <0,01
	С	0,16±0,01	0,43±0,01	0,45±0,01	
ТЖК	В	1,19±0,10	0,50±0,07	0,50±0,09	P <sub>К-1;К-2</sub> <0,01 P <sub>К-1;К-2</sub> <0,05
	С	0,92±0,09	0,44±0,04	0,43±0,02	
ГЖК	В	1,76±0,11	1,07±0,04	1,05±0,07	P <sub>К-1;К-2</sub> <0,05 P <sub>К-1;К-2</sub> <0,05
	С	1,20±0,09	0,80±0,05	0,80±0,03	
ГХДХ+ГДХ	В	1,91±0,11	1,35±0,10	1,34±0,08	- P <sub>К-1;К-2</sub> <0,05
	С	1,55±0,10	1,03±0,09	1,02±0,04	

**Примітки:** 1. В - міхурова жовч, С - печінкова жовч; 2. P - достовірність відмінностей показників з вказівкою груп порівняння

У хворих на ХХ під впливом персистуючої мікрофлори у біліарній системі, може відбуватися декон'югація зв'язаних ЖК в результаті бактеріального гідролізу, що сприяє прогресуванню запального процесу в ЖМ. У хворих на ХХ було встановлено достовірне підвищення вмісту вільних ЖК (ЖК і ДЖК) у міхуровій порції жовчі (p<0,01). Низький рівень ТЖК у печінковій порції жовчі пов'язаний зі зниженням утворення таурокон'югатів безпосередньо в печінці, а також порушенням ентерогепатичної циркуляції ЖК. Мікроорганізми впливають на склад ЖК в біліарному тракті. Мікробний гідроліз кон'югованих ЖК підвищує вміст вільних ЖК, що сприяють літогенезу. У результаті мікробного гідроліза в біліарному тракті з'являється найбільш літогенна літохолева кислота, яка в фізіологічних умовах визначається тільки в порожнині кишечника.

Встановлено взаємозв'язок між вмістом в жовчі сіалових кислот і ЖК (r=-0,52, p<0,01); вмістом сіалових кислот і СРП

( $r=-0,41$ ,  $p<0,01$ ); вмістом сіалових кислот і ХХК ( $r=-0,26$ ,  $p<0,01$ ); прямий середньої сили взаємозв'язок між рівнем сіалових кислот і ХС в жовчі ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ), що підтверджує підвищений літогенного потенціал жовчі.

### **Висновки**

1. Безперечне значення в діагностиці ХХ у поєднанні з ГХ має визначення порушень біохімічного складу жовчі, що обумовлено зниженням концентраційної здатності ЖМ.

2. Підвищення рівня вмісту ЖК у жовчі сприяє посиленню секреції ХС та літогенності жовчі, що може впливати на перебіг поєднаних варіантів ХХ та ГХ.

3. Найбільш виражена дисхолія встановлена у пацієнтів з ПКВ захворювання і гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ, що сприяє розвитку жовчнокам'яної хвороби та потребує розробки диференційованих підходів в лікуванні, що планується дослідити в подальшому.

### **Літератури**

1. Белоусов А.С. *Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения* / А.С. Белоусов, В.Д. Володагин, В.П. Жаков - М.: Медицина, 2002. - 424 с.

2. Косинська С.В. *Дискінезії жовчовивідних шляхів та дванадцятипалої кишки: взаємозв'язки та нові підходи до діагностики* / С.В. Косинська // *Гастроентерологія*. - Дніпропетровськ, 2000. - Вип. 31. - С.177-184

3. Меньшиков В.В. *Лабораторные методы исследования в клинике* / В.В.Меньшиков. - М.: Медицина, 1987. - 365 с.

4. Минушкин О.Н. *Билиарно-печеночная дисфункция* / О.Н.Минушкин.- М., 2006. - 28 с.

5. Мирошниченко В.П. *Определение суммарного содержания три- и диоксихолановых желчных кислот* / В.П.Мирошниченко, В.Н. Гайдай // *Лабораторное дело*. - 1980. - № 7. - С. 44-48.

6. Плютто А.М. *Сравнительная оценка результатов исследования многомоментного хроматографического дуо-*

денального зондирования и холецистографии / А.М.Плутто, В.А.Дарцмелия, Г.И.Гершман // *Лабораторное дело.* - 1991. - № 9. - С.48-51.

