

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

## НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 2 (28), 2012 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор  
Науковий редактор

д.м.н. А.І.Гоженко  
д.м.н. Л.М.Шафран

The editor-in-chief  
The scientific editor

A.I.Gozhenko  
L.M.Shafran

### Редакційна колегія

Л.В.Басалаєва; д.м.н. Є.П.Белобров, д.м.н. В.С. Белокриницький, Д.В.Большой; д.м.н. Г.К.Васильєв; д.м.н. А.М.Войтенко; д.б.н. М.Я.Головенко, В.М.Євстаф'єв; Т.Л.Лебедева; д.м.н. В.О.Лісобей; д.б.н. І.А.Кравченко; д.м.н. Б.А.Насібуллін; Б.В.Панов; Н.Ф.Петренко; О.Г.Пихтєєва (відповідальний секретар); д.б.н. Е.М.Псядло; Д.П.Тімошина

### Editorial board

L.V.Basalaeva; E.P.Belobrov, V.S.Belokrinskiy, D.V.Bolshoy; G.K.Vasiljev; A.M. Vojtenko; M.J.Golovenko, V.M.Evstafjev; T.L. Lebedeva; V.A.Lisobey; I.A.Kravchenko, B.A.Nasibullin; B.V.Panov; N.F.Petrenko; E.G.Pykhteyeva (the responsible secretary); E.M.Psiadlo; D.P.Timoshina

### Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна); В.П.Антонович (Україна); К.Д.Бабов (Україна), Л.І.Власик (Україна); Ю.Л.Волянський (Україна); М.Р.Гжегоський (Україна); В.А.Голіков (Україна); М.Я.Головенко (Україна); Ю.І.Губський (Україна); В.М.Запорожан (Україна); В.О.Капцов (Росія); М.О.Колесник (Україна); Ю.І.Кундієв (Україна); Р.Ф.Макулькін (Україна); В.В.Мухін (Україна); Р.Ольшанський (Польща); А.Є.Поляков (Україна); М.Г.Проданчук (Україна); В.Г.Руденко (Україна); Х.Саарні (Фінляндія); А.М.Сердюк (Україна); І.Твардовська (Польща); І.М.Трахтенберг (Україна); Ш.Хан (США); А.З.Цфасман (Росія); К.Шрамм (Німеччина); Б.М.Штабський (Україна); О.П.Яворівський (Україна)

### Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine); V.P.Antonovich (Ukraine); K.D.Babov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine); Yu.L.Voliansky (Ukraine); M.R.Gzhegotsky (Ukraine); V.A.Golikov (Ukraine); M.J.Golovenko (Ukraine); Yu.I.Gubsky (Ukraine); V.M.Zaporozhan (Ukraine); V.O.Kaptsov (Russia); M.O.Kolesnik (Ukraine); Yu.I.Kundiev (Ukraine); R.F.Makulkin (Ukraine); V.V.Mukhin (Ukraine); R.Olszanski (Poland); A.E.Poljakov (Ukraine); M.G.Prodanchuk (Ukraine); V.G.Rudenko (Ukraine); H.Saami (Finland); A.M.Serdjuk (Ukraine); I.Twardowska (Poland); I.M.Trahtenberg (Ukraine); Sh.U.Khan (USA); A.Z.Tsfasman (Russia); K.Shramm (Germany); B.M.Shtabsky (Ukraine); O.P.Yavorovsky (Ukraine)

### Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна  
Тел/факс: +380-48-726-47-93, 728-01-47  
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

### The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine  
Phone/fax: +380-48-726-47-93, 728-01-47  
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України  
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901  
ISSN 1818-9385

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine  
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901  
ISSN 1818-9385

Рукописи не повертаються авторам. **Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей.** Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Бюл. ВАК України, № 11, 2009)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу.

Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316

Адреса електронної версії:

<http://www.medtrans.com.ua>  
[http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem\\_Biol/Aptm/texts.html](http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html)

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Подписано в печать 15.05.12 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2.  
Отпечатано с готового макета в типографії "ART-V". г. Одеса, ул. Комитетская, 24А.

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

**окружающая среда; профессиональное здоровье; патология**

## НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского  
института медицины транспорта  
Министерства здравоохранения Украины и  
Физико-химического института  
им. А.В.Богатского Национальной академии  
наук Украины

## № 2 (28), 2012 г.

Основан в августе 2005 г.



4

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Наши поздравления!</b>	<b>9</b>	<b>Our Congratulations!</b>
АНАТОЛИЮ ВИКТОРОВИЧУ СКАЛЬНОМУ – 50 ЛЕТ. НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРУ	9	ANATOLIY SKALNY IS 50! OUR ANNIVERSARY GREETINGS
<b>Теоретические статьи</b>	<b>11</b>	<b>Theoretical articles</b>
ЭНДОТЕЛИЙ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ - ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РИСК СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — <i>Rutowski J.A., Novotny J., Stanciak J.</i>	11	ENDOTHELIUM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION - HEALTH IMPLICATIONS AND RISK FOR CARDIOVASCULAR DISEASES — <i>Rutowski J.A., Novotny J., Stanciak J.</i>
ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО И НУКЛЕОТИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ CD 34 В АДЕНОКАРЦИНОМЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — <i>Шатова О.П., Хилько Д.А., Хомутов Е.В., Зинкович И.И., Седаков И.Е., Скоробогатова З.М.</i>	14	FEATURES CARBOHYDRATES AND NUCLEOTIDES METABOLISM AT VARIOUS EXPRESSION CD 34 IN BREAST CANCER — <i>Shatova O., Khilko D., Khomutov Eu., Zinkovych I., Sedakov I., Skorobogatova Z.</i>
ГЛОБАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИ- ЛАКТИКИ: ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ — <i>Бирюков В.С.</i>	17	GLOBAL STRATEGY FOR PROPHYLAXIS: THE FOURTH GENERATION OF INTELLIGENT MODEL — <i>Biryukov V.S.</i>
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ РИЗИКИ ТРАНС- ПОРТУ — <i>Лісобеї В.О., Сіденко В.П., Кузнецов О.В., Бадюк Н.С.</i>	21	EPIDEMIOLOGIC RISKS OF TRANS-PORT — <i>Lisobey V.O., Sidenko V.P., Kuznetsov O.V., Badyuck N.S.</i>
КОМБІНОВАНЕ ПОСЛІДОВНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ХЛОРУ ТА ДІОКСИДУ ХЛОРУ ДЛЯ ЗНЕЗАРАЖЕННЯ ПИТНОЇ ВОДИ — <i>Петренко Н.Ф., Созінова О.К., Андрейцова Н.І.</i>	27	COMBINED SEQUENCES CHLORINE AND CHLORINE DIOXIDE FOR DISINFECTION OF WATER FOR DRINKING — <i>Petrenko N.F., Sozinova E.K., Andreytsova N.I.</i>
ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ДІОКСИДУ ВУГЛЕЦЮ НА МІКРОБНИЙ ЦЕНОЗ ФАСОВАНОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ ЗА СЕЗОНАМИ РОКУ. (ЧАСТИНА 2. МІКРООРГАНІЗМИ-ПРОДУЦЕНТИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН) — <i>Хмельєвська О.М., Мокієнко А.В., Ніколенко С.І., Войцеховський В.Г.</i>	31	DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF CARBON DIOXIDE TO SELF MICROBIAL COENOSSES MINERAL MEDICAL-TABLE WATERS BY SEASON. PART 2. MICROORGANISMS PRODUCING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES — <i>Khmyelyevska O.N., Mokienko A.V., Nikolenko S.I., Voycechovskiy V.G.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Клинические аспекты медицины транспорта</b>	<b>37</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ОПЕРАТОРІВ ТРАНСПОРТУ НА ЕТАПІ ДОНОЗОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ — <i>Гоженко А.І., Горша О.В., Горша В.І.</i>	<b>37</b>	PATHOGENETIC ASPECTS OF MEDICAL REHABILITATION OF TRANSPORT OPERATORS ON THE STAGE OF PRENOZOLOGICAL VIOLATIONS — <i>Gojenko A.I., Gorsha O. V., Gorsha V.I.</i>
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ X — <i>Себов Д.М., Пенина Е.О., Маркина Е.В.</i>	<b>41</b>	POSSIBILITIES FOR PHYSIOTHERAPY TREATMENTS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CORONARY SYNDROME X — <i>Sebova D.M., Penina E.O., Markina E.V</i>
АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ РІВНЕМ КОАГУЛЯЦІЇ КРОВІ — <i>Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.О., Дубовик Є.І., Атаман О.В.</i>	<b>45</b>	THE ANALYSIS OF MATRIX GLA-PROTEIN (MGP) G-7A POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN PERSONS WITH NORMAL AND ELEVATED LEVELS OF BLOOD COAGULATION — <i>Garbuzova V.Yu., Ataman Yu.A., Dubovyk E.I., Ataman A.V.</i>
ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА — <i>Голубев В.Н., Королев Ю.Н., Тимофеев Н.Н., Панов В.Г.</i>	<b>48</b>	REACTIONS OF RESPIRATORY SYSTEM OF THE PERSON ON NORMOBARIC HYPOXIC HYPOXIA — <i>Golubev V.N., Korolev Y.N., Timofeev N.N., Panov V.G.</i>
ОЖИРЕНИЕ, ОСТЕОАРТРОЗ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — <i>Якименко Е.А., Ефременкова Л.Н.</i>	<b>51</b>	OBESITY, OSTEOARTHRITIS AND RELATED DISEASES — <i>Yakimenko E.A., Efremenkova L.N.</i>
ПОЛНАЯ АВ-БЛОКАДА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 50 ЛЕТ: КАРДИОСТИМУЛЯТОР ИМПЛАНТИРОВАН, РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ОСТАЛСЯ? — <i>Клочко В.В., Ермураки С.П., Бурдейный И.В., Зорина О.И., Рисович Д.В.</i>	<b>54</b>	FULL AV BLOCK IN PATIENTS OLDER THAN 50 YEARS: PACEMAKER IMPLANTED, RISK OF SUDDEN DEATH LEFT? — <i>Klochko V.V., Ermuraki S.P., Burdeyny I.V., Zorina O.I., Risovich D.V.</i>
КОРЕЛЯЦІЇ ДАНИХ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ХВОРИХ ІЗ ЕПІЛЕПСІЄЮ — <i>Орос М.М.</i>	<b>56</b>	КОРРЕЛЯЦИИ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ — <i>Орос М.М.</i>
ВЛИЯНИЕ МИОРЕЛАКСАНТА ГИДРОХЛОРИДА ТОЛПЕРИЗОНА НА БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И СКОВАННОСТЬ У ЛИЦ СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ — <i>Якименко Е.А., Кравчук О.Е., Данильченко Л.И., Клочко В.В., Стоянова М.Д.</i>	<b>63</b>	THE INFLUENCE OF MUSCLE RELAXANTS HYDROCHLORIDE TOLPERYZONA OF PAIN AND STIFFNESS IN PEOPLE WITH OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS. — <i>Yakimenko O.A., Kravchuk O.E., Danilchenko L.I., Klochko V.V. Stoyanova M.D.</i>
ПОРАЖЕНИЕ АРТЕРИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ — <i>Якименко Е.А., Клочко В.В., Кобелева Е.М., Ефременкова Л.Н., Кравчук О.Е.</i>	<b>65</b>	ARTERIAL LESIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME — <i>Yakimenko E.A., Klochko V.V., Kobeleva E.M., Efremenkova L.N., Kravchuk O.E.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ МАКУЛОДИСТРОФИИ СЕТЧАТКИ БИОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗРИТЕЛЬНУЮ СЕНСОРНУЮ СИСТЕМУ АДЕКВАТНОГО РЕЖИМА НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ — <i>Богданова А.В.</i>	68	PATHOGENETIC STUDY OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN DYNAMICS OF LOW-INTENSIVE LASER IRRADIATION DIFFERENT RANGE SPECTRUM INFLUENCE ON A VISUAL ANALYZER IN PATIENTS WITH MACULAR DYSTROPHY — <i>Bogdanova A.V.</i>
ВЗАИМОСВЯЗЬ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И РАКЕ ЖЕЛУДКА — <i>Жебеленко Я.Г., Бакурова Е.М., Миронова К.О., Зуйков С.А., Турсунова Ю.Д., Верхова О.А., Борзенко Б.Г.</i>	70	THE INTERCONNECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND ANTIRADICAL PROTECTION SYSTEM IN ERYTHROCYTES AT PATIENT WITH PEPTIC ULCER AND GASTRIC CANCER — <i>Zhebelenko Ya.G., Bakurova E.M., Mironova K. O., Zuikov S.A., Tursunova Yu.D., Verchova O.A., Borzenko B.G.</i>
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО КЛІНІЧНОГО ЦЕНТРУ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ — <i>Тещук В.Й., Тещук В.В., Скочко С.П., Гамма М.О., Ісраїлова Д.М., Добренко М.В.</i>	72	EXPERIENCE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC IN A WAR-MEDICAL CENTRE IN SOUTHERN REGION — <i>Teschuk V.I., Teschuk V.V. Skochko S.P., Gamma N.A., Israilov D.M., Dobrenko.M.V.</i>
ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ – ВАЖЛИВИЙ НАПРЯМОК УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ — <i>Гоженко А.І., Кобрін Т.М., Дівоча В.П.</i>	76	PATHOGENETIC THERAPY - AN-IMPORTANT DIRECTION IN THE TREATMENT OF INFLUENZA AND ITS COMPLICATIONS — <i>Gozhenko A.I., Kobrin T.M., Divocha V.A.</i>
РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ — <i>Луцкий И.С., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А.</i>	80	THE ROLE OF HYPOTHALAMIC-HYPOPHIS-CORTICOADRENAL SYSTEM IN ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION AT MACHINISTS OF THE MAIN LOCOMOTIVES — <i>Lutsky I.S., Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev P.A.</i>
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НООФЕНА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОДИСТОНИИ — <i>Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Кубарева Д.А., Бакуменко И.К., Кубарев А.В.</i>	84	NOOPHEN EFFICACY PATHOGENETIC BACKGROUND IN CEREBRAL ANGIODYSTONIA TREATMENT — <i>Stoyanov A. N., Vastyanov R.S., Kubareva D.A., Bakumenko I.K., Kubarev A.V.</i>
ВИВЧЕННЯ ЕТИОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ПІЄЛОНЕФРИТОМ — <i>Голубенко М.Ю.</i>	87	STUDY OF ETIOLOGIC FACTORS BY A PLACENTA DISFUNCTIONS FOR WOMEN WITH PYELONEPHRITIS — <i>Golubenko M.Yu.</i>
<b>Экспериментальные исследования</b>	<b>91</b>	<b>The Experimental Researches</b>
ПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ У ВІДНОШЕННІ ДО ВИКЛИКАНИХ ХРОНІЧНИМ СТРЕСОМ ПОРУШЕНЬ З БОКУ ЗБУДЛИВОСТІ МОЗКУ ТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ — <i>Годлевський Л.С., Полясний В.О., Антонян І.С.</i>	91	PROTECTIVE EFFECT OF KETOGENIC DIET AND PENTOXYPHYLLINE UPON CHRONIC STRESS – INDUCED BRAIN EXCITABILITY AND DETERIORATION OF GUT FUNCTION — <i>Godlevsky L.S., Polyasny V.A., Antonyan I.S.</i>
ВПЛИВ МАКРОДИСПЕРСНОЇ ТА НАНОФОРМИ СВИНЦЮ НА НАКОПИЧЕННЯ ЙОГО В ОРГАНІЗМІ — <i>Лазаренко І.А.</i>	95	EFFECTS OF MACRODISPERSED LEAD AND LEAD NANOFORMS TO ACCUMULATION IN THE BODY — <i>Lazarenko I.A.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
СТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ В ЭЛЕМЕНТАХ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ МОЗГА КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДЕПРИВАЦИИ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ЗЕМЛИ — <i>Гоженко А.И., Масевич Ю.В., Насибуллин Б.А.</i>	98	STRUCTURAL AND HISTOLOGICAL-ENZYMATIC RESTRUCTURING IN CELL OF SENSORIMOTOR CORTEX RAT BRAIN AT LONG DEPRIVATION EARTH'S GEOMAGNETIC FIELD — <i>Gozhenko A.I., Masevich Yu.V., Nasibullin B.A.</i>
ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ — <i>Савицький І.В., Шпак В.С., Величко В.І, Свірський О.О.</i>	103	GROUND OF METHODS OF UNHORMONAL CORRECTION OF DEVELOPMENT OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM — <i>Savitsky I.V., Shpak V.S., Velichko V.I, Svirsky O.O.</i>
ПОРУШЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ КЛІТИННИХ МЕМБРАН ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ — <i>Вансович В.Є., Пшеничний В.І., Циповяз С.В.</i>	106	CELLULAR MEMBRANES STABILITY IMPAIRMENTS AS ONE OF THE MECHANISMS OF HEPATIC INSUFFICIENCY DEVELOPMENT — <i>Vansovich V.Ye., Pshenichny V.I., Tsyrovayaz S.V.</i>
ФОРМИРОВАНИЕ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ — <i>Мироненко Т.В., Храмцов Д.Н.</i>	108	POSTTRAUMATIC PARKINSONIAN SYNDROME PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS — <i>Mironenko T.V., Khramstov D.N.</i>
БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКИСУ АЗОТУ ПРИГНІЧУЄ НАДМІРНЕ КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СПАЙКОВІЙ ХВОРОБІ — <i>Вансович В.Є., Новиков Д.В.</i>	111	NITRIC OXIDE SYNTHESIS SUPPRESSES EXCESSIVE COLLAGEN FORMATION IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ADHESIONS — <i>Vansovich V.Ye., Novikov D.V.</i>
НОРМАЛІЗАЦІЯ СТРУКТУРИ ЦИКЛУ СОН-НЕСПАННЯ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ПІД ВПЛИВОМ ДЕЛЬТАРАНУ — <i>Шандра О.О.</i>	113	DELTA-RAN NORMALIZES SLEEP-WAKEFULNESS STRUCTURE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ATOPIC DERMATITIS — <i>Shandra A.A.</i>
ВЛИЯНИЕ СЕРОВОДОРОДА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС — <i>Дорофеева Н.А., Сагач В.Ф.</i>	116	INFLUENCE THE HYDROGEN SULPHIDE ON FUNCTIONING CARDIAC MITOCHONDRIA IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS — <i>Dorofeyeva N., Sagach V.</i>
ПАТОФІЗІОЛОПІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОТИСПАЙКОВОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНДОГЕННИХ ПЕПТИДІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ — <i>Демидов В.М., Демидов С.М.</i>	119	ENDOGENOUS NEUROPEPTIDES EXPERIMENTAL ANTIADHESIVE EFFICACY PATHOPHYSIOLOGICAL BACKGROUND — <i>Demidov V.M., Demidov S.M.</i>
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ — <i>Петренко Ю.О., Салютін Р.В., Репін Н.В., Петренко О.Ю.</i>	121	EXPERIMENTAL RESEARCHES OF ENDOTELIAL CELLS OF A FATAL LIVER OF THE PERSON — <i>Petrenko Yu.O., Salyutin R.V., Repin N.V., Petrenko O.Yu.</i>
ВПЛИВ ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА СИСТЕМУ NOS, ІНТЕНСИВНІСТЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ФУНКЦІЇ МИТОХОНДРИЙ СЕРЦЯ ЩУРА — <i>Жуковська А.С., Шиш А.М., Коцюрuba А.В.</i>	126	OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS INFLUENCE ON NOS SYSTEM, FREE RADICAL PROCESSES INTENSITY AND BIOENERGETICS FUNCTION OF RAT HEART MITOCHONDRIA — <i>Zhukovska A.S., Shysh A.M., Kotsiuruba A.V.</i>
СТИМУЛЯЦІЯ РОЗВИТКУ ЕНДОКРИНОЇ СИСТЕМИ ПОХІДНИМИ ОКСИДУ АЗОТУ — <i>Савицький І.В., Шпак В.С., Величко В.І., Свірський О.О.</i>	129	STIMULATION BY THE DERIVATIVES OF OXIDE NITROGEN OF ENDOCRINE SYSTEM DEVELOPMENT — <i>Savitsky I.V., Shpak V.S., Velichko V.I., Svirsky O.O.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВНУТРІШНЬО-МОЗКОВОЇ МОНОАМІНЕРГІЧНОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ У ФОРМУВАННІ ПОСТ-ТРАВМАТИЧНОГО МОТОРНОГО ДЕФІЦИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ — <i>Стрянов О.М., Прокопенко О. Б., Вастьянов Р.С.</i>	132	INTRACEREBRAL MONOAMINERGIC NEUROTRANSMISSION PATHOGENETIC ROLE IN EXPERIMENTAL MOTOR DEFICIT FORMATION — <i>Stoyanov A.N., Prokopenko Ye. B., Vastyanov R.S.</i>
ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ ТА ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ — <i>Вансович В.Є., Зашчук Р.Г.</i>	136	MEXIDOL AND LIPOIC ACID INFLUENCE ON PERIPHERAL NERVES FUNCTIONAL ACTIVITY IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT — <i>Vansovich V.Ye., Zashchuk R.G.</i>
НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ — <i>Дергунов А.В., Хмара В.М., Гусев Г.П.</i>	139	INFLUENCE OF DEHYDRATION AND HYPERHYDRATION IN THE TISSUES OF RATS — <i>Dergunov A.V., Khmara V.M., Gusev G.P.</i>
<b>История медицины</b>	<b>144</b>	<b>History of Medicine</b>
ПОДІЇ ЖИТТЯ, НАУКОВОЇ, ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ ТА ПЕДАГОГІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОФЕСОРА ВОЛОДИМИРА ВАЛЕРЬЯНОВИЧА ПІДВИСОЦЬКОГО. ДО 155-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ — <i>Якименко О.О., Тягай О.Я., Гукович О.Г., Жеребко Г.О.</i>	144	LIFE EVENTS, SCIENTIFIC, ORGANIZATIONAL AND PEDAGOGICAL ACTIVITY PROFESSOR VLADIMIR VALERIANOVICH PODVYSOTSKY. TO 155-ANNIVERSARY OF THE BIRTH— <i>Yakimenko A.A., Tiagay O.Ya., Hukovych O.H., Zherebko G.O.</i>
ИСТОРИЯ ЗОБА — <i>Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i>	149	THE HISTORY OF THE GOITER — <i>Stroev Yu.I., Churilov L.P.</i>
ПАМ'ЯТИ ПРОФЕСОРА ЄВГЕНІЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА УСПЕНСЬКОГО (К 110-ЛЕТІЮ СО ДНЯ РОДЖЕННЯ) — <i>Чеканов Л.Д.</i>	155	MEMORIE ABOUT PROFESSOR USPENSKY E.A. (TO 110 ANNIVERSARY OF BIRTHDAY) — <i>Chekanov L.D.</i>
ЙОД И ИНТЕЛЛЕКТ (К 200-ЛЕТІЮ ОТКРЫТИЯ ЙОДА) — <i>Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i>	159	IODINE AND INTELLECT (TO BICENTENNIAL OF IODINE DISCOVERY) — <i>Stroev Yu.I., Churilov L.P.</i>
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ДОКТОРА В.П.СМОЛЕНСКОГО В ВАРНЕ — <i>Стоянова Т.Д., Ставрев Д.Г., Гержик В.М.</i>	162	THE ACTIVITIES OF DR. V.P.SMOLENSKY IN VARNA. — <i>Stoyanova T.D., Stavrev D.G., Gerzhik V.M.</i>
СТО ЛЕТ ЕДИНСТВЕННОЙ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ХАКАРУ ХАСИМОТО, ОБЕССМЕРТИВШЕЙ СВОЕГО АВТОРА — <i>Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i>	167	HUNDRED YEARS THE ONLY SCIENTIFIC ARTICLES HAKARI HASHIMOTO, WHO IMMORTALIZED ITS AUTHOR — <i>Stroyev Yu.I., Churilov L.P.</i>
<b>Правила для авторов</b>	<b>171</b>	<b>Rules for Authors</b>

**Наши поздравления**

**Our congratulations**

**АНАТОЛИЮ ВИКТОРОВИЧУ СКАЛЬНОМУ – 50 ЛЕТ!  
НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРУ**



12 мая 2012 года исполнилось 50 лет со дня рождения выдающегося ученого, директора НИИ биоэлементологии Оренбургского государственного университета, заведующего кафедрой нутрициологии и биоэлементологии ОГУ, президента АНО «Центр биотической медицины», руководителя Сателлитного центра Института микроэлементов ЮНЕСКО в России, доктора медицинских наук, профессора Анатолия Викторовича Скального.

Юбиляр родился в г. Ивано-Франковск (Украина), где в 1985г. окончил лечебный факультет Ивано-Франковского медицинского института по специальности лечебное дело. Уже в студенческие годы проявил интерес к проблеме микроэлементов в биологии и медицины. На его формирование как биоэлементолога огромное влияние оказали первичная научная подготовка и воспитание учениками и соратниками выдающегося уче-

ного, биохимика и физиолога, фундатора отечественной школы микроэлементологии – академика Георгия Авксентиевича Бабенко, многочисленные научные труды которого не потеряли своего значения и сегодня.

После окончания института А.В. Скальный переехал в Москву, где начал свою научную деятельность во Всесоюзном НИИ общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского в должности ст. лаборанта, младшего научного сотрудника. В 1990 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Исследование влияния хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка, меди и лития в организме родителей и их потомства», а в 2000 г. – докторскую диссертацию на тему: «Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов». В 2004 г. ему присвоено научное звание профессора.

В сфере обширных интересов и направлений научных исследований юбиляра можно назвать такие, как:

- разработка и внедрение в научно-практическую деятельность здравоохранения новых методов оценки элементного и витаминного статуса и их влияния на функциональное состояние человека, уровень его резервов и заболеваемость,
- диагностика, лечение и профилактика состояний и заболеваний, вызванных на-

рушением минерального баланса и обмена витаминов в организме, в том числе у лиц опасных профессий и в спорте,

- оценка влияния на функциональные резервы и физиологические функции организма человека витаминных препаратов, сорбентов и препаратов макро- и микроэлементов, их лечебных эффектов при различных заболеваниях,
- исследование состояния здоровья населения отдельных территорий с использованием биосубстратов как индикаторов избыточного накопления или дефицита макро- и микроэлементов,
- создание новых биологически активных добавок к пище, фармацевтических препаратов и пищевых продуктов, обогащенных микронутриентами

Большие организаторские, творческие способности и талант ученого, целеустремленность и недюжинная работоспособность, которые характеризуют личность профессора А.В. Скального, с особой четкостью проявились при создании им в 1995 г. Международного центра биотической медицины, генеральным директором, а затем и президентом которого он стал и продолжает оставаться все эти годы. К этому следует добавить создание им кафедры нутрициологии и биоэлементологии, нутрициологии и биоэлементологии Оренбургского государственного университета, которые успешно готовят кадры для такой перспективной области биологии и медицины как биоэлементология. Юбилеем по сути впервые в мировой практике начали готовиться на основе необозримого клинико-физиологического материала и обширных эпидемиологических исследований микроэлементологические паспорта на практически все контингенты населения регионов Российской Федерации. Опыт работ в этом направлении обобщен А.В. Скальным, его учениками и единомышленниками в более чем 300 научных трудах, включая 35 монографий, 14 пособий и 7 патентов на изобретения. Созданная им научная школа включает 4 доктора медицинских наук, 15 кандидатов медицинских и биологических наук. Этот список постоянно растет.

Профессор А.В. Скальный хорошо известен не только на просторах СНГ, но и далеко за его пределами. Он проводит обширную общественно-научную деятельность как член правления Федерации европейских обществ по изучению микроэлементов и минералов (FESTEM) (с 2002 г.), почетный член Финского общества биологической медицины (с 2005 г.), действительный член Национальной академии экологических наук (NESA) Республики Индия (с 2008 г.), руководитель Российского сателлитного центра (г. Оренбург) Института Микроэлементов ЮНЕСКО, редактор и член редколлегий ряда периодических научных изданий.

К своему 50-летию юбилею профессор А.В. Скальный пришел в полном расцвете творческих сил и планов. Отмечая его большие заслуги в развитии медицинской биоэлементологии, постоянные творческие контакты с учеными Украины и, в частности, Украинского НИИ медицины транспорта, Ученый совет института единогласно избрал Анатолия Викторовича Скального почетным профессором УкрНИИМТ.

*Редколлегия журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины, коллектив Украинского НИИ медицины транспорта, члены Одесских отделений научных обществ токсикологов и патофизиологов сердечно поздравляют Анатолия Викторовича со славным юбилеем, желают доброго здоровья и новых творческих успехов и свершений на ниве медицинской и биологической науки.*

**Глубокоуважаемые коллеги!**

**24-25 мая 2012 года** в г. Одессе на базе УкрНИИ медицины транспорта состоится научно-практическая конференция "XI-е чтения им. В.В.Подвысоцкого". Представляем Вашему вниманию материалы исследований участников конференции.

**Теоретические статьи**

**Theoretical Articles**

УДК 616.12

**ENDOTHELIUM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION - HEALTH IMPLICATIONS AND RISK FOR CARDIOVASCULAR DISEASES**

**<sup>1</sup> Rutowski J.A., <sup>2</sup> Novotny J., <sup>2</sup> Stanciak J.**

*<sup>1</sup> Laboratory of Pharmacology in Department of Public Health, Institute of Nursing and Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland; e-mail: rutowski@mp.pl*

*<sup>2</sup> Polytechnic University College of Jihlava, Jihlava, Czech Republic*

The endothelium forms the lining of tunica intima, a single cell layer at the interface between the blood and the extravascular fluid spaces. Not many years ago the endothelium was considered a simple structural barrier that merely modulated permeation through the vessel wall by providing pores of appropriate size. Largely as a result of progress in tissue culture technology, we now know that endothelial cells accomplish a long list of metabolic functions.

*Key words: Endothelium, endothelial cells as endocrine organ, vascular system, NO, prostacyclin, endothelium dysfunction, atherosclerosis, cardiovascular diseases.*

In a number of diseases, endothelial dysfunction is associated with the subendothelial accumulation of blood-borne materials [1]. For example, the accretion of lipid beneath the endothelium in atherosclerotic lesion reflects the failure of the endothelium to serve as an effective barrier between tissue and plasma. Thus, a modern view of endothelium holds that the metabolic and endocrine functions of its cells play a critical role in disease. The normal endothelium maintains a continuous release of nitric oxide (NO), which is formed from L-arginine through the action of the enzyme nitric oxide synthase [2, 3]. The production of NO can be stimulated by a variety of endothelial agonists, including acetylcholine, bradykinin, histamine and thrombin. Shear stress resulting from an increase in blood flow or blood pressure also stimulates NO production and vessel relaxation. NO also inhibits platelet aggregation and secretion of platelet contents, many of which cause vasoconstriction. The fact, that nitric oxide is released into the vessel lumen (to inactive platelets) and away from the lumen (to relax smooth muscle) suggests that it protects

against both thrombosis and vasoconstriction [3]. The major cause of insufficient coronary flow leading to a heart attack is the presence of atherosclerosis in these vessels. Cardiovascular diseases (CVD) are the major causes of mortality in persons with diabetes, and many factors, including hypertension, contribute to this high prevalence of CVD. Endothelial dysfunction leads to a variety of CVD with platelet hyperaggregability, coagulation abnormalities, hypertension or diabetes. They are as important risk factors for life-threatening complications such as coronary artery diseases, atherothrombosis, heart failure and stroke, end-stage renal disease, diseases associated with serious cardiovascular and renal co-morbidity and with substantial a lot of social and economic costs [4].

**Introduction**

*Endothelial control of Vasodilatation and Vasoconstriction*

The endothelium, which lies between the blood and the vascular smooth muscle, serves as a physical barrier for vasoactive substances that circulate in the blood. Once

thought to be nothing more than a single layer of cells that line blood vessels, it is now known that the endothelium plays an active role in controlling vascular function. In capillaries, which are composed of a single layer of endothelial cells, the endothelium is active in transporting cell nutrients and wastes. In addition to its function in capillary transport, the endothelium removes vasoactive agents such as norepinephrine from the blood, and it produces enzymes that convert precursor molecules to active products (e.g., angiotensin I to angiotensin II in lung vessels) [2, 3, 5, 6]. One of the important functions of the normal endothelium is to synthesize and release factors that control vessel dilation. Of particular importance was the discovery first reported in early 1980s, that the intact endothelium was able to produce a factor that caused relaxation of vascular smooth muscle. This factor was originally named: *Endothelium-Derived Relaxing Factor /EDRF/* and is now known to be nitric oxide (NO). Many other cells types produce nitric oxide by means of similar enzymes. In these tissues, nitric oxide affords other functions, including modulation of nerve activity in the nervous system [3, 6]. The normal endothelium maintains a continuous release of nitric oxide, which is formed from L-arginine through the action of the enzyme nitric oxide synthase. The production of nitric oxide can be stimulated by a variety of endothelial agonists, including acetylcholine, bradykinin, histamine and thrombin. Shear stress resulting from an increase in blood flow or blood pressure also stimulates nitric oxide production and vessel relaxation. Nitric oxide (NO) also inhibit platelet aggregation and secretion of platelet contents, many of which cause vasoconstriction. The fact that nitric oxide is released into the vessel lumen (to inactive platelets) and away from the lumen (to relax smooth muscle) suggests that it protects against both thrombosis and vasoconstriction [3, 6]. In addition to nitric oxide, the endothelium also produces other vasodilating substances such as the prostaglandin, prostacyclin, which produces vasodilatation and inhibits platelet aggregation. It has been suggested that the tendency to vasoconstriction that characterizes atherosclerotic vessels may be related to impaired vasodilator function due to disruption of the vessel endothelial layer. *NO is a key mediator in both the normal and pathological control of blood pressure.* The endothelium also produces a number of vasoconstrictor substances, including angiotensin II., vasoconstrictor prostaglandins, and a family

of peptides called *endothelins*. There are at least three endothelins. Endothelin-1 made by human endothelial cells, is the most potent endogenous vasoconstrictor known [3, 7].

*Endothelial cells and platelet aggregation.* Thrombosis is also an important event in any situation in which endothelial injury and function are lost, or blood flow is obstructed. The aggregation of platelets and the activation of the clotting cascade are exquisitely sensitive to alterations in the microenvironment. Activated platelets, in turn release factors that initiate clotting, resulting in the formation of complex thrombus on the vessel wall. For thrombosis to occur, endothelial continuity must be disrupted or the endothelial cell surface must change from an anticoagulant to a procoagulant surface. The most common denuding endothelial injury is the progressive endothelial disruption of an advancing atherosclerotic lesion. Denuding endothelial injury has also been described in homocysteinemia, as a response to the injection of radiologic contrast dyes, and in hypoxia and endotoxemia. In addition, the interactions of a thrombus with the underlying subendothelium may cause a further disturbance of endothelial integrity. The simplest view is that subendothelial thrombogenic molecules are covered by a nonthrombogenic cell layer – endothelium. The endothelium plays an active rather than a passive role in the control of thrombosis. Endothelial cells also synthesize plasminogen activators, and thus may dissolve some clots as they form. In addition, endothelial cells at the site of thrombosis may take up vasoactive amines released from platelets. The presence of these antithrombotic mechanisms on the endothelial surface has raised the intriguing possibility that endothelial dysfunction might lead to thrombosis in vivo [8].

*Atherosclerosis.* Cardiovascular diseases (CVD) are the major causes of mortality in persons with diabetes, and many factors, including hypertension, contribute to this high prevalence of CVD. Hypertension and coagulation changes are more frequent in patients with diabetes compared with patients without the disease. The major cause of insufficient coronary flow leading to a heart attack is the presence of atherosclerosis in these vessels. Atherosclerosis (sometimes called „hardening of the arteries“) is disease characterized by a thickening of the arterial wall with large numbers of abnormal smooth-muscle cells and deposits of cholesterol and other substances in the portion of the vessel wall closest to the lumen [9]. The mechanisms

that initiate the thickening are not clear, but it is known that cigarette smoking, high plasma cholesterol concentration, hypertension, diabetes, and several other factors increase the incidence and the severity of the atherosclerotic process. The mechanism by which atherosclerosis reduces coronary blood flow is quite simple: The extra muscle cells and various deposits in the wall bulge into the lumen of the vessel and increase resistance to flow. This is usually progressive, often leading ultimately to complete occlusion. Acute coronary occlusion may occur because of: (1) sudden formation of a blood clot on the roughened vessel surface, (2) the breaking off of a fragment of blood clot or fatty deposit that then lodges downstream, completely blocking a smaller vessel, or (3) a profound spasm of the vessel's smooth muscle. If the coronary occlusion is gradual, the heart may remain uninjured because, over time new accessory vessels supplying the same area of myocardium develop [7, 10]. The question of whether regular exercise is protective against heart attacks is still controversial, although more and more circumstantial evidence favors this view. Certainly, modest exercise programs induce a variety of changes consistent with a protective effect: (1) increased diameter of coronary arteries, (2) decreased severity of hypertension and diabetes, which are risk factors for atherosclerosis, (3) decreased plasma cholesterol concentration (yet another risk factor) with simultaneous increase in the plasma concentration of a cholesterol-carrying lipoprotein thought to be protective against atherosclerosis and (4) improved ability to dissolve clots. Finally, the results of long-term studies that evaluated the effects of exercise on evidence of atherosclerosis are also suggestive of some degree of protection. In a number of diseases, endothelial dysfunction is associated with the subendothelial accumulation of blood-borne materials. For example, the accretion of lipid beneath the endothelium in atherosclerotic lesion reflects the failure of the endothelium to serve as an effective barrier between tissue and plasma. Thus, a modern view of endothelium holds that the metabolic and endocrine functions of its cells play a critical role in disease. The extent and severity of atherosclerosis is increased by diabetes. Significant atherosclerosis is rarely found in healthy premenopausal women, but diabetes predisposes them to its early appearance. Thus myocardial and cerebral infarcts are extremely common complications of diabetes. Indeed, atherosclerotic coronary heart

disease is the major cause of death among adults with diabetes. Platelet aggregation an important contributory event in atherosclerosis at sites of endothelial cell injury, appears to be altered in the diabetics. A partial explanation is the observation that the synthesis of the prostaglandin thromboxane A<sub>2</sub> is increased while the counterbalancing effects of the prostacyclins are reduced. The superimposed effects of the individual's genetic predisposition to vascular disease and such risk factors as smoking and the use of oral contraceptives are obviously also important. Whatever the complex of pathophysiologic abnormalities that results in occlusive vascular disease, such disease is a major cause of morbidity and mortality among diabetic patients [9, 11].

### Conclusions

Important functions of the normal endothelium is to synthesize and release factors that can control vessel dilation and platelets activity. Endothelial dysfunctions with lower liberation of vasodilatory active substances play important roles in accelerating of many pathological changes leading to a variety cardiovascular disorders with vasoconstriction and in subsequent hypertension, with platelet hyperaggregability and coagulation abnormalities. They are very important risk factors for life-threatening complications such as coronary artery diseases, atherothrombosis, heart failure and stroke as well as risk factors of nephrological disorders with end-stage renal disease, diseases associated with serious cardiovascular and renal co-morbidity.

### Literature

1. Porth, C. M. et al.: Pathophysiology. Fifth Edition. 1998. Philadelphia: Lippincott;
2. Harrison's Principles of INTERNAL MEDICINE. Editors : Fauci, A. S., Braunwald, E. et al. 14<sup>th</sup> Edition. Volumes One and Two. 2008. New York: McGraw Hill. p.2754;
3. Moncada, S., Palmer, R. M. J., Higgs., E.A.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991, 43: 109-142;
4. Novotná, J. et al.: Non-communicable (civilization) diseases and prevention. J. Health Sci Manag and Public Health 8(1), 2007, 96-106;
5. Laragh, J. H., Brenner, B. M. : Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Second Edition. Volume One and Two. 1995. New York: Raven Press;

6. Furchgott, R. F.: The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984, 24: 175-197;
7. Limbird, L. E.: Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J.* 1988, 2: 2686-2695;
8. Guyton, A. C., Hall, J.E. : *Medical Physiology. Tenth Edition.* 2000. Philadelphia: W.B. Saunders Company;
9. Bertram, C. E., M. A. Hanson: Animal model and programming of the metabolic syndrome. *Brit. Med. Bull.* 60, 2001:103-121;
10. Cines, D. B. et al.: Endothelial Cells in Physiology and in Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood*, May 15, 1998, Vol 91, no. 10: 3527-3561;
11. King, H., Aubert, R. F., Herman, W. H.: Global burden of diabetes, 1995-2025, prevalence, numerical estimation and projections. *Diabetes Care* 1998, 21: 1414-1431.

#### Резюме

### ЭНДОТЕЛИЙ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ — ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Rutowski J.A., Novotny J., Stanciak J.*

Эндотелий — однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей. Еще недавно эндотелий считался простым структурным барьером, который просто модулировал проникновение веществ через стенку сосу-

да, обеспечивая поры соответствующего размера. Во многом в результате прогресса в технологии культивирования тканей, в настоящее время показано, что эндотелиальные клетки осуществляют многочисленные метаболические функции.

*Ключевые слова:* Эндотелий, эндотелиальные клетки, эндокринный орган, сосудистая система, NO, простаглицлин, дисфункция эндотелия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

#### Резюме

### ЕНДОТЕЛІЮ І ДИСФУНКЦІЯ ЭНДОТЕЛІЮ - НАСЛІДКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я І РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Rutowski J.A., Novotny J., Stanciak J.*

Ендотелій - одношаровий пласт плоских клітин мезенхимного походження, що вистилає внутрішню поверхню кровеносних і лімфатичних судин, серцевих порожнин. Ще недавно ендотелій вважався простим структурним бар'єром, який просто модулював проникнення речовин через стінку сосу-ду, забезпечуючи пори відповідного розміру. Багато в чому в результаті прогресу в технології культивування тканин, в даний час показано, що ендотеліальні клітини здійснюють численні метаболічні функції.

*Ключові слова:* Ендотелій, ендотеліальні клітини, ендокринний орган, судинна система, NO, простаглицлін, дисфункція ендотелію, атеросклероз, серцево-судинні захворювання.

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.092 + 006

## ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО И НУКЛЕОТИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ CD 34 В АДЕНОКАРЦИНОМЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Шатова О.П., Хилько Д.А., Хомутов Е.В., Зинкович И.И., Седаков И.Е., Скоробогатова З.М.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

В данном исследовании изучена взаимосвязь между уровнем экспрессии CD 34 в опухоли молочной железы и активностью ферментов обмена углеводов и нуклеотидов. Установлена статистически значимая связь между активностью тимидинфосфорилазы в сыворотке крови и показателем экспрессии CD 34 в аденокарциноме молочной железы. Тимидинфосфорилаза и CD 34 участвуют в неоангиогенезе и взаимосвязаны со степенью лимфогенного метастазирования.

*Ключевые слова:* рак молочной железы, CD 34, обмен углеводов и нуклеотидов.

Ангиогенез является эссенциальным процессом при опухолевом росте [1]. Известно, что уровень экспрессии ангиогенных факторов (VEGF и CD 34) коррелирует с выживаемостью онкобольных [2]. CD 34 используется как показатель ангиогенеза при опухолевом росте [3], скорость которого связана с количеством опухолевых стволовых клеток в неоплазме.

Важная роль в опухолевом росте принадлежит особенностям состояния обмена углеводов и нуклеотидов [4] как в опухолевой ткани, так и во всем организме. В тканях аденокарциномы молочной железы происходит усиление гликолитического и прямого окисления глюкозы [5]. Ключевым ферментом гликолиза является лактатдегидрогеназа (ЛДГ) продуктом которой является сигнальная молекула – лактат. Регуляторным ферментом пентозо-фосфатного пути (ПФП) или прямого окисления глюкозы является глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ). ПФП обеспечивает клетку субстратами, необходимыми для биосинтетических реакций, который играет принципиальную роль в реализации программ пролиферации клеток [6]. Аденозиндезаминаза (АДА) – ключевой фермент обмена пуриновых нуклеотидов, катализирует реакцию дезаминирования аденозина до инозина. Известно, что в опухолевой ткани концентрация аденозина повышена, что обуславливает аденозинергичекую иммуносупрессию [7]. Тимидинфосфорилаза (ТФ) – ключевой фермент катаболизма пиримидиновых нуклеотидов, обратимо превращает нуклеозид в азотистое основание и дезоксирибозу-1-фосфат, обладает ангиогенной активностью [8].

#### Материалы и методы

Исследование проведено на материале, полученном от 49 женщин с аденокарциномой молочной железы на разной стадии заболевания (возраст от 23 до 73 лет). Активность ключевых ферментов обмена углеводов и нуклеотидов определяли спектрофотометрически (спектрофотометр Specord-200). Активность ЛДГ определяли с помощью коммерческого набора «LDH-50» (Pliva-Lachema, Чехия). Активность Г6ФДГ определяли по приросту НАДФН в инкубационной среде. Метод определения АДА основан на изменении оптической плотности реакционной смеси при длине волны 248 нм, обусловленном накоплением продукта дезаминирования аденозина - инозина. Активность ТФ определяли на длине волны максимального поглощения продукта реакции – тимидина [8]. Опреде-

ление CD 34 проводили иммуногистохимическим методом, подсчет выполняли в 200 стандартных полях. Все исследования проводились при согласии больных, отборы проб осуществлялись под непосредственным контролем лечащих врачей. Статистический анализ результатов проведен с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica-6.0 (StatSoft).

#### Результаты и их обсуждение

При проведении корреляционного анализа, нами установлена статистически значимая связь между уровнем экспрессии CD 34 в опухолевой ткани аденокарциномы и метастазированием в регионарные лимфатические узлы (N) –  $r = 0,76$  (при  $p = 0,028$ ). При наличии высокого уровня экспрессии данного кластера дифференцировки, можно предполагать более распространенный уровень поражения лимфатических узлов.