7. Подымова С.Д. *Лабораторные методы исследования / С.Д.Подымова // Болезни печени / С.Д.Подымова.* - [2-е изд.] - М.: Медицина, 1993. - С. 70-97.

8. Щербинина М.Б. *Анализ нарушений моторики билиарного тракта в зависимости от функционального состояния вегетативной нервной системы / М.Б. Щербинина, С.В. Вагин, Э.И. Литвяк // Гепатология.* - 2005. - № 2. - С. 24-30.

9. Corazziari E. *Functional disorders of the biliary tract and pancreas / E.Corazziari, E.Shaffer, W. Hogan // Gut.* - 1999. - Vol. 45. - P. 1148-1154.

10. Corazziari E. *Sphincter of Oddi dysfunction / E.Corazziari // Digestive L. Dis - 2003.* - Vol.35, Suppl. 3 - P.S26-S29.

11. *European Society of Hypertension / European Society of Cardiology Guidelines Committee // 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension.* - 2007. - № 25. - P. 1105-1187.

12. Rizk T.A. *Familial acalculous gallbladder disease / T.A.Rizk // South. Med. J.* - 2003. - Vol. 86, № 2. - P.183-186.

#### Резюме

**Боброннікова Л. Р., Хворостінка В.М., Летік І.В.** *Особливості жовчовиділення та жовчоутворення у хворих на хронічний холецистит в поєднанні з гіпертонічною хворобою.*

Обстежено 95 пацієнтів з хронічним холециститом (ХХ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) і різними типами дискінезій жовчного міхура (ЖМ). Встановлені порушення біохімічного складу жовчі, що обумовлене зниженням концентраційної здатності ЖМ. Підвищення вмісту жовчних кислот в жовчі сприяє посиленню секретії холестерину. Найбільш виражена дисхолія виявлена у пацієнтів з ХХ у поєднанні з ГХ і гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ, що сприяє розвитку жовчнокам'яної хвороби і вимагає диференційованих підходів до лікування.

**Ключові слова:** хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба, дискінезія жовчовивідної системи, жовчний міхур, жовчні кислоти.

**Резюме**

**Бобронникова Л. Р., Хворостинка В.Н., Летик И.В.** *Особенности желчеобразования и желчевыделения у больных хроническим холециститом в сочетании с гипертонической болезнью.*

Обследовано 95 пациентов с хроническим холециститом (ХХ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) и различными типами дискинезий желчного пузыря (ЖП). Установлены нарушения биохимического состава желчи, что обусловлено снижением концентрационной способности ЖП. Повышение содержания желчных кислот в желчи способствует усилению секреции холестерина. Наиболее выраженная дисхолия выявлена у пациентов с ХХ в сочетании с ГБ и гипотонически-гипокинетической дискинезией ЖП, что способствует развитию желчнокаменной болезни и требует дифференцированных подходов к лечению.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, гипертоническая болезнь, дискинезия желчевыводящей системы, желчный пузырь, желчные кислоты.

**Summary**

**Bobronnikova L., Khvorostinka V., Letik I.** *The specific of cholerisis in patients with chronic cholecystitis and hypertension.*

It was investigated 95 patient with chronic cholecystitis and hypertension and different types of biliary dyskinesia. The distortion of biochemical content of gall were stated, that is stipulated by the gall-bladder concentration ability decreased. The increased of gall - acid maintenance in gall forwards the strengthening of holesterol realize. The most expressed dyscholia was shown in patient with CC with hypertension and hypotonic-hypokinetics dyskinesia of gall-bladder, that forwards the gallstone formation and demands the differential approach to the treatment.

**Key words:** chronic cholecystitis, hypertension, biliary dyskinesia, gall-bladder, gall-acid.

**Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак**



*Для нотаток*

**Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології:** збірник наукових праць. – Київ; Луганськ, 2009. – Випуск 5 (92). – 402 с.

ISBN 966-95259-9-6

П  $\frac{21 - 48}{03}$  Без об'яви

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Відповідальний секретар випуску:  
к.мед.наук, доцент **Я.А.Соцька**.

Контактний телефон: **8 (0642) 52-50-72**.

Підписано до друку 12.05.2009. формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times New. Друк різнографія.  
Умовн. друк. аркушів 22,92. Тираж 100 прим.  
Замовлення 150. Ціна договірна.

Надруковано у видавничо-поліграфічному центрі ТОВ «Елтон-2».  
91016, Луганськ, вул .Коцюбинського, 2/2; тел./факс 55-19-83.