Установлено, что уровень экспрессии CD 34 коррелирует с активностью фермента катаболизма аденозина (АДА) в смежных околоопухолевых тканях -  $r = 0,75$  (при  $p = 0,033$ ). Чем выше экспрессия CD 34 в опухолевой ткани аденокарциномы молочной железы, тем выше активность АДА в смежных с опухолью тканях. Что может быть обусловлено, с одной стороны, ответной реакцией на увеличение внеклеточного аденозина при опухолевой прогрессии, с другой стороны клетки которые экспрессируют CD 34 могут гиперэкспрессировать и АДА. Из литературных данных известно, что активность АДА выше при низкой степени дифференцировки клеток. То есть, активность ключевого фермента катаболизма пуриновых нуклеотидов является маркером дифференцировки клеток [12].

Отмечена тесная положительная связь между активностью ТФ сыворотки крови и уровнем экспрессии CD 34 в аденокарциноме, коэффициент Спирмена ( $r$ ) = 0,82 (при  $p < 0,05$ ). При разделении группы наблюдения на 2 подгруппы по уровню экспрессии CD 34: первая – с высокой экспрессией (90-130), вторая - с низкой экспрессией (30-70) установлено, что активность ТФ (с трансферазной активностью) в сыворотке крови у первой группы выше, чем у второй и составляет  $28,7 \pm 0,76$  нмоль/(мин\*мг) и  $21,2 \pm 1,61$  нмоль/(мин\*мг) соответственно, различия статистически значимы при  $p = 0,001$ . Таким образом, чем выше активность сывороточной ТФ, тем выше уровень экспрессии CD 34 в узле опухоли молочной железы. Известно, что ТФ обладает ангиогенной актив-

ностью, а описанная нами статистически значимая связь ТФ с CD 34, позволяет нам рассматривать активность данного фермента в сыворотке крови, как показатель ангиогенеза в опухолевом узле. Интересно, что для ферментов углеводного обмена не установлено статистически значимых отличий активностей при различном уровне экспрессии CD 34 в аденокарциноме молочной железы.

#### Выводы

Показатель активности ТФ в сыворотке крови отражает уровень экспрессии CD 34 в аденокарциноме молочной железы, который в свою очередь коррелирует с метастазированием в регионарные лимфатические узлы.

#### Литература

1. Correlation between P53 expression and CD34 angiogenic factor in Tunisian breast cancer / A. Fourat, F. Khomsi, M. El. May [et al.] // Tunis Med. – 2007 - V.85, №2. – P.105-108.
2. VEGF expression predicts survival in patients with peritoneal surface metastases from mucinous adenocarcinoma of the appendix and colon / J. M. Logan-Collins, A. M. Lowy, T. M. Robinson-Smith [et al.] // Ann.Surg.Oncol.- 2008 - V.15, №3. – P.738-744
3. Cytophotometric expressions of CASPASE-3 and CD-34 in breast cancer / F. S. dos Passos, R. M. Cuenca, O. Malafaia [et al.] // Rev.Col.Bras.Cir. – 2008 - V.36, №5. – P.406-412.
4. Dickens F. The metabolism of normal and tumour tissue: The respiratory quotient, and the relationship of respiration to glycolysis / F. Dickens, F. Simer // Biochem. J. - 1930. - V. 24, №5. - P. 1301-1326.
5. Silencing of TKTL1 by siRNA inhibits proliferation of human gastric cancer cells in vitro and in vivo / W. Yuan, S. Wu, J. Guo [et al.] // Cancer Biol.Ther. – 2010. - V. 9 – P. 710-716.
6. Modulation of pentose phosphate pathway during cell cycle progression in human colon adenocarcinoma cell line HT29 / P. Vizan, G. Carraz-Vizan, S. az-Moralli [et al.]// Int. J. Cancer. - 2009. - V. 124, №12. - P. 2789-2796.
7. Hypoxia - adenosinergic immunosuppression: tumor protection by T regulatory cells and cancerous tissue hypoxia / M.V. Sitkovsky, J. Kjaergaard,

D. Lukashev [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2008. - V. 14, № 19. - P. 5947-5952.

8. Лактатдегидрогеназная, аденозиндезаминазная и тимидинфосфорилазная активности крови и тканей при опухолях молочной железы / О.П. Шатова, Б.Г. Борзенко, И.И. Зинкович [и др.] // Укр. Біохм. Журнал. - 2009. - Т. 81, №4. - С. 88-93.

#### Резюме

#### ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ТА НУКЛЕОТІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ РІЗНІЙ ЕКСПРЕСІЇ CD 34 В АДЕНОКАРЦИНОМІ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Шатова О.П., Хілько Д.А., Хомутов Є.В.,  
Зінкович І.І., Седаков І.Є.,  
Скоробогатова З.М.*

У даному дослідженні вивчений взаємозв'язок між рівнем експресії CD 34 в пухлині молочної залози і активністю ферментів обміну вуглеводів і нуклеотидів. Показаний статистично значимий зв'язок між активністю тимідинфосфорилази в сироватці крові і показником експресії CD 34 в аденокарциномі молочної залози. Тимідинфосфорилаза та CD 34 беруть участь в неоангіогенезі і взаємозв'язані з мірою лімфогенного метастазування.

*Ключові слова: рак молочної залози, CD 34, обмін вуглеводів і нуклеотидів.*

#### Summary

#### FEATURES CARBOHYDRATES AND NUCLEOTIDES METABOLISM AT VARIOUS EXPRESSION CD 34 IN BREAST CANCER

*Shatova O., Khilko D., Khomutov Eu.,  
Zinkovych I., Sedakov I.,  
Skorobogatova Z.*

In the given research the interrelation between CD 34 expression levels upon breast cancer and activity of enzymes of carbohydrates and nucleotides metabolism were studied. Statistically significant relation between the activity of thymidine phosphorylase in blood serum and an indicator of CD 34 expression in adenocarcinoma of breast cancer have been shown. Thymidine phosphorylase and CD 34 participate in neoangiogenesis and are interconnected with lymphogenic metastasis degree.

*Key words: Breast cancer, CD 34, metabolism of carbohydrates and nucleotides.*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614:681.3

## ГЛОБАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ: ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ

**Бирюков В.С.**

*Одесский национальный медицинский университет*

Данная работа посвящена анализу новых подходов в формировании глобальной теории профилактики нарушений здоровья. Объектом исследования явились модели профилактики, используемые для решения различных задач здравоохранения. На примере методологических подходов, используемых Всемирной организацией Здравоохранения в программе глобальной профилактики, концепции глобальной стратегии профилактики академика В.Ф. Москаленко и рекомендаций международных стандартов по охране труда и здоровья OHSAS создана концептуальная модель глобальной профилактики 4-го поколения.

*Ключевые слова: глобальные стратеги, профилактика, стандарты ISO 9001:2008, OHSAS 18001:1999, интеллектуальные модели*

### **Введение**

Европейский выбор Украины определяет необходимость гармонизации украинского и европейского законодательства. Вступление в ЕС связано с принятием и выполнением Украиной множества требований, в частности, исполнения директив ЕС по охране труда и здоровья.

В национальной Программе экономических реформ на 2010 – 2014 годы “Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава” [2] включено требование повышения качества медицинских услуг, а также указаны новые подходы к контролю над предприятиями через внедрение критериев оценок степени риска при осуществления ими определенных видов хозяйственной деятельности [2, пункт 9.17].

### **Основная часть**

Данная работа посвящена анализу новых подходов в формировании глобальной теории профилактики (ГТП) нарушений здоровья населения.

Здравоохранение Украины имеет в прошлом замечательные успехи в разработке и реализации ряда эффективных профилактических программ, сохранивших здоровье миллионам граждан. Методологической основой профилактики тех времен являлась медико-санитарная модель Н.А. Семашко [3]. Современная система профилактики в Украине находится в новых условиях хозяйствования и нуждается в реформировании, что делает актуальным поиск оптимальной её модели, сочетающей высокую результативность и экономическую эффективность разрабатываемых мер.

Целью данной работы является разработка концептуальной модели ГТП, учитывающей последние достижения в области менеджмента качества.

Объектом исследования явились модели профилактики, используемые для решения различных задач здравоохранения. Предметом исследования явились принципы и методы управления качеством в сложных системах, заложенные в международных стандартах качества серии ISO 9000:2008 [4], а также TQM и OHSAS 19000:1999 [5].

Приступая к исследованию, мы исходили из того, что под термином «профилактика» в здравоохранении необходимо понимать совокупность комплексных мер, направленных на предупреждение появления, ограничение распространения и ликвидацию/устранение причинных факторов нарушений здоровья.

Материалом изучения стал анализ методологических подходов, используемых экспертами ВОЗ при разработке глобальных профилактических программ [6], а также анализ концепции глобальной профилактики, изложенной в обширном труде академика В.Ф. Москаленко, 2009 [7].

Так, проект глобальной стратегии профилактики ВОЗ, на примере борьбы с инфекциями, передаваемыми половым путем [6], включает описание двух структурных компонентов – технического и информационно-разъяснительного.

В техническом разделе рассматриваются методы содействия безопасному поведению, методы защиты, эффективной и доступной помощи при нарушениях здоро-

вья, а также совершенствование методов мониторинга и оценки программ борьбы с нарушениями здоровья.

Раздел по информационно-разъяснительной работе содержит рекомендации для руководителей программ. Он освещает подходы к мобилизации политической приверженности на высоком уровне, являющейся важной основой для ускорения принятия ответных мер.

Экспертами ВОЗ вводятся такие понятия как «каналы профилактики» - основные службы, которые оказывают помощь нуждающемуся населению.

Выделяются т.н. «целевые группы» - контингенты лиц с нарушениями здоровья, наступившими в результате невыполнения профилактических рекомендаций, и обратившиеся за помощью к медико-социальным службам.

Описана функция «провайдеров» - медицинских служб, постоянно оказывающих профилактическую помощь на уровне пунктов первичного медико-санитарного обслуживания.

Концепция В.Ф. Москаленко [7, с.143-151] близка к описательной концепции экспертов ВОЗ в отношении определения узловых проблем профилактики. Её отличие состоит в четкой структуризации (см. рис. 1) стратегии профилактики, включающей обязательность межсекторального интегрирования вертикальных и горизонтальных функциональных связей.

Алгоритм глобального подхода, по мнению автора, заключается в государственном характере, ответственности правительства, политической расположенности, четкой стратегии, поддержки общества, программно-целевом подходе, межсекторальном взаимодействии, вертикальном направлении от человека к обществу в целом, тотальном характере на всех этапах жизни и во всех сферах бытия, уменьшении факторов риска, улучшении основных детерминант,

формировании здорового образа жизни, надежной научной базе, основанной на доказательствах, информационно-разъяснительной адвокации, достаточном инвестировании в развитие инфраструктуры, формировании людских ресурсов, нормативно-правовом регулировании, мониторинге ситуации и оценке результатов, международном сотрудничестве.

Иной подход к решению проблем профилактики вытекает из адаптации требований международных стандартов ISO 9001:2008 и OHSAS 18001:1999 (см. рис. 2), основанных на системно-процессном подходе и представляющих.

развитие системы по спирали, каждый цикл которой имеет пять повторяющихся фрагментов. Эта динамическая система содержит четкие требования к промежуточным звеньям.

1. Анализ со стороны руководства. Это часть общей системы управления, которая облегчает управление рисками для безопасности труда и охраны здоровья, связанными с деятельностью какой-либо организации. Она включает организационную структуру, планирование, виды деятельности, процедуры, рабочие процессы и ресурсы для развития, внедрения, достижения, анализа и поддержания в рабочем состоянии политики организации в области безопасности труда и охраны здоровья. Типичные входные данные для анализа должны содержать:

СФЕРЫ							Виды деятельности/ периоды жизни личности	Общественные уровни
Социальная	Экологическая	Культурная	Образования	Религиозная	Медицинская	Другие		
							Государство ↑	
							Общество ↑	
							Община ↑	
							Семья ↑	
							Человек ↑	

Рис. 1. Матричная структура глобальной, тотальной, комплексной, интегральной, межсекторальной, межотраслевой, системы профилактики с вертикальной и горизонтальной направленностью (По В.Ф. Москаленко, 2009 год [7, с.221]).

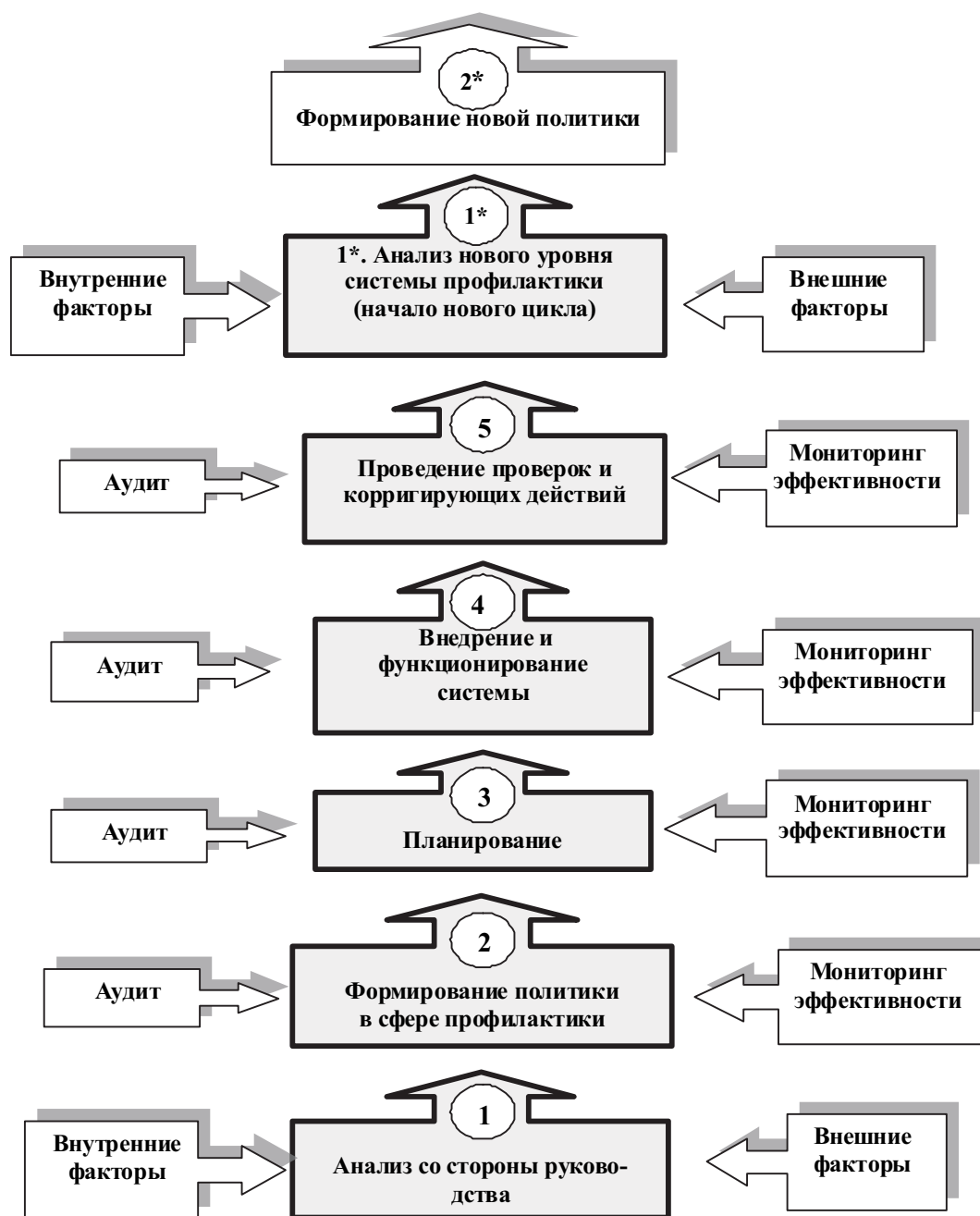


Рис. 2. Динамическая модель глобальной системы профилактики на основе требований системного и процессного подходов стандартов ISO 9001:2008 и OHSAS 18001:1999.

- результаты идентификации опасностей, оценки рисков и контроля рисков;
- законодательные требования, регламенты, лучшие методы организации производственных работ (если таковые имеются);
- политику и цели в области безопасности труда и охраны здоровья (БТОЗ);

- процедуры при выявлении несоответствий;
- документы по испытаниям рабочего оборудования и его поверке;
- документы по обучению персонала;
- отчёты руководства.

2. Формирование политики. В организации должна существовать политика в области безопасности труда и охраны здоро-

вья, принятая высшим руководством организации, которая четко формулирует общие цели безопасности и здоровья, а также обязательств по улучшению в области безопасности труда и охраны здоровья

3. Планирование для идентификации опасности, оценки рисков и управления рисками. Организация должна установить и поддерживать в рабочем состоянии процедуры для идентификации существующих опасностей, оценки рисков, внедрения необходимых мер управления. При постановке целей в области БТОЗ, она должна использовать результаты оценок рисков и мероприятий по управлению рисками. Данная информация должна документироваться и подвергаться актуализации.

4. Внедрение и функционирование системы. Конечная ответственность за безопасность труда и охрану здоровья возлагается на высшее руководство. Организация должна назначать члена высшего руководства (например, в крупной организации - член Правления или Исполнительного комитета) ответственным за обеспечение правильного внедрения системы БТОЗ, отвечающего за выполнение требований во всех подразделениях и сферах деятельности в пределах организации. Руководство должно предоставить ресурсы, необходимые для внедрения, управления, совершенствования и поддержания в рабочем состоянии системы управления БТОЗ.

5. Проверочные и корректирующие действия. Организация должна разработать и поддерживать в рабочем состоянии процедуры для мониторинга и измерений функционирования системы на регулярной основе.

Эти процедуры должны обеспечить: а) как качественные, так и количественные измерения, соответствующие нуждам организации; б) проверку степени достижения организацией целей в области БТОЗ; в) предупреждающие (преактивные) измерения эффективности, которые позволят отслеживать соответствие программе, операционным критериям, требованиям законодательства и др.; г) последующие (реактивные) измерения эффективности для мони-

торинга несчастных случаев, заболеваний, инцидентов и прочих свидетельств событий, не отвечающих требованиям системы; д) регистрацию данных и результатов мониторинга и измерения, достаточную для содействия последующему анализу корректирующих и предупреждающих действий.

Таким образом, представленные краткие данные отражают направление эволюции взглядов на причинно-следственные отношения в системе профилактики здоровья, функционирующей в сложной метасистеме, представленной различными секторами общественно-хозяйственной деятельности. Что отражено в таблице 1.

### Выводы

Вопросы безопасности труда и охраны здоровья населения сохраняют свою актуальность и продолжают оставаться стимулом к созданию новых моделей профилактики. Успех профилактических мероприятий, согласно современным концепциям, зависит как от качества планирования и разработки профилактических мер (процедур), так и от глобализации государственной политики, способствующей межсекторальной и межотраслевой интеграции вер-

Таблица 1

Исторические типы профилактических моделей в здравоохранении

Генерации моделей профилактики	Обозначение модели профилактики
1-го типа	Стихийная или эмпирическая модель
2-го типа	Медико-санитарная модель (модель Н.А.Семашко)
3-го типа	Глобальная описательно-организационно-правовая модель ВОЗ
4-го типа	Глобальная системно-структурированная модель (модель В.Ф. Москаленко)
5-го типа	Процессно – ориентированная, динамическая модель (ISO и OHSAS – концепт)

тикальных и горизонтальных общественно-экономических структур.

### Литература

1. The International Comparative Legal Guide to Environment Law / A practical insight to cross-border Environment // La Chapter 59. Ukraine Salans, 2009. P. 423-429.
2. Національний план дій на 2011 рік щодо впровадження програми економічних реформ на 2010 – 2014 роки “Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава”/ Затверджено Указом Президента України від 27

- квітня 2011 року № 504/2011.
3. Семашко Н.А. Профилактическое направление в лечебной медицине/ В кн. Н.А. Семашко. Избранные произведения// М.: Госизд-во медицинской литературы, 1954. С.152-159.
  4. ДСТУ ISO 9000-2001. Системи управління якістю / Основні положення та словник. – К.: Держстандарт України, 2001. – 33 с.
  5. Occupational health and safety management systems – Requirements / OHSAS 18001:2007. 25 с.
  6. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними на 2006-2015 гг. / Всемирная организация здравоохранения, 2007. 63 с. ISBN 978-92-4-456347-2 (NLM classification: WC 142)
  7. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної: Монографія / Москаленко В.Ф. К.: Авіцена, 2009. 240 с., іл. – Бібліогр. : в кінці розділів. ISBN 978-966-2144-08-6.

#### Резюме

ГЛОБАЛЬНІ СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ:  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНІ МОДЕЛІ ЧЕТВЕРТОГО  
ПОКОЛІННЯ

*Бірюков В.С.*

Дана робота присвячена аналізу нових підходів у формуванні глобальної теорії профілактики порушень здоров'я. Об'єктом дослідження з'явилися моделі профілакти-

ки, використовувані для вирішення різних завдань охорони здоров'я. На прикладі методологічних підходів, що використовуються Всесвітньою Організацією Охорони здоров'я в програмі глобальної профілактики, концепції глобальної стратегії профілактики академіка В.Ф. Москаленко та рекомендацій міжнародних стандартів з охорони праці та здоров'я OHSAS створена концептуальна модель глобальної профілактики 4-го покоління.

*Ключові слова: теорія профілактики, ВОЗ, OHSAS*

#### Summary

GLOBAL STRATEGY FOR PROPHYLAXIS:  
THE FOURTH GENERATION OF  
INTELLIGENT MODEL

*Biryukov V.S.*

This work is devoted to analysis of new approaches to preventing the formation of a Global theory of disease prevention. The study' object was the prevention models used for a variety of health care problems. On the example of World Health Organization's methodological approaches used for Global prevention program, concept of a Global prevention strategy by Academician V.F. Moskalenko and recommendations of international standards on occupational safety and health OHSAS created a conceptual the 4th generation model of Global prevention.

*Keywords: theory of prophylaxis, WHO, OHSAS*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-036.22:61:556.1/7

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ РИЗИКИ ТРАНСПОРТУ

**Лісобе́й В.О.<sup>1</sup>, Сіде́нко В.П.<sup>2</sup>, Кузнє́цов О.В.<sup>1</sup>, Бадюк Н.С.<sup>1</sup>**

*1 - ДП Український НДІ медицини транспорту;*

*2 - Центральна СЕС на водному транспорті України.*

Дослідженнями встановлено збереження потенційної небезпеки завезення і розповсюдження на території України збудників інфекційних та паразитарних захворювань об'єктами водного, залізничного, повітряного і автомобільного транспорту.

Проведено мікробіологічні аналізи змивів і серед них визначена питома вага заражених. Вони склали на водному транспорті 34,3%, на залізнично-дорожньому - 27,2%, на міському (автомобільному і електричному) - 21,9%.

Вивчено активність дезінфекційних засобів. При використанні препаратів: дезінфекта (робочий розчин - 0,8%), дезактин (робочий розчин - 0,2%), Клорсет (робочий розчин - 0,1%), Неохлор (робочий розчин - 0,1%) - визначено пріоритетний порядок препаратів, які рекомендуються для дезінфекції внутрішніх поверхонь транспортних засобів.

*Ключові слова: транспорт, показники епідеміологічних ризиків, знезараження*

### Вступ

Розповсюдження інфекційних захворювань супроводжувало транспорт з моменту його застосування людством. Зараз, у зв'язку зі збільшення видів транспортних засобів та їх використанням кожною людиною незалежно від віку, статі, соціального положення, належності її до пасажирів, чи транспортних працівників, транспорт посів провідне місце у чинниках епідеміологічних ризиків. Його значення зростає приєднанням вантажів які здатні розповсюджувати вірусно-бактеріальних інфекцій і паразитози [1-6].

Попередження небезпеки епідеміологічних ризиків транспорту вимагає поглибленого вивчення міжнародних торгових, економічних, культурних зв'язків і епідеміологічної ситуації з карантинними і іншими природно вогнищевими хворобами, як за кордоном, так і в нашій країні, а також можливі шляхи завезення цих хвороб, міжнародними повітряними, морськими і сухопутними видами транспорту.

Україна має кордони з Молдовою, Румунією, Угорщиною, Словенією, Польщею, Білоруссю, Росією. Функціонування міжнародних транспортних коридорів, що проходять скрізь Україну відбувається через 34 морських і річкових порти, 19 аеропортів, більше 186 населених пунктів і станцій на автодорожніх трасах і залізничних магістралях.

Враховуючи об'єм і інтенсивність вантажних і пасажирських перевезень різними видами транспорту, поза сумнівом, актуальним залишається завдання санітарної охорони прикордонних територій України і виконання повного обсягу регламентованих протиепідемічних заходів на об'єктах транспорту[7 -11].

Система санітарної охорони території країни має бути спрямована на запобігання розповсюдженню біологічних патогенів небезпечних для людини шляхом пошуку ефективних дезінфекційних, дезінсекційних і дератизаційних препаратів [12-14 ].

### Мета роботи

Дослідження наявності біологічних санітарно-показових забруднень основних транспортних об'єктів, що може свідчити про можливість розповсюдження по території України чинників епідеміологічних ризиків та визначення сучасних дезінфекційних, дезінсекційних та дератизаційних засобів їх знешкодження.

### Методи та об'єкти досліджень

З метою визначення можливості розповсюдження інфекційних захворювань транспортними засобами застосовані епідеміологічні та мікробіологічні методи дослідження змивів з поверхонь у транспортних засобах на рівень їх забруднення показовими мікробіологічними штамами і яйцями гельмінтів.

Змиви брали з предметів ужитку ( посуд, рушники і спецодяг персоналу, меблі буфетів, кухонь, приміщень приймання їжі постільна білизна, питні бачки і ін.) загальноприйнятими методами.

В цілому, оцінку рівня бактеріального і паразитарного забруднення із статистичною обробкою матеріалу проводили відповідно до правил, які надані у відповідних методичних керівництвах і вказівках.

### Результати досліджень

При санітарно-мікробіологічних дослідженнях змивів встановлена наявність біологічних патогенів у приміщеннях водного, залізничного і автомобільного транспорту ( таблиці 1). Так на водному транспорті в змивах: бактерії групи кишкової палички (БГКП) виявлені у 34%, на залізничному у 30 % ; на автомобільному у 17,5%. а яєць кишкових гельмінтів – відповідно: 6%; 0,8%,7,5%.

Результати вивчення ефективності санітарно-протиепідемічних заходів на залізничному транспорті із застосуванням деззасобів, які використовуються Одеською дорожньою санепідстанцією (пасажирські вагони дальнього сполучення, електропотяги приміського сполучення Одеської залізниці) представлені в таблиці 2.

Приведені дані свідчать про необхідність проведення регулярної, після рейсової дезінфекції транспортних засобів.

Результати вивчення активності дезінфікуючих засобів надані у таблиці 3.

Окрім препаратів наведених у таблиці проведені дослідження якості профілактичних дезінфекційних робіт, препаратом «Неохлор» на вокзалах, пасажирських і місцевого сполучення. На вокзалах з 1216 змивів незадовільний результат дезінфекції встановлений в 20 випадках (1,7 %). У пасажирських потягах з 3885 змивів незадовільний результат дезінфекції виявлений в 64 випадках (1,6 %). У приміських потягах з 3735 змивів незадовільний результат дезінфекції визначений всього в двох випадках (0,3 %).

Спілкування пасажирів і забрудненість салонів транспортних засобів свідчать про можливість контактно-побутового способу передачі патогенів.

У таблиці 4 узагальнені інформативні дані результатів досліджень на різних видах транспорту.

Для контролю ефективності приготованих робочих розчинів нами розроблений (проект) «Біотест контролю дезінфектантів (БТКД)», призначений для мікробіологічної оцінки ефективності дезінфікуючих препаратів (робочих розчинів) в діяльності СЕС.

БТКД - виконується на моделі суспензій кишкової палички, нанесеної краплями на очне скло з подальшим внесенням краплями (порівну), приготованих робочих дезрозчинів з 20-30 хвилинною експозицією. До висихання суміші - відбираються краплі для вивчення рухливості в темному полі зору. З підсушеної суміші готують препарат, фіксують і забарвлюють по Граму. При позитивній оцінці якості робочого роз-

чину дезінфектанту в досліді спостерігається відсутність або деструкція мікробних тіл порівняно з контролем.

### Обговорення результатів

Приймаючи до уваги наявність забруднення транспортних засобів санітарно – показовими мікроорганізмами проведено вивчення системи їх прибирання та дезінфекції з метою розробки рекомендацій його покращання.

На пасажирських транспортних - морських і річкових судах прибирання салонів, кают, місць культурно-побутового і масового призначення виконується силами екіпажів.

Дезінфекція виконується виключно за розпорядженням санітарно-карантинної служби СЕС на водному транспорті за епідеміологічними, при виявленні інфекційного хворого. Поточний вибіркового контролю біологічного забруднення (бактеріально-гельмінтологічного) в каютах, культурно-побутових місцях відпочинку - на судах морського і річкового транспорту - не проводиться, не дивлячись на наявність на пасажирських судах значної кількості м'яких (з ворсистим покриттям) меблів і килимових покриттів, на яких адсорбується мікрофлора і килимові кліщі, що володіють алергізуючими властивостями. Санітарною службою на водному транспорті відбираються тільки змиви на бактерії групи кишкової палички в харчоблоках, ресторанах, барах суден (устаткування, інвентар, посуд).

Таблиця 1

**Рівні біологічного забруднення поверхонь предметів у приміщеннях водного, залізничного та автомобільного транспорту**

№ п/п	Види досліджень	Водний транспорт			Залізничний транспорт			Автомобільний транспорт		
		Кількість		% позитивних результатів	Кількість		% позитивних результатів	Кількість		% позитивних результатів
		об'єктів	досліджень		об'єктів	досліджень		об'єктів	досліджень	
1	Бактеріологічні дослідження на БГКП	5	130	34	740	6628	30	16	243	17,5
2	Паразитологічні дослідження на яйця кишкових гельмінтів	5	130	6,0	740	6628	0,8	16	243	7,5

Таблиця 2

**Показники біологічного забруднення поїздів при проведенні робіт по Одеській залізниці (по матеріалам аналітичних досліджень)**

Види досліджень	Кількість забруднених змивів	
	До обробки	Після обробки
Бактеріологічний контроль якості дезінфекції	5714/917 (16%)	12533/427 (3,4%)
Дослідження змивів на яйця гельмінтів	1018/7 (0,7%)	878/0

Троєми вантажних і вантажопасажирських суден, призначених під харчові вантажі і сировину, фумігуються дез. препаратами силами бригад відділів профдезінфекції (ВПД) СЕС на водному транспорті або при-

ватними фумігаційно-дезінфекційними фірмами за заявочно-договірною системою.

На залізничному транспорті під час рейсу здійснюється вологе прибирання купе і туалетів із застосуванням миючих засобів, разом із збором, і видаленням сміття. Повне вологе прибирання проводиться в день екіпіровки вагонів постільним приладдям, білизною посудом, інвентарем і паливом.

Дефекція проводиться одноразово 6-8 разів на місяць залежно від графіка руху поїздів силами дезбригад пасажирського вагонного депо станції.

На електропотягах місцевого сполучення вологе прибирання і дезобробка здійснюється 4-6 разів (щомісячно) силами відділів профілактичної дезінфекції (ВПД).

Вантажні залізничні вагони, які призначені для перевезення харчової сировини і харчових продуктів, обробляються ВПД санепідстанцій, або дезінфекційно-фумігаційними фірмами на договірних умовах.

Контроль за якістю дезінфекції виконується за графіком одноразово, щомісячно дезвідділами СЕС.

На автотранспорті (машини, автобуси) первинна і завершальна обробка проводиться водіями без використання миючих і дезінфікуючих засобів.

На авіаційному транспорті цивільної авіації прибиранням приміщень пасажирських авіалайнерів і аеровокзалів займаються бригади, які працюють на договірній основі і контролюються лікарем-епідеміологом відомчої медсанчастини аеропорту, підлеглої його

адміністрації. Зважаючи на відсутність власної лабораторної бази, лабораторний контроль практично не проводиться.

На міському транспорті (трамваях і тролейбусах) прибирання виконується в депо після рейсу, без застосування миючих і дезінфікуючих засобів.

На всіх видах транспорту відсутні методичні рекомендації щодо технології прибирання із застосуванням миючих і дезінфікуючих засобів.

Подальший розвиток профілактичних робіт протиепідемічної спрямованості і підвищення їх якості на транспорті гальмується недостатньою матеріально-технічною базою, а також незадовільною забезпеченістю СЕС спеціалізованим транспортом. У ряді областей, на транспорті звертає увагу деяке зниження показників об'єму і своєчасності не тільки евакуації інфекційних хворих, але і виконання завершальної дезінфекції у вогнищах інфекційних захворювань; профілактична дезобробка транспортних засобів, так само як і лабораторний облік ефективності заходів, часто не проводиться, або виконується формально. На території транспортних коридорів, стан-

Таблиця 3

Засоби для дезінфекції у транспортних об'єктах

Найменування засобу	Робочий розчин		Норма витрат робочого розчину на 1м <sup>2</sup> поверхні (мл/м <sup>3</sup> )
	%	Експозиція	
Аеродимін2000	гот. р-н	5	50
Діамант	0,5-1	80-30	3 миючим компонентом 100
Бациллоцид расант	0,25-0,5	80-15	3 миючим компонентом 200
Бациллол АФ	гот. р-н	5	Швидка дезінфекція 50
Гембар	0,1	60	Пролонгована дія від 3 до 30 днів, 150
Демокс	0,25	80	100
Дезоксон-0	0,05-1		Надоцтова кислота 300
Дісмозон пур, міліграм-11.80	0,5-1	60-15	Гранупят в сошетах 100
Дексазал	0,5-1	60-30	100
Дезінфект	2,3	80	У присутності людей 100
Десиосепт АФ	гот. р-н	2	Швидка дезінфекція 50
Квікдес	гот. р-н	2	Швидка дезінфекція 50
Клінісепт	2	60	200
Ліеоформін спеціальний	2	60	100
Мікробак Форте	0,5-1	60-30	100
Мікробак екстра	1-2,5	60-15	100
Медідес	0,75-0,25	60-30	100
Мікроцид АФ	гот. р-н	1-5 хв	Швидка дезінфекція 50
Сан-септ	0,05-1	60-30	100
Самаровка	0,5	60	Окрім туберкульозу 100
Сентустін	0,5	80	3 миючим компонентом 200
Сокрена	2	60	3 миючим компонентом 500
Септодор	0,05	80	3 миючим компонентом 200
Славін	0,5	80	Окрім туберкульозу 100
Тарралін	0,5	80	3 миючим компонентом 100

**Фонове біологічне забруднення (БГКП, яйцями гельмінтів) об'єктів транспорту**

Найменування видів транспорту	Кількість об'єктів	Кількість проб	БГКП		Яйця гельмінтів (прості)	
			кількість проб	% позитивних	кількість проб	% позитивних
<b>Водний:</b>	4	110	70	34,3	40	5
<b>Залізничний, зокрема:</b>	256	1685	885	27,2	800	0,125
Пасажирські потяги дальнього сполучення	190	1050	355	27	695	-
Електропотяги приміського сполучення	11	145	40	17,5	105	0,95
Вантажні криті вагони	45	390	390	26,7	-	-
Вантажні зерновози	10	100	100	38	-	-
<b>Міський:</b>	16	243	183	21,9	60	21,7
Трамваї	6	80	40	20	40	25
Тролейбуси	5	80	43	27,9	40	10
Маршрутки	3	60	60	21,7	-	-
Маршрутні автобуси	2	40	40	17,5	-	-

ціях екіпіровки транспортних засобів відсутня суцільна дератизація.

В цілях подальшого зміцнення і розвитку дезінфекційних, дезінсекційних і дератизаційних заходів рекомендується посилити контроль за дотриманням режимних вимог з боку санепідслужби на різних видах транспорту у відношенні технології виконання санітарно-протиепідемічних заходів щодо дезінфекції, дезінсекції і дератизації.

На водному транспорті (морські судна) слід піддавати регулярному вологому прибиранню із застосуванням м'яких засобів і деззасобів підсобних приміщень згідно складеного графіка робіт карантинним відділом СЕС на водному транспорті; виконувати контрольні дослідження хлор речовин, що містяться, в робочих розчинах; при обстеженні суден, що прибувають, в українські порти здійснювати у всіх випадках заходи дератизаційно-дезінсекційні, а також застосовувати ефективні засоби боротьби з кровосальними комахами і гризунами.

На залізничному транспорті (пасажирські і вантажні вагони, призначені для перевезення продуктів харчування) проводити систематично, згідно графіка робіт, профілактичну обробку із застосуванням м'яких і деззасобів всіх вагонів на станціях (пунктах) їх екіпіровки; виконувати контрольні аналізи змивів з внутрішніх поверхонь приміщень на бактерії групи кишкової

Таблиця 4 палички (БГКП) і яйця кишкових гельмінтів; аналізувати результати досліджень в оцінці якості проведених заходів; здійснювати систематично вибірково виловлювання гризунів у вагонах, а також на території пунктів екіпіровки; у випадках їх виявлення передавати матеріали в лабораторії санепідстанцій для проведення спеціальних досліджень.

На повітряному транспорті

проводити систематично (за графіком) вологе прибирання із застосуванням м'яких засобів і деззасобів салонів авіалайнерів (пункти підготовки і відправки літаків в рейс, ангари); виконувати контрольні дослідження змивів з внутрішніх поверхонь салонів на кишкову паличку і яйця кишкових гельмінтів до і після проведеної обробки; піддавати ретельному дослідженню салони і кабіни літаків, що виконують пасажирські і вантажоперевезення на маршрутах жарких і тропічних країн, на наявність кровосальних комах, з подальшим їх виловом і дослідженням на небезпечні патогени в лабораторіях санепідстанцій.

На автоелектродорожному транспорті (автобуси, мікроавтобуси, маршрутні таксі, тролейбуси, трамваї) необхідно регулярно проводити у салонах вологе прибирання із застосуванням дезінфекційних засобів; розробити і виконувати маршрутний графік профілактичних робіт; здійснювати не рідше 1 разу на квартал лабораторний контроль змивів з внутрішніх поверхонь салонів на кишкову паличку і яйця кишкових гельмінтів.

### Висновки

1. У транспортній галузі визначена несприятлива санітарно-епідеміологічна ситуація при якій зберігається небезпека завезення і розповсюдження збудників інфекційних і паразитарних хвороб засобами водного, залізничного, повітряного і автомобільного транспорту.

2. Розроблена комплексна програма вивчення кожного виду транспорту з індикації мікроорганізмів групи кишкових паличок і кишкових гельмінтів (найпростіших) в змивах з об'єктів внутрішніх приміщень транспортних засобів.
  3. Проведені лабораторні аналізи змивів за наслідками яких встановлений специфічний фон контамінування об'єктів транспорту що склав: на водному транспорті 34,3%; залізничному - 27,2%; автомобільноелектричному - 21,9%.
  4. Вивчена активність дезінфекційних засобів при використанні препаратів: дезінфекта (робочий р-н – 0,8%), дезактин (робочий р-р – 0,2%), клоросет (робочий р-н – 0,1%), неохлор (робочий р-н – 0,1%); складений пріоритетний регламент препаратів, що рекомендуються при використанні для дезінфекції внутрішніх поверхонь транспортних засобів.
  5. Розроблені рекомендації щодо вдосконалення проведення дезінфекційних робіт, спрямованих на посилення контролю за дотриманням режимних вимог відносно технології виконання санітарно-протиепідемічних заходів на транспорті і його інфраструктурах.
- Матеріали I междуна-родной научно-практической конфе-ренции «Проблемы гигиены и эпиде-миологии на железнодорожном транс-порте». – Львов, 1996.- С. 169-171.
6. Бощенко Ю. А. Организация мероприя-тий по предупреждению заноса и эпи-демического распространения особо - опасных вирусных геморрагических лихорадок. / Ю. А. Бощенко // Материалы I междуна-родной научно-практической конференции «Проблемы гигиены и эпидемиологии на железнодорожном транспорте». – Львов, 1998. - С. 134-135.
  7. Стери-лизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы: ОСТ-42-21-2-85 .- МЗ СССР, 1985.
  8. Об усовершенствовании организа-ции медицинской помощи больным ВИЧ - инфекцией /СПИДом: Приказ МЗ Украины № 120 от 25.05.2000 г.
  9. Бондарева Л. А. О за-регистированных положительных на-ходках ооцист криптоспоридий с пред-метов окружа-ющей среды в Одесской области. / Л. А. Бондарева, В. А. Олешенко // Санэ-пиднадзор на транспорте - Ильичевск, 1999. - С. 240-246.

### Література

1. Бароян О. В. Очерки по мировому рас-пространению важнейших заразных болезней человека./ О. В. Бароян - М.: Медицина, 1967, - 345 с.
2. Васильев Г. К. От санитарной охраны границ к санитарной охране террито-рий. / Г. К. Васильев, Э. Ю. Гольд, Л. М. Марчук - М.: Медицина, 1974.- 207 с.
3. Лоранский Д. Н. Санитарная охрана моря. / Д. Н. Лоранский, В. М. Рэскин, Н. Н. Алфимов - М.: Медицина, 1975.- 165 с.
4. Сиденко В. П. О возмож-ности заноса вирусов на территории СССР современными транспортными средствами. / В. П. Сиденко, Е. М. Поляков, Л. Д. Степановская и др. // Респуб. Сб-к. Вирусы и вирусные заболевания.- Киев, 1976.- С.17-21.
5. Андриющенко Н. С. К вопросу совер-шенствования работы по санитарной охране территории Украины от завоза и распространения карантинных и осо-бо опасных заболеваний в пунктах пе-ресечения границы железнодорожным транспортом. / Н. С. Андриющенко // Материалы I междуна-родной научно-практической конфе-ренции «Проблемы гигиены и эпиде-миологии на железнодорожном транс-порте». – Львов, 1996.- С. 169-171.
6. Бощенко Ю. А. Организация мероприя-тий по предупреждению заноса и эпи-демического распространения особо - опасных вирусных геморрагических лихорадок. / Ю. А. Бощенко // Материалы I междуна-родной научно-практической конференции «Проблемы гигиены и эпидемиологии на железнодорожном транспорте». – Львов, 1998. - С. 134-135.
7. Стери-лизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы: ОСТ-42-21-2-85 .- МЗ СССР, 1985.
8. Об усовершенствовании организа-ции медицинской помощи больным ВИЧ - инфекцией /СПИДом: Приказ МЗ Украины № 120 от 25.05.2000 г.
9. Бондарева Л. А. О за-регистированных положительных на-ходках ооцист криптоспоридий с пред-метов окружа-ющей среды в Одесской области. / Л. А. Бондарева, В. А. Олешенко // Санэ-пиднадзор на транспорте - Ильичевск, 1999. - С. 240-246.
10. Зуб С. А. Состояние и перспективы взаимодействия СКО ла-боратории для решения задач по по-вышению эффективности санитарно-эпидемиологического контроля на транспортных средствах.// С. А. Зуб, А. В. Кузнецов, Л. С. Олешенко и др.// Санэпид-надзор на транспорте. Ильичевск, 1999. - С. 251-252.
11. Международные медико-санитарные правила (2005 г.) — 2-е изд. — Швей-цария, 2008. — 82 с.
12. Талаева Ю. Г. Состояние и перспекти-ва гигиенического изучения биологи-ческого загрязнения объектов окружа-ющей среды. / Ю. Г. Талаева // Гиги-ена и сани-тария. - 1988. - № 3. - С. 4-6.
13. Войтенко А. М. К вопросу изучения биологического загрязнения объектов транспорта и в системе лечебно-про-филактических учреждений / А. М. Войтенко, А. В. Кузнецов, В. П. Сиденко и др. // Акту-альные проблемы транспортной меди-цины. – 2007. - № 2(8). - С. 39-49.
14. Кузнецов О. В. Епідеміологічні особли-

вості активізації деяких зоонозів і паразитарних хвороб, пов'язаних з існуванням міжнародних транспортних коридорів (матеріали аналітичних досліджень). / О. В. Кузнецов // Вісник морської медицини. – 2009. – № 1(43). – С. 19-33.

**Резюме**

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ РИЗИКИ  
ТРАНСПОРТУ**

*Лісобей В.О., Сіденко В.П.,  
Кузнецов О.В., Бадюк Н.С.*

Исследованиями установлено сохранение потенциальной опасности завоза и распространения на территории Украины возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний объектами водного, железнодорожного, воздушного и автомобильного транспорта.

Проведены микробиологические анализы смывов и среди них определен удельный вес зараженных. Они составили на водном транспорте 34,3%, на железнодорожном - 27,2%, на городском (автомобильном и электрическом) - 21,9%.

Изучена активность дезинфекционных средств. При использовании препаратов: дезинфекта (рабочий раствор – 0,8%), дезактин (рабочий раствор – 0,2%), хлорсет (рабочий раствор – 0,1%), неохлор (рабочий раствор – 0,1%) определен приори-

тетный порядок препаратов, которые рекомендуются для дезинфекции внутренних поверхностей транспортных средств.

*Ключевые слова: дезинфекционные средства, транспорт*

**Summary**

**EPIDEMIOLOGIC RISKS OF TRANSPORT**

*Lisobey V.O., Sidenko V.P.,  
Kuznetsov O.V., Badyuck N.S.*

There is potential danger of shipment and dispersion of infectious and parasitic diseases pathogens by objects of water, railway, air and automobile transport on the territory of Ukraine. Microbiological analysis of outwashes has shown that the amount of contaminated ones on the water transport constituted 34,3%, on the rail way transport – 27,2% and on the urban electric and automobile - 21,9%. The activity of the following disinfectants have been analyzed: *desinfect* (working solution – 0,8%), *desactine* (working solution – 0,2%), *cloraset* (working solution – 0,1%), *neochlorine* (working solution – 0,1%) and their priority for the inner surfaces of transport means disinfection has been determined.

*Keywords: disinfectants, transport*

*Впервые поступила в редакцию 07.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.777:628.16

**КОМБІНОВАНЕ ПОСЛІДОВНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ХЛОРУ ТА  
ДІОКСИДУ ХЛОРУ ДЛЯ ЗНЕЗАРАЖЕННЯ ПИТНОЇ ВОДИ**

*Петренко Н.Ф., Созінова О.К., Андрейцова Н.І.*

*Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса*

Представлені результати по обробці хлорованої питної води діоксидом хлору. Встановлено статистично достовірне зниження концентрації хлороформу і трихлоретилену, можливе підвищення концентрації чотирихлористого вуглецю. Запропоновано вільнорадикальних механізм окислювальної деструкції хлороформу під дією діоксиду хлору.

*Ключові слова: питна вода, знезараження, діоксид хлору, хлор, хлороформ, тетрахлорвуглець*

**Вступ**

Сьогодні інтенсивно розробляються екологічно більш чисті та безпечні методи знезараження води, альтернативні хлоруванню. Кожний метод знезараження має позитивні та негативні характеристики, тому розвиваються комбіновані методи. Сполучення двох або більше дезінфектантів дозволяє не тільки усунути властиві їм недоліки, але й за

рахунок виникнення синергічних ефектів підсилювати їх антимікробну дію. Досягнення високого ступеню очищення води від вірусів, цист найпростіших, лямблій можливе лише при оптимізації технологічного процесу, який включає коагуляцію, флокуляцію, фільтрування, знезараження. Однак жоден хімічний дезінфектант або їх група не може бути універсальними для всіх випадків, тому що для кожного конкретного об'єкту необхі-

дно враховувати всю сукупність факторів, що впливають: хімічний склад води, певну ступінь знезараження, екологічні наслідки та можливий вплив на здоров'я людини. Остаточо оцінити обраний метод знезараження можна лише після проведення випробувань у природних умовах з визначенням можливих побічних продуктів та мінімальних доз дезінфектантів або їх кількісних сполучень, що зводять ризик їх шкідливого впливу на людину та навоколишнє середовище до мінімуму [1].

Для знезараження води використовують комбіноване застосування ДОХ з іншими окислювачами – озоном, хлором, що попереджує утворення хлоритів, тригалогенметанів, а також зменшує витрати реагентів [2-7].

**Мета даного дослідження** – оцінка впливу діоксиду хлору на якість хлорованої

питної води.

### Матеріали та методи

Проведені серії експериментів з дослідження впливу діоксиду хлору на концентрацію ТГМ та утворення хлорит-аніону при обробці хлорованої води із водорозподільчої мережі діоксидом хлору.

При проведенні досліджень до води централізованого господарсько-питного водопостачання, в якій визначали концентрації залишкового вільного хлору, ТГМ (хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен), вносили розчини діоксиду хлору для досягнення концентрацій 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мг/дм<sup>3</sup>. Через певні відрізки часу визначали концентрації залишкових концентрацій окислювачів та побічних продуктів знезараження - хлоритів, ТГМ).

### Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 і 2 приведені результати обробки водопровідної води, яка містила залишковий вільний хлор у концентрації  $0,75 \pm 0,03$  мг/дм<sup>3</sup>, хлороформ  $93,0 \pm 2,9$  мкг/дм<sup>3</sup>, тетрахлорвуглець  $- 0,73 \pm 0,03$  мкг/дм<sup>3</sup>, трихлоретилен  $- 85,0 \pm 2,6$  мкг/дм<sup>3</sup>, наступними дозами діоксиду хлору - 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Через 1-2 години та 5 діб методом газової хроматографії визначали концентрації таких ТГМ як хлороформ, тетрахлорвуглець, трихлоретилен. Обчислювали приріст чи зменшення концентрації за час t, %:

$$\Delta_t = \frac{(C_t - C_0) \cdot 100}{C_t}$$

де  $C_0$  – початкова концентрація ТГМ;  $C_t$  – концентрація ТГМ через час t після обробки діоксидом хлору.

Як видно із рис. 1, 2 концентрації хлороформу та трихлоретилену знижувались при обробці ДОХ водопровідної води, як за 1-2 години, так і за 5 діб. Концентрація тетрахлорвуглецю, навпаки, збільшу-

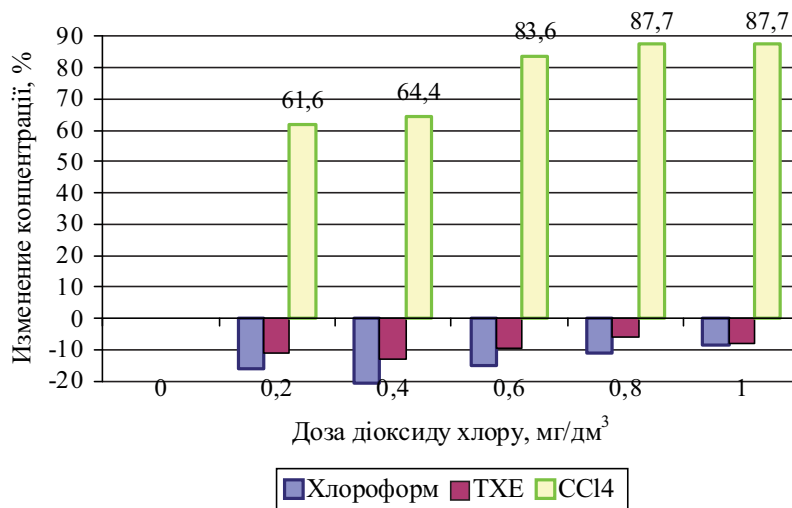


Рис. 1. Залежність зміни концентрацій ТГМ у хлорованій воді від дози діоксиду хлору через 1-2 год.

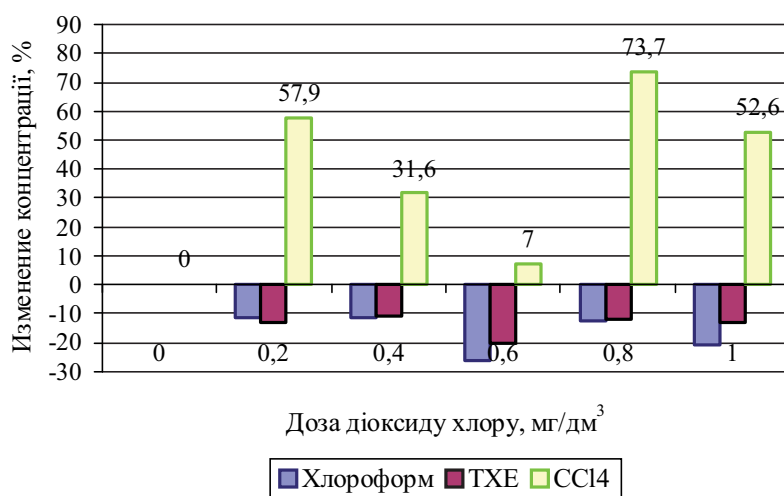


Рис. 2. Залежність зміни концентрацій ТГМ у хлорованій воді від дози діоксиду хлору через 5 діб.

валася за цей час (рис. 1, 2).

Такі зміни концентрацій статистично достовірні, якщо вони перевищують допустимі методикою відхилення: для хлороформу  $\delta = 6,2 \%$ ; для тетрахлорвуглецю  $\delta = 8,8 \%$ ; для трихлоретилену  $\delta = 10,2 \%$  [8].

Статистично достовірно збільшуються у воді концентрації тетрахлорвуглецю через 1-2 год. у дослідях з дозами діоксиду хлору 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 мг/дм<sup>3</sup> та 5 діб (за виключенням дослідів з дозою діоксиду хлору 0,6 мг/дм<sup>3</sup>).

Зниження у воді концентрацій хлороформу через 1-2 год. та 5 діб перевищує довірчий інтервал, який відповідає похибці методу визначення, тобто має місце статистично достовірне зниження концентрації цієї сполуки у воді.

Зміна концентрації трихлоретилену має тенденцію до зниження, тобто статистично не достовірна у дослідях з обробки хлорованої води діоксидом хлору дозами 0,6, 0,8, 1,0 мг/дм<sup>3</sup> через 1-2 год. Через 5 діб після обробки діоксидом хлору зниження концентрації трихлоретилену статистично достовірне.

На рис. 3 приведено результати обробки водопровідної води, яка містила залишковий вільний хлор  $1,07 \pm 0,05$  мг/дм<sup>3</sup>, хлороформ  $49,5 \pm 1,3$  мкг/дм<sup>3</sup>, трихлоретилен  $95,0 \pm 2,1$  мкг/дм<sup>3</sup> та не містила тетрахлорвуглець, наступними дозами діоксиду хлору - 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мг/дм<sup>3</sup>. Залишкові концентрації окислювачів та концентрації ТГМ визначали через 0,5 та 24 год.

Аналогічно даним, представленим на рис. 1, також установлено статистично достовірне зниження концентрації наступних сполук:

- хлороформу через 0,5 год. після обробки діоксидом хлору;
- хлороформу через 24 год. для дослідів з наступними дозами діок-

сиду хлору – 0,2, 0,4, 0,8 мг/дм<sup>3</sup>;

· трихлоретилену через 0,5 год. та 24 год. для дослідів з дозою діоксиду хлору – 0,2 мг/дм<sup>3</sup>. Для інших дослідів результати статистично недостовірні.

Утворення тетрахлорвуглецю не виявлено.

На рис. 4 представлено залежність концентрацій окислювачів хлору та діоксиду хлору через 0,5 год. та добу. Слід зазначити, що у присутності вільного хлору у питній воді, хлорит-аніони не виявлено при обробці її діоксидом хлору.

Як видно із рис. 4, через добу концентрація у воді діоксиду хлору (мг/дм<sup>3</sup>) вища, ніж концентрація вільного хлору (мг/дм<sup>3</sup>), що

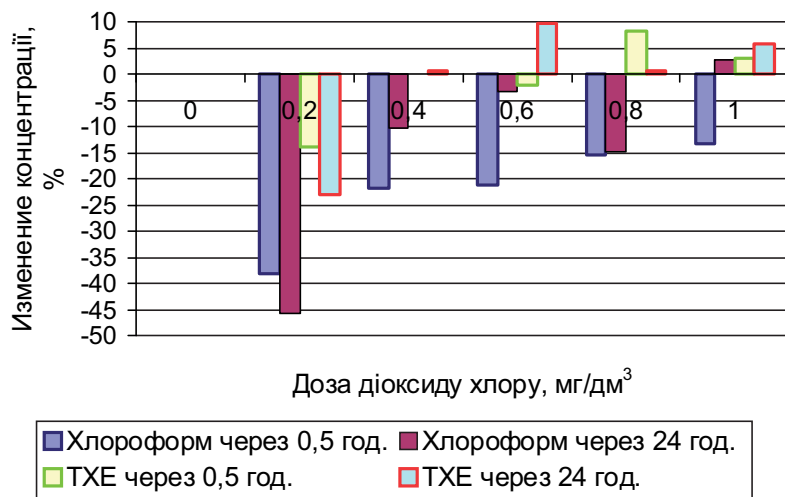


Рис. 3. Залежність концентрацій ТГМ у хлорованій воді від дози діоксиду хлору через 0,5 год. та добу після обробки діоксидом хлору.

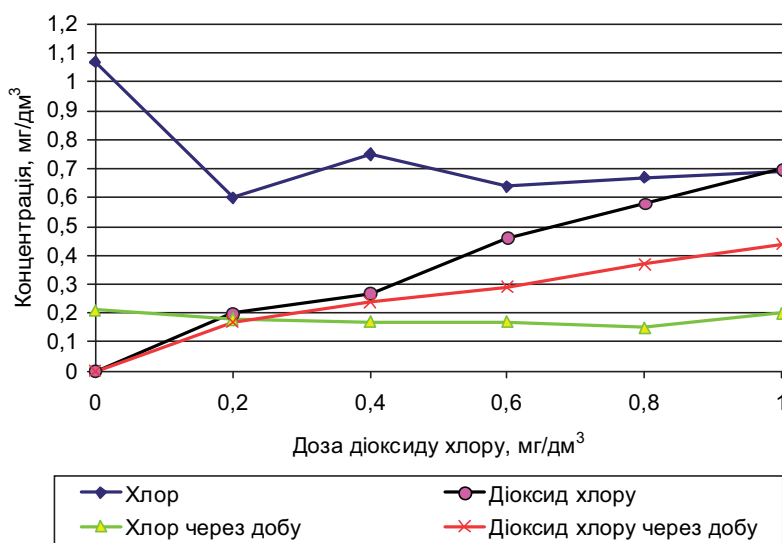


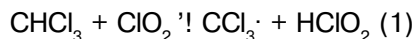
Рис. 4. Залежність залишкових концентрацій окислювачів у хлорованій воді від введеної дози діоксиду хлору через 0,5 год. та добу після обробки діоксидом хлору.

сприяє тривалому пролонгованому ефекту.

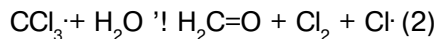
Отже, якщо хлоровану воду, яка одночасно містить вільний хлор, хлороформ, тетрахлорвуглець, обробляти діоксидом хлору, то можлива окислювальна деструкція хлороформу та утворення тетрахлорвуглецю.

На наш погляд, один із можливих механізмів цього процесу - вільнорадикальний і складається із наступних стадій:

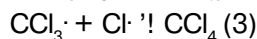
- 1) молекула діоксиду хлору є радикалом, який реагує з молекулою хлороформу з відривом атому водню та утворенням відносно стабільного радикалу трихлорвуглецю та хлорноватої кислоти:



- 2) радикал трихлорвуглецю реагує з водою з утворенням формальдегіду та хлору, у т.ч. атомарного за сумарним рівнянням:



- 3) атом хлору може реагувати з радикалом трихлорвуглецю з утворенням тетрахлорвуглецю (реакція рекомбінації):



Звичайно, можливе протікання інших реакцій за вільнорадикальним механізмом.

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити наступні **висновки**:

1. Застосування діоксиду хлору для додаткового знезараження хлорованої питної води призводить до статистично достовірного зниження концентрацій трихлоретилену та хлороформу, можливе зростання концентрації тетрахлорвуглецю.
2. Запропоновано вільно радикальний механізм окислювальної деструкції хлороформу під дією діоксиду хлору.
3. При обробці хлорованої води, що містить залишковий вільний хлор, діоксидом хлору хлорит-аніони не утворюються, а концентрація діоксиду хлору зберігається тривалий час.

#### Література

1. Wgsowski J. Analiza wpBywu jako[ci wody na dawk' dwutlenku chloru / J. Wgsowski / Ochr. [ryd. – 2001. – N 4. – P. 33 – 35.
2. Lykins B. W. Concerns with using chlorine dioxide disinfection in the USA / B. W. Lykins, J. A. Goodrich, J. C. Hoff // Aqua. – 1990. – V. 39, № 6. – P. 376-386.
3. Postdesinfection de l'eau potable au dioxyde de chlore. Qualire de l'eau distribuee et sous-produits d'oxydation / Bergeon Th., Cleret D., Zagoury J. [et al.] // Eau.ind. nuisances. –1997. – № 158. –P.82-89.
4. Impacts of water quality on chlorine and chlorine dioxide efficacy in natural waters /

Barbeau B., Desjardins R., Mysore C. [et al.] // Water Research – 2005. – V. 39, № 10. – P. 2024-2033.

5. Disinfection of effluent by combinations of equal doses of chlorine dioxide and chlorine added simultaneously over varying contact times / Katz A., Narkis N., Orshansky F. [et al.] // Water Research. – 1994. – V. 28, № 10. – P. 2133 – 2138.
6. Cho M. Investigating synergism during sequential inactivation of *Bacillus subtilis* spores with several disinfectants / M. Cho, J.-H. Kim, J. Yoon // Water Research. – 2006. – V. 40, № 15. – P. 2911 – 2920.
7. Effect of suspended solids on wastewater disinfection efficiency by chlorine dioxide / Narkis N., Armon R., Offer R. [et al.] // Water Research. – 1995. – V. 29, № 4. – P. 1207 – 1209.

#### Резюме

#### КОМБИНИРОВАННОЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРА И ДИОКСИДА ХЛОРА ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ПИТЬВОЙ ВОДЫ

*Петренко Н.Ф., Созинова Е.К., Андрейцова Н.И.*

Представлены результаты по обработке хлорированной питьевой воды диоксидом хлора. Установлено статистически достоверное снижение концентрации хлороформа и трихлорэтилена, возможно повышение концентрации четыреххлористого углерода. Предложен свободнорадикальный механизм окислительной деструкции хлороформа под действием диоксида хлора.

*Ключевые слова: питьевая вода, обеззараживание, диоксид хлора, хлор, хлороформ, тетрахлоруглерод.*

#### Summary

#### COMBINED SEQUENCES CHLORINE AND CHLORINE DIOXIDE FOR DISINFECTION OF WATER FOR DRINKING

*Petrenko N.F. Sozinova E.K., Andreytsova N.I.*

Results of treatment of chlorinated drinking water with chlorine dioxide are presented. Statistically significant decrease in the concentration of chloroform and trichlorethylene occurs. Increasing concentrations of carbon tetrachloride may occur. Free radical mechanism of oxidative degradation under the influence of chloroform, chlorine dioxide has been proposed.

*Key words: drinking water, disinfection, chlorine dioxide, chlorine, chloroform, carbon tetrachloride.*

УДК 615.327:613.3].076:579

## ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ДІОКСИДУ ВУГЛЕЦЮ НА МІКРОБНИЙ ЦЕНОЗ ФАСОВАНОЇ МІНЕРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-СТОЛОВОЇ ВОДИ ЗА СЕЗОНАМИ РОКУ. ЧАСТИНА 2. МІКРООРГАНІЗМИ-ПРОДУЦЕНТИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

**Хмелєвська О.М., Мокієнко А.В., Ніколенко С.І., \*Войцеховський В.Г.**

*ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса*

*\*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ*

В результаті проведеного дослідження впливу діоксиду вуглецю на якісний і кількісний склад мікроорганізмів - продуцентів біологічно активних речовин в фасованій лікувально-столовій воді по сезонах року, в порівнянні з нативною мінеральною водою того ж типу з трьох свердловин встановлено, що в готовій продукції відсутня висіваємість амилітичних, сульфатредуруючих, углеводородокислюючих бактерій, притаманних природній воді. Крім того, сильногазована мінеральна вода втрачає здатність до самоочищення від *E. coli*. Це обумовлює необхідність контролю висівання бальнеологічних значущих мікроорганізмів з метою ефективного використання мінеральних вод у внекурортній практиці після промислового розливу.

*Ключові слова: діоксид вуглецю, фасована природна мінеральна лікувально-столова вода, свердловина, мікроорганізми-продуценти біологічно активних речовин.*

В наш час зростає попит на фасовані природні мінеральні лікувально-столові води. Збереження природного стану мінеральних вод забезпечує ефективність їх використання та практичну значущість. В комплексі доклінічних досліджень визначають хімічний склад, а також аналізують якісний та кількісний склад мікроорганізмів, активність біохімічної діяльності [1, 2]. До мікроорганізмів - продуцентів біологічно активних речовин слід віднести амилітичні бактерії (продуценти амілази; недостатність цього ферменту у людини супроводжує шлункові захворювання); гетеротрофні бактерії (продуценти амінокислот: лізину, серину, аланіну, треоніну та ін.); жиророзщеплюючі бактерії, які розкладають жири з утворенням жирних кислот і CO<sub>2</sub>; тіонові бактерії (*Thiobacillus thioparus*), які окиснюють сірководень, сприяючи утворенню сульфатів, необхідних при лікуванні захворювань гепатобіліарної системи; маслянокислі бактерії, які розщеплюють вуглеводи та спирти; метанутворювальні мікроорганізми (продуценти метану, CO<sub>2</sub> і вітаміну B<sub>12</sub>); углеводнеокиснювальні мікроорганізми, які окиснюють вуглеводні з утворенням різного типу органічних кислот, спиртів, альдегідів, вітамінів B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>; сульфатвідновлювальні мікроорганізми (*Desulfovibrio desulfuricans*), які

впливають на окиснювально-відновлювальний потенціал середовища, завдяки утворенню сірководню [2, 3].

Однією з найважливіших властивостей лікувально-столових вод є здатність до самоочищення від потенційно-патогенних та патогенних мікроорганізмів [4], яка обумовлюється аутохтонними мікроорганізмами та специфічним комплексом органічних речовин. Важливість дослідження МВ за цією властивістю продиктована тим, що застосування засобів з бактерицидним ефектом статистично вірогідно знижує число осіб з захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів, має практичне значення, особливо в терапії шлунково-кишкових захворювань, зокрема, жовчовивідних шляхів [5]. Ці дані підтверджують важливість вимог Директиви 2009/54/ЄС [6] про необхідність збереження аутохтонних бактерій МВ. Дослідження щодо впливу ДВ на якісний та кількісний склад мікроорганізмів-продуцентів біологічно активних речовин, а також на здатність МВ до самоочищення недостатні, що також обумовлює актуальність даної роботи.

**Мета дослідження** полягала у оцінці впливу діоксиду вуглецю на якісний і кількісний склад мікроорганізмів - продуцентів біологічно активних речовин, а

також на здатність до самоочищення від *E. coli* фасованої мінеральної хлоридно-натрієвої лікувально-столової води у порівнянні з нативною мінеральною водою цього типу трьох свердловин одного родовища.

### Матеріали та методи

Досліджували фасовану мінеральну хлоридно-натрієву лікувально-столову воду та нативні мінеральні води цього типу свердловин (свр.) № 19, № 20, № 21 одного родовища, згідно [7]. Число гетеротрофних бактерій - продуцентів амінокислот визначали — на модифікованому середовищі Вербіної; амілолітичних — на крохмальному агарі; маслянокислих — на середовищі Бейеринка, жиророзщеплюючих — на середовищі Селібера, метанутворювальних — на середовищі Баркера, вуглеводнеокиснювальних — на середовищі Таусона, сульфатвідновлювальних (*Desulfovibrio desulfuricans*) — на середовищі Штурм, тіонових (*Thiobacillus thioparus*) — на середовищі Бейеринка. Чисельність життєспроможних мікроорганізмів оцінювали за кількістю колонієутворювальних одиниць в 1 см<sup>3</sup> води (КУО/см<sup>3</sup>). Статистичну обробку результатів здійснювали згідно [8].

Дослідження здатності до самоочищення проводили згідно методики [7], яка базується на контамінації досліджуваного матеріалу тест-культурою *E. coli* O55K59 заданої концентрації, реєстрації змін середовища та оцінці результатів.

Оцінку рівня бактерицидності здійснювали за формулою:

$$B = \frac{\sum A_{1,2,\dots,n}}{t}, \text{ де}$$

$$A = \frac{n_x \cdot \lg KYO}{n_0} \cdot 100\%, \text{ де}$$

B - показник рівня бактерицидності МВ, %;

A<sub>1,2,...n</sub> - бал, який свідчить про кількість проб з позитивною реакцією і показник концентрації тест-культури в одній серії проб;

e A<sub>1,2,...n</sub> - сумарний бал, який свідчить про кількість проб з позитивною реакцією по всіх серіях;

n<sub>x</sub> - число проб з позитивною реакцією;

n<sub>0</sub> - вихідне число проб у серії;

t - 10 діб;

Ig KYO - показник ступеню концентрації контамінуючої дози тест-культури.

Після 10 діб культивування для реєстрації загибелі тест-культури, з кожного флакону з МВ та *E. coli* і контролю (автоклаванна мінеральна вода) вносили по 1,0 см<sup>3</sup> у пробірки з напіврідким середовищем, що містило лактозу і індикатор (бромтимоловий синій). Посіви на середовище з лактозою витримували у термостаті при температурі 37 °C ± 0,5 °C впродовж 5 годин. Відсутність газоутворення в пересіваннях і незмінений колір середовища свідчило про відсутність росту

тест-культури.

Таку пробу вважали позитивною. Пожовтіння середовища і газоутворення в ньому, навпаки, підтверджували наявність життєздатної кишкової палички. Дана методика виконання вимірювань показника бактерицидності МВ оцінюється в діапазоні від 2,5 % до 60 %, де при набуванні показником бактерицидності (B) значення від 2,5 % до 10,0 % МВ

Таблиця 1

Сезонний ріст мікроорганізмів МВ - продуцентів біологічно активних речовин на агаризованих поживних середовищах

Мікроорганізми	Сезони та кількість КУО/см <sup>3</sup>			
	Зима	Весна	Літо	Осінь
<i>Свердловина № 19</i>				
Амілолітичні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Гетеротрофи	3,4±1,5	0,2±0,6	0,0±0,0	1,2±1,4
<i>Свердловина № 20</i>				
Амілолітичні	1,2±0,6	0,2±0,6	0,0±0,0	0,0±0,0
Гетеротрофи	13,2±2,1	1,2±1,1	1,2±1,4	0,4±0,7
<i>Свердловина № 21</i>				
Амілолітичні	2,0±0,9	0,0±0,0	0,2±0,6	11,2±1,7
Гетеротрофи	35,0±5,5	0,8±1,1	3,8±1,7	8,2±1,1
<i>Готова продукція</i>				
Амілолітичні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Гетеротрофи	1,0±0,9	3,4±0,7	0,0±0,0	0,4±0,7

оцінюють як слабо-; від 15 % до 30 % - як помірно-; від 37,5 % до 60 % - як суттєво-бактерицидну.

### Результати та їх обговорення

Як можна побачити з наведених у табл. 1 даних, зимою, навесні та влітку різниці у висіванні з води амілолітичних мікроорганізмів між МВ свр. № 20-й та свр. № 21-й не було (різниця поміж даними статистично не достовірна). Восени кількість мікроорганізмів у воді МВ свр. № 21 різко зросла, у той час як у воді зі свердловини № 20 їх кількість, навпаки, знизилася до 0.

У воді з МВ свр. № 20 найбільшу кількість амілолітичних бактерій реєстрували взимку, навесні вона статистично достовірно знизилася, а влітку і восени з води цієї свердловини ці бактерії взагалі не виділялись. У МВ зі свр. № 21 спостерігали дещо іншу картину. Навесні та влітку, як і у МВ свр. № 20, чисельність амілолітичних мікроорганізмів різко достовірно знижується - практично до 0, але восени вона порівняно з зимою у 5,5 разів статистично достовірно збільшується.

ся.

З наведених в табл. 1 даних видно, що, як і у випадку з амілолітичними мікроорганізмами, кількість гетеротрофних бактерій навесні та влітку, порівняно з зимою, статистично достовірно знижувалась практично до нуля. В МВ свр. № 19 та № 21 восени реєстрували збільшення кількості гетеротрофних мікроорганізмів, але воно не досягало рівня зими. При цьому, взимку найбільша кількість КУО/см<sup>3</sup> реєструвалася у воді з МВ свр. № 21 (35,0±5,5) КУО/см<sup>3</sup>, у свердловині вона майже у 3 рази менша, а в МВ свр. № 19 – в 11 разів (різниця при цьому між водами свр. № 19 та 21 статистично високо достовірна). Навесні у МВ всіх трьох свр. спостерігали майже однакову незначну кількість гетеротрофних мікроорганізмів. Влітку вона зростає тільки у МВ 21-ї свр. У цій же МВ кількість гетеротрофних бактерій восени продовжує зростати, але не досягає зимової кількості (різниця статистично достовірна).

У готовій продукції взимку кількість гетеротрофів

Таблиця 2

Сезонний ріст мікроорганізмів - продуцентів біологічно активних речовин у мінеральних водах

Мікроорганізми	Сезони та кількість КУО/см <sup>3</sup>			
	зима	весна	літо	осінь
<i>Свердловина № 19</i>				
Жиророзщеплюючі	1,7±1,1	2,3±1,1	0,0±0,0	0,0±0,0
Сульфатвідновлювальні	2,2±1,4	1,3±1,1	0,3±1,1	1,5±0,9
Тіонові	3,5±1,2	1,3±1,1	1,7±1,1	1,0±1,3
Маслянокислі	1,0±1,3	6,0±1,3	8,0±1,3	6,5±1,2
Метанутворювальні	2,3±1,1	2,2±1,4	3,0±1,3	4,2±1,4
Вуглеводнеокиснювальні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,3±1,1	0,0±0,0
<i>Свердловина № 20</i>				
Жиророзщеплюючі	1,5±1,2	0,3±1,1	1,0±1,3	0,0±0,0
Сульфатвідновлювальні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,7±1,1	0,3±1,1
Тіонові	1,7±1,1	5,0±1,3	5,5±1,2	1,5±1,2
Маслянокислі	4,2±1,4	7,2±1,4	7,7±1,1	3,0±1,3
Метанутворювальні	2,3±1,1	5,5±1,2	3,7±1,1	4,3±1,1
Вуглеводнеокиснювальні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
<i>Свердловина № 21</i>				
Жиророзщеплюючі	1,2±1,4	1,3±1,1	0,3±1,1	1,2±1,4
Сульфатвідновлювальні	0,0±0,0	0,3±1,1	0,7±1,1	1,2±1,4
Тіонові	2,2±1,4	1,3±1,1	2,3±1,1	1,0±1,3
Маслянокислі	2,3±1,1	1,7±1,1	4,2±1,4	1,0±1,3
Метанутворювальні	2,2±1,4	2,0±1,3	3,7±1,1	4,2±1,4
Вуглеводнеокиснювальні	0,8±1,4	0,0±0,0	2,0±1,3	0,7±1,1
<i>Готова продукція</i>				
Жиророзщеплюючі	1,7±1,1	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Сульфатвідновлювальні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Тіонові	2,3±1,1	1,0±1,3	2,7±1,1	1,0±1,3
Маслянокислі	0,0±0,0	5,0±1,3	5,7±1,1	7,0±1,3
Метанутворювальні	2,5±0,9	2,2±1,4	3,0±1,3	3,5±1,2
Вуглеводнеокиснювальні	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

незначна і знаходиться на рівні однієї КУО/см<sup>3</sup>, що значно нижче, ніж у воді свр. № 21. Навесні кількість гетеротрофів у готовій продукції статистично достовірно (у 3,5 рази) зростає і перевищує кількість у воді зі свр. № 19 та 21 у цю пору року, але все ж залишається нижчою, ніж у воді зі свр. № 21 взимку. Далі у готовій продукції влітку і восени кількість гетеротрофів знову знижується практично до нуля.

Як видно з табл. 2 у жиророзщеплюючих

бактерій взимку (між усіма зразками МВ), навесні (між МВ трьох свр.) і влітку (між МВ свр. № 20 і № 21) статистично достовірної різниці у висіюваності не було.

У МВ свр. № 19 взимку кількість жиророзщеплюючих мікроорганізмів досягла  $10^{-1,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>, а навесні незначно збільшилась — до  $10^{-2,3\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>, однак влітку та восени з МВ цієї свр. ці бактерії взагалі не були висіяні. У МВ свр. № 20 взимку, навесні та влітку спостерігали стабільну у кількісному складі висіюваність жиророзщеплюючих мікроорганізмів. Восени їх чисельність знизилась до 0.

У МВ свр. № 21 спостерігали стабільну висіюваність даних мікроорганізмів у всі сезони року (різниця поміж даними статистично не достовірна). У готовій продукції ріст жиророзщеплюючих зафіксовано тільки взимку ( $10^{-1,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>), в інші сезони року вони не висіювались.

В табл. 2 представлені результати висіювання сульфатвідновлювальних бактерій тільки із МВ свердловин, оскільки в готовій продукції впродовж 2009 року вони не висіювались.

В МВ свр. № 19 спостерігається стабільне висіювання даних бактерій, різниця між сезонами статистично не достовірна. На відміну від МВ свр. № 19 взимку з МВ свр. № 20 та № 21 сульфатвідновлювальні мікроорганізми не висіювались. Навесні тільки в МВ свр. № 20 не зареєстровано присутність даних бактерій. Різниця між висіюваністю сульфатвідновлювальних бактерій з МВ свр. № 19 та № 21 у цей сезон статистично не достовірна. Влітку різниця між трьома свр. статистично не достовірна, як і між сезонами кожної з свр.

Як видно в табл. 2, тіонові бактерії достатньо стабільно висіювались з кожної МВ трьох свердловин та готової продукції у всі сезони року. У МВ свр. № 19 максимальна інтенсивність висіювання даних бактерій зафіксована взимку  $10^{-3,5\pm 1,2}$  КУО/см<sup>3</sup>, навесні це значення знизилось у 2,5 р. і фактично не змінювалось влітку і восени (значення між сезонами статистично недостовірно).

В МВ свр. № 20 максимальний розвиток тіонових бактерій зафіксовано навесні ( $10^{-5,0\pm 1,3}$  КУО/см<sup>3</sup>) та влітку ( $10^{-5,5\pm 1,2}$  КУО/см<sup>3</sup>), значення статистично достовірно між інтенсивністю висіюваності з цієї свр. тіонових бактерій взимку та во-

сени. Навесні значення МВ свр. № 20 достовірно по відношенню МВ свр. № 19, МВ свр. № 21 та готової продукції в цей сезон. А значення тіонових бактерій влітку МВ свр. № 20 достовірно по відношенню значення МВ свр. № 19.

В МВ свр. № 21 інтенсивний розвиток тіонових бактерій зафіксовано взимку ( $10^{-2,2\pm 1,4}$  КУО/см<sup>3</sup>) і влітку ( $10^{-2,3\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>). В готовій продукції інтенсивний розвиток тіонових бактерій зафіксовано влітку  $10^{-2,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>, значення по сезонах статистично не достовірно.

В табл. № 2 наведені дані розвитку маслянокислих бактерій, які у порівнянні з іншими бактеріями, показали найбільш інтенсивний розвиток в МВ свердловин і готовій продукції. Так в МВ свр. № 19 взимку зареєстровано їх кількість у значенні  $10^{-1,0\pm 1,3}$  КУО/см<sup>3</sup>, навесні спостерігали статистично достовірне збільшення кількості у 6 разів і у 8 разів влітку по відношенню до зими. Восени представництво маслянокислих бактерій незначно знизилось до  $10^{-6,5\pm 1,2}$  КУО/см<sup>3</sup>.

В МВ свр. № 20 спостерігали схожу тенденцію, як в МВ свр. № 19: значне збільшення інтенсивності розвитку маслянокислих до  $10^{-7,2\pm 1,4}$  КУО/см<sup>3</sup> навесні і  $10^{-7,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>. Восени показник статистично достовірно майже в 2,5 рази зменшився. МВ свр. № 21 показала менш активну по відношенню МВ свр. № 19 та № 20 інтенсивність розвитку маслянокислих бактерій. Максимальна присутність цих бактерій зареєстрована влітку  $10^{-4,2\pm 1,4}$  КУО/см<sup>3</sup>. В готовій продукції взимку маслянокислі бактерії не висіювались. Навесні зареєстровано значну кількість бактерій  $10^{-5,0\pm 1,3}$  КУО/см<sup>3</sup>, влітку  $10^{-5,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>, і максимальне значення —  $10^{-7,0\pm 1,3}$  КУО/см<sup>3</sup>.

Слід зазначити, що серед стабільно висіюваних груп мікроорганізмів можна відмітити метанутворювальні бактерії. В МВ свр. № 19 різниця в їх висіюваності між сезонами статистично недостовірна, тобто не залежить від пори року.

В МВ свр. № 20 навесні кількість метанутворювальних бактерій у порівнянні з зимою у 2 рази статистично достовірно збільшилась до  $10^{-5,5\pm 1,2}$  КУО/см<sup>3</sup>, влітку незначно знизилась до  $10^{-3,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup> і восени досягла  $10^{-4,3\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>. Різниця у висіюваності цих бактерій між літом, осінню та зимою статистично недостовірна.

В МВ свр. № 21, як і в МВ свр. № 20

різниця у висіюваності метанутворювальних бактерій між сезонами статистично недостовірна. Поступове збільшення спостерігали влітку  $10^{-3,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>, а максимальний розвиток зафіксовано восени —  $10^{-4,2\pm 1,4}$  КУО/см<sup>3</sup>.

В готовій продукції, незважаючи на вплив діоксиду вуглецю, висіюваність метанутворювальних бактерій реєстрували у всі сезони. Максимальний розвиток цих бактерій зафіксовано восени, як у МВ свр. № 19 так і в МВ свр. № 21 Різниця у висіюваності між сезонами статистично недостовірна.

Навесні спостерігали статистично достовірну різницю у висіюваності метанутворювальних бактерій з готової продукцією та з МВ свр. №№ 19, 21.

Висіюваність вуглеводнеокиснювальних мікроорганізмів (табл. 2) з МВ свр. № 19 зареєстрована тільки влітку ( $10^{-0,3\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>), в МВ свр. № 21 взимку  $10^{-0,8\pm 1,4}$  КУО/см<sup>3</sup>, весною не зафіксовано розвитку, влітку показник статистично достовірно зріз у 1,5 рази ( $10^{-2,0\pm 1,3}$  КУО/см<sup>3</sup>), і це значення статистично не достовірно з показником свр. № 19 в цей сезон. Восени інтенсивність розвитку цих бактерій з МВ свр. № 21 знизилась до  $10^{-0,7\pm 1,1}$  КУО/см<sup>3</sup>.

Проведені дослідження бактерицидної дії МВ відносно кишкової палички дозволили встановити, що МВ свердловин № 19 та № 20 взимку, літом та навесні не проявили здатності до самоочищення. Восени на початку дослідження МВ свердловин №№ 19, № 20 та 21 також не проявили антимікробної дії, однак через 40 діб після контамінації *E. coli* всі МВ оцінено, як суттєво бактерицидні. МВ свр. № 21 була оцінена, як слабо бактерицидна літом і навесні, в зимовий період мінеральна вода цієї свердловини не проявила здатність до самоочищення. Готова продукція відносно музейного штаму *E. coli* (0 55 К 39), який вводили у проби у концентраціях  $10^1$ ,  $10^2$ ,  $10^3$  КУО/см<sup>3</sup>, показала відсутність здатності до самоочищення.

### Висновки

1. Встановлено, що після додавання діоксиду вуглецю у фасовану мінеральну лікувально-столову воду у порівнянні з нативною мінеральною водою цього ж типу з трьох свердловин (№№ 19, 20, 21) одного родошища спостерігається пригнічення розвитку жиророзщеплюючих мікроор-

ганізмів, і відсутність висіюваності амілолітичних, сульфатвідновлювальних, вуглеводнеокиснювальних бактерій - продуцентів біологічно активних речовин.

2. Обґрунтована важливість оцінки якості фасованих природних мінеральних лікувально-столових вод за висіюваністю мікроорганізмів-продуцентів біологічно активних речовин після промислового фасування, яка необхідна для їх ефективного використання у позакурортній практиці.
3. Готова сильногазована МВ на відміну від нативної мінеральної лікувально-столової води свердловин №№ 19, 20 та 21 відносно музейного штаму *E. coli* не проявляла здатність до самоочищення.

### Література

1. Kokkinakis E. N. Monitoring microbiological quality of bottled water as suggested by HACCP methodology / E. N. Kokkinakis, G. A. Fragkiadakis, A. N. Kokkinaki // Food Control. — 2008. — № 19. — P. 957—961.
2. Порядок здійснення медико-біологічної оцінки якості та цінності природних лікувальних ресурсів Бабов / К. Д., Золотарьова Т.А., Насібулін Б.А. [та ін.] . — К. : КІМ, 2008. — 176 с.
3. Содержание аутохтонных микроорганизмов в природных бутилированных минеральных водах Украины / Николенко С.И., Хмелевская О.Н., Мокиенко А.В. [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2008. — №3(23). — Приложение 2, (часть II). — С.441—442.
4. Микробный состав и бактерицидные свойства биоконпонентов природного происхождения и их углеродных композитов / Никипелова Е. М., Ставицкая С. С., Николенко С. И. [и др.] // Ученые записки Таврического нац. ун-та им. В.И. Вернадского. — 2009. — Т. 22, № 4. — С. 322—331.
5. Дагилис П. Ю. К вопросу действия минеральных вод на носительство патогенных стафилококков / П. Ю. Дагилис, Н. А. Дзекунскене // Вопросы курортологии и физиотерапии. Матер. науч. - практ. конф. физиотерапевтов и курортологов Лит. ССР. — Вильнюс, 1983. — С. 403—407
6. Directive 2009/54/EC of the European Parliament and of the council of 18 June 2009 on the exploitation and

marketing of natural mineral waters (Recast)(Text with EEA relevans) [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://www.fsai.ie/uploaded.Files/Legislation\\_Links/Water/Dir\\_2009\\_54.pdf](http://www.fsai.ie/uploaded.Files/Legislation_Links/Water/Dir_2009_54.pdf)

7. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів — Ч.2. Мікробіологічні дослідження / Ніколенко С. І., Глуховська С. М., Хмелевська О. М., [та ін.] // Київ . — «КІМ». — 2011. — 52 с.
8. Разработка компьютерной программы эпидемиологического и эпизоотологического анализа базы данных мониторинга туляремии в Украине и некоторых других программ для научно-исследовательских работ. – Отчет по НИР. Одесса, ГУ УНИПЧИ им. И. И. Мечникова, 2002, - № Госрегистрации 0100U00388

#### Резюме

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИОКСИДА УГЛЕРОДА НА МИКРОБНЫЙ ЦЕНОЗ ФАСОВАННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНО-СТОЛОВОЙ ВОДЫ ПО СЕЗОНАМ ГОДА. ЧАСТЬ 2. МИКРООРГАНИЗМЫ-ПРОДУЦЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Хмелевская О.Н., Мокиенко А.В.,  
Николенко С.И., Войцеховский В.Г.*

В результате проведенного исследования влияния диоксида углерода на качественный и количественный состав микроорганизмов - продуцентов биологически активных веществ в фасованной лечебно-столовой воде по сезонам года, в сравнении с нативной минеральной водой того же типа из трех скважин установлено, что в готовой продукции отсутствует высеваемость амилолитических, сульфатредуцирующих, углеводородокисляющих бактерий, присущих природной воде. Кроме того, сильногазированная минеральная вода утрачивает способность к самоочищению от *E. coli*.

Это обуславливает необходимость контроля высеваемости бальнеологически значимых микроорганизмов с целью эффективного использования минеральных вод во внекурортной практике после промышленного фасования.

*Ключевые слова: диоксид углерода, фасованная природная минеральная лечебно-столовая вода, скважина, микроорганизмы-продуценты биологически активных веществ.*

#### Summary

### DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF CARBON DIOXIDE TO SELF MICROBIAL COENOSSES MINERAL MEDICAL-TABLE WATERS BY SEASON PART 2. MICROORGANISMS PRODUCING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

*Khmyelyevska O.N., Mokienko A.V.,  
Nikolenko S.I., Voycechovskiy V.G.*

The study of influence of carbon dioxide on the qualitative and quantitative composition of microorganisms - producers of biologically active substances in bottled natural medical-table carbonated water on the seasons of the year, compared with the native mineral water of the same type of three well established that in the finished product is not sowing amylolytic, sulfate-reducing, hydrocarbon-oxidizing bacteria inherent in natural water. In addition, carbonated mineral water loses its ability to cleanse itself from *E. coli*. This necessitates the control of microbial inoculation spa significant for the effective use of mineral waters after the industrial packing.

*Key words: carbon dioxide, bottled natural mineral water treatment table, well, micro-producers of biologically active substances.*

*Впервые поступила в редакцию 05.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-036.1.82:656-057.5

## **ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ОПЕРАТОРІВ ТРАНСПОРТУ НА ЕТАПІ ДОНОЗОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ**

**Гоженко А.І., Горша О.В., Горша В.І.**

*Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса, Gorshao@mail.ru*

Проводиться аналіз проблеми донозологических станів в операторів транспортних засобів: актуальності, патогенетичних особливостей і аспектів медичної корекції фізичними факторами. На підставі проведених власних досліджень обґрунтовано необхідність подальших досліджень у форматі даної проблеми.

*Ключові слова: оператори транспортних засобів, донозологические стану, медична реабілітація.*

Поглиблене дослідження аспектів донозологічної діагностики та адекватної корекції існуючих порушень на ранніх етапах їх формування є особливо актуальним серед фахівців операторських професій [1-4]. Оцінка резервів здоров'я і професійної адаптації дозволяє оптимізувати діагностику преморбідних стадій захворювань, - коли за рахунок мобілізації резервів організму ще збережена працездатність, але існує загроза зриву адаптації, маніфестації захворювань та ризик виникнення синкопальних станів, які зумовлюють, зокрема, і аварійні ситуації [3-6].

Розробка та впровадження методів корекції донозологічних станів дозволяє запобігти формуванню професійно обумовлених захворювань, є медичним заходом профілактики аварійності, що зумовлює перспективність даного напрямку досліджень сучасної професійної медицини та реабілітології [8-11].

Разом з тим, проблема медичної корекції впливу несприятливих виробничих чинників на організм людини, зокрема операторів транспорту (серед яких слід відмітити професійний контингент водіїв автотранспорту) залишається невирішеною [12, 13]. Тоді як останнім часом, у зв'язку із поглибленням соціально-економічних проблем в Україні та світі, глобальними наслідками техногенних катастроф (зумовленими, зокрема і, так званим, «людським чинником») актуальність вивчення даної проблеми, з метою створення економічно та методично доцільних технологій медичної реабілітації, особливо загострюється [14].

Вивчення закономірностей регуляції

життєдіяльності є необхідною базою для ранньої діагностики різних захворювань (гіпертонічна хвороба, вегетативні дисфункції, деякі психічні захворювання тощо) та розробки їх патогенетичної терапії, однак особливості дизрегуляторних процесів при формуванні патології вивчені недостатньо [15, 16]. Дизрегуляторна патологія, згідно визначенню академіка Г. Н. Крижановського (2002), виникає внаслідок порушення регуляції функціонування живих систем, а порушення регуляції діяльності органів і їх функцій стає причиною і провідним патогенетичним механізмом виникнення або подальшого розвитку патологічного процесу [16]. Дизрегуляторні порушення можуть бути первинними, якщо вони виникають внаслідок етіологічно обумовлених первинних патологічних змін в апараті регуляції, або вторинними, якщо вони обумовлені подальшим патологічним процесом в структурі-мішені, але набувають значення провідного патогенетичного механізму [16].

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку дизрегуляції і розуміння їх біологічного значення набувають провідного значення при вивченні проміжних функціональних станів організму, з метою попередження їх подальшої соматизації та розробки коригуючої патогенетичної терапії.

Розробка проблеми регуляції життєдіяльності полягає у вивченні механізмів, які лежать в основі цілісності організму і його зв'язків з навколишнім середовищем; механізмів, що забезпечують функціональну активність різних структур і їх взаємодію, необхідних для формування по-

вноцінних «корисних» реакцій організму у відповідь на вплив [5, 17]. Різний ступінь рухливості механізму регуляції гомеостазу відображає індивідуальну реактивність організму, неоднакову здатність пристосуватися до дії того або іншого подразника. І, нарешті, втрата здатності до такого динамічного балансування веде до «перекосу» функції, з відповідними клініко-морфологічними проявами у вигляді різноманітних симптомокомплексів та хвороб [17].

Завдяки механізмам прямого та оберненого зв'язку систем гуморальної та вегетативної регуляції забезпечується міра активації процесів саморегуляції [18], порушення якої формує дизрегуляторні стани та у подальшому – субстрат дизрегуляторної патології. Більшість учених констатує, що особливостями будь-якої дизрегуляції є зниження адаптації (та збільшення її ціни) і дисфункція метаболічних процесів, що проявляється зниженням їх варіабельності та стандартизації базисних механізмів обміну, а спрощення системи регуляції – це шлях до дизрегуляції [2, 19]. Саме тому, в якості соматичної реалізації дизрегуляторних станів виділяють ряд параметрів дезадаптації, насамперед – вегетативну дисфункцію та розлади метаболізму біохімічного стресового континууму [19, 20].

Серед інших чинників формування дизрегуляторних порушень особливе медико-соціальне значення мають несприятливі умови праці [4, 6-14]. Високий рівень напруження праці у представників операторських професій на транспорті (відповідальність за життя пасажирів і вантажі, ненормований робочий день, нічні зміни, необхідність збереження високого рівня пильності в умовах монотонії, контролю великого числа параметрів, екстремальні ситуації тощо) створюють передумови для підвищення рівня психоемоційної напруженості, яка може виходити за межі адаптивної і супроводжуватися, зокрема, порушеннями вегетативної і біохімічної регуляції. На початкових етапах ці розлади можуть бути компенсовані і не значно виходити за рамки фізіологічної норми [4, 7, 12, 14]. Однак, мобілізаційні психофізіологічні і вегетативно-судинні реакції, що виникають при цьому, є основою патогенезу і початковими проявами різних психосоматичних захворювань, що, у свою чергу, стає причиною для розвитку фатальних цереброваскулярних порушень тощо [4, 6, 14, 20].

Більшість авторів відзначають, що у робітників з високим рівнем напруження праці під впливом несприятливих чинників виробничого середовища зміни показників

здоров'я наступають швидко, прогноз їх більш несприятливий, а наслідки цих порушень призводять до аварійних умов [4, 7, 12, 14].

Одним із несприятливих чинників професійних умов операторів транспорту останнім часом називають, так званий, інформаційний стрес. Академік М. М. Хананшвілі (1998) з групою співавторів визначили поняття інформаційного стресу (як варіанту психоемоційного стресу) – стану організму, що виникає в умовах несприятливого поєднання чинників інформаційної тріади: 1) значне збільшення об'єму інформації, яка належить обробці з метою ухвалення рішення; 2) скорочення часу, відведеного для такої роботи мозку і 3) висока мотивація ухвалення оптимального рішення [21]. Несприятлива (стресогенна) комбінація цих трьох найважливіших чинників формування індивідуально виробленої поведінки виникає при інформаційних перевантаженнях у поєднанні з дефіцитом часу або при дефіциті інформації, але в обох випадках – в умовах високої мотивації поведінки. Автор констатує, що інформаційний стрес має той же генез, що і інформаційний невроз – форма хвороби, описана раніше і пізніше вивчена на моделях різних видів тварин, а також в клінічних умовах на людях [21].

Слід зазначити, що в рамках уявлення про інформаційний стрес, вся сукупність поведінкових і вегетативних, зокрема гуморальних, змін в періоді перехідного стану визначається, як стан біологічного позитивного інформаційного гіперстресу, що оптимізує вищу нервову діяльність, підвищує її стійкість до несприятливого впливу інформаційної тріади. Проте при поступовому ослабленні саморегуляторної функції виникають ознаки, які вказують на перехід біологічно позитивного стресу в негативний стрес, що завершується формуванням стійких симптомів і синдромів патології. Аналіз сукупності поведінкових і нейрофізіологічних показників їх прояву дозволяє знайти критичні моменти переходу біологічно позитивного стресу в біологічно негативний стрес, а останнього – в стійку патологію [21].

Таким чином, описані положення про концепцію інформаційного стресу і інформаційної тріади дозволяють констатувати наявність несприятливої дії описаної інформаційної тріади (інформаційні перевантаження у поєднанні з дефіцитом часу або при дефіциті інформації, але в обох випадках – в умовах високої мотивації поведінки

ки) на операторів транспортних засобів при виконанні їх професійних обов'язків. Нервово-емоційне перенапруження у поєднанні з гіпокінезією різко збільшує вірогідність виникнення захворювань нервової системи, серця та судин і є фактором ризику відносно таких поширених захворювань, як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, тощо [4, 6, 7, 14].

Таким чином, розробка принципів та методів оцінки дизрегуляторних станів у операторів транспорту для патогенетичного обґрунтування комплексного застосування фізичних чинників коригуючого реабілітаційного впливу є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої обумовлюється значенням транспорту для соціально-економічної інфраструктури господарської діяльності держави, взаємозв'язком стану здоров'я операторів транспортних засобів з безпекою руху тощо.

Слід відзначити обмеженість застосування багатьох медикаментозних засобів (седативних тощо) у операторів транспорту, що потребує широкого залучення фізичних та преформованих чинників у комплексах їх медичної реабілітації. Методам фізичної терапії притаманний патогенетичний та саногенетичний механізми дії, відсутність сторонніх реакцій при раціональному застосуванні [8, 9, 22].

Однак дослідження щодо комплексного застосування фізичних чинників на преморбідних етапах розвитку патології, в умовах дії сукупності чинників професійної діяльності одиничні, тоді як раннє проведення реабілітаційних заходів із застосуванням фізичних чинників дозволяє вирішити завдання щодо адекватної та своєчасної корекції порушень адаптації та профілактики патологічних процесів [9, 22]. Аналіз доступних літературних джерел показав, що існують поодинокі дослідження щодо даної проблеми [8, 9, 22], практично не висвітлено сучасний стан питання.

З метою вирішення поставлених проблем, що виявляються в оцінці дизрегуляторних станів у водіїв автотранспорту на основі вивчення функціональних ресурсів їх організму та ролі біохімічних механізмів у патогенезі дизрегуляції первинно функціонального та первинно органічного ґенезу для патогенетичного обґрунтування фізичних методів корекції нами, в рамках науково-дослідних робіт ДП НДІ медицини транспорту, проведено ряд досліджень [23].

Отримані дані розширили уявлення

про вплив професійного середовища на водіїв автотранспортних засобів. Встановлено, що комплексний вплив несприятливих чинників професійного середовища на водіїв автотранспорту призводить до прогресивного розвитку дизрегуляторних станів, характер яких залежить від тривалості їх професійного стажу. Залежно від вегетативних, гуморально-гормонально-метаболических розладів, порушення механізмів адаптації визначено критерії для діагностики етапів дизрегуляції. Розроблено об'єктивні критерії для діагностики дизрегуляторних станів: напруження та компенсації і «професійного вигорання» та декомпенсації [23].

Показано, що досліджені гуморально-гормонально-метаболическі системи регуляції є незалежними чинниками розвитку дизрегуляторних станів первинно функціонального та первинно органічного ґенезу [23].

Розроблено патогенетичний підхід до диференційованого призначення немедикаментозних реабілітаційних методик, з урахуванням етапів розвитку дизрегуляторних станів [23].

Проведені дослідження відкривають підстави для подальшої розробки даного наукового напрямку науково-дослідних робіт Українського НДІ медицини транспорту.

### Література

1. Баевский Р. М. Массовое донологическое обследование населения как метод выявления и оценки хронического стресса / Р. М. Баевский // Стресс и адаптация. – Кишинев, 1978. – С. 208.
2. Здоровье и его полифункциональная оценка / Г. Н. Крыжановский, Л. Е. Курнешова, В. В. Пивоваров [и др.] // Интегративная антропология. – 2003. – № 2. – С. 46–51.
3. Мазалов А. И. К выбору средств управления функциональным состоянием оператора / А. И. Мазалов // Экстремальная физиология и средства индивидуальной защиты человека : III Всесоюз. науч. конф. : тезисы. – М. : МЗ СССР, 1990. – С. 421–422.
4. Машин В. А. Психическая нагрузка, психическое напряжение и функциональное состояние операторов систем управления / В. А. Машин // Вопросы психологии. – 2007. – № 6. – С. 86–96.
5. Оценка адаптационных возможностей организма и проблемы восстановления

- тельной медицины / Р. М. Баевский, А. Л. Сыркин, А. Д. Ибатов [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 18–22.
6. Арамисова Р. М. Гипертоническая болезнь у водителей автотранспорта : эпидемиология, особенности клинического течения и вторичной профилактики, безопасность дорожного движения : дис. ...доктора мед.наук / Арамисова Р. М. – Нальчик, 2002. – 420 с.
  7. Башкирева А. С. Особенности психической адаптации и распространенность пограничных нервно–психических расстройств у водителей грузового автотранспорта / А. С. Башкирева / Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 9. – С. 18–25.
  8. Медицинская реабилитация донологических нарушений профессионального здоровья авиационных специалистов / А. В. Белинский, В. Н. Иванов, Ю. С. Голов, А. В. Шакула // Достижения и перспективы медицинской реабилитации : сб. науч. трудов. – Сочи, 1999. – С. 277–278.
  9. Профессиональная и медицинская реабилитация спасателей / С. Ф. Гончаров, И. Б. Ушаков, К. В. Лядов, В. Н. Преображенский. – М. : Паритет Граф, 1999. – 320 с.
  10. Уманский В. Я. Оценка производственных факторов у водителей автотранспортных средств и система мероприятий по оздоровлению их труда /В. Я. Уманский, И. Н. Дудник, О. В. Портас, П.В. Шаптала // Актуальные проблемы транспортной медицины. – Одесса, – 2000. – С. 273 – 277.
  11. Bohr P. C. The contribution of cognitive and psychomotor evaluation tools to the assessment of driving potential / P. C. Bohr // The American journal of occupational therapy. – 2008. – Vol. 62, № 2. – P.159–72.
  12. Коровина О. В. Профессия как фактор риска ухудшения гемодинамического профиля артериального давления / О. В. Коровина, А. В. Сорокин, А. Б. Сивков // Перспективы российской кардиологии : Рос. нац. конгр. кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4. – С. 165.
  13. Панов Б. В. Обоснование методических подходов к совершенствованию медицинского обеспечения в автотранспортной отрасли / Б. В. Панов, Л. П. Зарицкая, Э. М. Псядло [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – № 1. – С. 27 – 38.
  14. Покровский В. И. Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний / В. И. Покровский // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 1. – С. 2–6.
  15. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия : их роль в дизрегуляторной патологии / И. Г. Акмаев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 4. – С. 3–10.
  16. Дизрегуляторная патология / под ред. Г.Н. Крыжановского / - М., Медицина – 2002. – 630 с.
  17. Агаджанян Н. А. Функциональные резервы организма и теория адаптации / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 3(9). – С. 4–10.
  18. Анохин П. К. Физиология функциональных систем / П. К. Анохин. – 1995. – С. 12.
  19. Бобровницкий И. П. Антропологические аспекты профессионального здоровья и некоторые биохимические подходы к проблеме его оценки у лиц опасных профессий / И. П. Бобровницкий, В. А. Пономаренко // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1991. – Т. 25, № 2. – С. 31–36.
  20. Горша О. В. Оценка систем регуляции функционального состояния организма водителей автотранспорта по данным вегетативного статуса / О. В. Горша, Б. А.Насибуллин, Е. А. Гоженко // Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 19–23.
  21. Хананашвили М. М. Теоретические аспекты возникновения и развития проблемы стресса / М. М. Хананашвили. – М., 1998. – С. 1–10.
  22. Разумов А. Н. Восстановительная медицина : научные основы и пути интеграции первичной и вторичной профилактики / А. Н. Разумов, И. П. Бобровницкий // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 4–7.
  23. Горша О.В. Комплексна система оцінки та корекції фізичними методами дизрегуляторних станів у водіїв автотранспорту : дис. ...доктора мед.наук / О. В. Горша – Ялта 2011. – 293 с.

**Резюме**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ  
ОПЕРАТОРОВ ТРАНСПОРТА НА ЭТАПЕ  
ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

*Гоженко А.И., Горша О. В., Горша В. И.*

Проводится анализ проблемы донозологических состояний у операторов транспортных средств: актуальности, патогенетических особенностей и аспектов медицинской коррекции физическими факторами. На основании проведенных собственных исследований обосновано необходимость дальнейших изысканий в формате данной проблемы.

*Ключевые слова: операторы транспортных средств, донозологические состояния, медицинская реабилитация.*

**Summary**

**PATHOGENETIC ASPECTS OF MEDICAL  
REHABILITATION OF TRANSPORT  
OPERATORS ON THE STAGE OF  
PRENOZOLOGICAL VIOLATIONS**

*Gojenko A.I., Gorsha O. V., Gorsha V.I.*

The analysis of prenosological states problem is conducted at the vehicles operators: actuality, nosotropic features and aspects of medical correction by physical factors. On the basis of the conducted own researches the necessity of further researches is grounded for the format of this problem.

*Keywords: vehicles operators, prenosological states, medical rehabilitation.*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.12-005.4-085.83-616.132.2-0086-085.83

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ  
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ X**

*Себов Д.М., Пенина Е.О., Маркина Е.В.*

*Одесский Национальный Медицинский Университет*

Коронарный синдром X (КС-X) - это одна из форм ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность которого среди больных с типичной клиникой стенокардии достигает примерно 10-20 %. Современные принципы лечения КС-X представляют стандартную медикаментозную терапию стабильной ИБС, которая часто не приводит к улучшению. В то же время, физиотерапевтические методики зарекомендовали себя как безопасные и высокоэффективные средства с системным, полипатогенетическим влиянием на ведущие звенья развития ИБС при коронарном синдроме X - эндотелиальную дисфункцию и микроциркуляторные нарушения. Но к этому времени не разработаны рекомендации по возможности применения физиотерапевтических методов лечения у больных ИБС с коронарным синдромом X, требует дальнейшего изучения.

*Ключевые слова: коронарный синдром X, ишемическая болезнь сердца, физиотерапия.*

**Актуальность темы**

Коронарный синдром X (КС-X) — это одна из форм ишемической болезни сердца. Проявлением данного синдрома является стенокардия, обусловленная функциональной или органической несостоятельностью дистального отдела коронарного русла при ангиографически интактных и неспазмированных крупных (эпикардиальных) коронарных артериях (КА). Распространенность КС-X среди больных с типичной клиникой стенокардии достигает примерно 10-20 %. Существует предположение, что стенокардия при КС-X обусловлена нарушени-

ем микроваскулярного кровотока, в основе которого лежит расстройство эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, повышенная агрегация тромбоцитов и эритроцитов, а также чрезмерная жесткость сосудов. Для этих больных также характерно нарушение восприятия боли. Болеют чаще женщины, особенно в период менопаузы [1, 8, 15, 16].

Термин коронарный синдром X (КСX) впервые предложил Н.Г. Кемп в 1973 г. для больных с типичными загрудинными болями, положительным результатом нагрузочного тестирования и неизменными коро-

нарными артериями (КА) по данным коронарографии (КГ) и отсутствием клинических или ангиографических доказательств наличия спазма коронарных артерий [2].

В 1985 г. R.O. Cannon доказал, что причиной ишемии миокарда у больных с КСХ является дисфункция мелких резистивных КА, которые нельзя увидеть на ангиограмме, после чего КСХ получил второе название «микрососудистая стенокардия» [3, 13].

Несмотря на то, что не существует общепринятого определения для коронарного синдрома Х, его клиническая картина предполагает наличие трех признаков:

- 1) типичная стенокардия, возникающая при нагрузке (реже – стенокардия или одышка в покое);
- 2) положительный результат ЭКГ с нагрузкой или других стресс-тестов (депрессия сегмента ST на ЭКГ, дефекты перфузии миокарда на сцинтиграммах) [9, 12];
- 3) нормальные или несуженные (начальные изменения) коронарные артерии на ангиограмме.

Таким образом, коронарный синдром Х клинически напоминает стабильную стенокардию. Однако, согласно данным, полученным в исследованиях, они отличаются вариабельностью, и помимо стенокардии напряжения могут наблюдаться приступы стенокардии покоя [2, 18]. До сих пор КС-Х остается недостаточно изученным и трудно диагностируемым состоянием.

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) и в частности, КС-Х [19] является актуальной проблемой современности. Необходимо снизить уровень данной патологии путем проведения широкого спектра профилактических мероприятий, ранней диагностики и дифференцированного комплексного лечения. В этом комплексе мероприятий существенную роль играет использование физиотерапии [4].

Согласно данным литературы, преформированные физические факторы, используемые в лечении ИБС, исходя из механизма их действия на различные звенья патогенеза, можно условно разделить на 4 группы:

- 1) оказывающие воздействие на центральную и периферическую нервную систему;
- 2) воздействующие на сердечную мышцу (ее кровообращение, энергетику, сократимость);
- 3) способствующие тренировке сердечно-сосудистой системы путем улучшения

регионарной гемодинамики;

- 4) оказывающие благоприятное влияние на обменные процессы в организме и снижающие факторы риска[4].

Первая группа физических факторов (нейротропного действия) включает процедуры электросна, мезодиэнцефальной модуляции (МДМ), электротранквилизации, электрофорез лекарственных препаратов [4].

В литературе известно, что при ИБС, гипертонической болезни, с успехом применяется электросон. Данный метод оказывает седативное, обезболивающее, гипотензивное, антиспастическое действия, способствует снижению уровня холестерина и глюкозы крови [4]. Однако, данных о применении электросна в комплексном лечении пациентов с КС-Х, не было обнаружено в литературе.

Также в комплексном лечении ИБС применяется метод центральной анальгезии с помощью аппарата ЛЕНАР. Как известно, одним из предикторных факторов развития ИБС является стресс. Данный метод оказывает на пациента седативное, анальгезирующее действие, и может быть использован для профилактики и лечения стрессовых состояний, так как он способствует стабилизации пульса, дыхания, АД, улучшению микроциркуляции, снижению периферического сопротивления [4]. Данные о применении данного метода в комплексном лечении КС-Х в доступной литературе не найдено.

Ко второй группе факторов (влияющих на функциональное состояние миокарда) относят процедуры электрофореза по транскардиальной методике, переменное низкочастотное магнитное поле (ПемП), микроволны дециметрового диапазона (ДМВ) и электромагнитное излучение крайне высокой частоты (КВЧ), озонотерапия, лазеротерапия, интерференцтерапия.

Метод озонотерапии разработан в последние десятилетия и с успехом может быть применен в комплексном восстановительном лечении больных ИБС со стенокардией I-II ФК. При воздействии данным фактором отмечается существенное улучшение гемодинамики и микроциркуляции, коррекция нарушенных реологических показателей свойств крови, а также значительная активация системы антиоксидантной защиты [4]. Исходя из патогенеза КС-Х, метод озонотерапии может занять свое место в комплексном лечении пациентов с данной патологией.

Интерференцтерапия - лечение токамами низкой частоты. Механизм действия обусловлен раздражением проприо-, интерорецепторов тканей. Клинически имеет место снижение болевого синдрома, уменьшается спазм мускулатуры. Ведущим фактором патогенеза КС-Х является спазм стенок сосудов, исходя из этого можно рассматривать метод интерференцтерапии как один из возможных в комплексном лечении КС-Х [7].

Третья группа физических факторов (влияющих на гемодинамику). К этой группе, прежде всего, следует отнести бальнеотерапию. Достаточно давно известно и с успехом применяется в комплексном лечении ИБС «сухие углекислые ванны».

Углекислые ванны способствуют расширению периферических капилляров и артериол, ускорению в них кровотока, что лежит в основе снижения периферического сопротивления и устранения гипоксии. Они также благоприятно действуют на состояние нервной системы, механизмов гормональной и гуморальной регуляции сердечнососудистой системы, изменяют реологические свойства крови. Учитывая все вышесказанное, а также механизмы патогенеза КС-Х, сухие углекислые ванны могут быть использованы в комплексном лечении пациентов с данным синдромом [4, 7].

Четвертая группа физических факторов (влияющих на обменные процессы в организме и факторы риска). К этим методам относят ЛФК в бассейне и сауну, что улучшает трофику органов и тканей, и обеспечивает профилактику гиподинамии, которая является одним из ведущих факторов патогенеза ИБС [4].

Выбор преформированного физического фактора зависит от этиологии и патогенеза заболевания, выявления ведущих звеньев на определенном этапе развития заболевания [5].

По данным большинства исследователей, КС-Х характеризуется хорошим прогнозом для жизни с очень низким риском развития острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Однако качество жизни снижается из-за сохранения болевого синдрома, низкой эффективности антиангинальной терапии, высокой частоты госпитализаций [6, 14, 20].

Лечение КС-Х включает антиангинальные, анальгезирующие и гормональные препараты, статины и цитопротекторы, психотерапию и физические тренировки [17]. Традиционная антиангинальная тера-

пия, применяемая с успехом у лиц со стенозирующим атеросклерозом КА, к сожалению, не дает ожидаемого эффекта у пациентов с КС-Х [6, 10, 11]. Хотя, прогноз для жизни у таких пациентов благоприятный (семилетняя выживаемость достигает 96%) повторяющиеся ангинозные боли часто служат причиной повторных госпитализаций [1].

Таким образом, подытоживая данные источников литературы различных авторов, сформулированы следующие **выводы**:

1. Коронарный синдром Х как один из видов ишемической болезни сердца клинически характеризуется переменным ангинозным синдромом при ангиографически интактных коронарных артериях, в патогенезе которого лежит эндотелиальная дисфункция и нарушения микроциркуляторного русла.
2. Лечение коронарного синдрома Х в настоящее время представляет собой стандартную медикаментозную терапию, рекомендованную протоколом лечения стабильной ИБС, которая обладает сравнительно низкой эффективностью, часто не приводит к устранению ангинозных приступов и улучшению качества жизни данного контингента, поэтому в настоящее время необходим поиск новых методов коррекции данной патологии.
3. Физиотерапевтические методы в комплексном лечении стабильной ИБС зарекомендовали себя как безопасные и высокоэффективные средства коррекции при минимальных возможных побочных действиях, обладают многофакторностью воздействия и в комплексном лечении значительно улучшают качество жизни, клинические показатели больных со стабильной стенокардией, гипертонической болезнью, атеросклеротическим поражением коронарных артерий.
4. До сих пор не разработаны рекомендации по поводу возможного комплексного применения физиотерапевтических методов лечения у больных ИБС с коронарным синдромом Х.
5. В рамках разработки комплексного восстановительного лечения больных ИБС с коронарным синдромом Х наиболее подходящими методиками можно признать, электросон, озонотерапию, интерференц-терапию, а также бальнеотерапию. Данные физические

факторы обладают системностью воздействия, полипатогенетическим влиянием, в т.ч. на ведущие звенья развития ИБС при коронарном синдроме X – эндотелиальную дисфункцию и микроциркуляторные расстройства.

- В доступной литературе не было обнаружено сведений о методах лечения КС-X в комплексе с физиотерапевтическими методами. В связи с чем, можно считать эти физические факторы методом выбора в комплексном восстановительном лечении пациентов с коронарным синдромом X.

#### Литература

- Ватутин Н.Т, Калинкина Н.В, Склянная Е.В, Хитренко О.С. Кардиальный синдром X // Серце і судини.- 2010.-№3.-С.95-100.
- Лупанов В.П., Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой (коронарный синдром X) // Рус. мед. журн.-2005.-№14.-С.939-943.
- Cannon R.O., Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X // Circulation. - 1992.-Vol. 85.-P.883-892.
- Ерохина Г.А. Физические факторы в лечении ишемической болезни сердца.// Физиотерапия, бальнеология и реабилитация .-2011.-№1-С. 44-47.
- Сорокина Е.И. Физические методы лечения в кардиологии. - М.: Медицина, 1989.
- Амосова Е.Н. Микрососудистая стенокардия: иллюзия или реальность? // Сердечная недостаточность.-2009.-№10(1)-С.14.
- Физиотерапия и курортология: Руководство// Под ред. В.М. Боголюбова. - М., 2008.-Т.1.
- Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов.-М.: Мед. лит-ра, 2008.-465с.
- Савченко В. Кардиальный синдром X: патогенез, диагностика и терапевтические стратегии// Практик. Ангиол.-2009.-№5.-С.35-41
- Амосова Е.Н., Захарова В.И. и др. Сравнительная оценка факторов сердечно-сосудистого риска, коронарного резерва, функции эндотелия и признаков атеросклероза при коронарном синдроме X и начальном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // Серце і судини.-2007.-№1(17).-С.67-74
- Амосова К. М., Захарова В.И., Ткачук Л.С. та ін. Ефективність тривалого застосування периндоприлу при коронарному синдромі X // Серце і судини.-2006.-№2(14).-С.37-44
- Калягин А. Н. Кардиалгический- X синдром // Сибир. мед.журн.-2001.-Т.25, №2.-С.9-14
- Cannon R.O., Quyyumi A.A, Schenke W.H. et al. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. // J.Am.Coll. Cardiol.-1990.-Vol.16.-P.1359-1366
- Kaski J.C., Rosano G.V., Collins P. et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function; long-term follow-up study / J Am Coll Cardiol 1995; 25: 807-814.
- Kaski J.C. Cardiac syndrome X in women: role of oestrogen deficiency / Heart 2006; 92, suppl: 5-9.
- Melikian N., De Bruyne B., Fearon W.F. MacCarthy P.A. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X) / Progr in Cardiovasc Dis 2008; Vol. 50, No. 4: 294-310.
- Eriksson B.E., Tyni-Lenue R., Svedenhag J. et al. Physical training in syndrome X / J Am Coll Cardiol 2000; 36:1619-1625.
- Майчук Е.Ю. Кардиальный синдром X. / Мед. вестн.-2009.-№3-4.-С.472-473.
- Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology (Fox K, et al.) / Eur Heart J 2006; 27: 1341-1381.
- Кудрявцев С.А. Особенности патогенеза, клиники и неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца с ангиографически неизменненными коронарными артериями: Автореф. канд. мед. наук.-М., 1998. -19с.

#### Резюме

МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ  
ФІЗИОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ  
ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ  
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І КОРОНАРНИМ  
СИНДРОМОМ X

Себова Д.М., Пеніна Е.О., Маркіна О.В.

Коронарний синдром X (КС-X) - це одна з форм ішемічної хвороби серця (ІХС),

поширеність якого серед хворих з типовою клінікою стенокардії досягає приблизно 10-20%. Сучасні принципи лікування КС-Х уявляють стандартну медикаментозну терапію стабільної ІХС, яка часто не призводить до покращання. У той же час, фізіотерапевтичні методики зарекомендували себе як безпечні та високоефективні засоби із системним, поліпатогенетичним впливом на ведучі ланки розвитку ІХС при коронарному синдромі Х – ендотеліальну дисфункцію та мікроциркуляторні порушення. Але до цього часу не розроблено рекомендацій щодо можливості застосування фізіотерапевтичних методів лікування у хворих на ІХС з коронарним синдромом Х, що потребує подальшого вивчення.

*Ключевые слова: коронарный синдром Х, ишемическая болезнь сердца, физиотерапия.*

*Впервые поступила в редакцию 22.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

### Summary

#### POSSIBILITIES FOR PHYSIOTHERAPY TREATMENTS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CORONARY SYNDROME X

*Sebova D.M., Penina E.O., Markina E.V*

Coronary syndrome X (CS-X) is a form of coronary artery disease (CAD), the occurrence is 10-20% in patients with typical angina clinic. Modern principles of treatment of CS-X represent the standard medical therapy of stable CAD, which doesn't often lead to improvement. At the same time physiotherapy techniques have proven as safe and highly effective methods with systemic, polypathogenetic action to the endothelial dysfunction and microcirculatory disorders as main mechanisms of CAD with CS-X development. But there are not recommendations for the possibility of physiotherapy treatments in patients with CAD with CS-X in present, which the further study requires.

*Key words: coronary syndrome X, coronary heart disease, physiotherapy.*

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

### АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ РІВНЕМ КОАГУЛЯЦІЇ КРОВІ

*Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.О., Дубовик Є.І., Атаман О.В.*

*Сумський державний університет, Суми*

Наведено результати визначення G-7A поліморфізму (rs1800801) гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) і 124 пацієнтів контрольної групи. Встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем складає 35,9%, 48,8% і 15,3% (у контролі – 43,5%, 50,0%, 6,5%,  $P = 0,051$  за  $\chi^2$ -критерієм). У гомозигот за мінорним алелем величини показників зсідання крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс) вказують на підвищену їх схильність до гіперкоагуляційного синдрому. У пацієнтів з таким генотипом  $OR = 4,6$  при показниках зсідання крові, що сприяють гіперкоагуляції, і  $OR = 1,1$ , якщо ці параметри перебувають у межах норми. Одержані результати свідчать про те, що А/А варіант гена MGP в українській популяції може мати стосунок до гіперкоагуляції крові та тромбоемболії.

*Ключові слова: матриксний Gla-протеїн, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.*

#### Вступ

В основі розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) лежать склеротичні ураження мозкових артерій, зокрема прогресування атеросклеротичної бляшки. Її розрив і пов'язане з цим тром-

боемболія є наслідком дегенеративних процесів в інтимі артерій, серед яких – відкладання солей кальцію в атероматозній бляшці [1]. У цілому ряді досліджень було доведено, що в кальцифікованих атеросклеротичних бляшках людини містяться

білки, пов'язані з процесами мінералізації, серед них – MGP [2].

Серед багатьох описаних варіантів поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP) у гені MGP людини особливу увагу привертає до себе поліморфізм початкової ділянки промотора G-7A (rs1800801), з якої власне стартує процес транскрипції гена. Небезпідставним є припущення, що заміна гуаніну на аденін у позиції -7 промотора може мати стосунок до зміни транскрипційної активності гена, а отже, позначатися на основному біологічному ефекті білка – його антикальциногенній дії. Таким чином, метою роботи став пошук зв'язку між поліморфізмом G-7A гена MGP і ймовірністю розвитку ІАТІ в українській популяції з урахуванням одного з факторів ризику гострих розладів мозкового кровообігу - порушень системи коагуляції крові.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено із використанням венозної крові 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік –64,7±0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5. Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних комп'ютерної томографії та МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [3], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ. Хворих з ІАТІ було поділено на підгрупи: без ознак синдрому гіперкоагуляції крові та з його ознаками (протромбіновий час < 9 с, протромбіновий індекс < 80%). Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність ІАТІ підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних і проведення загальноприйнятих неврологічних досліджень. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі (P = 0,294 за  $\chi^2$ -критерієм), проте середній вік першої (76,7 ± 0,93 роки) був істотно вищим, ніж другої (P < 0,001).

Визначення G-7A (rs1800801) поліморфізму гена MGP проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі [4]. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Дані клінічних

досліджень перевірялися на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Вілка, а припущення щодо однорідності дисперсій підтверджували тестом Лівіна. Достовірність відмінностей середніх величин у групах з різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а номінальних змінних – за  $\chi^2$  Пірсона. Відношення шансів (OR) та 95%-ний довірчий інтервал розраховували за допомогою методу логістичної регресії.

### Результати та їх обговорення

Генотипування хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи за G-7A поліморфізмом гена MGP дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються три варіанти цього гена, а також порівняти її між групами загалом і в підгрупах хворих з ІАТІ, виділених з урахуванням деяких факторів ризику цієї недуги.

Частота алельних варіантів при вивченні G-7A поліморфізму у хворих з ІАТІ становила 35,9%, 48,8% і 15,3%, а в контрольній групі – 43,5%, 50,0%, 6,5%. Відмінності в розподілі цих варіантів між групами порівняння були дуже близькими до рівня статистичної значимості (P = 0,051).

Виявлені відмінності між представниками різних генотипів за показниками зсідання крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс). Так, у гомозигот за мінорним алелем ці показники були істотно меншими, якщо порівнювати з двома іншими групами. Це свідчить про те, що в осіб – носіїв генотипу A/A – значно вищою є ймовірність розвитку гіперкоагуляційного синдрому, а отже, і тромбоутворення. У гомозигот A/A, що мали ознаки гіперкоагуляції, ризик недуги становив 4,5 раза, то в носіїв такого самого генотипу з нормальними показниками зсідання крові він був близьким до одиниці (OR = 1,125). Це наводить на думку, що вплив G-7A поліморфізму на розвиток ІАТІ може бути пов'язаний зі змінами коагуляційних властивостей крові, що сприяють утворенню тромбів.

Кальцифікація кровоносних судин є поширеним патологічним процесом, що не тільки ускладнює розвиток атеросклеротичних бляшок, сприяючи їх нестабільності, а також має самостійне значення (склероз Менкеберга). У роботі Vos et al. [5] встановлено тісний зв'язок між кальцифікацією внутрішньочерепних артерій каротидного басейну і об'ємом уражень білої речовини головного мозку, з одного боку, і кальцифікацією великих екстракраніальних гілок сонних артерій та величиною інфаркту

мозку – з другого. Слід зазначити, що ця залежність ніяк не була пов'язана з наявністю і вираженістю атеросклеротичних бляшок, що їх виявляли за допомогою ультразвукового дослідження. Таким чином, на думку авторів, кальцифікація як інтра-, так і екстракраніальних судин є чинником, асоційованим з розвитком ішемічних уражень мозку, і може розглядатися як самостійний фактор ризику інсультів.

Acar et al. [6] вивчали зв'язок рівня сироваткового MGP з розвитком геморагічних інсультів (ГІ) і встановили, що у хворих з ГІ концентрація MGP у сироватці крові набагато менша, ніж у контрольній групі. Крім того, цей показник у хворих, що померли внаслідок крововиливу у мозок, був достовірно нижчим, ніж у тих, хто вижив.

Дане припущення ґрунтується на тому, що MGP є вітамін К-залежним протеїном з родини прокоагулянтних білків крові (протромбін, VII фактор та ін.), а отже може впливати на зсідання крові, що має велике значення в патогенезі тромбозу як коронарних, так і мозкових артерій.

Одержані нами результати вказують на те, що гомозиготи за мінорним алелем мають величини показників зсідання крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс) менші, ніж носії інших двох генотипів, що свідчить про більшу їх схильність до гіперкоагуляційного синдрому. Крім того, у цих гомозигот ризик розвитку ІАТІ є високим (OR = 4,573) лише при наявності змінених показників коагуляції крові. Якщо ж ці показники перебувають у межах норми, то й ризик ІАТІ є невисоким (OR = 1,125).

Певна річ, наведене припущення щодо зв'язку G-7A поліморфізму гена MGP з факторами коагуляції крові і тромбоутворення потребує як експериментальних, так і клінічних доказів, а тому зумовлює необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі. Важливим на даному етапі є висновок про те, що поліморфізм гена MGP може розглядатися як один з генетичних чинників серцево-судинної патології взагалі та ішемічного атеротромботичного інсульту зокрема.

### Література

1. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification. Pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.* – 2006. – V. 99. – P. 1044-1059.
2. Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein /

*/ Nephrology (Carlton).* – 2006. – V. 11. – P. 455-461.

3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke.* – 1993. – V.24. – P. 35-41.
4. Гарбузова В.Ю., Гур'янова В.Л., Пархоменко А.Н., Досенко В.Є., Атаман О.В. Частота алельних варіантів гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у хворих з гострим коронарним синдромом // *Фізіол. ж.* – 2011. – Т. 57. – С. 16-24.
5. Bos D., Ikram M.A., Elias-Smale S.E., Krestin G.P., Hofman A., Witteman J.C., van der Lugt A., Vernooij M.W. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – V. 31. – P. 2331-2337.
6. Acar A., Cevik M.U., Ar1kanoglu A., Evliyaoglu O., Basar111 M.K., Uzar E., Ekici F., Yucel Y., Tasdemir N. Serum levels of calcification inhibitors in patients with intracerebral hemorrhage // *Int. J. Neurosci.* – 2011, Nov 24 [Epub ahead of print].

### Резюме

#### АНАЛИЗ АССОЦИИИ G-7A ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕИНА С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ КОАГУЛЯЦИИ КРОВИ

*Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.О., Дубовик Е.І., Атаман О.В.*

Представлены результаты определения G-7A полиморфизма (rs1800801) гена матриксного Gla-протеина (MGP) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 пациентов контрольной группы. Установлено, что у больных с ИАТИ соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю составляет 35,9%, 48,8% и 15,3% (в контроле – 43,5%, 50,0%, 6,5%, P=0,051 по  $\chi^2$ -критерию). У гомозигот по минорному аллелю величины показателей свертывания крови (протромбиновое время, протромбиновый индекс) указывают на повышенную их предрасположенность к гиперкоагуляционному синдрому. У пациентов с таким генотипом

OR = 4,6 при показателях свертывания крови, предрасполагающих к гиперкоагуляции, и OR = 1,1, если эти параметры находятся в пределах нормы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что A/A вариант гена MGP в украинской популяции может иметь отношение к гиперкоагуляции крови и тромбообразованию.

Ключевые слова: матриксный Gla-протеин, полиморфизм генов, ишемический инсульт

### Summary

THE ANALYSIS OF MATRIX GLA-PROTEIN (MGP) G-7A POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN PERSONS WITH NORMAL AND ELEVATED LEVELS OF BLOOD COAGULATION

Garbuzova V.Yu., Ataman Yu.A., Dubovyk E.I., Ataman A.V.

G-7A polymorphism (rs1800801) of matrix Gla protein (MGP) gene in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IATS)

and in 124 persons of the control group was determined. It was shown that in patients with IATS the distribution of major allele homozygotes, heterozygotes and minor allele homozygotes was 35,9%, 48,8%, 15,3% (in control – 43,5%, 50,0%, 6,5%,  $P = 0,051$  by  $\chi^2$ -test). In minor allele homozygotes, the values of blood coagulation parameters (prothrombin time, prothrombin index) indicated the increased predisposition to hypercoagulability. In patients with such genotype, OR = 4,6 in case of the blood coagulation parameters shifted in the direction of hypercoagulability, and OR = 1,1 if these indicators were normal. The results obtained suggest that the A/A-variant of MGP gene of the Ukrainian population may be related to blood hypercoagulability and thrombi formation.

Key words: matrix Gla protein, gene polymorphism, ischemic stroke

Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 612.766.1; 612.825.8

## ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Голубев В.Н., Королев Ю.Н., Тимофеев Н.Н., Панов В.Г.

НИЦ «Арктика» ДВО РАН, Магадан.

Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф.Лесгафта, Санкт-Петербург, nikotina@yandex.ru

Изучались индивидуальные изменения вегетативных функций человека под воздействием нормобарической гипоксической гипоксии, а также особенности корреляционных связей показателей дыхания и физической работоспособности.

Ключевые слова: нормобарическая гипоксическая гипоксия, резистентность организма, дыхательная система, физическая работоспособность.

### Введение

Наиболее ранними и эффективными механизмами аварийной компенсации гипоксического состояния являются гипервентиляция и возрастание минутного объема дыхания [1, 2].

В настоящее время исследователи моделируют гипоксические состояния с различной концентрацией кислорода во вдыхаемых смесях. Теоретически предполагается, что концентрации кислорода 10-12% во вдыхаемой гипоксической смеси являются предельными, на грани субкомпенсации [3].

### Цель исследования

Изучить изменения вегетативных функций организма человека при дыхании гипоксической газовой смесью с 10% содержанием в ней кислорода в покое и при физических нагрузках.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 41 мужчина в возрасте от 18 до 21 года, добровольцы, ведущие однотипный образ жизни. Модель гипоксической, нормобарической гипоксия вызывалась дыханием в течении 15 мин газовой смесью с 10%

содержанием кислорода в азоте. Схема исследования включала в себя: исходное состояние (при нормальном атмосферном давлении и комнатной температуре испытуемый сидел в течение 2 мин. и дышал атмосферным воздухом), гипоксическую нагрузку (в течение 15 мин. испытуемый дышал через маску газовой смесью), восстановление (в течение 3 мин. после гипоксической нагрузки испытуемый дышал атмосферным воздухом). При исходном состоянии, гипоксической нагрузке и восстановлении после нагрузки у испытуемых регистрировали показатели внешнего дыхания (минутный объем дыхания (МОД) и частоту дыхания (ЧД)), насыщение гемоглобина крови кислородом, электрокардиограмму.

Динамика насыщения гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ) изучалась методом пульсоксиметрии. Физическая работоспособность определялась при помощи выполнения велоэргометрической нагрузки ступенчато возрастающей мощности, теста PWC170, а также теста максимальной анаэробной мощности (МАМ). Суммарная величина нагрузки (JA) рассчитывалась путем сложения всех величин выполненной работы до отказа.

Определялся: минутный объем дыхания (МОД); частота дыхания (ЧД) дыхательный объем.

Пробы Штанге (в модификации Джулиани) и Генча проводили по общепринятым методам.

### Результаты и их обсуждение

Показано, что через 5 мин дыхания гипоксической смесью кислородное насыщение гемоглобина снижется в среднем до 90 %, а к концу экспозиции - до 85 % ( $p < 0,05$ ). В восстановительном периоде уже через 3 мин дыхания атмосферным воздухом в  $SpO_2$  практически не отличался от исходного.

Наряду с общей тенденцией динамики сатурации, наблюдались индивидуальные различия. Так, у одних испытуемых  $SpO_2$  в течение первых 3-х минут снижался до 92%, и до конца экспозиции колебался от 90 до 95%. У других испытуемых  $SpO_2$  снижался в течение всего периода гипоксической пробы и в конце ее составил 78%. Первые составили группу «устойчивых» к гипоксии, а вторые - «неустойчивых».

МОД начинал увеличиваться уже к концу первой минуты дыхания гипоксической смесью, в среднем на 58% ( $p < 0,05$ ).

В дальнейшем МОД изменяется незначительно, а к концу нагрузки еще более возрос в сравнении с исходным состоянием ( $p < 0,05$ ). Восстановление МОД происходило в течение 2–3 мин дыхания атмосферным воздухом.

ЧД незначительно изменялась во время гипоксической нагрузки, находясь в пределах 11–13 л/мин и не отличалась от исходного. При велоэргометрическом тестировании в условиях гипоксии не удалось выявить существенных различий ударного объема (УО) между выделенными группами устойчивых и неустойчивых к гипоксии.

Значимые корреляции ДО с МАМ и PWC170 свидетельствуют о том, что увеличение МОД при гипоксии может быть обусловлено преимущественно увеличением ДО.

Индивидуальные различия в реакциях дыхательной системы на гипоксию были весьма существенными. Выделено несколько типов таких реакций. У одной группы испытуемых на первых минутах дыхания гипоксической смесью наблюдалось уменьшение ЧД и МОД, и эти изменения, в той или иной степени, сохранялись до конца нагрузки. У испытуемых другой группы наблюдались противоположные изменения: увеличение ЧД и МОД. Наконец, у нескольких испытуемых снижение частоты дыхания сопровождалось увеличением МОД за счет дыхательного объема.

Вероятно, различное насыщение крови кислородом, выявленное при определении  $SpO_2$ , оказывает разное влияние на возбудимость дыхательного центра. Возможно, гипоксия вызывала снижение возбудимости, что проявилось в уменьшении обоих регистрируемых показателей при относительно стабильной величине дыхательного объема. В другом случае возбудимость дыхательного центра повышалась, на что указывает увеличение МОД, однако разными путями – за счет увеличения ЧД или дыхательного объема.

Было выявлено снижение  $SpO_2$  кислородного насыщения гемоглобина при выполнении велоэргометрической нагрузки по сравнению с исходным уровнем. Так, средние значения снижения  $SpO_2$  для 1-4-й ступени составляют, соответственно  $94,5 \pm 0,4$ ;  $95,1 \pm 0,3$ ;  $94,5 \pm 0,25$ ;  $92,7 \pm 0,4\%$ . Статистически значимых различий в подгруппах «устойчивых» и «неустойчивых» не было.

Значения показателей работоспо-

способности дают представления о состоянии физической работоспособности и, в частности, общей выносливости, а также ее составляющих компонентах в условиях гипоксии. Аэробная производительность, которая оценивалась по тесту  $PWC_{170}$ , свидетельствует о том, что средние значения всей группы составляют  $829,9 \pm 26,0$  кгм, колеблются в диапазоне от 531 до 1365 кгм, имеют большую величину дисперсии 166,9. Эти значения характеризуют нижнюю границу среднего уровня оценки данного теста, что вполне закономерно для обычной выборки испытуемых, не занимающихся специально развитием общей выносливости. В подгруппах «устойчивых» и «неустойчивых» эти значения составляют соответственно  $774,9 \pm 43$  и  $858 \pm 40$  кгм, различия не значимы.

Состояние МАМ оценивалось по тесту Р. Маргария. Средние значения этого показателя для всей группы составляют  $93,5 \pm 2,9$  кгм с диапазоном от 54,0 до 137,0 кгм, при дисперсии в 18,6 кгм. Различия между подгруппами «устойчивых» и «неустойчивых» не выявлены, средние значения составляют соответственно  $93,6 \pm 7,9$  и  $92,7 \pm 3,6$  кгм. Данные значения показателя МАМ соответствуют среднему уровню состояния анаэробной устойчивости. Для оценки устойчивости организма к гиперкапнии и гипоксии использовались широко распространенные пробы с задержкой дыхания Штанге и Генча.

Средние значения пробы Штанге у всех обследуемых составляют  $36,1 \pm 1,92$  с, в подгруппах «устойчивые»  $31,6 \pm 3,4$  и  $36,5 \pm 2,4$  «неустойчивые». Эти параметры проб соответствуют хорошему уровню функционального состояния.

Индекс пробы Руфье для всей группы составляет  $8,2 \pm 0,5$ . В подгруппе «устойчивые»  $7,8 \pm 0,7$ , в подгруппе «неустойчивые»  $8,4 \pm 0,7$  ед., что соответствует хорошему значению изучаемых показателей. Это относится и к показателям выносливости, определенными по пробе Генча и коэффициенту Кваса (КВ).

При рассмотрении суммарной величины выполнения велоэргометрической нагрузки ступенчато возрастающей мощности средние значения всей группы составляют  $2236,4 \pm 54,7$  Вт, что соответствует удовлетворительной оценке этого показателя для здоровых молодых мужчин. Анализ значения этого показателя по подгруппам ( $3247,3 \pm 77,2$  Вт для «устойчивых» и  $2226,9 \pm 80,1$  Вт для «неустойчивых»), выявил тенденцию различий между под-

группами в показателях работоспособности. Обращает на себя внимание тот факт, что коэффициенты парных корреляций между показателем работоспособности JA и другими ее показателями не имеют значимых величин при сравнении их внутри всей группы. Выявлена лишь незначительная связь между JA и  $PWC_{170}$  в подгруппах «устойчивых» и «неустойчивых» на уровне коэффициентов 0,47 и 0,56 соответственно. Самая значимая корреляционная связь отмечена в группе «устойчивых» между  $SpO_2$  (S за 15 мин) и МАМ, причем она положительна (0,72).

### Заключение

Установлено что, практически с первой минуты дыхания гипоксической газовой смеси с 10% содержанием кислорода возникают изменения в легочной вентиляции. При этом минутный объем дыхания возрастает главным образом за счет глубины дыхания. Однако, образование оксигемоглобина крови, оттекающей от легких, у разных испытуемых различно, что свидетельствует об индивидуальной стратегии адаптации к недостатку кислорода при примерно равных условиях газообмена в легких. Об этом свидетельствуют и данные восстановления легочной вентиляции, уже на третьей минуте дыхания нормальной воздушной смесью. Полученные данные позволили выделить две основные группы людей по количеству образующегося оксигемоглобина: группу «устойчивых» и группу «неустойчивых» к данным условиям гипоксии. Очевидно, причины таких различий в образовании оксигемоглобина могут быть или при разных условиях диффузии газа из альвеол в кровь (например, при увеличении длины диффузии), или особенностей кислородсвязывающих свойств крови, и то, и другое требует дополнительных исследований.

Изменения физической работоспособности, оцененные по различным тестам, характерны для нетренированных людей, совпадают с общепринятыми представлениями о динамике этих процессов, хотя в группе «устойчивых» выявлены тенденции к лучшей реализации функциональных резервов, благодаря чему суммарная величина выполнения велоэргометрической нагрузки у них достоверно больше, чем у всей группы и группы «неустойчивых».

Самая значимая положительная корреляционная связь (0,72), отмеченная в группе «устойчивых» между  $SpO_2$  (S за 15 мин) и МАМ, говорит о том, что существу-

ют механизмы обеспечения устойчивости к гипоксии данного уровня и в других физиологических системах, таких как кровообращение и энергетический обмен у людей, специально не тренированных к недостатку кислорода.

#### Литература

1. Березовский В.А., Бойко К.С., Клименко К.С., Левченко М.Н., Назаренко А.И., Шумицкая Н.М. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. – Киев: Наукова думка. – 1978. – 216 с.
2. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. – М.: Медицина. – 1986. – 270 с.
3. Колчинская А.З. Кислород, физическое состояние, работоспособность. – Киев: Наукова думка. – 1991. – 206 с.
4. Колчинская А.З. Гипоксическая гипоксия, гипоксия нагрузки повреждающий и конструктивный эффекты // Нурохіа Med. J. – 1993. – №3. –Р.8.

#### Резюме

#### ВПЛИВ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ВЕГЕТАТИВНІ ФУНКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Голубев В.М., Корольов Ю.Н., Тимофеев Н.Н., Панов В.Г.

Вивчалися індивідуальні зміни вегетативних функцій людини під впливом нор-

мобаричної гіпоксичної гіпоксії, а також особливості кореляційних зв'язків показників дихання та фізичної працездатності.  
*Ключові слова:* нормобарична гіпоксична гіпоксія, резистентність організму, дихальна система, фізична працездатність.

#### Summary

#### REACTIONS OF RESPIRATORY SYSTEM OF THE PERSON ON NORMOBARIC HYPOXIC HYPOXIA

Golubev V.N., Korolev Y.N., Timofeev N.N., Panov V.G.

In work individual stability of respiratory system of the person to conditions of hypoxic hypoxia, and also features of correlation communications of indicators of breath and physical working capacity was studied under breathing hypoxic gas mix with 10 % concentration of oxygen in nitrogen which was made by the hypoxicator "Everest". The new data about individual stability to hypoxia is obtained, groups "steady" and "unsteady" to the given hypoxic conditions are allocated, different correlation of indicators of respiratory system and physical working capacity in the allocated groups is shown.

*Key words:* normobaric hypoxic hypoxia, resistance of an organism, respiratory system, physical working capacity.

Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.72+616.379-008.64]-02:616-056.257-07

## ОЖИРЕНИЕ, ОСТЕОАРТРОЗ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Якименко Е.А., Ефременкова Л.Н.**

Одесский национальный медицинский университет, ivv25@ukr.net

Исследовали ассоциации остеоартроза (ОА) коленных суставов, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе с ожирением. Исследовали 90 больных с остеоартрозом коленных суставов I-IV рентгенологических стадий и избыточной массой тела. У этих же больных выявляли АГ, дислипидемии, нарушение толерантности к глюкозе (сахарный диабет). Установлено, что с увеличением индекса массы тела (ИМТ) ассоциированное увеличение рентгенологической стадии ОА, доли больных с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе. Таким образом, избыточная масса тела и ожирение являются одновременно фактором риска возникновения и прогрессирования ОА коленных суставов, артериальной гипертензии, дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе.

*Ключевые слова:* ожирение, остеоартроз коленных суставов, артериальная гипертензия, дислипидемия

### Актуальность проблемы

Избыточная масса тела, ожирение и связанные с ними патологические состояния являются одной из актуальнейших проблем современной медицины. Избыточная масса тела в виде абдоминального ожирения – ключевое клиническое проявление инсулинорезистентности, которая является патогенетической основой патологического состояния, именуемого метаболическим синдромом (МС) [1]. Патофизиологической основой МС является инсулинорезистентность, а клиническими проявлениями, наряду с абдоминальным ожирением – артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (в крайнем виде – сахарный диабет (СД) 2-го типа) и дислипидемия [2]. Постоянное сочетание артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе и дислипидемии с избыточной массой тела привело к выводу, что это не случайное совпадение различных болезней у одного индивидуума, а явления, имеющие общие патогенетические звенья. Избыточная масса тела также является фактором риска развития и прогрессирования остеоартроза (ОА) опорных суставов [3].

Поэтому продолжают исследования, уточняющие конкретные механизмы влияния избыточной массы тела и ожирения на развитие и течение артериальной гипертензии, дислипидемии, ОА опорных суставов.

**Целью исследования** было изучение ассоциации избыточной массы тела и ожирения с ОА коленных суставов, наличием артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа.

### Контингенты и методы

Обследовали 90 больных с ОА коленных суставов, средний возраст которых составлял  $(61,3 \pm 2,1)$  года, 57 женщин и 33 мужчин. Диагноз ОА ставили на основании критериев Л.И. Беневоленской и соавт. [4].

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное исследование, включавшее антропометрию с вычислением индекса массы (ИМТ) тела по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}^2$ , общие анализы крови и мочи, коагуло-грамму, липидограмму, оп-

ределение уровней креатинина и глюкозы натощак, тест толерантности к глюкозе общепринятыми методами. Проводилась рентгенография суставов в 2-х проекциях для уточнения рентгенологической стадии ОА. Рентгенологическую стадию ОА определяли при помощи критериев J.H. Kellgren и J.S. Lawrence.

### Результаты и их обсуждение

Сопоставление ИМТ с рентгенологической стадией ОА коленных суставов показало (таблица 1), что при нормальной массе тела (ИМТ 20-24,9) ОА 1 стадии наблюдался у 2 пациентов, более высокие рентгенологические стадии у этих больных не наблюдались. При наличии избыточной массы тела (ИМТ 25-29,9) у большего числа обследованных (17 - 51,5%) наблюдалась II рентгенологическая стадия ОА. При наличии ожирения (ИМТ 30 и более) прогрессивно возрастала доля больных с III и IV рентгенологическими стадиями ОА коленных суставов.

Сопоставление ИМТ с распространенностью сопутствующих заболеваний показала (таблица 2), что при нормальной массе тела дислипидемия и НТГ не регистрируются. При избыточной массе тела артериальная гипертензия регистрируется у 66,7% пациентов, дислипидемия – у 6,1%, НТГ и СД – у 3%. При возрастании ИМТ (ожирение - ИМТ 30 и более) прогрессивно увеличивалась доля больных с артериальной гипертензией, дислипидемией, НТГ и СД.

Таким образом, избыточная масса тела и ожирение ассоциируются с прогрессированием ОА коленных суставов, а также с наличием артериальной гипертензии, дислипидемии и НТГ [5]. Такая ассоциация избыточной массы тела с перечисленными патологическими состояниями обусловлена, скорее всего, не просто механическим совпадением из-за значительной распространенности артериальной гипертензии, дислипидемии и ОА, а общностью патогенетических механизмов вышеперечисленных патологических состояний при ожирении.

Жировая ткань не является только энергетическим депо, она выделяет различные биологически активные вещества

дд

Таблица 1 1155.

Индекс массы тела и рентгенологическая стадия ОА коленных суставов

ИМТ	Кол-во больных	I R-стадия	II R-стадия	III R-стадия	IV R-стадия
20-24,9	2 (2,2%)	2 (100%)	-	-	-
25-29,9	33 (36,7%)	11 (33,3%)	17 (51,5%)	5 (15,1%)	-
30-34,9	28 (31,3%)	1 (3,6%)	15 (53,6%)	11 (39,3%)	1 (3,6%)
35 и более	27 (30%)	-	9 (33,3%)	13 (48,1%)	5 (18,5%)
Всего	90 (100%)	14	41	29	6

4. Коваленко В.Н., Бортевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. - К.:Морион, 2003. - 448 с.

5. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний / Л.Н.Денисов, В.А.Насонова, Г.Г.Корешков, Н.Г.Кашеварова // Тер. Архив.-2010.- №10.-С.34-37.

6. Метаболический синдром/ Под.ред.

Г.Е.Ройтберга.-М.: МЕД-пресс-информ, 2007.-224с.

7. М.С.Светлова, Н.Н.Везикова Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика ранних стадий гонартроза //Тер. Архив.-2010.-№5.-С.54-58.

### Резюме

#### ОЖИРІННЯ, ОСТЕОАРТРОЗ ТА СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Якименко О.О., Ефременкова Л.Н.

Досліджували асоціацію остеоартрозу колінних суглобів, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози з ожирінням. Обстежили 90 хворих з остеоартрозом колінних суглобів I-IV рентгенологічних стадій і надмірною масою тіла. У цих же хворих виявляли артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози (цукровий діабет). Установлено, що зі зростанням індекса маси тіла (ИМТ) асоційоване збільшення рентгенологічної стадії ОА, частки хворих з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози. Таким чином, надмірна маса тіла і ожиріння є одночасно фактором ризику виникнення і прогресування ОА колінних суглобів, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії і порушення толерантності до глюкози.

Ключові слова: ожиріння, остеоартроз колінних суглобів, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія

Таблица 2  
Индекс массы тела и сопутствующие заболевания

ИМТ	Количество больных	АГ	Дислипидемия	НТГ и СД
20-24,9	2	1 (50%)	-	-
25-29,9	33	22 (66,7%)	2 (6,1%)	1 (3%)
30-34,9	28	21 (75%)	3 (10,7%)	2 (7,1%)
35 и более	27	22 (81%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)

покины), влияющие на функционирование органов и систем. Провоспалительное состояние иммунной системы при МС обусловлено секрецией некоторых адипокинов, влияющих на функционирование иммунной системы (интерлейкинов, фактора некроза опухоли – $\pm$ ) и является независимым фактором возникновения и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых событий [6]. Избыточная масса тела является одним из ключевых факторов риска развития остеоартроза (ОА) опорных суставов не только из-за увеличения механической нагрузки на опорные суставы, но и за счет имеющегося при МС гиперкортицизма и гиперпродукции хондродеструктивных цитокинов [6, 7].

### Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. - М.: Медиа Медика, 2004.-168с.
2. Бессен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. - М.:”БИНОМ”, 2004 - 224 с.
3. EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT)/ Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.// Ann. Reum. Dis. - 2003. - Vol.62. - P.1145-

**Summary**

**OBESITY, OSTEOARTHRITIS AND RELATED DISEASES**

*Yakimenko E.A., Efremenkova L.N.*

Investigated the association of knee osteoarthritis (OA), hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance with obesity. A total of 90 patients with osteoarthritis of the knee I-IV radiologic stage and overweight. In these same patients revealed hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance (diabetes). It was established that with increasing body mass index (BMI) is

associated an increase in radiographic stages of OA, the proportion of patients with arterial hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance. Thus, overweight and obesity are both risk factor for the development and progression of knee OA, hypertension, dyslipidemia and impaired glucose tolerance. *Key words: osteoarthrosis of knee, obesity, arterial hypertension, dyslipidemia*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.12-008.313-089-053.085-036.886

**ПОЛНАЯ АВ-БЛОКАДА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 50 ЛЕТ: КАРДИОСТИМУЛЯТОР ИМПЛАНТИРОВАН, РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ОСТАЛСЯ?**

**Клочко В.В., Ермураки С.П., Бурдейный И.В., Зорина О.И., Рисович Д.В.**  
*Одесский Национальный медицинский университет, ГКБ №9, г. Одесса.*

После имплантации кардиостимуляторов при АВ-блокаде II-III степени 210 больным без клапанной патологии и изменений насосной функции сердца у 60 из них при плановой проверке стимуляторов зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, при холтеровском мониторинге устойчивой желудочковой тахикардии не зарегистрировано. Нужно дальнейшее изучение проблемы для анализа выживания этой категории больных и целесообразности имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

*Ключевые слова: имплантируемые кардиостимуляторы, атрио-вентрикулярная блокада, желудочковые тахикардии, ИКД-терапия.*

**Актуальность темы**

Внезапная сердечная смерть может быть результатом различных заболеваний сердца. По данным ВОЗ в структуре внезапной смерти (ВС) 80 % приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), 10-15% на кардиомиопатии, 5% на пороки сердца, миокардит, аритмогенную дисплазию правого желудочка и менее 1 % на болезнь Чагаса, саркоидоз, синдром удлиненного QT и др. Проанализировав 157 случаев ВСС у пациентов с амбулаторным мониторингом сердечного ритма по методу Холтера, Bayes de Luna приводит схему структуры непосредственных причин ВСС, где 83% занимают желудочковые тахикардии [1]. По его данным непосредственной причиной ВС в 62 % является монорморфная желудочковая тахикардия (ЖТ), в 13% полиморфная ЖТ, в 8% случаев – фибрилляция желудочков (ФЖ), и в 17 % - брадикардии. Среди всех желудочковых нарушений ритма на долю ишемических процессов миокарда приходится около

75%, на долю кардиомиопатий и миокардитов - 15%, на идиопатические НР - 10%, на ятрогенные (лекарственные, постоперационные, и др.) – 24%, на наследственные аритмии (синдром удлиненного QT, синдром Бругада и др.) до 2%. Около 50% страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в западных странах, умирают внезапно [2]. Внезапная смерть в возрастной категории от 35 до 74 лет за пределами клиник составляют 1,91 случаев на 1000 жителей среди мужчин, и 0,75 – 0,9 случаев – среди женщин. В странах Европы около 2500 человек умирают внезапно ежедневно, причем если в этих странах средний возраст погибающих составляет 55-65 лет, и показатель смертности растет вместе с возрастом [3]. Сразу стоит отметить, что все пациенты, которых мы пролечили в рамках этого исследования, были доставлены с первичным диагнозом атрио-вентрикулярная (АВ) блокада II-III степени, что зафиксировано на электрокардиограмме (ЭКГ). К тому же, ни у кого из пациентов не

было в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС).

**Цель исследования:** определить возможную необходимость имплантации кардиостимуляторов с функцией дефибрилляции у больных старше 50 лет с АВ-блокадой II-III степени.

### Материалы и методы

Проанализирован 4-летний опыт отделения хирургического лечения аритмий ГКБ № 9 г. Одессы по клиническому применению имплантируемых кардиостимуляторов с эндокардиальными электродами у больных жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца и проводимости. Во время планового контроля ЭКС в сроки 1, 6, 12 мес. выявлены эпизоды жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Проводится статистический анализ факторов, влияющих на возникновение пароксизмов желудочковых аритмий, их количество и терапию. Анализируется возможность имплантации ИКД в будущем пациентам с похожей клинической картиной. Изучается выживаемость в данной группе больных и ее зависимость от сократительной способности миокарда левого желудочка. Цель исследования состояла в изучении эффективности и безопасности применения имплантируемых кардиостимуляторов и использованию кардиовертеров-дефибрилляторов у таких пациентов.

С января 2008 года по декабрь 2011 года в отделении кардиохирургии было имплантировано 210 двухкамерных систем ЭКС. ЭКС были имплантированы по стандартной методике. В группу исследования вошли 105 мужчин и 85 женщин старше 50 лет. При обследовании больных до операции не выявлено признаков ИБС, синдромов удлинённого или укороченного интервалов QT, клапанной патологии, ожирения, сахарного диабета, гиперхолестеринемии и дислипидемии. У всех пациентов, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была более 50%. Никто из пациентов ранее не переносил сердечно-легочную реанимацию.

Результаты и их обсуждение: после имплантации ЭКС, некоторые пациенты предъявляли жалобы на эпизоды «пресинкопе», без связи с физической нагрузкой. При плановой проверке у 60 пациентов из группы были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. Причем, «пробежки» желудочковой тахикардии состояли из 5-8 и/или из 10-20

комплексов. При проведении холтеровского мониторирования никто из больных не перенес эпизода устойчивой желудочковой тахикардии. При проведении контрольной ЭХОКГ не выявлено изменения насосной функции и клапанной патологии. Практически всем больным была проведена коронарография. 8 пациентам проведена коронарная реваскуляризация.

### Выводы

Мы считаем, что данная проблема нуждается в дальнейшем мониторинговании и изучении для анализа выживаемости данной категории больных и целесообразности имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Какие-то окончательные выводы были бы поспешными.

### Литература

1. Bayes de Luna A. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases / Coumel P., Leclercq J.F. // Am. Heart J.- 1989.- Vol.117.- P. 151 - 159.
2. Sudden cardiac death: management of high-risk patients / Akhtar M., Garan H., Lehmann M.H., [et al.] // Ann. Intern. Med.- 1991.- Vol. 114.-P. 499-512.
3. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary. / Zipes D., Camm J., Borggrefe M. [et al.] // J.Am.Coll.Cardiol.- 2006.- Vol. 48.- P. 1064-1108.

### Резюме

ПОВНА АВ-БЛОКАДА У ПАЦІЄНТІВ ПОНАД 50 РОКІВ: КАРДІОСТИМУЛЯТОР ІМПЛАНТОВАНИЙ, РИЗИК РАПТОВОЇ СМЕРТІ ЗАЛИШИВСЯ?

*Клочко В.В., Ермуракі С.П., Бурдейний І.В., Зоріна О.І., Рісовіч Д.В.*

Після імплантації кардіостимуляторів при АВ-блокаді II-III ступеню 210 хворим без клапанної патології та змін насосної функції серця у 60 з них при плановій перевірці стимуляторів зареєстровані епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії, при холтеровському моніторингу стійкої шлуночкової тахікардії не зареєстровано. Потрібно подальше вивчення проблеми для аналізу виживання цієї категорії хворих та доцільності імплантації кардіовертера-дефібрилятора.

*Ключові слова:* кардіостимулятори що імплантуються, атріо-вентрикулярна бло-

када, шлуночкові тахіаритмії, ІКД-терапія.

### Summary

FULL AV BLOCK IN PATIENTS OLDER THAN 50 YEARS: PACEMAKER IMPLANTED, RISK OF SUDDEN DEATH LEFT?

*Klochko V.V., Ermuraki S.P., Burdeyny I.V., Zorina O.I., Risovich D.V.*

After implantation of heart pacemaker at AV-blockade: II-III degree 210 patients without valvular pathology of heart pumping function and changes in 60 of them when the planned

checking stimulant registered episodes unstable ventricular tachyarrhythmia, Holter monitoring sustained ventricular is not registered. To further explore the issues for the analysis of survival in this category of patients and the wisdom of implanting kardioverter-defibrillator.

*Keywords: implantable pacemakers, atrio-ventricular block, ventricular tachyarrhythmias, ICD therapy.*

*Вперше поступила в редакцію 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.853:575.113 : 612.014.42:616-085

## КОРЕЛЯЦІЇ ДАНИХ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ ТА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ХВОРИХ ІЗ ЕПІЛЕПСІЄЮ

**Орос М.М.**

*Ужгородський Національний університет*

Статистично достовірну кореляцію (індекс кореляції за Пірсоном 0,9 і більше) між даними електроенцефалографії (ЕЕГ) і фармакогенетичним поліморфізмом установленно тільки у хворих з фармакорезистентною формою епілепсії. Тому, вірогідно, СС поліморфізм генів Р - глікопротеїн rs1045642, Р - глікопротеїн rs1128503, ТТ поліморфізм гена SCN1A rs3812718 і такі ЕЕГ феномени, як високий індекс епіактивності на ЕЕГ та/або поліморфізм епіактивності на ЕЕГ та/або дифузні зміни на ЕЕГ та/або високоамплітудна повільнохвильова ЕЕГ в комбінації у одного пацієнта, можуть служити критеріями фармакорезистентності даного хворого до дії ПЕП

*Ключові слова: епілепсія, фармакорезистентність, фармакогенетика, електроенцефалографія.*

Епілепсія - одне з найбільш поширених захворювань центральної нервової системи. У світі проживає 40-50 млн. хворих на епілепсію, в Україні - близько 500 тис. Соціальна значимість проблеми визначається поширеністю епілепсії, можливістю розвитку інвалідності у 1/3 хворих при недостатньому лікуванні змін особистості, психіки, необхідністю тривалого прийому антиепілептичних препаратів, необхідністю вирішення соціально- правових питань [4]. У 60-70% випадків припинення нападів спостерігається при використанні протіепілептичних препаратів (ПЕП) в дозах, які викликають суттєві побічні ефекти [3]. І це може бути ще прийнятно як плата за позбавлення від епілептичних припадків при вираженій затримці психомоторного розвитку на фоні органічного ураження головного мозку, при відсутності реальної перспективи істотного поліпшення загального нервово-психічного і соціального статусу перспективи лікування хворого. Але,

більше того, в 20-25% випадків медикаментозне лікування взагалі неефективно. У таких випадках доводиться обмежуватися мінімальною медикаментозною протіепілептичною терапією, що дозволяє знизити число і ступінь вираженості тільки важких нападів або запобігти розвитку епілептичногостатусу [1].

Резистентною, або некурабельною, називають епілепсію, при якій важкість і частота нападів, неврологічні і психічні порушення або побічні дії АЕП не піддаються задовільній корекції і не прийнятні для хворого.

За останні десятиліття розвиток фармакогенетики дає сподівання на покращення швидкого вибору адекватного протіепілептичного препарату, що, в свою чергу, дало б змогу зупинити процес епілептогенезу та зберегти соціальну активність пацієнта. Особлива увага приділяється мішеням дії протіепілептичних

препаратів, зокрема, вольтаж-залежним натрієвим каналам (V3(Na)), які є точкою прикладення цілого ряду антиепілептичних препаратів (АЕП), таких як : фенітоїн, ламотриджін, карбамазепін, топірамат, флєбамат та ін. [2].

Одним із найбільш інформативних методів обстеження при епілепсії є електроенцефалографія, яка дозволяє верифікувати діагноз епілепсії та при можливості визначити вогнище збудження головного мозку.

**Мета дослідження:** виявити кореляцію між даними EEG та фармакогенетичними особливостями у хворих із епілепсією.

**Методи та матеріали**

електроенцефалографічне обстеження було проведено всім 309 хворим досліджуваної групи. Частині хворих на електроенцефалографі «Nicolette» для уточнення діагнозу було проведено відео – EEG, що давало змогу уточнити тип епілептичного нападу та адекватно підібрати протіепілептичне лікування. За допомогою EEG нами було встановлено наявність або відсутність епілептичних патернів, локалізація епілептичних патернів, що відіграло важливу роль у підборі медикаментозної терапії. Топографія (локалізація) епілептичної активності важлива також у групи фармакорезистентних пацієнтів, що дає змогу визначити місце розміщення вогнища для проведення подальшого хірургічного лікування епілепсії.

Загалом нами було визначено декілька змін на EEG які були у переважній частині обстежуваних хворих. Особливу увагу викликали електроенцефалографічні зміни, які були частіше у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії. До цих електроенцефалографічних змін ми

віднесли: чітку вогнищеву епіактивність у вигляді спайків та комплексів гостра-повільна хвиля, дифузні зміни на EEG, високий індекс епілептичної активності, поліморфізм епілептичної активності на електроенцефалограмі, високо амплітудну повільно хвилюву активність на EEG, багато вогнищ епілептичної активності на EEG. Інші електроенцефалографічні патерни зустрічалися у даної групи хворих рідко і при статистичній обробці були незначущі.

Загалом у обстежуваної групи хворих вогнищєва епілептична активність у вигляді спайків та комплексів гостра хвиля - повільна хвиля зустрічалися у 95 пацієнтів, дифузні зміни на EEG у 56 пацієнтів, високий індекс епілептичної активності був виявлений у 59 пацієнтів обстежуваної групи хворих, 76 обстежуваних на EEG мали ознаки поліморфізму епілептичної активності, високо амплітудна повільнохвилюва електроенцефалограма була у 70 досл-

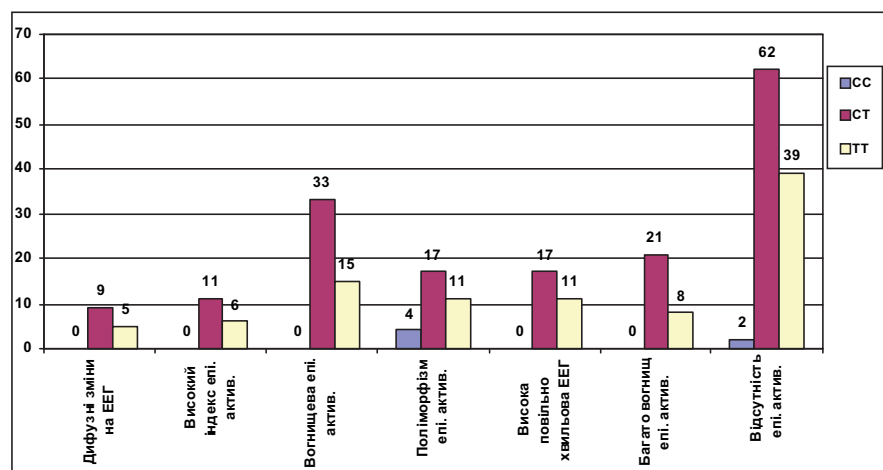


Рис. 1. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 та даних EEG у хворих із добре контрольованою формою епілепсії

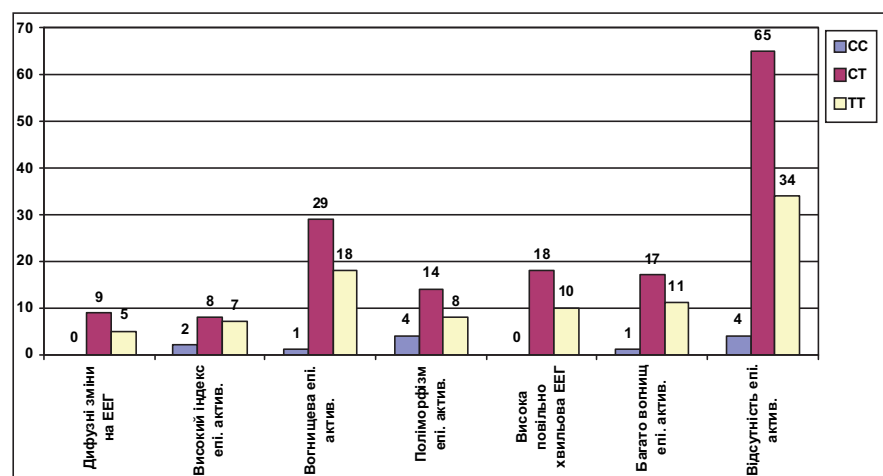


Рис. 2. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 та даних EEG у хворих із добре контрольованою формою епілепсії

іджуваних пацієнтів, а у 78 пацієнтів відмічали епілептиформні патерни із локалізацією у двох і більше ділянках головного мозку.

За допомогою полімеразно-ланцюгової реакції нами було встановлено алельний поліморфізм генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718. Нами було проведено аналіз кореляції між фармакогенетичними критеріями та даними EEG у обстежуваної групи хворих. Для цього всі досліджувані пацієнти були розділені на хворих із добре контрольованими епілептичними нападами та хворих із фармакорезистентністю до дії ПЕП.

**Результати та їх обговорення**

Дані про наявність поліморфізму генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 у вигляді алелей CC,CT та CT та їх комбінацію із електрофізіологічними показниками EEG у хворих із добре контрольованою епілепсією наведено на рисунку 1 наведено частоту проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 по типу комбінації алелей CC,CT та TT в кореляції із даними EEG у групи хворих, що мають добре контрольовану епілепсію.

Найчастіше у даної групи хворих із добре контрольованою епілепсією зустрічається CT поліморфізм гену P – глікопротеїн rs1045642, який не має статистично значущої кореляції з відсутністю епілептичної активності на EEG. Також не встановлено статистично значущу кореляцію

із вогнищевою епілептичною активністю.

На рисунку 2 наведено частоту проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 по типу комбінації алелей CC,CT та TT в кореляції із даними EEG у групи хворих, що мають добре контрольовану епілепсію.

Як, видно із рисунку 2, поліморфізм CT гену P – глікопротеїн rs1128503 найбільш часто зустрічався у даної групи хворих. Найчастіше цей поліморфізм зустрічався у пацієнтів, що мали високоамплітудну повільно хвильову EEG (64,3%) та у пацієнтів із вогнищевою епілептичною активністю (60,4%). Але у жодному випадку статистично значущої кореляції по Пірсону вище 0.8 не знайдено.

На рисунку 3 наведено частоту про-

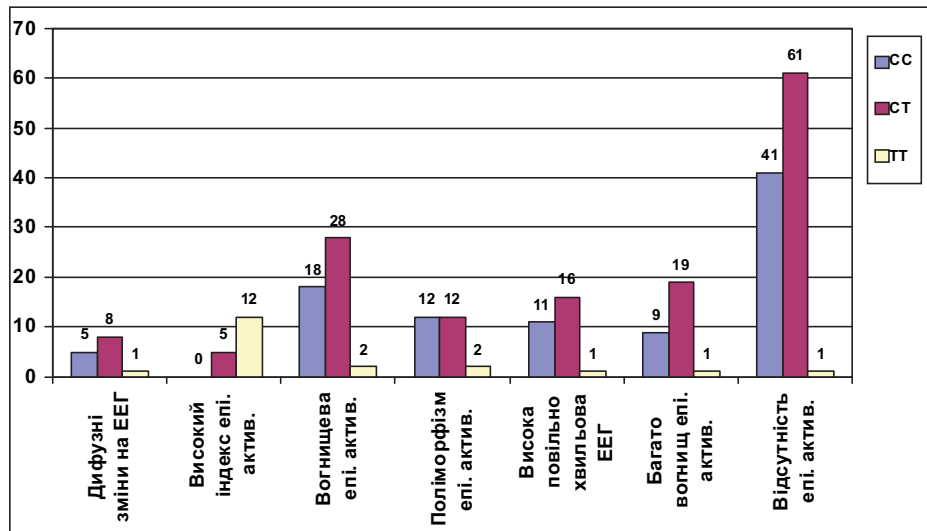


Рис. 3. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену SCN1A rs3812718 та даних EEG у хворих із добре контрольованою формою епілепсії

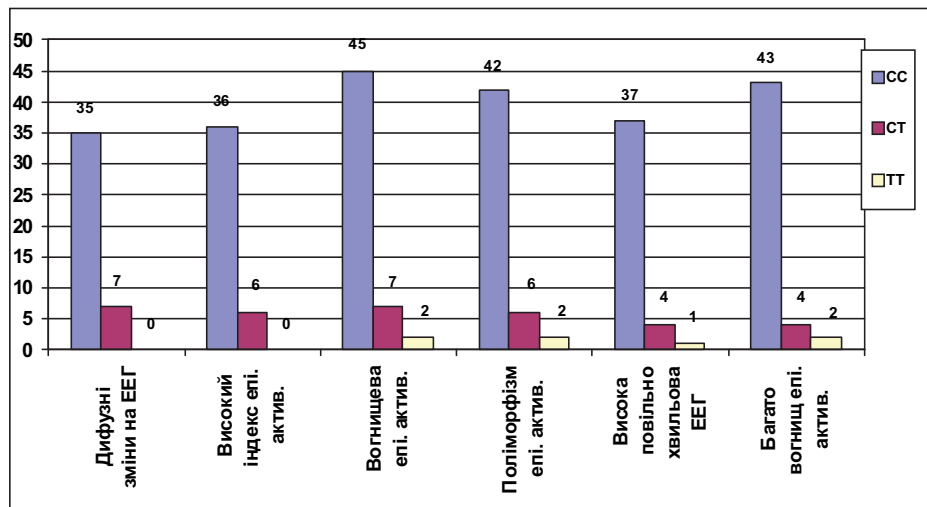


Рис. 4. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 та даних EEG у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії.

явів поліморфізму гену SCN1A rs3812718 при різних даних ЕЕГ у пацієнтів із епілепсією, що мають добре контрольовані епілептичні напади.

Згідно рисунку 3 у хворих із добре контрольованою епілепсією найчастіше зустрічається поліморфізм СТ та СС гену SCN1A rs3812718 а найрідше поліморфізм ТТ цього ж гену. Статистично значущих кореляцій між окремим поліморфізмом та вибраними епілептиформними патернами ЕЕГ не виявлено. Згідно вище наведених даних можемо припустити що у хворих із добре контрольованою епілепсією найчастіше зустрічаються поліморфізми СТ та ТТ генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503, а щодо гену SCN1A rs3812718 то у цих пацієнтів частіше зустрічається поліморфізм ТТ та СТ даного гену. Дуже рідко, тільки у 2,8% випадків, зустрічається поліморфізм СС гену Р – глікопротеїн rs1045642, та у 5.6% обстежених даної групи зустрічається СС поліморфізм гену Р – глікопротеїн rs1128503, також рідко (тільки у 9,3% ) зустрічається поліморфізм ТТ гену SCN1A rs3812718. Не було виявлено жодних статистично значущих кореляцій між поліморфізмами генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 та епілептиформними патернами на ЕЕГ у хворих із добре контрольованими епілептичними нападами.

Отже, пацієнти із епілептиформними

патернами на ЕЕГ та генетичним поліморфізмом СТ, ТТ та СС відповідно генів Р – глікопротеїн rs1045642, ТТ - гену Р – глікопротеїн rs1128503 та СС - гену SCN1A rs3812718, є такими, що мають добрий ефект від адекватної терапії протеепілептичними препаратами.

Нами було проведено також порівняння електрофізіологічних показників та генетичних поліморфізмів у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії. Дані про наявність поліморфізму генів Р – глікопротеїн rs1045642, Р – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 у вигляді алелей СС.СТ та СТ та їх комбінацію із електрофізіологічними показниками ЕЕГ у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії наведено на рисунках таблиці 4, 6, 7. На рисунку 4 наведено частоту проявів поліморфізму гену Р – глікопротеїн rs1045642 по типу комбінації алелей СС,СТ та ТТ в кореляції із даними ЕЕГ у групи хворих, що мають фармакорезистентну форму епілепсії.

Найчастіше у даної групи хворих із фармакорезистентною формою епілепсії зустрічається СС поліморфізм гену Р – глікопротеїн rs1045642. Він добре корелює майже із всіма епілептиформними патернами ЕЕГ, але статистично значуща кореляція виявлено тільки між поліморфізмом СС гену Р – глікопротеїн rs1045642 та високоамплітудною повільно хвильовою активністю на ЕЕГ ( індекс кореляції по Пірсо-

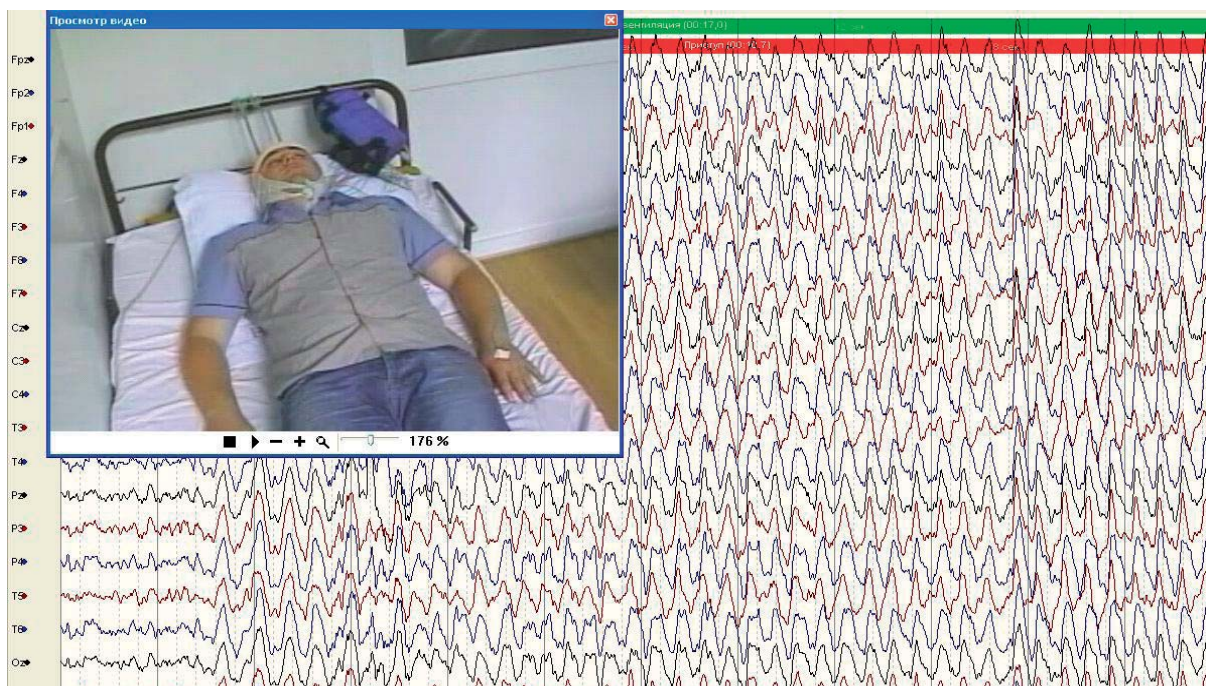


Рис. 5. Клінічний випадок 1.

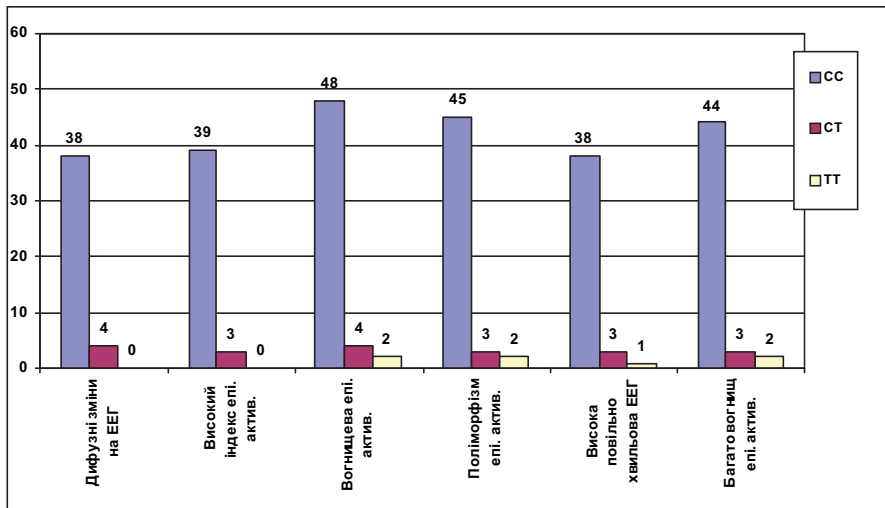


Рис. 6. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 та даних EEG у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії

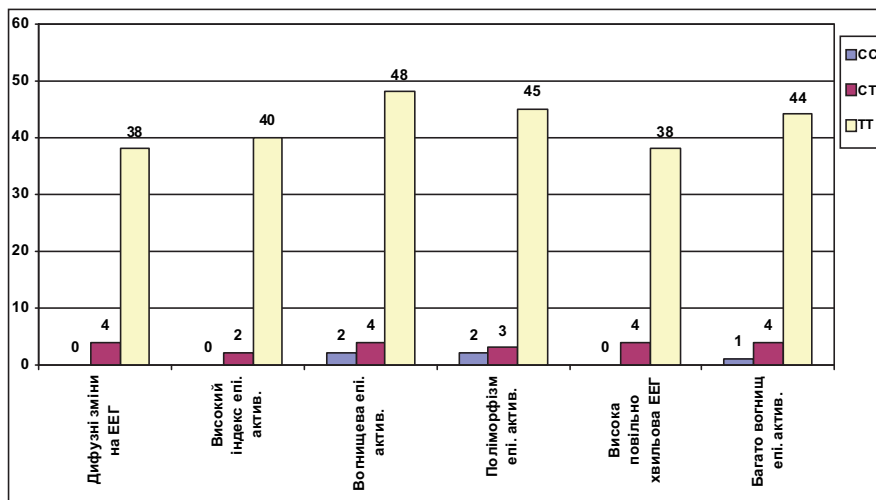


Рис. 7. Співвідношення частоти проявів поліморфізму гену SCN1A rs3812718 та даних EEG у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії

ну = 0,91) та із багатогогнищевою епілептичною активністю на EEG (індекс кореляції по Пірсоу = 0,88). Отже, хворі із наявністю CC поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1045642 в поєднанні із такими електроенцефалографічними патернами як високо амплітудна повільнохвильова активність та багатогогнищева епілептична активність на EEG ймовірно будуть фармакорезистентними до дії ПЕП. Наводимо клінічний випадок 1, див рисунок 5.

Хворий Т. 26 років, скаржиться на напади втрати свідомості, які періодично супроводжуються судомними, а інколи без них. Під час нападу часто прикушує язика, інколи виконує неадекватні рухи та переміщення в просторі. Після нападу часто зустрічається мимовільне сечовипускання, та довготривалий сон. Частота нападів - до 5-6 на місяць. Хворіє із 16 років, неоднора-

зово лікувався у клініках Закарпатської області, на теренах України та закордоном. Приймав вальпроати, карбамазепін, ламотриджин, як в комбінації так і у вигляді монотерапії у адекватних дозах. Періодично кількість нападів зменшувалася, але повністю вони не зникали. За останні три роки відмічає погіршення пам'яті та когнітивних функцій. Враховуючи вище наведене, хворому вис-тавлено діагноз криптогенна фармакорезистентна форма епілепсії. За результатами полімерно-ланцюгової реакції у хворого CC поліморфізм гену P – г л і к о п р о т е ї н rs1045642 та високоамплітудна повільнохвильова активність під час проведення відео-EEG (дивись нижче).

На рисунку 6 наведено частоту проявів поліморфізму гену P – глікопротеїн rs1128503 по

типу комбінації алелей CC,CT та TT в кореляції із даними EEG у групи хворих, що мають фармакорезистентну форму епілепсії.

Як видно із рисунку 6, поліморфізм CC гену P – глікопротеїн rs1128503 найбільш часто зустрічався у даної групи хворих. Також він часто корелює із всіма вище наведеними епілептиформними патернами та електроенцефалографічними феноменами. Але тільки дифузні зміни на EEG (індекс кореляції за Пірсоном = 0,91), високий індекс епі. активності на EEG (індекс кореляції за Пірсоном = 0,93) та високоамплітудна повільнохвильова активність на EEG (індекс кореляції за Пірсоном = 0,91) мають статистично значущу кореляцію із CC поліморфізмом гену P – глікопротеїн rs1128503 у фармакорезис-

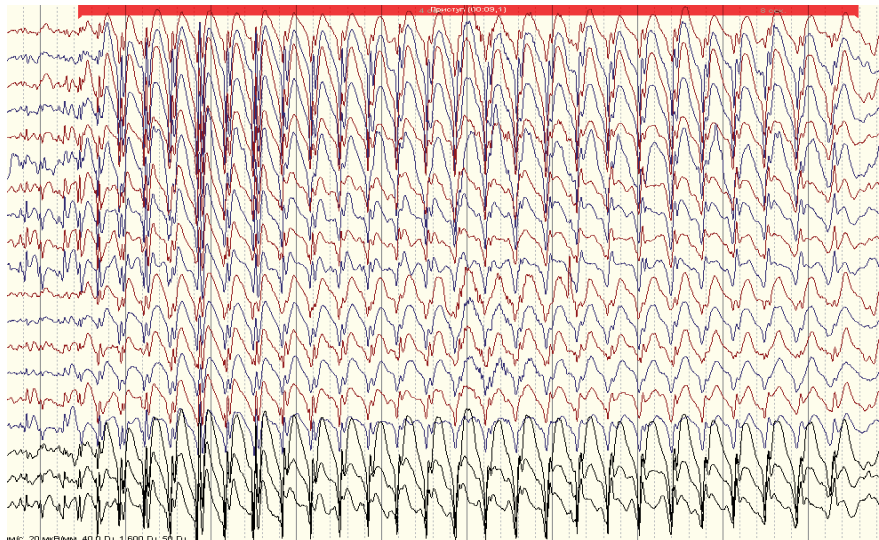


Рис. 8. Электроэнцефалограма хворої Г. під час абсансу

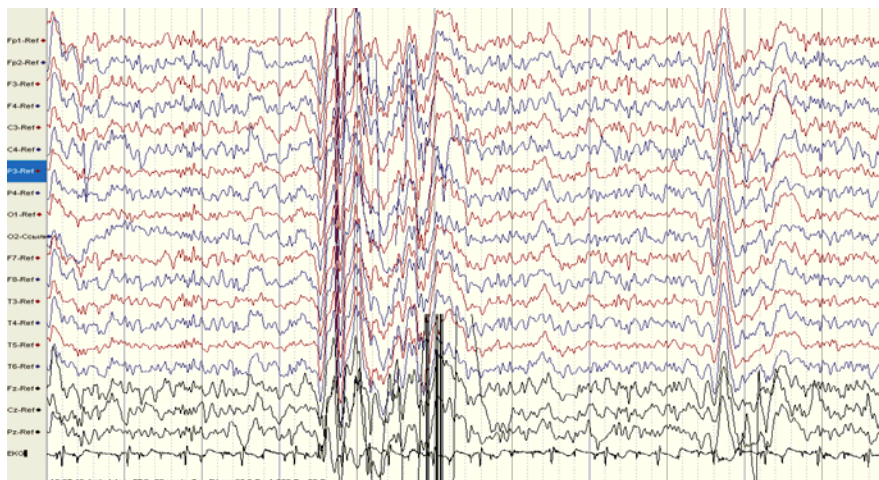


Рис. 9. Электроэнцефалограма хворої Г. у міжіктальному періоді. Поліморфна епілептиформна активність на EEG у вигляді дифузних повільних хвиль та гострих хвиль і спайків

тентних хворих.

Отже, наявність дифузних змін на EEG, високого індексу епі. активності на EEG та високо амплітудної повільнохвильової EEG у хворого із СС поліморфізмом гену P – глікопротеїн rs1128503 ймовірно буде свідчити про резистентність даного пацієнта до дії ПЕП.

На рисунку 7 наведено частоту проявів поліморфізмів гену SCN1A rs3812718 при різних даних EEG у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії.

Згідно рисунку 7, у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії найчастіше зустрічається поліморфізм ТТ гену SCN1A rs3812718 а найрідше - поліморфізми СС та СТ цього ж гену. ТТ поліморфізм гену SCN1A rs3812718 корелює майже із всіма EEG феноменами та епілептиформними патернами, але статистично

значуща кореляція у даної групи фармакорезистентних хворих є тільки між ТТ поліморфізмом гену SCN1A rs3812718 та високим індексом епі. активності на EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.95), поліморфізмом епі. активності на EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.9), дифузними змінами на EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.9) та високоамплітудною повільнохвильовою EEG (індекс кореляції за Пірсоном 0.9). Тому можна припустити, що хворі з ТТ поліморфізмом гену SCN1A rs3812718 у поєднанні з високим індексом епі. активності на EEG і\або поліморфізмом епі. активності на EEG, і\або дифузними змінами на EEG і\або високоамплітудною повільнохвильовою EEG ймовірно будуть резистентні до антиконвульсантів. Про, що свідчить клінічний випадок 2, дивись рисунок 8-9.

Клінічний випадок 6. Хвора Г. 18 років звернулася у клініку із скаргами на напади тимчасового застигання під час розмови, про які вона знає зі слів родичів та знайомих. Такі напади з'явилися 4 роки тому. Лікувалася вдома по місцю проживання, приймала дифенін та вальпроати, рік тому крім вище згаданих препаратів, з'явилися напади втрачені свідомості із судомоми та прикусом язика, була збільшена доза вальпроатів до 2500 мг на добу. У зв'язку із відсутністю ефекту до терапії додано топірамат у дозі 400 мг на добу, але кількість нападів не зменшилася. За допомогою ПЛР у хворій виявлений ТТ поліморфізм гену SCN1A rs3812718, при проведенні відео-EEG у хворій зафіксовано абсанс (див рис. 8), а також виявлено поліморфізм епілептиформної активності (дивись рис. 9).

Отже, аналізуючи вище наведене,

можно стверджувати, що у групі хворих із добре контрольованими епілептичними нападами переважають пацієнти із СТ, ТТ поліморфізмом генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та СС поліморфізмом гену SCN1A rs3812718, статистично значущих кореляцій між наведеними поліморфізмами та ЕЕГ феномени у даних пацієнтів не виявлено.

А у групі хворих із фармакорезистентною формою епілепсії встановлено статистично значущу кореляцію, (індекс кореляції за Пірсоном 0.9 і більше) між СС поліморфізмом відповідно генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503, ТТ поліморфізмом гену SCN1A rs3812718 та ЕЕГ феноменами, як: високий індекс епі. активності на ЕЕГ і\ або поліморфізм епі. активності на ЕЕГ, і\ або дифузні зміни на ЕЕГ і\ або високоамплітудна повільнохвильова ЕЕГ.

### Висновок

Статистично достовірну кореляцію (індекс кореляції за Пірсоном 0,9 і більше) між даними ЕЕГ та фармакогенетичними поліморфізмами встановлено тільки у хворих із фармакорезистентною формою епілепсії. Тому, ймовірно СС поліморфізм генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503, ТТ поліморфізм гену SCN1A rs3812718 та такі ЕЕГ феномени, як: високий індекс епі. активності на ЕЕГ і\ або поліморфізм епі. активності на ЕЕГ, і\ або дифузні зміни на ЕЕГ і\ або високоамплітудна повільнохвильова ЕЕГ у комбінації в одного пацієнта, можуть слугувати критеріями фармакорезистентності даного хворого до дії ПЕП.

### Література

1. Эпилепсия у взрослых. Клинические рекомендации. / Дубенко А.Е. [ та ін.]. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. - 63 с.(Конспект невролога.- Часть5)
2. Добрянская М. Фармакотерапия эпилепсии: традиционные средства и новые возможности / Добрянская М. // Нейроnews . – 2008 . №3(07). – С.30-34.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин : [руководство для врачей] / Карлов В.А. – Москва: Медицина, 2010 - 717 с.
4. Харитонов В.И., Мартинюк В.Ю. Новые аспекты в эпилептологии / Харитонов В.И., Мартинюк В.Ю. // Нейроnews . – 2008 . №3(07). – С.11-12.

### Summary

#### CORRELATIONS BETWEEN DATA OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND PHARMACOGENETICS CRITERIAS IN PATIENTS WITH EPILEPSY.

Oros M.M.

Statistically significant correlation (Pearson correlation index of 0.9 or more) between EEG data and farmakogenetics polymorphism found only in patients with drug resistance form of epilepsy. So probably the SS gene polymorphism P - glycoprotein rs1045642, P - glycoprotein rs1128503, TT polymorphism gene SCN1A rs3812718 and EEG phenomena such as: high index of Epi. activity on the EEG and \ or polymorphism Epi. activity on EEG, and \ or diffuse changes in the EEG and \ or high vawe EEG in combination in one patient, may serve as criteria drug resistance the patient to the action of AEDs.

*Keywords: epilepsy, drug resistance, farmakohenetyka, electroencephalography.*

### Резюме

#### КОРРЕЛЯЦИИ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Oros M.M.

Статистически достоверную корреляцию (индекс корреляции по Пирсону 0,9 и более) между данными ЭЭГ и фармакогенетических полиморфизмом установлен только у больных с фармакорезистентной формой эпилепсии. Поэтому, вероятно, СС полиморфизм генов P - гликопротеин rs1045642, P - гликопротеин rs1128503, ТТ полиморфизм гена SCN1A rs3812718 и такие ЭЭГ феномены, как: высокий индекс эпилепсии на ЭЭГ и \ или полиморфизм эпилепсии на ЭЭГ, и \ или диффузные изменения на ЭЭГ и \ или высокоамплитудные медленноволновой ЭЭГ в комбинации у одного пациента, могут служить критериями фармакорезистентности данного больного к действию ПЭП.

*Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, фармакогенетика, электроэнцефалография.*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.211:616.72

## ВЛИЯНИЕ МИОРЕЛАКСАНТА ГИДРОХЛОРИДА ТОЛПЕРИЗОНА НА БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И СКОВАННОСТЬ У ЛИЦ СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

**Якименко Е.А., Кравчук О.Е., Данильченко Л.И., Клочко В.В., Стоянова М.Д.**

*Одесский национальный медицинский университет*

В статье освещено действие миорелаксанта гидрохлорид толперизона на болевой синдром и скованность у лиц, страдающих остеоартрозом (ОА) и отмечено, что благодаря включению с стандартную терапию при лечении ОА позитивная динамика лечения является наиболее вероятной и гидрохлорид толперизона может рекомендоваться для включения в базисную терапию при ОА.

*Ключевые слова:* остеоартроз, синовит, гидрохлорид толперизона, скованность, боль.

Остеоартроз (ОА) – хроническое персистирующее заболевание синовиальных суставов различной этиологии, которое характеризуется дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и явно или скрыто протекающим синовитом [1,6]. Это одна из наиболее распространенных патологий современного общества. С возрастом распространенность ОА увеличивается. В настоящее время имеется тенденция к увеличению заболеваемости ОА у лиц молодого и среднего возраста, что сопряжено с рядом предрасполагающих факторов (избыточная нагрузка на определенные суставы у профессиональных спортсменов у лиц с определенной профессией связанной с вибрацией, травмы, избыточный вес и т.д.) [3]. Одним из основных клинических критериев ОА является боль и скованность в суставах, весомой причиной которых является мышечный спазм и воспаление. При наличии этих симптомов в области крупных синовиальных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых) у пациентов резко ограничивается двигательная активность, нарушается трудоспособность [2,4,5].

Патогенетически направленная терапия при ОА, предложенная ассоциацией ревматологов Украины (Коваленко В.Н. и соавт.; 2002) включает противовоспалительные и анальгетические препараты (НПВП), препараты системной энзимотерапии, хондропротекторы (глюкозамин, хондроитин сульфат и др.), местное применение мазевых и глеевых НПВП. Для снятия мышечного спазма применяют физиотерапевтическое воздействие. Применение миорелаксантов центрального действия в схему не входит [1,4].

Целью данного исследования является использование гидрохлорида толперизона в виде препарата Мидокалм фирмы Гедеон Рихтер в комплексной терапии ОА для снятия болевого синдрома и скованности с последующей оценкой его эффективности.

Материалы и методы. Были обследованы лица страдающие ОА. Из них мужчин 30 в возрасте от 45 до 75 лет; женщин – 25 в возрасте от 45 до 75 лет. Критерием включения в исследования были: соответствия диагноза ОА критериям ААР, II-III рентгенологические стадии ОА по G.H.Kelgren и G.S.Lawrence, наличие болей в одном или обоих коленных или тазобедренных суставов в течение, как минимум одной недели до начала исследования. Выраженности боли и скованности определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), она была в пределах 40-90 мм. Больные разделены на две группы. Контрольной группе 15 человек была проведена стандартная терапия, включающая НПВС, хондропротекторы, физиотерапевтические воздействия (магнитотерпия, фонофарез с НПВС). Основная группа представлена 40 пациентами, которым в течение 1 месяца наряду с НПВС и хондропротекторами включен препарат Мидокалм в дозе 150 мг 3 раза в сутки.

### **Результаты исследования.**

При определении выраженности боли и скованности по 100 мм ВАШ у контрольной группы перед началом терапии она составила в среднем  $75 \pm 8$  мм. Через 4 недели применения стандартной терапии у пациентов отмечалась умеренно положительная динамика с уменьшением боли и скованности в пораженных суставах (рис. 1)

выраженность боли уменьшилась  $15 \pm 6$  мм, скованность на  $11 \pm 7$  мм. Уменьшилась припухлость суставов на 70%.

У пациентов основной группы к концу четвертой недели лечения с включением препарата Мидокалм отмечалась более выраженная положительная динамика. Интенсивность боли в основной группе составило в среднем  $73 \pm 7$  мм, величина скованности в суставах  $65 \pm 9$  мм. Выраженность боли по ВАШ у пациентов уменьшилась на  $23 \pm 10$  мм, ограничение подвижности снизилось на  $24 \pm 7$  мм (рис. 2). Уменьшилась припухлость суставов, увеличился объем движений, что связано с основными эффектами данного препарата, т.е. блокадой патологически повышенного мышечного тонуса, блокировкой болевого рефлекса, вызванного стимуляцией С-волокон.

#### Литература:

1. Вест С.Дж. Секреты ревматологии: пер. с англ. – М. – СПб.:Изд-во БИНОМ – Невский диалект, 1999. – 768 с.
2. Дядик Н.И., Шпилева Н.И. и соавт. современные подходы к диагностики и лечение остеоартроз. методические рекомендации. Донецк, 2005\_30с.
3. Каваленко В.Н., Бороткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. – К.:Мориок, 2003\_448с.
4. Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Латогуз И.К. Диагностика и лечение ревматологических болезней – Харьков: Основа, 1999. – 288 с.
5. Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.). Ревматологические болезни: руководство для врачей. – М.: Медицина 1997. – 520 с.
6. Свінціцький А.С., О.Б. Ярименко, Пузанова, Н.І. Хонченкова. Ревматичні хвороби та синдроми. – К.: «Книга плюс»

#### Резюме

ВПЛИВ МІОРЕЛАКСАНТА ГІДРОХЛОРИДА ТОЛПЕРИЗОНА НА БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ТА СКУТІСТЬ В ОСІБ З ОСТЕОАРТРОЗОМ КРУПНИХ СУГЛОБІВ

Якименко О.О., Кравчук О.Є., Данильченко Л.І., Клочко В.В., Стоянова М.Д.

У статті висвітлена дія міорелаксанту гідрохлорид толперизона на больовий синдром та скутість у осіб, що страждають на

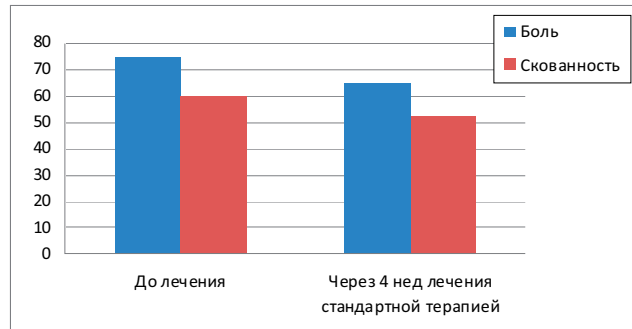


Рис. 1. Динамика интенсивности боли и скованности в суставах по стандартной 100 мм ВАШ в контрольной группе

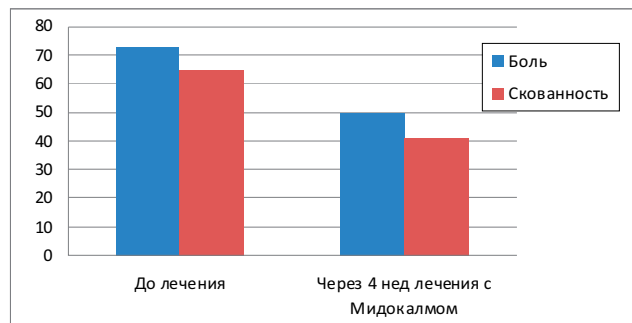


Рис. 2. Динамика интенсивности боли и скованности в суставах по стандартной 100 мм ВАШ в основной группе

остеоартроз (ОА) та зауважено, що завдяки включенню його до стандартної терапії при лікуванні ОА позитивна динаміка лікування є найбільш вірогідною та може рекомендуватися до включення її до базисної терапії при ОА.

**Ключові слова:** остеоартроз, синовіїт, гідрохлорид толперизона, скутість, біль.

#### Summary

THE INFLUENCE OF MUSCLE RELAXANTS HYDROCHLORIDE TOLPERYZONA OF PAIN AND STIFFNESS IN PEOPLE WITH OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS.

Yakimenko O.A., Kravchuk O.E., Danilchenko L.I., Klochko V.V., Stoyanova M.D.

The article highlighted action miorelaksantu hidrohlozyd tolperyzona of pain and stiffness in patients suffering from osteoarthritis (OA) and noted that they include it as standard therapy in the treatment of OA positive dynamics of treatment is most likely and may to inclusion in basic therapy in OA.

**Key words:** osteoarthritis, synovitis, hidrohlozyd tolperyzona, stiffness, pain.

Впервые поступила в редакцию 07.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.12.-008.313.1.1-06:616-008.9

## ПОРАЖЕНИЕ АРТЕРИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Якименко Е.А., Клочко В.В., Кобелева Е.М., Ефременкова Л.Н.,  
Кравчук О.Е.**

*Одесский национальный медицинский университет*

Изучались клинические признаки поражения артерий при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом и без него. Полученные данные свидетельствуют о более отчетливом поражении сосудов при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом, который проявляется нарушением функции эндотелия, повышением жесткости и утолщением артериальной стенки.

*Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, субклиническое поражение артерий*

### Актуальность темы

Поражение артерий является одним из факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск при артериальной гипертензии (АГ) [1]. Признаками субклинического поражения артерий являются эндотелиальная дисфункция (ЭД), увеличение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВсф) и утолщение комплекса интима-медия общей сонной артерии (КИМ ОСА) [1]. Объединение факторов риска сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая АГ, оформилось в концепцию метаболического синдрома (МС), указывающего на многофакторность ССЗ и определяющего лечебные мероприятия [2]. Клинические исследования продемонстрировали связь между ЭД и артериальной жесткостью при АГ [3-5], а также увеличение жесткости артерий у больных МС [6, 7].

Цель исследования - изучение показателей субклинического поражения артерий у больных АГ при наличии и отсутствии МС, для определения влияния МС на состояние артерий при АГ.

Обследованы 45 больных АГ с МС (исследуемая группа - ИГ), контрольную группу (КГ) составили 36 больных АГ без МС. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и уровню АГ и сопутствующей патологии. Кроме общеклинических оценивались следующие показатели. Оценивалась функция эндотелия (ФЭ) и признаки ЭД, определяемой как патологическое состояние, проявляющееся снижением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) менее 10% при проведении пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА) [8]. Оценивались признаки повышенной жесткости аорты, определяемой

как патологическое состояние, проявляющееся увеличением СРПВсф более 6 м/сек [9]. Оценивали толщину интимы-медии общей сонной артерии (ТИМ ОСА) [10].

ФЭ изучали эхолакацией высокого разрешения и доплерографией плечевой артерии, по методу Selermajer [8] до и после временной окклюзии артерии манжетой тонометра и сублингвального приема нитроглицерина. Локация ПА с визуализацией ее внутреннего диаметра производилась в средней трети плеча на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров, в продольном сечении на границе между средним и внутренним слоями артерии, синхронизировалась с ЭКГ, диаметр сосуда оценивался в диастолу. Реакцией на усиление кровотока после декомпрессии является ЭЗВД, рассчитываемая как разница диаметра ПА при реактивной гиперемии и в покое, отнесенная к диаметру ПА в покое и выраженная в процентах. Реакция на нитроглицерин оценивается как проявление эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД), рассчитываемая как разница диаметра ПА после приема нитроглицерина и в покое, отнесенная к диаметру ПА в покое и выраженная в процентах. Рассчитывались: внутренний диаметр плечевой артерии в состоянии покоя ( $ДПА_{исх}$ ), после временной компрессии ( $ДПА_1$ ) и приема нитроглицерина ( $ДПА_2$ ).

СРПВсф определяли методом синхронной сфигмографии с помощью аппарата «Менгограф» по стандартной методике [9] Пульсовые датчики устанавливали в области отчетливой пульсации общей сонной артерии (ОСА) и в середине пупартовой связки, под ней в области наиболее отчетливой пульсации БА при выпрямленной конечности.

Расчет СРПВ производили по форму-

ле:  $C_3 = L/t$ , где  $L$  – длина аорты (см);  $L = L_2 + L_3 - L_1$ ;  $L_1$  – расстояние от ОСА до яремной вырезки;  $L_2$  – расстояние от яремной вырезки до пупка;  $L_3$  – расстояние от пупка до датчика на БА;  $t$  – время распространения пульсовой волны, т.е. временной интервал между началом анакроты на СА и началом анакроты на БА;

ТИМ обеих ОСА определяли с помощью эхолокации высокого разрешения [10]. Локация ОСА, ассоциированная с визуализацией ее внутреннего диаметра, производилась на уровне перстневидного хряща гортани. Нормой считали ТИМ  $d$  0,9 мм, утолщением 1,0 Г ТИМ В 1,3, бляшкой считали ТИМ  $e$  1,3 [10].

Запись эхограмм ПА и ОСА в В-режиме и спектра потоков крови с помощью импульсно-волновой доплерографии выполняли на аппарате Dornier A1 4800 (Германия), линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм).

Определение ФЭ при пробе с реактивной гиперемией выявило ЭД у 27 (60%) исследуемых ИГ и 13 (36,1%) исследуемых КГ. Нарушений ЭНЗВД у пациентов обеих групп не было. Показатели ФЭ, эластических свойств аорты и состояния КИМ ОСА представлены в таблице 1.

ЭД у больных обеих групп выразилась в сниженных показателях ДПА<sub>исх</sub> –  $3,85 \pm 0,02$  мм в ИГ и  $3,91 \pm 0,03$  мм в КГ. При пробе с реактивной гиперемией ДПА<sub>1</sub> в ИГ составил  $4,32 \pm 0,02$ , соответственно ЭЗВД в этой группе составила  $12,2 \pm 0,4\%$  с достоверной ( $p < 0,01$ ) разницей с КГ, где эти показатели составили: ДПА<sub>1</sub>  $4,57 \pm 0,03$  мм, ЭЗВД  $16,9 \pm 0,5\%$ . Несмотря на достоверные отличия в диаметре ПА (ДПА<sub>2</sub>) при проведении пробы с нитроглицерином, различий в показателе ЭНЗВД в группах не было. Представленные данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях ФЭ у больных АГ в сочетании с МС. Учитывая, что ЭД при АГ носит системный характер, а также отрицательную корреляцию между потокозависимой вазодилатацией ПА, СРПВсф и артериальным давлением [3-5], по полученным данным можно судить о состоянии эндотелия в крупных артериях.

В ИГ СРПВсф была достоверно ( $p < 0,05$ ) на 7,9 % выше, чем в КГ, что свидетельствует о большей жесткости аорты у больных АГ в сочетании с МС.

ТИМ ОСА у больных ИГ составила  $1,05 \pm 0,02$  мм и была достоверно ( $p < 0,05$ ) на 7,1% больше, чем в контроле –  $0,98 \pm 0,01$  мм., что свидетельствует о более выраженном ремоделировании артериальной стен-

Таблица 1

Показатели ФЭ, СРПВсф, у больных АГ при наличии и отсутствии МС, (М ± m)

Показатель	ИГ (n = 45)	КГ (n = 36)
Средний возраст (лет)	60,6 ± 0,9	61,3 ± 1,1
Длительность АГ (лет)	6,3 ± 0,3	6,7 ± 0,3
САД (мм рт ст)	157,8 ± 0,5	158,9 ± 0,6
ДАД (мм рт ст)	93,0 ± 0,4	93,3 ± 0,4
ДПА <sub>исх</sub> , мм	3,85 ± 0,02	3,91 ± 0,03
ДПА <sub>1</sub> , мм	4,32 ± 0,02#	4,57 ± 0,03
ЭЗВД, %	12,2 ± 0,4#	16,9 ± 0,5
ДПА <sub>2</sub> , мм	4,58 ± 0,02*	4,69 ± 0,03
ЭНЗВД, %	19,0 ± 0,5	19,9 ± 0,6
СРПВсф (м/сек)	7,36 ± 0,15*	6,82 ± 0,16
ТИМ ОСА (мм)	1,05 ± 0,02*	0,98 ± 0,02

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДПА<sub>исх</sub> – исходный диаметр плечевой артерии, ДПА<sub>1</sub> – диаметр плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией, ДПА<sub>2</sub> – диаметр плечевой артерии после пробы с нитроглицерином, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация; СРПВсф – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; ТИМ ОСА – толщина интимы-медии общей сонной артерии;

\* - достоверность различия показателей  $p < 0,05$

# - достоверность различия показателей  $p < 0,01$

ки у больных АГ в сочетании с МС.

### Выводы

1. Артериальная гипертензия в сочетании с метаболическим синдромом приводит к более выраженному поражению артерий, что проявляется более значимыми нарушением функции эндотелия, увеличением жесткости артерий и утолщением артериальной стенки;
2. Требуют дальнейшего изучения патогенетические механизмы влияния метаболических факторов риска на функциональные и структурные свойства артериальной стенки и вклад каждого из них в артериальное ремоделирование;
3. Терапия больных артериальной гипертензией должна быть направлена на коррекцию поражения артерий, особенно при наличии компонентов метаболического синдрома;
4. Необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости коррекции субклинического поражения артерий при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме;

### Литература

1. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007) ESH/ESC // Практична ангіологія.- 2007.- №5 (10).- С. 5-26
2. Руководство по ведению пациентов с преддиабетом, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями объединенной группы Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по исследованию сахарного диабета // Здоров'я України.- 2007.- №10.- С. 39-46.
3. Contribution of endothelium-dependent vasodilatation in aortic stiffness in hypertension. / K Yamada, K Takeda, N Horie [et al.] // J Hypertens.- 2003.- Vol. 21 (Suppl 4).- P. 253.
4. Endothelial function influence on arterial stiffness in essential hypertensive patients. / C. Giannattasio, D Corsi, L Boffi [et al.] // J Hypertens.- 2003.- 21 (Suppl 4) P. 236.
5. Effect of basal nitric oxide syntesis on aortic pulse velocity. / AD Stewart, SC Millaseau, JM Ritter [et al.] // J Hypertens.- 2003.- 21 (Suppl 4) P. 211.
6. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. / Safar ME, Thomas F, Blacher J [et al.] // J Am Coll Cardiol.- 2006.- №1.- P. 72-75.
7. Satoh H Metabolic syndrome is a

significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects. / Kishi R, Tsutsui H. // *Hypertens Res.*- 2009.- №12.- P. 1067-1071.

8. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. / D.S. Celermajer, K.E. Sorenson, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet.*- 1992.- Vol. 340.- P. 1111-1115.
9. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник. Под ред. Т.С. Виноградовой. -М.: «Медицина», 1986. -416 с.
10. Клінічна доплерівська ультрасонографія: пер. з англ. / За ред. Пола Л. Алана, Пола А. Даббінса, Мирона А. Поздняка, В. Нормана МакДікена // Львів: Медицина світу, 2001.- 293 с.

### Резюме

#### УРАЖЕННЯ АРТЕРІЙ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Якименко О.О., Ключко В.В., Кобелева Е.М., Ефременкова Л.М., Кравчук О.Є.

Вивчалися клінічні ознаки ураження артерій при артеріальній гіпертензії в поєднанні з метаболічним синдромом та без нього. Отримані дані свідчать про більш виразне ураження судин при артеріальній гіпертензії з метаболічним синдромом, що проявляється порушенням функції ендотелію, підвищенням жорсткості та потовщенням артеріальної стінки.

*Ключові слова:* артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, субклінічне ураження артерій

### Summary

#### ARTERIAL LESIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

Yakimenko E.A., Klochko V.V., Kobeleva E.M., Efremenkova L.N., Kravchuk O.E.

Clinical signs of destruction were the arteries with arterial hypertension combined with metabolic syndrome and without it. The obtained data indicate more explicitly when vessels damage arterial hypertension with metabolic syndrome, which is a violation of the functions of the endothelium, increasing rigidity and thickening arterial wall.

*Key words:* hypertension, metabolic syndrome, subclinical damage to the arteries

Первые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 617.736-007.23:615-085.849.19-097-092.18

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ МАКУЛОДИСТРОФИИ СЕТЧАТКИ БИОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗРИТЕЛЬНУЮ СЕНСОРНУЮ СИСТЕМУ АДЕКВАТНОГО РЕЖИМА НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

**Богданова А.В.**

*Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса*

В статье представлено клиничко-иммунологическое обоснование целесообразности использования низкоинтенсивного лазерного излучения различных диапазонов спектра при его действии на зрительный анализатор в качестве патогенетически ориентированной терапии начальных форм макулодистрофий. Установлен адекватный режим использования низкоинтенсивного лазерного излучения для достижения биостимулирующих эффектов при макулодистрофии – по 5 сеансов излучения с длинами волн 520 нм (зелёный спектр) и 940 нм (инфракрасный спектр), мощность излучения на поверхности роговицы при чреззрачковом воздействии 0,4 мВт/см<sup>2</sup>, частота повторения световых импульсов - 30 Гц, длительность импульсов - 10 мс, энергия излучения находится в диапазоне 10<sup>-3</sup> - 10<sup>-4</sup> Дж. Доказаны его биостимулирующие лечебные эффекты и позитивное влияние на все звенья адаптивной иммунологической защиты (клеточные маркеры активации (CD 38, CD 7, CD 25), аутоагрессии (CD 5) и апоптоза (CD 95)).

*Ключевые слова:* Макулодистрофия, иммунная система, низкоинтенсивное лазерное излучение.

### Введение

Актуальность изучения иммуномодулирующих и лечебных эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения различных диапазонов спектра (НИЛИРДС) при их воздействии на зрительную сенсорную систему (ЗСС) при начальных дистрофических изменениях сетчатки глаза обусловлена широчайшей распространённостью такой патологии как макулодистрофия сетчатки (МДС). Нами было изучено нейроиммуномодулирующее влияние НИЛИРДС при его чреззрачковом воздействии на зрительный анализатор (50 кроликов – оранжевый диапазон, 48 животных – зелёный, 50 – инфракрасный, по три серии иммунологических исследований на каждый диапазон). В результате этого нами был установлен адекватный режим применения НИЛИРДС для достижения желаемых иммунологических эффектов (повышение количества лейкоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и функциональной активности Т-хелперов) [1]. Оптимальным по результатам сопоставительных иммунологических исследований, является такой режим применения НИЛИ: 5 сеансов в режиме зелёного и 5 сеансов в режиме инфракрасного излучения, длительностью 300 с, мощность излучения на поверхности роговицы 0,4 мВт/см<sup>2</sup>, частота повторения световых импульсов - 30 Гц, длительность

импульсов - 10 мс, энергия излучения находится в диапазоне 10<sup>-3</sup> - 10<sup>-4</sup> Дж.. Данная работа представляет собой принципиально новый подход к решению актуальной проблемы лечения МДС путём одновременного биостимулирующего воздействия на сетчатку глаза и коррекции иммунных дисфункций.

Целью настоящих исследований явилось обоснование целесообразности клинического применения при МДС сетчатки адекватного режима низкоинтенсивного лазерного излучения при его воздействии на зрительную сенсорную систему: 1) исследовать в эксперименте влияние (НИЛИРДС) на состояние клеточного и гуморального иммунитета при их воздействии на зрительную сенсорную систему; 2) на основании экспериментального изучения иммуномодулирующих эффектов влияния НИЛИРДС при его воздействии на ЗСС предложить адекватный режим применения этого метода биостимуляции в клинической практике; 3) изучить иммуномодулирующее влияние адекватного режима НИЛИ при его воздействии на ЗСС на маркеры ранней и поздней активации, апоптоза, а также оценить уровень экспрессии лимфоидными клетками маркера аутоагрессии у больных МДС; 4) оценить иммунокорректирующие и лечебные эффекты использования оптимального режима

НИЛИ при его воздействии на ЗСС у больных МДС.

Нами было проведено комплексное иммунологическое обследование 16 соматически здоровых лиц (контрольная группа) и 20 больных с начальными дистрофическими изменениями сетчатки (основная группа) до и после применения воздействия адекватного режима НИЛИ на ЗА, а также изучены результаты клинического биостимулирующего воздействия на сетчатку. Изучение состояния иммунологической реактивности осуществлялось иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител.

Проведенные исследования показали, что после проведения низкоинтенсивной лазеротерапии в оптимальном режиме происходит нормализация практически всех звеньев иммунной системы. Клиническая эффективность проводимой терапии также была достаточно высокой и выражалась в следующем: у 88 % пациентов острота зрения повысилась на 25-30 % (после второго курса применения – на 22-25 %); происходила нормализация рефлексов сетчатки в макулярной зоне; уменьшалась площадь абсолютных скотом, и наблюдался их переход в относительные, а относительные скотомы исчезали; на 33 % повысилась световая чувствительность колбочек (после второго курса – на 40 %); критическая частота слияния мельканий в зелёном и красном свете повышалась на 95-101 %; уменьшались и даже исчезали имеющиеся искривления линий и отображения предметов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности клинического применения и эффективности при макулодистрофии сетчатки биостимулирующего воздействия на зрительную сенсорную систему адекватного режима НИЛИ.

#### Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ иммуномодулирующего влияния низкоинтенсивного лазерного излучения оранжевого, зелёного и инфракрасного диапазонов спектра на ЗСС позволил установить адекватный режим применения низкоинтенсивного излучения.
2. Иммунокорректирующее влияние адекватного режима низкоинтенсивного излучения при его воздействии на ЗСС проявлялось в экспрессии молекулярных маркеров активации (CD 7, CD 38, CD 45), и в снижении экспрессии лим-

фоидными клетками маркеров апоптоза (CD 95) и аутоиммунной агрессии (CD 5).

3. Представлено патогенетическое обоснование целесообразности клинического применения установленного адекватного режима использования низкоинтенсивного излучения при его воздействии на ЗСС в качестве оптимального метода направленной нейроиммуномодуляции, обеспечивающего достижение иммунокорректирующих и лечебных эффектов.

#### Литература

1. Дегтяренко Т.В., Богданова О.В. Спосіб впливу на імунологічну реактивність за допомогою низькоінтенсивного різнокольорового лазерного опромінювання зорового аналізатора. Патент № 18295 від 15.11 2006, Бюл. № 7, 2006
2. Дегтяренко Т.В., Богданова О.В., Чаура А.Г. Теоретико-методичні засади клітинного застосування спрямованої нейроімуномодуляції шляхом адекватного біостимулюючого впливу на зорову сенсорну систему// Досягнення біології та медицини. – 2008. - № 2. – С. 8-16
3. Глузман Д.Ф., Скляренко А.М., Нагорная В.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей, Киев, Морион, 2003, С. 140-142

#### Резюме

ВИВЧЕННЯ СТАНУ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ В ДИНАМІЦІ ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЮВАННЯ РІЗНИХ ДІАПАЗОНІВ СПЕКТРУ НА ЗОРОВИЙ АНАЛІЗАТОР У ХВОРИХ НА МАКУЛОДІСТРОФІЮ

*Богданова О.В.*

Представлено клініко-імунологічне обґрунтування доцільності використання низько інтенсивного лазерного опромінювання при його дії на зоровий аналізатор в якості патогенетично орієнтованої терапії початкових форм макулодістрофій. Встановлено оптимальний режим використання низько інтенсивного лазерного опромінювання для досягнення імунокорекції: спільне послідовне застосування зеленого (520 нм) й інфрачервоного (940 нм) діапазонів спектру; 5 сеансів, тривалість 300 с. Частота повторення імпульсів дорівнює 30 Гц, енергія випромінювання  $10^{-3}$  -  $10^{-4}$  Дж, потужність випромінювання на поверхні

рогівки 0,4 мВт/см<sup>2</sup>. Доведено його позитивний вплив на всі ланки адаптативного імунологічного захисту, клітинні маркери активації (CD 25, CD 38, CD 7), аутоімунного компонента (CD 5) та апоптозу (CD 95).

*Ключові слова* : імунна система, низькоінтенсивне лазерне випромінювання, макулодістрофія.

### Summary

PATHOGENETIC STUDY OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN DYNAMICS OF LOW-INTENSIVE LASER IRRADIATION DIFFERENT RANGE SPECTRUM INFLUENCE ON A VISUAL ANALYZER IN PATIENTS WITH MACULAR DYSTROPHY.

*Bogdanova A.V.*

The article is present clinical and immunological motivation to practicability of the use low-intensive laser irradiation different

range spectrum under its action on visual analyzer as therapy of the initial forms macular degeneration. The optimum mode of the use laser irradiation will installed for achievement immunocorrection - a joint consequent use green (520 nm) and infrared (940 nm) range spectrum, on 5 sessions, duration 300 sec. The radiation power on the surface of the cornea at 0,4 mWt/cm<sup>2</sup>. The frequency of repetition light pulse - 30 Hz, the radiation energy in the range of 10<sup>-3</sup> - 10<sup>-4</sup> J. We proved its positive influence upon all section immunology protection, cellular markers to activations (CD 38, CD 7, CD 25), autoimmunity (CD 5) and apoptosis (CD 95).

*Key words*: macular dystrophy, immune system, low-intensive laser irradiation

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.128+ 616-33+ 577.11

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И РАКЕ ЖЕЛУДКА

*Жебеленко Я.Г., Бакурова Е.М., Миронова К.О., Зуйков С.А., Турсунова Ю.Д., Верховова О.А., Борзенко Б.Г.*

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Нами одновременно исследованы особенности активности ферментов углеводного обмена и ферментов системы антирадикальной защиты в эритроцитах у пациентов с язвенной болезнью и раком желудка. У больных активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионпероксидазы была достоверно ниже, чем в контроле, коррелируя с тяжестью заболевания. В эритроцитах при язвенной болезни и раке желудка наблюдается взаимозависимая перестройка системы антирадикальной защиты и углеводного обмена.

*Ключевые слова*: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, эритроцит, язвенная болезнь, рак желудка.

Нарушения микроциркуляции и развитие гипоксии являются существенным фактором патогенеза как язвенной болезни (ЯБ), так и рака желудка (РЖ). Дисметаболические процессы в эритроцитах, выполняющих газотранспортную функцию, могут иметь существенное значение в развитии клеточной дисфункции. Ранее нами установлено, что нарушения микроциркуляции коррелируют с интенсификацией гликолиза и снижением активности ферментов пентозо-фосфатного цикла (ПФЦ) эритроцитов [1]. Возможно, что они могут быть обуслов-

лены повышением потребности в АТФ, интенсификацией окислительных процессов. Цель работы — сравнительное изучение активности ферментов углеводного обмена и ферментов антиоксидантной системы в эритроцитах у больных ЯБ и РЖ. Исследована активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД, КФ 1.2.1.12) — фермента гликолиза; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГБФДГ, КФ 1.1.1.49) — регуляторного фермента пентозофосфатного пути превращения углеводов; глутатионпероксидазы (ГПО, КФ 1.11.1.9) — эффекторного

Активность ферментов углеводного обмена и системы антирадикальной защиты в контроле в зависимости от возраста

Фермент	20-29 n = 8	40-49 n = 11	50-59 n = 12	60-69 n = 9
ГАФД нмоль/мин/мг	18,59 ± 4,27	12,36 ± 2,62*	9,83 ± 2,07*	13,67 ± 1,71
Г6ФДГ нмоль/мин/мг	0,55 ± 0,07	0,44 ± 0,05*	-	0,33 ± 0,06*
ГПО мкмоль/мин/г	450,51 ± 29,9	428,53 ± 36,4	420,42 ± 23,3	411,28 ± 20,2
СОД ЕД/ мг	11,28 ± 1,82	8,82 ± 1,26*	8,38 ± 1,15*	-

Активность ферментов в эритроцитах пациентов при ЯБ, при РЖ в возрасте 40 – 69 лет

Фермент	Контроль	ЯБ-1	ЯБ-2	РЖ
ГАФД	11,44 ± 2,15	10,05 ± 2,62	7,83 ± 0,12*	33,12 ± 5,42 **
Г6ФДГ	0,46 ± 0,05	0,27 ± 0,06**	0,16 ± 0,07***	0,15 ± 0,08***
ГПО	427,70 ± 19,1	382,01 ± 20,3*	339,72 ± 16,5 **	227,60 ± 25,8 **
СОД	9,45 ± 0,94	6,51 ± 1,02*	14,07 ± 1,16**	7,59 ± 4,66

Примечание: \* p < 0,05 относительно контрольной группы; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

фермента глутатионового звена свободно-радикальной защиты и супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1).

### Материалы и методы

Исследование активности ферментов проводилось в гемолизате эритроцитов. Обследовано 32 больных язвенной болезнью в возрасте от 40 до 69 лет и 21 больной раком желудка в возрасте от 40 до 79 лет. В группу контроля, входило 40 человек, не имеющих патологии желудочно-кишечного тракта.

Активность ГАФД определяли спектрофотометрически по скорости восстановления НАД+ [2]. Определение активности Г6ФДГ - по приросту НАДФН2 [3]. Активность ГПО определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона по методу Моина В.М. (1986) [4], активность СОД - по торможению автоокисления адреналина [2].

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе у лиц молодого возраста активность СОД, Г6ФДГ и ГАФД в эритроцитах была максимальной, а с возрастом снижалась. Активность ГПО достоверно не изменялась (табл. 1).

По ферментативной активности группа больных ЯБ была неоднородной, зависела от ее течения. Больные были распределены в группу с неосложненным течением (ЯБ-1, 17 человек) и группу с развившимися осложнениями (ЯБ-2, 15 человек). У больных ЯБ, РЖ активность Г6ФДГ (табл. 2) была достоверно ниже, чем в контроле, коррелируя с тяжестью течения заболева-

ния. Наши результаты, согласуются с данными [5, 6] о наблюдаемом при ЯБ и РЖ уменьшении уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах, так как ПФЦ является источником НАДФН2 для регенерации восстановленного глутатиона.

Установленное снижение активности ГПО (табл. 2) и СОД также свя-

зано с тяжестью заболеваний. Это подтверждается работами других авторов, указывающих на снижение при ЯБ активности глутатиоредуктазы, уровня восстановленного глутатиона [6] и каталазы. Вероятно, тотальная депрессия системы антирадикальной защиты эритроцита, при которой накопление активных форм кислорода ускорит деградацию клеточных структур и ферментов эритроцита.

Выявленные нарушения метаболизма эритроцитов могут быть одной из причин развития гемической гипоксии у пациентов с язвенной болезнью, особенно при ее осложненном течении, поэтому могут быть использованы для прогнозирования развития осложнений у таких больных.

### Литература

1. Бакурова Е.М., Федорова А.А, Борзенко Б.Г. Співвідношення між змінами метаболізму еритроцитів та порушеннями мікроциркуляції при деяких патологічних станах організму // Укр. Мед. Альманах – 2009. – Т.12, № 2 (додаток) – С. 13 – 14.
2. Борзенко Б.Г., Жебеленко Я.Г., Зуйков С.О. и др. Особенности системы антирадикальной защиты и углеводный обмен эритроцитов у больных язвенной болезнью // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т.5, № 3. – С.186 – 189.
3. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учебн. пособие [Под ред. М. И. Прохоровой].— Л.: Изд-во Ленингр. ун-та,

- 1982.— 272 с.
4. Moin V.M Simple and specific method of measurement of glutathione peroxidase activity in the erythrocytes // Lab Manuals. — 1986. — № 12. — С. 724 - 727.
  5. Кулинский В.И. Щербатых А.В., Большешапов А.А. Система глутатиона эритроцитов и плазмы при язвенной болезни // Биомедицинская химия. — 2008. — Т. 54. - № 5. - С. 607 - 613.
  6. Коржов В.И., Жадан В.Н., Коржов М.В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты // Журн. АМНУ. — 2007. — Т.13, № 1. — С. 3 - 19.

**Резюме**

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБИ ТА РАЦІ ШЛУНКА**

*Жебеленко Я.Г., Бакурова О.М., Миронова К.О., Зуйков С.О., Турсунова Ю.Д., Верхова О.О., Борзенко Б.Г.*

Вивчено активність ферментів обміну вуглеводів та антирадикального захисту в еритроцитах хворих на виразку та рак шлунка. При патології активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і глутатіонпероксидази знижувалась, корелюючи з важкістю захворювання. В еритроцитах хворих на виразкову хворобу і рак шлунка спостерігається взаємозалежна перебудова системи антирадикального захисту та обміну вуглеводів

*Ключові слова: глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа, еритроцит, виразкова хвороба, рак шлунка.*

**Summary**

**THE INTERCONNECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND ANTIRADICAL PROTECTION SYSTEM IN ERYTHROCYTES AT PATIENT WITH PEPTIC ULCER AND GASTRIC CANCER**

*Zhebelenko Ya.G., Bakurova E.M., Mironova K. O., Zuikov S.A., Tursunova Yu.D., Verchova O.A., Borzenko B.G.*

Carbohydrate metabolism enzymes and enzymes systems of antiradical protection have been studied in erythrocytes of control group, patients with ulcer disease and gastric cancer. The activity of glucose-6-phosphatdehydrogenase and glutathionperoxidase significantly decreased in erythrocytes of ulcer and cancer disease patients. Hence, the interconnection of carbohydrate metabolism and antiradical protection system in erythrocytes was observed.

*Keywords: glucose-6-phosphatdehydrogenase, glutathionperoxidase, superoxid-dismutase, glyceraldehyd-3-phosphat-dehydrgogenase, erythrocyte, peptic ulcer, gastric cancer.*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.831-005

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО КЛІНІЧНОГО ЦЕНТРУ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ**

*Тещук В.Й., Тещук В.В., Скочко С.П., Гамма М.О., Ісраїлова Д.М., Добренко М.В.*

*Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса; Київська обласна клінічна лікарня, м. Київ*

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) — одна з актуальних проблем сучасної ангіоневрології. Лакунарний інсульт (ЛІ) є результатом ураження дрібних глибоких перфоруєчих мозкових артерій та складає за різними даними від 15,0 % до 36,0 % всіх гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом. Проблема покра-

щення якості життя пацієнтів з ЛІ примушує нас призначати патогенетично-обґрунтовані методи лікування. Покращення мозкового кровообігу та перфузії в ділянці дрібних перфоруємих артерій головного мозку (ГМ), нормалізація функції ендотелію, а також антиоксидантний ефект є важливим ланцюжком в терапії ЛІ. Застосування гіпербаричної оксигенації (ГБО) є патогенетично обумовленим терапевтичним підходом в лікуванні пацієнтів, котрі перенесли ГПМК.

*Ключові слова:* гостре порушення мозкового кровообігу; інсульт, лакунарний інсульт, гіпербарична оксигенація.

Метод гіпербаричної оксигенації (ГБО) в нашій країні пройшов періоди злетів і падінь. Доцільно в цьому зв'язку звернутися до закордонного досвіду та до деяких наукових досліджень в цій галузі [1-7]. Понад 50 останніх років ГБО була рекомендована та використовувалась при різноманітних патологічних станах, часто без адекватних наукових підстав ефективності та безпеки. В клінічній практиці киснева недостатність різноманітного генезу, як правило, призводить наш організм до незворотніх станів внаслідок тяжких ушкоджень центральної нервової системи. Провідним патогенетичним ланцюжком є локальна та загальна гіпоксія. Недостатнє поступлення кисню викликає посилення анаеробного гліколізу та накопичення молочної кислоти в тканинах мозку. За цього метаболічні розлади окисного фосфорилювання, білкового синтезу супроводжуються активацією літичних ензимів, та загибеллю різноманітних компонентів нервових клітин. Одним із самих тяжких ускладнень в гострому періоді інсульту є набряк та набубнявіння головного мозку. Ділянки з порушеною внаслідок ішемії мікроциркуляцією, вторинними циркуляторними розладами в ураженому мозку призводять до некробіотичних змін клітинних структур а від так до випадіння тих чи інших функцій організму.

### **Мета**

Вивчити клінічну ефективність застосування гіпербарооксигенації в комплексному лікуванні гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом (в ранньому відновному періоді лакунарного інфаркту).

### **Матеріали та методи**

Обстежено 73 (68 з них чоловіки; 5 – жінки) пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом (в гострий період лакунарного інфаркту –ЛІ), котрі знаходились на стаціонарному лікуванні в ангіоневрологічному відділенні клініки нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону, верифікованих з допомогою КТ ГМ та МРТ

ГМ. В 64 (87,7%) пацієнтів діагностовано церебральний атеросклероз з гіпертонічною хворобою. ГПМК були зафіксовані : у вертебрально-базиллярному басейні у 45 (61,6%) пацієнтів, а в 28 (38,4%) пацієнтів в басейнах сонних артерій. Вік пацієнтів складав від 41 до 80 років. Лікування здійснювалось в одномісній барокамері "Ока-МТ". Курс лікування складався з десяти щоденних сеансів при рО<sub>2</sub> в камері 0,15-0,20 МПа з експозицією до 50 хвилин. Для оцінки ефективності та впливу ГБО на різноманітні системи організму досліджували комплекс електрофізіологічних та біохімічних показників, систему згортання крові. Визначали ряд показників центральної та периферичної гемодинаміки. Такий комплекс обстежень відкриває патологічні закономірності, котрі виникають на висоті підйому артеріального тиску, а також визначає лікувальну ефективність методу. Для оцінки ефективності лікування застосовувались наступні методи контролю: шкала коми Glasgow, шкала NIH SS, бальна оцінка по індексу Barthell, шкала MMSE.

### **Результати**

Ефективність лікування виражалась в пробуджуючій дії, швидкому регресі амнестичних розладів, регресі неврологічної симптоматики, скороченні термінів реабілітації хворих. Вивчення результатів лікування пацієнтів з ГПМК показало, що 49 (67,1%) пацієнтів з 73 на протязі тривалого часу почували себе задовільно, відмічали значне покращення вже після першої процедури відмічалось: зменшення інтенсивності головних болей, головокружіння, апатії, шуму у вухах, покращувався фон настрою, зростала психологічна активність, міміка та інтонація голосу ставали більш виразними; 13 (17,8%) відмічали покращення, 11 пацієнтів (15,1%) ніяких змін після проведених сеансів гіпербаричної оксигенації не відмічали. В послідовному від сеансу до сеансу відмічалась позитивна динаміка. В основі покращення психоневрологічного статусу лежало змен-

шення церебральної гіпоксії, нормалізація мікроциркуляції. Особливої уваги заслуговували пацієнти, котрі отримали повторні курси ГБО. В наших спостереженнях 2 курсу ГБО отримали 23 пацієнта; 3 курсу — 4 пацієнта; 4 курсу — 2 пацієнта; і 5 курсів — 1 хворий. З 30 пацієнтів, котрі отримували повторні курси лікування, у 27(90%) так як і після першого курсу відмічалось покращення загального стану на 8- 12 місяців, не спостерігалось цефалгічного синдрому, вертигіозних та атактичних проявів, метеолабільності, тощо. Необхідно відмітити, що погіршення самопочуття в ряду пацієнтів виникало в зв'язку з нервово-психічними травмами або на фоні інтеркурентних захворювань (гострі респіраторні вірусні інфекції). У 62 (84,9%) відмічалось покращення електрокардіографічних показників, зменшувалась величина серцевого викиду крові, на реоенцефалограмі спостерігалась тенденція до зменшення тону та еластичності судин мозку, збільшувалось пульсове кровонаповнення в каротидному та вертебрально-базиллярному басейнах. Найбільш перспективним було застосування ГБО при ГПМК в день поступлення, за цього ефективність сеансів багато в чому визначалась фактором часу : для більшості наших пацієнтів перший сеанс був проведений на протязі першої доби після поступлення в стаціонар. Як правило, після першого сеансу ГБО у хворих покращувався рівень свідомості, зникало збудження, нормалізувалась рефлекторна діяльність. При електроенцефалографічному обстеженні після сеансу ГБО відмічалось нівелювання дифузних повільних хвиль, частково відновлювався альфа-ритм, що в ряду випадків передувало клінічному покращенню, являючись, таким чином, прогностичним тестом. Спостерігалась нормалізація реоенцефалографічних та доплерографічних показників: зникла міжпівкулева асиметрія пульсового кровонаповнення, нормалізувався венозний відток з головного мозку, тощо. Найбільш тяжкий гурт склали пацієнти з пролонгованою гіпоксією головного мозку, у котрих гіпоксичні ушкодження супроводжувались, як правило, набряком головного мозку та носили незворотній характер. ГБО позитивно впливала на відновлення осередкового неврологічного дефіциту, показника реабілітаційного профілю активності та когнітивних функцій, пам'яті, концентрації уваги

у пацієнтів в ранньому відновному періоді ЛІ.

### Висновки

Таким чином, гіпербарична оксигенація впевнено посідає своє місце в комплексному лікуванні ГПМК за ішемічним типом в умовах ангіоневрологічного відділення клініки нейрохірургії та неврології ВМКЦ ПР (м. Одеса) та продовжує піднімати все нові і нові практичні та теоретичні запитання, рішення котрих внесе значний вклад в розвиток неврологічної науки. Вивчення окремих віддалених результатів лікування пацієнтів з ГПМК комплексно із застосуванням ГБО вказує на те, що у більшості зберігається задовільне самопочуття на протязі одного року і більше, а в деяких до семи років (за нашими спостереженнями). Це свідчить про те, що ГБО є не тільки замісним методом лікування, за котрого можливі короточасне усунення наявної гіпоксії мозку при ГПМК та церебральному атеросклерозі. Очевидно, проходить перебудова нервової регуляції церебрального кровообігу та обмінних процесів в мітохондріях клітин мозку. Зняття гіпоксемічного стану серцевого м'яза, зняття гіпоксії артеріальної крові, котрі відбуваються при сеансах ГБО, припиняють патологічну імпульсацію хеморецепторів рефлексогенних зон аорти та коронарних артерій. Одночасно покращується постачання киснем головного мозку. Все це сприяє покращенню функціонального стану центральної нервової системи та її регулюючого впливу на коронарний кровообіг та функцію органів кровообігу та дихання. Повторні курси ГБО 1 раз в шість місяців дозволяють на протязі декількох років підтримувати задовільне самопочуття у пацієнтів, котрі перенесли ГПМК, та добитися таким чином певної стабілізації їх стану та попередити швидкий прогресуючий розвиток цереброваскулярної хвороби.

Таким чином, в цілому слід відмітити позитивний ефект застосування ГБО в терапії гіпоксичних ушкоджень при ГПМК. Метод ГБО повинен бути застосований на будь-якому етапі боротьби з ГПМК, а дослідження, проводимі в ході сеансів, допоможуть розкрити багато патогенетичних ланцюжків гіпоксії мозку, генез яких на даний час залишається невідомим. Виходячи з вищевказаного, слід сказати, що застосування ГБО в комплексі з медикаментозним лікуванням у

наших пацієнтів є досить ефективним та патогенетично обумовленим методом, та сприяє нормалізації відновних процесів при ГПМК.

### Література

1. Cuzzocrea S., Imperatore F., Costantino G. et al. // Shock. -2000,- Vol. 13, №3. -P. 197-203.
2. Elayan I.M., Axley M.J., Prasad P.V. et al. // J. Neurophysiol. - 2000.-Vol. 83, №4. - P. 2022-2029.
3. Kohshi K., Munaka M., Abe H., Tosaki T. // J. УОЕН. - 1999. - Vol. 21, №4. - P. 331-339.
4. Kudchodkar B.J., Wilson J., Lacko A., Dory L. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2000. - Vol. 20, №6. -P. 1637-1643.
5. Leach K.M., Rees P.J., Wilmshurst P. // B.M.J. - 1998,- Vol. 317(7166).- P. 1140-1143.
6. Mitton C, Hailey D. // Int. J. Technol. Assess. Health. Can. - 1999. - Vol. 15, №4. - P. 661-670.
7. Rump A.F., Siekmann U., Kalff G. // Gen Pharmacol.—1999.- Vol. 32, №1. - P. 127-133.

### Резюме

#### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ КСИГЕНАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЕННО- МЕДИЦИНСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ЮЖНОГО РЕГИОНА

*Тещук В.И., Тещук В.В., Скочко С.П.,  
Гамма Н.А., Исраилова Д.М.,  
Добренко М.В.*

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из актуальных проблем современной ангионеврологии. Лакунарный инсульт (ЛИ) является результатом поражения мелких глубоких перфорирующих мозговых артерий и составляет по разным данным от 15,0% до 36,0% всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Проблема улучшения качества жизни пациентов с ЛИ за-

ставляет нас применять патогенетически обоснованные методы лечения. Улучшение мозгового кровообращения и перфузии в области мелких перфорирующих артерий головного мозга (ГМ), нормализация функции эндотелия, а также антиоксидантный эффект является важным цепочкой в терапии ЛИ. Применение гипербарической оксигенации (ГБО) является патогенетически обусловленным терапевтическим подходом в лечении пациентов, перенесших ОНМК.

*Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения инсульт, лакунарный инсульт, гипербарическая оксигенация.*

### Summary

#### EXPERIENCE OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC IN A WAR-MEDICAL CENTRE IN SOUTHERN REGION

*Teschuk V.I., Teschuk V.V. Skochko S.P.,  
Gamma N.A., Israilov D.M.,  
Dobrenko M.V.*

Acute cerebrovascular accident (stroke) - one of the most urgent problems of modern angioneurology. Lacunar stroke (LS) is the result of deep lesion of small perforating cerebral arteries and is according to various sources from 15,0 % to 36,0 % of all acute cerebrovascular events (stroke) on the ischemic type. The problem of improving the quality of patients life with LS makes us use a pathogenetically based methods of treatment. Improvement of cerebral blood flow and perfusion in the small perforating arteries of the brain the normalization of endothelial function and antioxidant effect is an important chain in the treatment of LS. The use of hyperbaric oxygenation (HBO) is caused by pathogenetic therapeutic approach in treating patients who have had stroke.

*Key words: acute ischemic stroke, lacunar stroke, hyperbaric oxygenation.*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-036

## ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ – ВАЖЛИВИЙ НАПРЯМОК УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

*Гоженко А.І., Кобрін Т.М., Дівоча В.П.*

*ДП Український НДІ медицини транспорту МЗ України, м. Одеса*

Аналіз особливостей пандемії грипу в 2009-2010 роках в Україні з лікування його ускладнень містив безліч способів і препаратів симптоматичної терапії, особливо для компенсації легеневої недостатності. При етіотропному лікуванні грипу необхідно повернутися до використання на ранніх етапах захворювання протигрипозного імуноглобуліну, яке раніше проводилось в Україні. Також слід звернути увагу на перспективний підхід до блокування трипсिनподібних протеїназ, які беруть участь в проникненні вірусу грипу до здорової клітини, ендогенними інгібіторами. Крім того, слід знайти місце лейкотрієнам-блокаторам медіаторів запалення і введенню глюкокортикоїдів для моделювання імунної відповіді, а також блокуванню системи комплементу. Таким чином, поряд з етіотропним напрямком, патогенетична терапія грипу та його ускладнень є перспективним, важливим і обов'язковим напрямком удосконалення лікування грипу та його ускладнень.

*Ключові слова: грип, патогенетична терапія*

Сучасна парадигма боротьби з грипом практично цілком базується на етіотропній профілактиці та терапії. Розробка та використання протигрипозних вакцин були і будуть стратегічним напрямком, що в останній час доповнюється новими засобами, які впливають на репродукцію вірусу грипу у клітинах-мішенях. До останніх відносяться, в першу чергу, інгібітори нейрамінідази [1]. В рекомендації щодо лікування ускладнень грипу включені багато засобів та препаратів симптоматичної терапії, особливо для компенсації легеневої недостатності, антибактеріальна терапія. Між тим, складається враження, що систематизована патогенетична терапія практично відсутня [2-4].

Таким чином, логіка патологічного процесу розглядається лише як ураження клітин, в першу чергу, респіраторного тракту, потім ендотелію, імуносупресивна дія вірусу грипу, що і обумовлює усі подальші порушення у організмі. При цьому, у теоретичному плані, зовсім не враховуються патогенетичні механізми, які спрацьовують у пошкоджених тканинах, а в практичному плані не використовуються препарати, за допомогою яких можна було би впливати на розвиток патологічних процесів при грипі.

Аналіз особливостей пандемії грипу в 2009 році в Україні (перебігу хвороби, клініко-лабораторних показників, патоморфології та ускладнень хвороби) дозволяє дійти наступних основних загальних висновків [5].

По-перше, грип, що спостерігався в Україні, мав усі складові класичного грипу. По-друге, вірулентність штамів, що уражали населення, була вища, тому хвороба була

значно важкою, особливо з частими ураженнями легенів, розвитком вірусної пневмонії, яка ускладнювалась дихальною недостатністю. По-третє, особливістю слід вважати більш важкий перебіг хвороби з тяжкими легневими ускладненнями у людей молодого віку, здебільшого 20-45 років. Ці висновки спонукають нас до пропозицій розробки та удосконалення методів лікування грипу взагалі з урахуванням особливостей циркулюючих штамів.

Аналіз світового та національного досвіду у лікуванні грипу дозволяє розглядати три основні напрямки, щодо удосконалення терапії грипу: етіотропний, патогенетичний, симптоматичний. Кожний з них є досить широким та змістовним. Однак все ж можливо виділити наступне.

Етіотропне лікування грипу спрямовано на нейтралізацію вірусу, чи порушення щодо його репродукції в організмі людини [6]. Щодо першого, то необхідно повернутися до використання на ранніх етапах захворювання протигрипозного імуноглобуліну, який раніше вироблявся в Україні. Необхідно подальша розробка схем лікування з використанням блокаторів нейрамінідази. Але особливо слід звернути увагу на розроблені в Україні методики блокування протеолітичних механізмів активації вірусу на етапі входження в клітини-мішені. Протеолітичне розщеплення гемаглютиніну, як встановлено українськими вченими є необхідним етапом вірусного пошкодження клітини, а його блокування при цьому, є одним з важливих та ефективних шляхів боротьби з грипом. При цьому, слід розглядати та використовувати два різних за механізмом підходи до впливу

на протеолітичну активацію. Згідно першого можливо використовувати фармакологічні препарати (екзогенні речовини) інгібітори трипсиноподібних протеїназ. Прикладом може бути амінокапронова кислота, як блокатор протеолізу, що дозволена в Україні для профілактики та лікування грипу. Нарешті, є інший вельми перспективний підхід до блокування трипсиноподібних протеїназ. Так, згідно протеїназно-інгібіторній теорії, на розвиток грипу великий вплив має стан ендогенних інгібіторів та їх співвідношення з активністю трипсиноподібних протеїназ [7].

В Україні (В.П. Дівоча та співавтори) розроблена технологія отримання високоактивного інгібітору з відходів крові. При виробництві імуноглобуліну, експериментально доказана висока терапевтична ефективність яких показана при експериментальному лікуванні грипу. На сьогоднішній день випуск таких препаратів для лікування хворих [8].

У подальшому перспективними є інші підходи для стимуляції продукції та підвищення рівня ендогенних інгібіторів. Можливо саме цей механізм відповідає, в якійсь мірі, за відомий фактор резистентності до грипу частини людської популяції. Безумовно, подальші пошуки нових етіотропних препаратів, розробка схем їх комбінованої дії вельми перспективні.

Патогенетична терапія грипу, на наш погляд, складається з двох основних блоків. По-перше, це корекція патогенетичних механізмів вірусного запалення бронхо-легеневої системи [9].

Слід відмітити, що вірусне пошкодження епітелію дихальних шляхів та альвеолярного епітелію лише запускає запалення і воно є тою первинною альтерацією і початком вірусного запалення. Безумовно, що тут повинні бути використанні усі терапевтичні підходи, що використовуються при лікуванні запалення з урахуванням специфіки вірусного пошкодження та морфофункціональних характеристик тканин бронхо-легеневої системи.

Спочатку слід звернути увагу на використання засобів, що інгібують протеоліз. По-перше, це підсилює антивірусні ефекти, але водночас блокує фібрinolіз і зменшує пошкодження судин. Окрім цього, протеолітична активація калікріїну з утворенням брадикініну, одного з основних медіаторів запалення зменшується [10]. Треба знайти місце іншим блокаторам медіаторів запалення – гістаміну, а для легенів, особливо лейкотриєнам. Модуляція вивільнення, активація

та утворення медіаторів запалення у бронхо-легеневій системі в значній мірі може зменшити ексудативні явища та подальші проценти набряку. Враховуючи те, що у легенях, з одного боку, найбільші рівні  $pO_2$ , а з другого - дуже високий рівень ліпідів, оксидативний стрес має бути дуже важливим ланцюгом патогенезу вірусного ушкодження легенів, що обумовлює необхідність активної антиоксидантної терапії.

Треба зазначити, що для вірусних пневмоній патогенетичним ланцюгом є дистрес синдром, який є наслідком пошкодження сурфактатної системи. Це, в свою чергу, викликає необхідність використання препаратів спрямованих на відновлення сурфактатної системи легенів, а значить відновлення адекватної вентиляції альвеол. Нарешті зростання набряку у легенях, як етапу розвитку запалення диктує необхідність антинабрякової терапії, зокрема інфузійних розчинів високої молекулярної маси [11].

Особливо слід підкреслити, що не дивлячись на застереження, щодо імуносупресивної дії глюкокортикоїдів немає більше ефективних механізмів антинабрякової дії за рахунок стабілізації мембран ніж вони. Тому їх диференційне застосування у комплексі з тими засобами, що профілактують їх негативні ефекти (антибіотики та інше) не мають альтернативи при тяжких ураженнях легенів.

Треба зазначити, що важливим є розробка методів, що враховують специфіку дихальної системи. Широке використання інгаляційних препаратів та методів може зменшити негативні, особливо системні, їх прояви. Це особливо стосується використання глюкокортикоїдів.

Треба зазначити, що сформульовані підходи до патогенетичної терапії грипу базуються на класичному розумінні патогенезу запалення. На наш погляд, наразі необхідна активна робота аби адаптувати ці підходи до стадії процесу (ушкодження епітелію бронхо-легеневої системи, легенів), важкості патологічного процесу та поєднанні з подальшими ускладненнями. Слід вибрати найбільш ефективні препарати, розробити схеми їх використання.

Впевнений, що така робота може бути виконана в стислі строки і тоді можна більш ефективно впливати на перебіг грипу і, в першу чергу, вірусної пневмонії, тому що згідно статистики у 80 % летальних випадків причиною були саме постгрипові пневмонії.

На наш погляд слід звернути увагу на такий патогенетичний ланцюг, як роль імунної системи у патогенезі грипу. Відомо, що після 6-7 дня вірусемія при грипі зменшується. Безумовно, це пов'язано з тим, що на цей час формується гуморальний імунітет проти грипу. Але цей позитивний момент є і причиною подальшого розвитку патогенезу грипу. Так, давно відома патогенетична роль імунних комплексів, а це антигени вірусу грипу у комплексі з імуноглобулінами, що активують систему комплементу і грають важливу роль у системному пошкодженні судин (легені, головний мозок, нирки). Тому у літературі є думка, що цей етап слід розглядати як гіпергічне імунне запалення. Тобто чим більш активне реагує імунна система, продукуючи антитіла, чим більше їх титр, тим активніше йде імунна реакція і зменшуються віруси грипу. Але таке зменшення не буває суто вибірково і у зону активації і дії комплементу попадають здорові тканини, в першу чергу судини. Але треба звернути увагу, що основна маса вірусів грипу сконцентрована у легенях. Згідно морфологічних у досліджень загиблих від грипу у легенях спостерігається переважно лімфоцитарна інфільтрація, подекуди з явищами плазматизації клітин. Ми це розглядаємо, як докази можливості розвитку гіперергічної імунної реакції у легенях. Саме вона, через активацію системи комплементу може бути тим другим етапом пошкодження (самопошкодження) легенів. Суттєво, що розвиток вірусної постгрипозної пневмонії якраз і спостерігається здебільшого на 4-6 дні захворювання, що з урахуванням 1-2 діб інкубаційного періоду співпадає з початком імунної відповіді. Тому у цей час пошкодження легенів може бути також або більше, по імунному механізму – тобто по механізму феномена Артюса. Тому саме в цей час необхідно можливо модулювати імунну відповідь (глюкокортикоїди), а також блокувати систему комплементу. Ці допущення мають стати предметом наукових та практичних досліджень [12-14].

Подальший розвиток ускладнень грипу з приєднанням бактеріальних ускладнень, особливо вірусно-бактеріальних пневмоній, потребує активної антибактеріальної терапії, що надана у протоколах лікування грипу і його ускладнень. Безумовно, що основним є розвиток дихальної недостатності. Треба зазначити, що ШВЛ та киснева терапія є бодай єдиними засобами ліквідації гіпоксії, але треба поставити питання, про необхідність одночасної профілактики оксидативного стресу легенів у цих випадках – антиоксидантна терапія повинна бути обов'яз-

ковою [15].

Вищенаведене свідчить про те, що патогенетична терапія грипу і його ускладнень є перспективним, важливим, обов'язковим напрямком удосконалення лікування грипу та його ускладнень [14, 15].

### Література

1. Ferraris O. Sensitivity of influenza viruses to Zanamivir and Oseltamivir: study performed on viruses circulating in France prior the introduction of neuraminidase inhibitors in clinical practice / O. Ferraris, N. Kessler, B. Lina // *Antiviral Res.* – 2005. – V. 68. – P. 43-48.
2. Традиційні та перспективні підходи до профілактики грипу / В. М. Михальчук, В. П. Дівоча, А. І. Гоженко, W. Zhukow [та ін.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* - 2009. - № 1 (15). – С. 50-56.
3. Бурцева Е. Н., Шевченко Е. С., Ленева И. А. и др. Чувствительность к ремантадину и арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004-2005 г.г. // *Вопр. вирусологии.* – 2007. - Т. 52, № 2. – С. 24-29.
4. Шевченко Е. С., Бурцева Е. Н., Иванова и др. Специфические противогриппозные химиопрепараты, обоснование их применения для профилактики и лечения в России // *Тез. докл. конгр. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»* (Москва, 13-14 дек. 2007 г.). – М., 2007. – С. 191.
5. Parrish C. The origins of new pandemic viruses: the acquisition of new host ranges by canine parvovirus and influenza A viruses / C. Parrish, Y. Kawaoka // *Annual Rev Microbiol.* – 2005. - V. 59. – P. 553-586.
6. Савинова О. В., Павлова Н. И., Бореко Е. И. Индивидуальное и совместное применение новых производных бетулина и ремантадина для ингибирования репродукции вируса гриппа // *Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. науч. тр. Вып. 1.* – Минск: Белпринт, 2008. – С. 137-141.
7. Дівоча В.А. Молекулярно-біологічне обґрунтування антипротеазної терапії гриппа / В. А. Дівоча, В. Н. Михальчук, А. І. Гоженко // *Журнал АМН України.* – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 19-21.
8. Трипсиноподобная протеиназа и ее ингибиторы в вакцинах и иммунобиологи-

- ческих препаратах крови / В. А. Дивоча, В. Н. Михальчук, А. И. Гоженко, О.В. Лагода // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 609-625.
9. Марієвський В. Загроза нової пандемії грипу: як реагувати? / В. Марієвський / СЕС профілактична медицина. – 2009. – № 5. – С. 10-11.
  10. Поздняков С. Розробка протигрипозних засобів: досвід, здобутки, перспективи / С. Поздняков // СЕС профілактична медицина. – 2009. – № 5. – С. 24-27.
  11. Mitamura K. Diagnosis and Treatment of influenza—clinical investigation on viral shedding in children with influenza / K. Mitamura, N. Sugaya // Uirusu. - 2006. – V. 56, № 1. - P. 109–116.
  12. Задорожная М.Б. Роль альфа-2-антиплазмину на різних етапах фібринолітичного процесу: автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.04. НАН України; Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна – Київ, 2006. – 25 с.
  13. Соколовская Л.И., Сломинский А.Ю., Волков Г.Л. Индукция каталитической активности плазминогена моноклональным антителом IV-I в присутствии двухвалентных катионов металлов и  $\alpha_2$ -антиплазмина // Биохимия. – 2006. – Т. 71, Вып. 6 – С. 778-785.
  14. Онищенко В.В., Зверев В.В., Кетлинский А.В. и др. / Тетравакцина – новый принципиальный подход к предотвращению пандемии гриппа // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 15-16.
  15. The activity of alpha2-macroglobulin and its forms in patients with destructive pulmonary tuberculosis / D. S. Esmedliaeva, O. T. Titarenko, L. A. Skvortsova [et al.] // Probl Tuberk Bolezn Legk. - 2004. - N. 11. - P. 40-43.

### Резюме

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ВАЖНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Гоженко А.И., Кобрин Т.М., Дивоча В.А.

Анализ особенностей пандемии гриппа в 2009-2010 годах в Украине по лечению его осложнений включал множество способов и препаратов симптоматической терапии, особенно для компенсации легочной недостаточности. При этиотропном лечении гриппа необходимо вернуться к использованию на ранних этапах заболевания про-

тивогриппозного иммуноглобулина, который раньше производился в Украине. Также следует обратить внимание на перспективный подход к блокированию трипсиноподобных протеиназ, которые участвуют в проникновении вируса гриппа в здоровую клетку, эндогенными ингибиторами. Кроме того, следует найти место лейкотриенам-блокаторам медиаторов воспаления и введению глюкокортикоидов для моделирования иммунного ответа, а также блокированию системы комплемента.

Таким образом, наряду с этиотропным направлением, патогенетическая терапия гриппа и его осложнений есть перспективным, важным и обязательным направлением усовершенствования лечения гриппа и его осложнений.

*Ключевые слова: грипп, патогенетическая терапия*

### Summary

#### PATHOGENETIC THERAPY — AN IMPORTANT DIRECTION IN THE TREATMENT OF INFLUENZA AND ITS COMPLICATIONS

Gozhenko A.I., Kobrin T.M., Divocha V.A.

Among features of Ukrainian influenza pandemic, 2009-2010 is the use of many methods and symptomatic medicines for its and its complications treatment, especially for the compensation of pulmonary insufficiency. At etiotropic treatment of influenza it is necessary to come back to the use of antiinfluenza immunoglobulin at early stages of the disease. It was made in Ukraine earlier. Besides, it is necessary to pay attention to a perspective approach to blocking of tripsin-like proteinases, participating in penetration of influenza virus into a healthy cage, with endogenous inhibitors. Besides, leukotriene-blockers of inflammatory mediators should find their place as well as introduction of glucocorticoids for modeling of the immune answer, and blocking of compliment system. Thus, along with the etiotropic direction, influenza pathogenetic therapy and its complications is perspective, important and obligatory direction of the improvement of influenza and its complication treatment.

*Keywords: influenza pathogenetic therapy*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.186.6+612.432/.434+616.12-008.331.1:656.2-051

## РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ

Луцкий И.С., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

При обследовании 160 машинистов магистральных локомотивов, которые имели различный стаж работы, было показано, что гиперкортицизм имел место при небольшом стаже работы (первые годы) и при стаже более 10 лет. В первые годы гиперкортицизм был обусловлен активацией гипоталамуса (третичный – стрессогенный), а в последующем – активацией гипофиза (вторичный), что могло быть связано с формированием в ЦНС генератора патологически усиленного возбуждения и вовлечением симпато-адреналовой системы. Этот процесс мог обуславливать развитие стойкой артериальной гипертензии у этого контингента работников железнодорожного транспорта.

Ключевые слова: кортикотропин-рилизинг-гормон, адренкортикотропный гормон, кортизол, кортикостерон, артериальная гипертензия, хронический стресс

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим и наиболее частым фактором развития острых и хронических форм сосудисто-мозговых и сердечно-сосудистых заболеваний [1,12]. Хотя АГ является наиболее изученным фактором риска развития этой патологии, отдельные механизмы ее формирования требуют уточнения и дальнейшего исследования. В частности, не достаточно хорошо изучены стрессорные факторы, способствующие формированию АГ при действии острого и хронического стресса [4,9,10,11]. Как следует из работ Г. Селье, стресс представляет собой “общий адаптационный синдром”, развивающийся в ответ на действие различных по качеству относительно сильных раздражителей. Главным его проявлением является активизация высших звеньев нейро-гормональных систем, в том числе симпато-адреналовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой (ГГКС) систем. В результате возникает два типа реакций: специфическая – с мобилизацией функциональной системы, ответственной за адаптацию к данному конкретному фактору [3] и неспецифическая, возникающая при воздействии любого мощного раздражителя и проявляющаяся в виде стандартной активации стресс-реализующих систем [6].

Не умоляя положительной роли стресса в реализации срочного этапа адаптации, необходимо отметить, что длительная активация стресс-реализующих механизмов часто приводит к проявлению отрицательного, повреждающего действия стресс-реакции. Вследствие необычайно длительного и интенсивного воздействия высоких concentra-

ций катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов, других стрессорных гормонов происходит формирование различных повреждений, составляющих основу так называемых стрессорных заболеваний [8].

Развитие железнодорожного транспорта тесно связано с прогрессом технической отрасли и сопровождается возрастанием скорости движения поездов, увеличением технической оснащённости локомотивов и средств управления движением. В этой связи возрастает значение человеческого фактора в управлении этой системой, увеличивается ответственность за правильность и быстроту принятия решений [2, 5, 7]. Профессиональная деятельность машинистов локомотивов подвержена воздействию различных производственных факторов, оказывающих негативное воздействие на функциональное состояние организма. Наиболее значимым из них является повышенное и длительно воздействующее психоэмоциональное напряжение. Из негативных факторов следует также отметить высокую ответственность за принятие решений, работу в ночное время, монотонность труда, замкнутость пространства, воздействие электромагнитных волн. Отрицательное влияние перечисленных факторов возрастает с увеличением скорости движения локомотива [2].

В связи с изложенным, целью данной работы явилось изучение роли одной из основных нейро-регуляторных систем – ГГКС в формировании артериальной гипертензии при воздействии длительного производственного напряжения у машинистов магистральных локомотивов.

### Материал и методы

В качестве объекта исследования обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ). Выбор был обусловлен тем, что по определению Международной организации труда работа машинистов локомотивов признана одной из наиболее стрессогенных. Для оценки функционального состояния ГГКС исследуемые были распределены на 5 групп в зависимости от возраста и стажа работы (СР). 1-я группа – 30 ММЛ после окончания техникума, возраст  $19,3 \pm 0,9$  года, СР – до 1 года; 2-я группа – 39 ММЛ, возраст  $27,3 \pm 1,3$  года, СР – от 5 до 7 лет; 3-я группа – 31 ММЛ, возраст  $37,3 \pm 1,1$  года, СР – от 14 до 17 лет; 4-я группа – 30 ММЛ, возраст  $47,0 \pm 1,1$  года, СР – от 21 до 24 лет; 5-я группа – 30 ММЛ, возраст  $56,5 \pm 1,0$  года, СР – от 30 до 34 лет. В качестве группы сравнения (контроля) обследовали 100 практически здоровых мужчин-добровольцев, работа которых не связана с влиянием стрессогенных факторов (электрики, грузчики, инженеры). Обследованные группы сравнения были распределены на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ. 1-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $19,6 \pm 0,9$ ; 2-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $26,4 \pm 0,8$  года; 3-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $34,5 \pm 1,2$  года; 4-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $45,1 \pm 1,0$  года; 5-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $55,3 \pm 1,1$  года.

Функциональное состояние центрального звена ГГКС оценивали по содержанию в сыворотке крови кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ), которые определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы DSL (США). Периферическое звено ГГКС оценивали по содержанию кортизола (Кр) и его прямого метаболита – кортикостерона (Кс) в периферической крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы DRG (ФРГ). Динамику артериального давления (АД) в группах изучали методом холтеровского мониторирования АД с помощью аппарата «Кардиотехника -04» производства ИНКАРТ (Россия). Показатели АД в группах были следующими (мм рт. ст.): 1-я –  $127,7/71,9$ ; 2-я –  $134,1/76,7$ ; 3-я –  $136,7/85,7$ ; 4-я –  $141,3/89,7$ ; 5-я –  $142,2/93,5$ .

### Результаты и их обсуждение

Результаты определения в крови гормонов ГГКС показали следующее. Отмечено, что у ММЛ 1-й группы имела место активация функционального состояния как центрального, так и периферического звеньев

ГГКС – содержание всех изученных гормонов было увеличено на 25-55% от соответствующих значений группы сравнения. Безусловно, это подтверждало высказанное выше предположение о роли активации нейрогормональных регуляторных систем в формировании острой стрессогенной реакции. При этом было отмечено более выраженное увеличение содержания центральных гормонов: КРГ – на 52,3%, а АКТГ – на 54,9% по сравнению с периферическими (Кр – на 26,2%; Кс – на 27,3%;  $p < 0,05$  во всех случаях). Эти данные свидетельствовали о более выраженной активации центральных регуляторных механизмов и подтверждали их пусковую роль в формировании стрессорной реакции.

У ММЛ 2-й группы повышенным по сравнению с показателем группы сравнения оказался только уровень в крови КРГ (на 47,8%,  $p < 0,05$ ). Все остальные параметры функционирования ГГКС статистически не отличались от контрольных величин. Этот факт, на наш взгляд, являлся весьма примечательным поскольку показывал, что первичную активацию ГГКС сменяло состояние стабилизации. Иными словами, после развития первой стадии общеадаптационного синдрома («реакция тревоги» по Г. Селье, 1977) формировалась следующая стадия – «реакция резистентности». Наши данные позволили установить, что в основе этого феномена лежало восстановление функциональной активности гипофизарного и надпочечникового звеньев ГГКС. Эта стадия формировалась в течение 5-7 лет работы ММЛ. Необходимо заметить, что все-таки уровень КРГ оставался повышенным. Это давало основание предположить, что гиперактивация высших отделов регуляции сохранялась и в этот период, то есть ничто не препятствовало реализации действия стрессогенных факторов на ЦНС. С другой стороны, восстановление активности гипофиза и надпочечников позволило предположить, что в этот период формировались стресс-лимитирующие механизмы, которые и ограничивали гиперергическую реакцию этих звеньев ГГКС. К таким механизмам с полным основанием можно отнести центральную и периферическую эндорфин-и энкефалинергическую, ГАМК-ергическую систему и др.

У ММЛ 3-й группы была отмечена активация всех изученных звеньев ГГКС, но выражена она была в разной степени. Так, максимального прироста достиг уровень в крови АКТГ (до 202,8% по сравнению со значением в соответствующей группе сравнения;  $p < 0,01$ ). При этом уровни Кр и Кс также были повышены, но в меньшей степени

(на 18,7 % и 28,3 %, соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях). Уровень КРГ был умеренно повышенным (на 22,7 %;  $p < 0,05$ ). Таким образом, в этот период (СР – 14-17 лет) отмечена повторная активация коры надпочечников, однако, для реализации этого эффекта было необходимо резкое (двукратное) увеличение содержания в крови АКТГ. Кроме того, как явствует из полученных данных, не срабатывали петли отрицательных обратных связей. Глюкокортикоиды в повышенных концентрациях должны были угнетать секрецию как КРГ, так и АКТГ. Однако этого не происходило, что указывало на реализацию действия на уровне гипоталамо-гипофизарной системы каких-то активирующих факторов. Видимо, к этому периоду в ЦНС формировалась устойчивая патологическая детерминанта, так называемый «генератор патологически усиленного возбуждения» (Г.Н. Крыжановский, 1996). Эта система циркуляции патологического возбуждения формировалась под воздействием комплекса стрессогенных факторов производства и могла вовлекать структуры лимбической системы, ядра таламуса и гипоталамуса, гипофиз. Результирующей этого являлась артериальная гипертензия, степень которой к этому периоду существенно возрастала. Примечательно, что к этому периоду (14-17 лет работы) максимальной выраженности достигала реакция гипофиза.

В 4-й группе уровни АКТГ, Кр и Кс были равномерно повышены (до 40-65 % от уровней соответствующих групп сравнения;  $p < 0,05$  во всех случаях). Это указывало на сохраняющуюся активацию функционального состояния ГГКС. При этом содержание КРГ в этот период не отличалось от показателя соответствующей группы сравнения. Это указывало на формирование стойкого гиперкортицизма причиной которого была активация гипофизарного звена. Видимо к этому периоду (СР – 21-24 года) в ЦНС уже сформировалась стойкая патологическая доминанта, которая включала гипофиз.

В 5-й группе закономерность реакции ГГКС не менялась: уровень КРГ не отличался от показателя группы сравнения, тогда как остальные параметры были повышены. Особенно прироста достигал уровень в крови АКТГ (218,5 %), что указывало на максимальную активацию гипофизарного звена ГГКС в этот период.

Необходимо отметить, что содержание КРГ после максимального прироста у ММЛ 1-й группы планомерно снижалось и уже в 3-й группе достигло контрольных значений. При этом содержание АКТГ после восстановления во 2-й группе проявляло выраженную

тенденцию к увеличению в 3-й, 4-й и, особенно, 5-й группах. Гормоны коры надпочечников проявляли согласованную реакцию с АКТГ – восстановление во 2-й и прирост в 3-5-ой группах. Согласно теории об общеадаптационном синдроме вслед за стадией резистентности следует стадия истощения. У ММЛ даже при стаже работы 30-34 года истощения ГГКС не наблюдалось. Однако имело место постоянное статистически достоверное увеличение в крови содержания глюкокортикоидов, что вполне можно расценивать как центральный гиперкортицизм.

При стаже работы до 5-7 лет максимально был выражен прирост КРГ, что говорило о первоначальной пусковой роли гипоталамуса, которая затем (при стаже более 10 лет) переходила к гипофизу. Причины такого «функционального выключения» гипоталамуса, видимо, кроются в особенностях нейрохимических взаимоотношений при хроническом стрессе техногенного характера у ММЛ. На первом этапе (первые годы работы ММЛ) реализуются механизмы запуска острой стресс реакции и вовлекаются центральные механизмы, гиперкортицизм носит третичный (гипоталамический) характер. На втором этапе (5-7 лет работы) развивается стадия резистентности – параметры функционирования ГГКС возвращаются к норме и только КРГ остается повышенным. С увеличением стажа работы наступает третий этап, когда гипоталамус функционально выключается и функция «водителя ритма» передается гипофизу. На наш взгляд это знаменует формирование патологического генератора устойчивого возбуждения в структурах ЦНС, который минуя гипоталамус напрямую активирует гипофиз. Возможно, что это реализуется через симпатические нервные волокна, которые в избытке иннервируют переднюю долю гипофиза и способны напрямую усиливать процесс нейросекреции. Гиперкортицизм приобретает характер вторичного (гипофизарного). Постоянно высокий уровень в крови глюкокортикоидов потенцирует пресорное действие катехоламинов и способствует формированию АГ.

#### Выводы

1. ГГКС у ММЛ находится в состоянии повышенной функциональной активности, что может способствовать развитию АГ у этой категории работников железнодорожного транспорта.
2. Реакция ГГКС в процессе увеличения СР у ММЛ характеризуется определенной стадийностью: в первые годы работы гиперкортицизм определяется запуском острой стресс-реакции и реализуется за

- счет активации гипоталамического звена ГГКС (третичный гиперкортицизм, который можно охарактеризовать как стрессогенный); при СР 5-7 лет формируется стадия резистентности – гиперкортицизма нет; при увеличении СР до 10 лет и более вновь формируется гиперкортицизм, который на этот раз запускается гипофизом (вторичный гиперкортицизм, который носит патологический характер).
3. С учетом полученных данных необходимо проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, который при небольшом стаже работы (первые годы) должен включать психоэмоциональные разгрузки, антистрессовые мероприятия, а при большом стаже (более 10 лет) – медикаментозную антигипертензивную терапию.

### Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 228 с.
2. Люлько О.М. Медичний контроль за безпекою руху / О.М. Люлько, В.М. Івасенко, Л.В. Степаненко // Медицина залізничного транспорту України. – 2008. - № 23. – С.86-89.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений миокарда / Ме-ерсон Ф.З. - М., 1984. - 272 с.
4. Наймушина А.Г. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у мужчин в открытой популяции города Тюмени / А.Г. Наймушина // Известия Самарского науч. центра Рос. акад. наук. – 2009. – Т.11. - № 1(6). – С.1178 – 81.
5. Остапчук В.М. Медичні аспекти безпеки руху на швидкісних залізничних магістралях. Надійність людини – сучасний погляд на проблему / В.М. Остапчук, О.М. Тубольцев, Г.І. Кочуев // Медицина залізничного транспорту України. – 2002. - № 3. – С.10 - 12.
6. Пшенникова М.Л. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Л. Пшенникова // Патология, физиология и экспериментальная терапия. - 2000. - № 3. - С. 20 - 26.
7. Тонкова Е.А. «Синдром здорового рабочего» у машинистов локомотивов / Е.А. Тонкова, В.А. Нифантов, Л.В. Зуева // Мат. I Международной конференции «Актуальные вопросы железнодорожной медицины». – М., 2004. - С. 110-112.
8. Шабалин А.В. Роль психологического стресса в развитии эссенциальной артериальной гипертензии / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, С.В. Мышкин, О.В. [и др.] / Бюллетень СО РАМН. – 2004. - № 4 (114). – С.1 – 6.
9. Dimsdale J.E. Psychological stress and cardiovascular disease / J.E. Dimsdale / J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. - №51. – P. 1237 - 1246.
10. Messerli F.H. Essential hypertension / F.H. Messerli, B. Williams, E. Ritz // Lancet. – 2007. – № 370. – P. 591 – 603.
11. Pagani M. Cardiovascular physiology, emotions, and clinical applications: are we ready for prime time? / M. Pagani, D. Lucini // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2008. - №295. – P. 1-3.
12. Williams B. Year in Hypertension / B. Williams // J. Am. Cardiol. – 2008. – № 51. – P. 1803 – 1817.

### Резюме

#### ЗНАЧЕННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МАШИНІСТІВ МАГІСТРАЛЬНИХ ЛОКОМОТИВІВ

Луцький І.С., Зяблицев С.В., Чорнобривцев П.А.

При обстеженні 160 машиністів магістральних локомотивів, які мали різний стаж праці, було показано, що гіперкортицизм мав місце при невеликому стажі роботи (перші роки) та при стажі більш 10 років. У перші роки гіперкортицизм був обумовлений активацією гіпоталамусу (третинний – стрессогенний), а у подальшому – активацією гіпофізу (вторинний), що могло бути пов'язано із формуванням в ЦНС генератору патологічно посиленого збудження та залученням симпато-адреналової системи. Цій процес мав обумовлювати розвиток стійкої артеріальної гіпертензії у цього контингенту робітників залізничного транспорту.

**Ключові слова:** кортикотропін-релізінг-гормон, адренкортикотропний гормон, кортизол, кортикостерон, артеріальна гіпертензія, хронічний стрес

**Summary**

THE ROLE OF HYPOTHALAMIC-HYPOPHIS-CORTICOADRENAL SYSTEM IN ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION AT MACHINISTS OF THE MAIN LOCOMOTIVES

*Lutsky I.S., Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev P.A.*

At inspection of 160 machinists of the main locomotives which had the various experience of work, it has been shown that hypercorticism took place at the small experience of work (the first years) and at the experience more than 10 years. In the first years hypercorticism has been caused by activation of the hypothalamus (tertiary – stressogenus), and in the subsequent – hypophysis activation

(secondary) that could be connected with formation in CNS the generator of pathologically strengthened excitation and involving sympatho-adrenal system. This process could cause development of a proof arterial hypertension in this contingent of workers of the railway transportation.

*Keywords: corticotropin-releasing-hormone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, corticosterone, arterial hypertension, chronic stress*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 614.2:616.89-008.441.13

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НООФЕНА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОДИСТОНИИ**

**Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Кубарева Д.А., \*\*Бакуменко И.К., \*Кубарев А.В.**

*Одесский национальный медицинский университет;*

*\*Одесская городская детская клиническая больница №3;*

*\*\*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»*

Приведены данные собственных наблюдений за подростками с синдромом вегетативной дистонии и связанных с ней моторными расстройствами. В комплексном лечении был применен Ноофен. Под влиянием лечения значительно улучшилось общее клиническое состояние пациентов, были устранены гиперкинетический синдром, а также усиленный физиологический тремор. По мнению авторов, применение Ноофена является патогенетически обусловленным при вегетативных дисфункциях и коморбидных моторных расстройствах. Ноофен вызывает вегетотропное, симпатиколитическое и адаптогенное воздействия, а также антипароксизмальный эффект.

*Ключевые слова: подростки, церебральная ангиодистония, тремор, Ноофен, лечение*

**Введение**

Синдром вегетативной дистонии (СВД) - обобщающий термин и по-разному трактуемое клиническое понятие. Основным патогенетическим механизмом СВД является дисбаланс вегетативной регуляции, дисфункция симпато-парасимпатических взаимоотношений с перманентным или пароксизмальным течением, имеющая генерализованный, преимущественно системный характер [1-3]. При этом нарушаются интегративные взаимосвязи между надсегментарными вегетативными структурами, что проявляется в виде эмоциональных, сенсо-моторных, эндокринно-висцеральных и др. расстройств, и, следствие этого, - явлениями дезадаптации.

Наиболее частым проявлением СВД является церебральная ангиодистония, которая может существенным образом детерминировать центральные отделы регуляции ВНС. Одними из наиболее важных в клинических проявлениях СВД являются моторные нарушения, что свидетельствует в пользу необходимости дополнительной коррекции двигательных расстройств в структуре СВД. Акцентирование внимания на элементах моторной системы в клинической нейровегетологии оправдано информативностью, возможностью объективизации ряда функциональных расстройств. Тремор (Т) часто является основным симптомом вегетативных дисфункций двигательной сферы [4], частым признаком вегетативной дизрегуляции [5] и выраженной лабильности ВНС [6].

Важным фактором лечебного воздействия на СВД с моторными расстройствами могут явиться препараты *i*-амино-*l*-фенилмасляной кислоты (Ноофен) вследствие оказанного центрального влияния на системную и церебральную гемодинамику, воздействий на метаболизм, нейротрансмиссию, вегетативную лабильность [7, 8].

**Цель** работы - оценка эффективности ноофена при СВД с моторными нарушениями.

#### Материал и методы исследования

Обследованы 45 лиц молодого возраста с церебральной ангиодистонией в структуре синдрома вегетативной дистонии. У всех обследованных больных с разной степенью превалирования отмечены симптомы двигательной возбудимости, усиленный (преимущественно стато-позный) физиологический тремор конечностей, У 31 пациента (68,9 %) постоянное или периодическое дрожание кистей определялось визуально и субъективно ощущалось. В момент т. н. «эмотивно-двигательных бурь» Т возникал всегда. Возрастной компонент достоверно не влиял на выраженность или субъективные ощущения дрожания. В половине наблюдений дрожательный гиперкинез не входил в структуру жалоб и субъективных переживаний пациентов.

Пациенты были разделены на 2 группы: больным основной группы (n=30), помимо базисной терапии, назначали ноофен по 250 мг 3 раза в день в течение трех недель. Пациентам контрольной группы (n=15) в комплексной терапии ноофен не использовали. Для коррекции моторных нейровегетативных расстройств в комплексную терапию, помимо ноофена, включали нейротропин, мильгамма, сермион, режимные мероприятия, лечебную физкультуру.

Для регистрации и оценки степени дрожания нами сконструирован электроконтактный датчик тремометра [9, 10], предложен тремографический индекс (ТИ) [11].

Полученные результаты обрабатывали статистически. Статистическую достоверность определяли при  $P < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Средний показатель ТИ у обследованных пациентов составил  $1,45 \pm 0,14$  ед.. У пациентов с симпатикотонией исследуемый показатель был максимальным и составил  $1,52 \pm 0,13$  ед. При относительном равновесии вегетативного тонуса ТИ был равен  $1,46 \pm 0,13$  ед. Величина ТИ у ваготоников составила  $1,32 \pm 0,12$  ед.

В результате проведенного лечения абсолютные показатели ТИ в обеих группах снизились, однако, не достигли показателей у здоровых испытуемых. При использовании ноофена в комплексном лечении подростков с СВД максимальными (в 1,3 раза по сравнению с исходными данными, зарегистрированными до начала лечения,  $P < 0,05$ ) были изменения в основной группе. Исследуемые показатели ТИ у подростков контрольной группы не изменялись существенно вследствие лечения ( $P > 0,05$ ).

В наибольшей степени - с  $1,55 \pm 0,14$  ед. до  $1,05 \pm 0,11$  ед. ( $P < 0,01$ ) - снижение ТИ после проведенной терапии было достигнуто у подростков основной группы с исходной симпатикотонией. У подростков с исходной эйтонией исследуемые показатели до и после лечения составили  $1,46 \pm 0,11$  ед. и  $1,16 \pm 0,10$  ед., соответственно, что свидетельствует о существенном (на 20,5%,  $P < 0,05$ ) снижении показателя ТИ.

У подростков контрольной группы в результате проведенного лечения была зарегистрирована тенденция к снижению ТИ - исследуемые показатели до и после лечения различались в среднем на 3,7 - 13,9 % ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, в результате проведенного комплекса клинических наблюдений у подростков с СВД были выявлены моторные нарушения в виде тремора (в т.ч. «*тремор доминантной руки*»). Выявленные показатели ТИ у обследованных пациентов указывают на выраженные воздействия со стороны ВНС на наличие и характеристики Т. Абсолютное повышение ТИ позволяет предполагать отклонения, нарастающие дезадаптационные тенденции моторных компонентов вследствие их перехода от возможных функциональных нарушений ЦНС в органические. При этом они не отличались существенно ( $P > 0,05$ ) от ТИ у здоровых испытуемых.

Учитывая патогенетическую роль структур мозга в треморогенезе [6, 11-14], можно констатировать, что на интегральные показатели Т у обследованного контингента влияло функциональное состояние ВНС, зависящее в свою очередь от особенностей нейротрансмиссии, функциональной активности гипоталамических образований, части ретикулярной формации, экстрапирамидно-лимбических связей и др., а также возможные изменения в ЦНС, затрагивающие преимущественно фронтально-стриарные, церебелло-фронтальные пути, подкорковые нейронные круги и др. [6, 15].

Под влиянием проводимого лечения выявлено уменьшение симпатических влия-

ний на механизмы двигательной гиперактивности, треморогенеза - т.н. симпатолитическое действие препарата. У исходно хорошо адаптирующихся пациентов после проведенного лечения, также происходили изменения ТИ в сторону нормализации. Максимальный положительный эффект также был достигнут в случаях симпатической направленности ВТ. Следовательно, в клинических условиях подтверждены вегетотропный, преимущественно симпатиколитический, а также адаптогенный эффекты ноофена.

Известно более широкое распространение и/или усиление Т в случаях пароксизмального течения вегетативных дисфункций. При последующим за терапией купированием ВК, существенное снижение ТИ зарегистрировано в основной группе. В контрольной группе выявлена тенденция к снижению ТИ. Отмеченное можно рассматривать как антипароксизмальный эффект в отношении к ВК, который характерен для транквилизаторов.

Положительный клинический эффект препарата возможно, связан с улучшением метаболизма, обеспеченностью нейромедиаторных процессов в структурах ЦНС и ВНС [7, 8, 13, 14, 16]. Известно, что ноофен является стимулятором выработки дофамина, усиливает дофаминергическую нейротрансмиссию, чему способствует наличие в молекуле препарата l-фенилэтилаланина – физиологического модулятора нейротрансмиссии [14]. Отмеченное в патогенетическом аспекте обуславливает целесообразность его применения при патологических состояниях, которые характеризуются дофаминергической недостаточностью.

Выявленные клинические эффекты препарата, в первую очередь, направлены на улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях [6, 14, 15], усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и стволовых структур, что в совокупности непосредственно детерминирует возникновение и поддержание тремора и других гиперкинезов.

### Выводы

1. Тремор - объективный признак вегетативных дисфункций, связанных с нарушением сосудистой регуляции, а также функциональной дезадаптации организма в подобных условиях.
2. Эффективность ноофена в комплексном лечении синдрома вегетативной дистонии подтверждена положительными клиническими результатами, оказывает корригирующие воздействия на состояние

вегетативной системы и основные звенья дрожательного гиперкинеза, что дает основание говорить о патогенетической целесообразности применения препарата в условиях данной патологии.

### Литература

1. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.
2. Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1989. – Т. 89, Вып. 10. – С.13-19.
3. Путилина М.В. Лечение головокружений при вегетативных дисфункциях // Consilium Medicum. -2 2008. – Т. 10, № 7. – С 96-98.
4. Свид С. Особенности клиники и коррекция синдрома вегетативной дистонии у больных дисциркуляторной энцефалопатией / С. Свид. – Автореф. дис. ... к.мед.н. : Харьков, 1993. – 25 с.
5. Справочник по клинической невроvegetологии. /Под ред. В. А. Берсеньева, Г. П. Губы, О.А. Пятака. – К. : Здоров'я, 1990. –238 с.
6. Петелин Л. С. Экстрапирамидные гиперкинезы / Л. С. Петелин. - М. : Медицина, 1970. – 259 с.
7. Хайтович М.В. Порушення когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями та їх корекція ноофеном / М. В. Хайтович // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2000. - № 5. – С. 25-29.
8. Волчанский Е.И. Первый опыт клинического изучения влияния фенибута и амиллона на системное артериальное давление у детей с сосудистыми дистониями / Е. И. Волчанский // Труды Волгоградского ГМИ. – 1979. – Т. 31, Вып. 3. – С. 11-14.
9. А.С. 1695885 СССР. МКИ А 61 В 5/16, 5/11 Датчик тремора / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов, В. Е. Волянский. - Оpubл. 7.12.91, Бюлл. №45.
10. Патент Украины 20160. МКИ А 61 В 5/10, 5/16. Датчик тремометра / Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов. - Оpubл. 25.12.97, Бюлл. №6.
11. Курако Ю. Л. Тремор в клинической неврологии / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 128 с.
12. Бобин С. М. Изменение показателей личностного статуса и статокинетической системы у больных вегетативными дисфункциями / С. М. Бобин, В. Р. Гоф-

- ман // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. - №9. – С. 11 - 16.
13. Курако Ю. Л. Треморогенез: погляд на проблему / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, О. М. Стоянов // Интегративна антропология. – 2004, №2. – С. 51 - 54.
  14. Влияние курсового лечения ноофеном на двигательную активность, когнитивные функции и психоэмоциональное состояние у больных болезнью Паркинсона / [Карабань И.Н., Луханина Е.П., Мельник Н.А., Березецкая Н.М.] // Укр. вісник психоневрол. – 2000. – Т. 14, Вип. 1 (46). – С. 46-50.
  15. Орехова М. Г. Клиника, патогенез и лечение нарушений двигательной сферы у больных неврозоподобными состояниями / М. Г. Орехова. - Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : К., 1991. –23 с.
  16. Волошин П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. - М. : МЕДпресс-информ, 2005. – С 346 - 348.

### Резюме

#### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НООФЕНУ В ЛІКУВАННІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ АНГІОДИСТОНІЇ

*Стоянов О.М., Вастьянов Р.С.,  
Кубарева Д.О., \*\*Бакуменко І.К.,  
\*Кубарев О.В.*

Наведені дані власних досліджень за підлітками з синдромом вегетативної дистонії та пов'язаних з нею моторними розладами. В комплексному лікуванні було застосовано

ноофен. Під впливом лікування значно покращився загальний клінічний стан пацієнтів, було усунуто гіперкінетичний синдром, а також посилений фізіологічний тремор. За думкою авторів, застосування ноофену є патогенетично обумовленим при вегетативних дисфункціях та коморбидних моторних розладах. Ноофен спричиняє вегетотропний, симпатиколітичний та адаптогенний впливи, а також антипароксизмальний ефект.

*Ключові слова: підлітки, центральна ангіодистонія, тремор, ноофен, лікування*

### Summary

#### NOOPHEN EFFICACY PATHOGENETIC BACKGROUND IN CEREBRAL ANGIODYSTONIA TREATMENT

*Stoyanov A. N., Vastyanov R.S., Kubareva  
D.A., Bakumenko I.K., Kubarev A.V.*

The original data of teenagers' clinical observations with vegetative dystonia and related motor disorders are given. Noophen was used in complex treatment. Under the therapy influence the patients' general clinical condition improved significantly, both the hyperkinetic syndrome and intensive physiological tremor were suppressed. Authors conclude about the pathogenetical background of therapy using noophen in patients with vegetative dysfunctions and related motor disorders. Noophen revealed vegetotropic, sympaticolytic and adaptative effects together with antiparoxysmal activity that resembles the same in tranquilizers in case of vegetative paroxysms treatment.

*Key words: cerebral angiodystonia, tremor, teenagers, noophen, treatment*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК:618.36-008-02:616.61-002.3

#### ВІВЧЕННЯ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

**Голубенко М.Ю.**

*Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології № 1*

Обстежено 30 вагітних жінок з фізіологічним перебігом гестаційних процесів (група А), 30 (група Б-1) - з гестаційним гострим пієлонефритом, 30- (група Б-2) - з хронічним пієлонефритом у стадії ремісії, 30 (група Б-3) - з загостренням хронічного пієлонефриту. Вегето-судинна дистонія була у 100% групи Б-3, у 68,9% - Б-2 та у 38,9% - Б-1, аліментарне ожиріння - 42,2%, 26,7%, 21,1%, варикозна хвороба - 46,7%, 32,2%, 28,9%, захворювання шлунково-кишкового тракту - 36,2%, 22,2%, 18,9% відповідно. В тканинах плацент вміст кальцію у групі Б-1 був на 13,1%, у групі Б-2 - на 22,2%, у групі Б-3 - на 30,3% більшим, а заліза і цинку меншими на 17,5%, 18,0%, 20,9% та 13,6%, 15,1%, 18,6% відповідно. У групі Б-1 eNOS 4a/a визначено у 60,0%, у Б-2 - у 66,7%, у Б-3 - у 76,7% спостережень. У групі Б-1 частота GSTM1 0/0 складає 70,0%, у групі Б-2 -73,3%, у групі Б-3 - 77,1% випадків.

Частота МТНFR С677Т була у групі Б-1 - 53,3%, у Б-2 - 56,7%, у Б-3 - 63,3%. Гіповітаміноз фолієвої кислоти діагностовано у 57,8% жінок основної групи, вітаміну В12 - у 74,4%, патологічні стани піхви і цервікального каналу - у 82,2%. У жінок з пієлонефритом виявлено підвищений вміст естріолу на 19,5%, кортизолу – на 24,1% і знижений - плацентарного лактогену і прогестерону – на 28,5% і 16,7%.

*Ключові слова: етіологія, плацентарна дисфункція, пієлонефрит.*

### Вступ

Вивчення етіологічних чинників виникнення плацентарної дисфункції (ПД) у жінок з пієлонефритом має принципове значення для визначення повноцінного лікування та проведення профілактичних заходів розвитку антенатального дистресу плода.

Дисфункція плаценти у вагітних жінок, що хворіють на пієлонефрит, постійно вивчається, про що відомо з літературних джерел вітчизняних, зарубіжних авторів та представляє серйозну проблему сьогодення і немає тенденції до зниження за роками [4,5].

Дослідниками [2,3] доведено прямий зв'язок між наявністю пієлонефриту та генетично обумовленими факторами дисфункції ендотелію при ПД, а саме - роль гену ендогенної NO-синтази (eNOS), що тропна до ендотелію судин, та його поліморфічних форм в інтроні 4 (eNOS4a/b, 4a/a). Алейні варіанти цього гена приводять до дисбалансу експресії NO- синтази і виникнення дисфункції ендотелію судин в нирках і плаценті [6,7]. Генетично обумовлені фактори - поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази мають першорядне значення [8].

### Мета

Визначенні етіологічних чинників виникнення ПД у жінок з пієлонефритом. та їх зв'язку наявністю одного з генотипів eNOS у інтроні 4 - 4b/b, 4a/a, b/a, глутатіон-S-трансферази М1 (GSTM1) - 0/0, метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR) - С677Т.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено можливі етіологічні чинники виникнення ПД у жінок з пієлонефритом. після визначення наявності одного з генотипів eNOS у інтроні 4 - 4b/b, 4a/a, b/a, глутатіон-S-трансферази М1 (GSTM1) - 0/0, метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR) - С677Т.

Обстежено 120(100%) вагітних жінок віком від 19 до 35 років в термін вагітності

32-36 тижнів. Вперше вагітних було 83,3% жінок. Контрольна (А) група включала 30(25%) вагітних з фізіологічним перебігом гестаційних процесів, які народили здорових дітей. Основна група - 90(75%) жінок, приймаючи до уваги той факт, що в патогенезі ПД і пієлонефриту лежить дисфункція ендотелію, була поділена на групи в залежності клінічних проявів пієлонефриту та від строку їх прояву: група Б-1 - 30(25,0%) вагітних з гестаційним гострим пієлонефритом; група Б-2 - 30(25,0%) з хронічним пієлонефритом у стадії ремісії; група Б-3 - 30(25,0%) - з загостренням хронічного пієлонефриту.

Визначення генів ферментів оксиду азоту, глутатіон-S-трансферази М1, метилентетрагідрофолатредуктази проводили за допомогою ПЛР (полімеразно-ланцюговою реакцією). Матеріалом для дослідження служила суцільна кров (2-3 мл) вагітної.

Нами уточнені анамнестичні дані про соціально-епідеміологічний статус вагітних, наявність екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у обстежуваних. Вміст цинку, кальцію, заліза проводили атомно-абсорбційним методом, фолієвої кислоти, вітаміну В12 - імунохемолюмінісцентним методом.

Діагноз ПД був верифікований за даними клінічних, лабораторних (гормони фетоплацентарного комплексу), ультразвукових досліджень (УЗ-фетометрія, плацентрографія, плацентометрія, доплерометрія) та підтверджений морфогістологічним дослідженням.

Наявність пієлонефриту була підтверджена клінічними (анамнестичні дані, клінічний перебіг захворювання), лабораторними (загально клінічне, бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження сечі), ультразвуковими даними.

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що в анамнезі 38,9%

жінок основної групи мали обтяжену спадковість з розвитку ниркової патології, у 37,8% жінок пієлонефрит був хворобою, що передавалась по жіночій лінії. Активними курцями до вагітності були 52,2% жінок, з них 1/3 продовжували палити під час вагітності.

Вегето-судинна дистонія була у 100% вагітних групи Б-3, у 68,9% - Б-2 та у 38,9% - Б-1, аліментарне ожиріння - 42,2%, 26,7%, 21,1%, варикозна хвороба - 46,7%, 32,2%, 28,9%, захворювання шлунково-кишечного тракту - 36,2%, 22,2%, 18,9% відповідно.

У групі Б-1 в тканинах плацент вміст кальцію був на 13,1%, у групі Б-2 - на 22,2%, у групі Б-3 - на 30,3% більшим, заліза і цинку меншими на 17,5%, 18,0%, 20,9% та 13,6%, 15,1%, 18,6% відповідно за групами по відношенню до контролю.

У вагітних основної групи показник гемоглобіну був знижений на 20%, еритроцитів - на 15%, тромбоцитів - на 18% до третього триместру.

У контрольній групі А eNOS4a/a виявлено у 3(10,0%) спостережень, що не виходило за межі показників популяції (табл.).

У крові групи Б-1 з гострим гестаційним пієлонефритом мутантний варіант поліморфізму eNOS 4a/a визначено у 60,0%, у вагітних групи Б-2 з хронічним пієлонефритом в стадії ремісії - у 66,7%, у вагітних групи Б-3 з хронічним пієлонефритом в стадії загострення - у 76,7% спостережень.

Гомозиготні делеційні алелі GSTM1 0/0 у групі А визначені у 13(43,3%). Дані показники не виходили за межі популяційних даних для європоїдної раси (42,2-52,3%).

У групі Б-1 частота делеційних гомозигот (0/0) складає 21(70,0%) спостереження, у групі Б-2 - 22(73,3%), у групі Б-3 -

23(77,1%) випадків.

Частота поліморфізму гена MTHFR у вигляді С677Т в контрольній групі склала 13,3%, у групі Б-1 - 53,3%, у Б-2 - 56,7%, у Б-3 - 63,3%. Різниця з контрольною групою достовірна ( $p < 0,001$ ).

Одержані дані підтверджують ризик розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з пієлонефритом, як результат порушення процесів синтезу оксиду азоту, метаболізму ксенобіотиків у II-й фазі детоксикації, та метелювання ДНК.

У групі Б-2 частота розвитку плацентарної дисфункції була у 1,7 разів більшою, ніж у групі Б-1, а в групі Б-3 у 2,1 рази, що свідчить про значно глибші порушення метаболічних процесів у організмі вагітної, фетоплацентарному комплексі, які відбулись на фоні хронічного пієлонефриту.

Гіповітаміноз фолієвої кислоти діагностовано у 57,8% жінок основної групи, вітаміну В12 - у 74,4%, патологічні стани піхви і цервікального каналу - у 82,2%.

Показники гормональної функції плаценти істотно відрізнялись від ідентичних даних контрольної групи. У жінок групи Б-1, які характеризувались загально нижчими показниками ускладнень і змін гомеостазу, виявлено підвищений вміст естріолу на 19,5%, кортизолу - на 24,1% і зниження плацентарного лактогену і прогестерону - на 28,5% і 16,7% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що разом з іншими даними (клінічного, ультразвукового і доплерометричного обстеження, кардіотокограми) розцінювалося як діагностичний критерій плацентарної дисфункції.

Взаємозв'язок системи кровообігу матері і плода в області плацентарного бар'єра відбувається через повільні коливання

геодинаміки, передає інформацію про стан регуляторних процесів від плода до матері і навпаки. При зниженні компенсаторних реакцій плаценти взаємозв'язок порушується

Частота поліморфізму eNOS 4 у вагітних

Таблиця

Генотипи	Групи вагітних							
	А, n=30		Б-1, n=30		Б-2, n=30		Б-3, n=30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
eNOS 4a/a	3	10,0	18	60,0*	20	66,7*	23	76,7*
GSTM1 0/0	13	43,3	21	70,0*	22	73,3*	23	77,1*
MTHFR C677T	4	13,3	16	53,3*	17	56,7*	19	63,3*

Примітка: \* -  $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи

ся, що клінічно проявляється синдромом затримки росту плода. Ступінь виразності структурних змін в плаценті визначає зниження рівня нейрон-вегетативної регуляції серцево-судинної системи плода. У всіх вагітних основної групи констатоване порушення гемодинаміки в системі фетоплацентарного комплексу різних (I – II - III) ступенів тяжкості та макроскопічні, морфогістологічні ознаки патології плаценти.

### Висновки

Таким чином, функціональні й структурні порушення ендотелію є основою патогенезу плацентарної дисфункції. Дисфункція ендотелію приводить до порушення кровообігу у гестаційній системі «мати-плацента-плод», формуванню плацентарної дисфункції та її наслідків: антенатального дистресу плода (хронічної внутрішньоутробної гіпоксії), синдрому ЗРП.

Встановлена пряма кореляційна залежність між розвитком запального процесу в нирках, спадково – конституційними і соціальними факторами ризику.

### Література

1. Білоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии, методы коррекции / Ю.Б. Білоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. – 2004. - №6(84). – С.62-72.
2. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х.М. Марков // Рос. вестник перинат. и педиатрии. – 2000. - №4. – С. 43-47.
3. Мовчан Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений гемостаза у больных гломерулонефритом / Е.А. Мовчан // Урология. – 2008. - №2. – С. 88 – 96.
4. Степанов Ю.М. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина // Журн. АНУ. – 2004. - №10(1). – С. 340 – 350.
5. Ячник А.І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик // Український пульмонологічний журнал. – 2008. - №1. – С. 40 – 44.

6. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. / A. Chatterjee, J.D. Catravas / Vascul. Pharmacol. – 2008. –N49(4-6)/ - P. 134 - 140.
7. Gkaliagkousi E. Platelet-derived nitric oxide and regulation / E. Gkaliagkousi, J. Ritter, A. Ferro // Citc. Res. – 2007. – N101(7). – P. 654 - 662.
8. Sinzinger H. Prostaglandin 12 and the nitric oxide donor molsidomine have synergistic effects on tromboresistance in man // H. Sinzinger H., F. Rausgha, J. OrGrady // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 33. – P. 289 - 292.

### Резюме

#### ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПЛАЦЕНТНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Голубенко М.Ю.

Обследовано 30 беременных женщин с физиологичным течением гестационных процессов (группа А), 30 (группа Б-1) - с гестационным острым пиелонефритом, 30 (группа Б-2) - с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии, 30 (группа Б-3) - с обострением хронического пиелонефрита. Вегето-сосудистая дистония была у 100% группы Б-3, в 68,9% - Б-2 и в 38,9% - Б-1, алиментарное ожирение - у 42,2%, 26,7%, 21,1%, варикозная болезнь - у 46,7%, 32,2%, 28,9%, заболевание желудочно-кишечного тракта - у 36,2%, 22,2%, 18,9% соответственно. В тканях плацент содержание кальция в группе Б-1 было на 13,1%, в группе Б-2 - на 22,2%, в группе Б-3 - на 30,3% большим, а железа и цинка меньшим на 17,5%, 18,0%, 20,9% и 13,6%, 15,1%, 18,6% соответственно. В группе Б-1 eNOS 4a/a определено в 60,0%, в Б-2 - в 66,7%, в Б-3 - в 76,7% наблюдений. В группе Б-1 частота GSTM1 0/0 составляет 70,0%, в группе Б-2 - 73,3%, в группе Б-3 - 77,1% случаев. Частота MTHFR C677T была в группе Б-1 - 53,3%, в Б-2 - 56,7%, в Б-3 - 63,3%. Гиповитаминоз фолиевой кислоты диагностирован у 57,8% женщин основной группы, витамина В12 - у 74,4%, патологические состояния влагалища и цервикального канала - у 82,2%. У женщин с пиелонефритом обнаружено повышенное содержание эст-

риола на 19,5%, кортизола – на 24,1% и снижение плацентарного лактогена и прогестерона – на 28,5% и 16,7%.

*Ключевые слова:* **этиология, плацентарная дисфункция, пиелонефрит.**

### Summary

#### STUDY OF ETIOLOGIC FACTORS BY A PLACENTA DISFUNCTIONS FOR WOMEN WITH PYELONEPHRITIS

*Golubenko M. Yu.*

30 expectant mothers are inspected with the physiology flow of gestational processes (group A), 30 (group B-1) - with a gestational sharp pyelonephritis, 30- (group B-2) - with a chronic pyelonephritis in the stage of remission, 30 (group B-3) - with intensifying of chronic pyelonephritis. A 100% group B-3 had a vegeto-vasculer dystonia, 68,9% - in B-2 and 38,9% - in B-1, alimertar obesity - at 42,2%, 26,7%, 21,1%, varicose illness - at 46,7%, 32,2%, 28,9%, disease of gastroenteric highway - at 36,2%, 22,2%, 18,9% accordingly. In tissue of placentas maintenance of calcium

in the group of B-1 was on 13,1%, in the group B-2 - on 22,2%, in the group B-3 - on to 30,3% large, and iron and zinc less on 17,5%, 18,0%, 20,9% and 13,6%, 15,1%, 18,6% accordingly. In the group B-1 eNOS 4a/a certainly in 60,0%, in B-2 - in 66,7%, in B-3 - in 76,7% supervisions. In the group B-1 frequency of GSTM1 0/0 is 70,0%, in B-2 - 73,3%, in B-3 - 77,1% cases. Frequency of MTHFR C677T was in the group B-1 - 53,3%, in B-2 - 56,7%, in B-3 - 63,3%. Hypovitaminosis of folic acid is diagnosed in 57,8% women of basic group, vitamin of B12 - in 74,4%, pathosiss of vagina and cervix channel - in 82,2%. For women with a pyelonephritis found out enhanceable maintenance of estriol on 19,5%, pregnenetrioldione – on 24,1% and loss of height of placenta lactogen and progesteron – on 28,5% and 16,7%.

*Keywords:* **ethiology, placenta disfunction, pyelonephritis.**

*Впервые поступила в редакцию 15.02.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

## Экспериментальные исследования

## The Experimental Researchers

91

УДК: 616.853-009.24

### ПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ У ВІДНОШЕННІ ДО ВИКЛИКАНИХ ХРОНІЧНИМ СТРЕСОМ ПОРУШЕНЬ З БОКУ ЗБУДЛИВОСТІ МОЗКУ ТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

**Годлевський Л. С., Полясний В. О., Антонян І. С.**

Хронічний стрес, який викликали щодобовою іммобілізацією та електробольовим под-разненням у щурів протягом чотирьох тижнів супроводжувався зниженням середноефективних доз каїнової кислоти та пеніциліну ( $ED_{50}$ ) відповідно на 41,2 та на 36,4% ( $P < 0,05$ ). Сумісне застосування кетогенної дієти та ПТФ (100,0 мг/кг в/очер) супроводжується підвищенням  $ED_{50}$  епілептогенів у порівнянні до показника у інтактних щурів в 3,6 та в 9,4 рази відповідно. Виразність ефекту була вищою, ніж при окремому застосуванні КД та ПТФ. Посилений протекторний ефект КД та ПТФ спостерігався у відношенні до попередження стрес-викликаних виразок дванадцятипалої кишки.

*Ключові слова:* **іммобілізаційний електробольовий стрес, судомна готовність мозку, виразка дванадцятипалої кишки, кетогенна дієта, пентоксифілін.**

#### Вступ

Хронічний стрес супроводжується зниженням центральних катехоламінергічних механізмів регуляції у зв'язку з чим депре-

сивні стани можуть бути представлені в якості моделі хронічного стресу [2]. З іншого боку, стрес-обумовлений дефіцит дофамінової регуляції пов'язаний з високим ри-

зиком виникнення виразкових дефектів дванадцятипалої кишки (ДПК), в той час як посилення дофамінергічної регуляції знижує вірогідність виникнення виразок [5]. Залучення катехоламінергічної системи мозку до розвитку стресорних змін може мати наслідком зміну збудливості нейрональних структур мозку [1, 2]. За умов виникнення патологічно посиленої збудливості ефективним є застосування кетогенної дієти (КД) [7]. Однак, до останнього часу не досліджувались комплексні порушення центральних нервових механізмів регуляції та виразкових змін з боку ДПК, що виникають під час хронічного стресу, а також характер впливу КД на стрес-провоковані порушення.

Метою дослідження було визначення характеру порушень збудливості мозку щурів, а також особливостей розвитку виразкового процесу ДПК за умов хронічного стресу, особливості подібних порушень на тлі застосування КД та пентоксифіліну (ПТФ), який є антиоксидантом та пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів [3].

#### Матеріал та методи дослідження

Досліди проведено на щурах лінії Вістар масою 250-320 г, які знаходились за стандартних умов утримання віварію ОНМедУ. Досліди проводили згідно вимог GLP та комісії біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Імобілізаційно-електробольовий стрес (ІБС) – відтворювали шляхом щодобового чотиритижневого 10-хвилинного утримання щурів в пластмасових пеналах, яку поєднували з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В та тривалістю 5 с, які наносили з інтервалом в 5 с на сакральну зону. Щурів забивали на наступну добу з моменту останнього впливу стресорного чинника і визначали площу виразкових дефектів за загальноприйнятою методикою [6].

З метою здійснення внутрішньошлуночкових ін'єкцій щурам імпантували в лівий боковий шлуночок канюлі у відповідності до координат стереотаксичного атласу (AP = 0,8; L = 1,5; H = 3,5) [4]. Канюлі фіксували до поверхні черепа за допомогою швидкотвердіючої пластмаси типу "Норакрил", і тварин використо-

ували в експериментальних спостереженнях через 10-14 діб з моменту оперативного втручання. Визначали ефективні дози епілептогенів ( $ED_{16}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{84}$ ,  $ED_{100}$ ), які попереджали виникнення характерних клонічних судом (КС) відповідно у 16, 50, 84 і 100 % щурів, здійснювали за методом пробіт-аналізу. Крім розрахунку вказаних доз, також враховували середньоквадратичне відхилення дози  $ED_{50}$ . З цією метою натрієву сіль бензилпеніциліну та каїнову кислоту («Sigma Aldrich Rus», Москва) розчиняли ex tempore виходячи із необхідності застосування різних доз препаратів (від 0,02 до 4,0 мкг для каїнової кислоти та від 100,0 до 3,000 МО для пеніциліну) в об'ємі 10 мкл 0,9% розчину NaCl, який вводили на протязі 10-15 с за допомогою мікроінектора "Hamilton" ("SGE", Австралія). Після мікроінекції тварин спостерігали в пластмасових камерах протягом 30 хв.

До складу кетогенної дієти входило 80% ліпідів, а також 3,3% вуглеводів та 16,7 % білків [7]. На вказаній дієті щурів утримували на протязі 4 тижнів починаючи з моменту відтворення моделі хронічного стресу. ПТФ («Sigma Aldrich Rus», Москва) застосовували за 30 хв до введення епілептогену в дозі 100,0 мг/кг, в/очер, а також в дозі 25,0 мг/кг, в/очер щоденно протягом чотирьохтижневого утримання на кетогенній дієті.

Для статистичної обробки даних застосовували критерій з порівнянні двох пропорцій за яким порівнювали число тварин в групах з генералізованими судомними проявами та метод ANOVA + Newman-Keuls тест

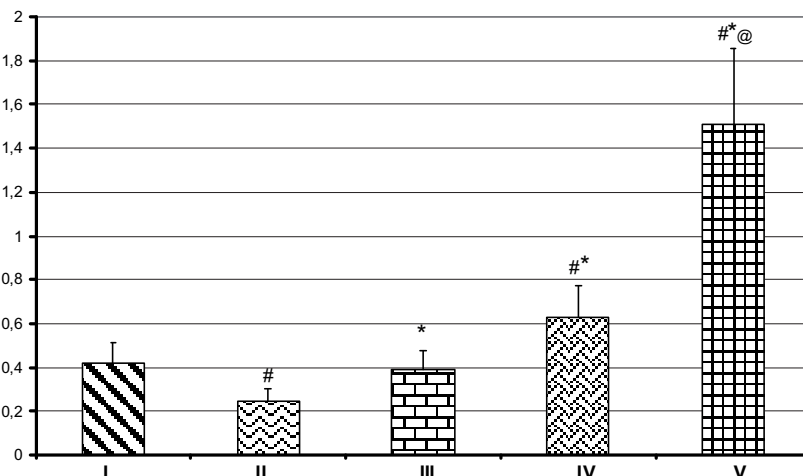


Рис. 1. Середньоефективна доза ( $ED_{50}$ ) каїнової кислоти, яка викликає клонічні судоми за умов застосування кетогенної дієти та пентоксифіліну  
Позначки: по вісі абсцис - I- інтактні щури; II- стресовані щури; III- пентоксифілін (ПТФ) (100,0 мг/кг, в/очер) IV- кетогенна дієта; V- кетогенна дієта+ ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер); По вісі ординат- досліджуваний показник (в мкг).  
#- $P < 0,05$ - у порівнянні до групи інтактних щурів; \*- $P < 0,05$ - у порівнянні до групи стресованих щурів; @- $P < 0,05$  у порівнянні до групи стресованих щурів із застосуванням кетогенної дієти (ANOVA+ Newman – Keuls).

для решти досліджуваних показників.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Середньоефективна доза ( $ED_{50}$ ) КК, яка викликала клонічні судоми у половини інтактних щурів склала  $0,42 \pm 0,10$  мкг. Досліджуваний показник у щурів, які перенесли стрес зменшувався у порівнянні до інтактних щурів на 41,2% ( $P < 0,05$ ) (Рис. 1). Відтворення стресу на тлі одноразового застосування пнетоксифіліну (ПТФ) (100,0 мг/кг, в/очер) не викликало змін дози КК, ефективною щодо виникнення КС у половини експериментальних тварин – показник склав  $0,39 \pm 0,09$  мкг ( $P > 0,05$ ). В той же час, визначення показника  $ED_{50}$  на тлі застосування КД показало його підвищення в 1,5 разу у порівнянні до інтактних щурів та в 2,55 разу у порівнянні до показника, який було визначено у щурів за умов стресорної реакції ( $P < 0,05$ ) (Рис. 1). Застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер) на тлі КД викликало підвищення середньоефективної дози КК, яка викликала КС у половини експериментальних щурів до  $1,51 \pm 0,27$  мкг, що перевищувало відповідні показники в інших групах і, зокрема, цей показник був більшим, ніж в групі із застосуванням однієї КД в 2,4 разу ( $P < 0,05$ ) (Рис. 1).

Визначення середньоефективної дози пеніциліну, яка викликала клонічні судоми у половини інтактних щурів ( $ED_{50}$ ) показало, що її величина склала  $236,0 \pm 17,5$  МО (Рис. 2). На тлі впливу стресорного чинника досліджуваний показник знижувався в 1,57 разу ( $P < 0,05$ ). Стресорна реакція на тлі застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер) супроводжувався підвищенням середньоефективної дози пеніциліну – в 1,65 разу у порівнянні до інтактних щурів та в 2,6 разу у порівнянні до по-

казника у стресованих щурів за відсутності лікування ( $P < 0,05$ ).

$ED_{50}$  на тлі застосування кетогенна дієта з наступним стресом була вищою, ніж у інтактних та стресованих щурів відповідно в 6,4 та в 10,1 разу ( $P < 0,05$ ). Крім того цей показник перевищував такий, який спостерігався за умов застосування ПТФ у стресованих щурів в 3,9 разу ( $P < 0,05$ ). Середньоефективна доза пеніциліну, яка визначалася у стресованих щурів на тлі застосування кетогенної дієти та ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер) була вищою, ніж у інтактних щурів в 9,4 разу та перевищувала таку, яка мала місце на тлі застосування одного ПТФ та кетогенної дієти

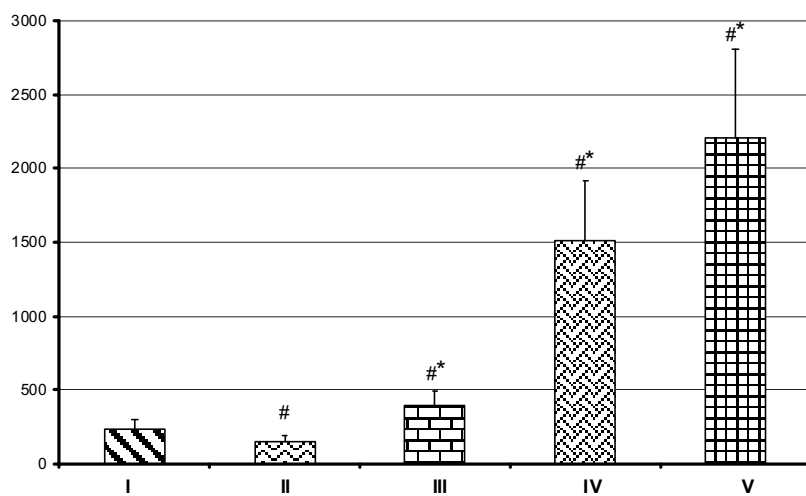


Рис. 2. Середньоефективна доза ( $ED_{50}$ ) натрієвої солі бензілпеніциліну, яка викликає клонічні судоми за умов застосування кетогенної дієти та пентоксифіліну. Позначки: ті ж самі, що на Рис. 1.

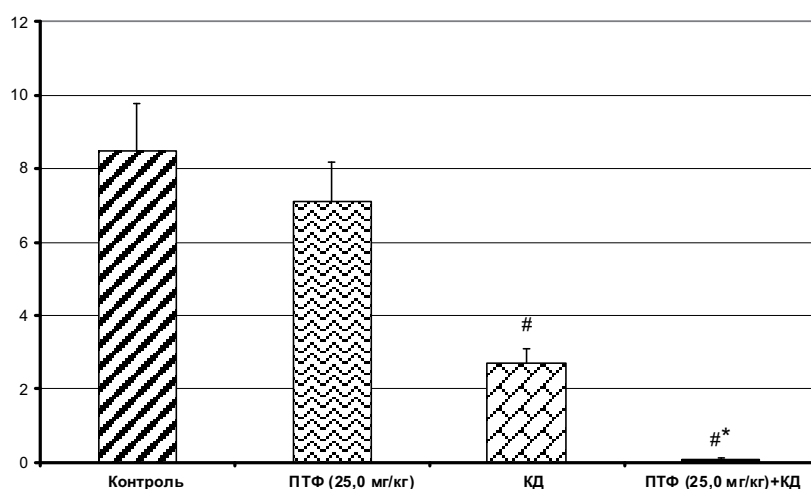


Рис. 3. Вплив пентоксифіліну, КД- кетогенна дієта. По вісі ординат – мм<sup>2</sup>. #- $P < 0,05$  у поєднанні та комбінованого застосування пентоксифіліну та кетогенної дієти на виразковий дефект слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Позначки: ПТФ- порівнянні до показника в групі контролю \*- $P < 0,05$  у порівнянні до показника в групі щурів із застосуванням КД (ANOVA + Newman-Keuls test)

відповідно в 5,7 разу ( $P < 0,05$ ) та в 1,46 разу ( $P > 0,05$ ) (Рис. 2).

Виразкові ураження ДПК визначались у всіх щурів групи контролю (хронічний стресорний вплив), а їх площа склала  $8,5 \pm 0,3$  мм<sup>2</sup> (Рис. 3). В той же час, відтворення хронічного стресу на тлі застосування ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось виникненням виразок ДПК у 8 із 10 щурів, а їх площа склала  $7,1 \pm 0,3$  мм<sup>2</sup> ( $P > 0,05$ ). За умови утримування щурів на КД та паралельного відтворення хронічного стресу виразки виникали у 5 із 11 щурів, а їх площа склала  $2,7 \pm 0,4$  мм<sup>2</sup> ( $P < 0,05$ ) (Рис. 3). Застосування ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер) на тлі утримування щурів на КД та відтворенні стресу попереджало виникнення виразкових змін слизової оболонки ДПК ( $P < 0,05$ ) (Рис. 3).

Таким чином, результати дійсного дослідження свідчать про те, що під впливом хронічного стресорного чинника – іммобілізаційно – електробольового впливу у щурів виникає виразкове ураження слизової оболонки ДПК, що є характерним для стресорної реакції, а також спостерігається патологічне посилення збудливості головного мозку. Причому йдеться про підвищення чутливості до впливу епілептогенів з різним механізмом дії - каїнової кислоти, яка є агоністом рецепторів збуджуючих амінокислот та натрієвої солі бензілпеніциліну, який порушує ГАМКергічне гальмування [2]. Таким чином, формування підвищеної чутливості мозку до впливу епілептогенів є неспецифічним і може відображувати комплексність патогенетичних механізмів формування функціональних стрес-індукованих порушень з боку утворень нервової системи. При цьому слід зазначити, що ефективність застосування ПТФ, який гальмує активність системи прозапальних цитокинів, свідчить про патогенетичну роль цих факторів як у виникненні виразкових уражень ДПК, так і у механізмах формування патологічного посилення збудливості структур головного мозку [1, 2, 5]. Причому, посилена продукція інтерлейкіну-1-бета а також фактору некрозу пухлин-альфа є характерною для розвитку стресу і здатна посилювати його прояви за рахунок збудження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової вісі [1]. В свою чергу, для дії прозапальних цитокинів характерним є посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, виснаження систем антиоксидантного захисту [3].

Виразний стрес-протекторний позитивний вплив КД, встановлений в даній роботі, може бути реалізованим за рахунок збільшення тонусу ГАМКергічної гальмівної системи, антиоксидантного потенціалу, в

тому числі як за рахунок продукції оксиду азоту, так і шляхом пригнічення впливу збуджуючих амінокислот [7].

Слід також підкреслити, що стрес – протекторний ефект сумісного застосування КД та ПТФ є більш виразним, ніж на тлі окремого використання вказаних факторів. Подібне посилення ефективності КД під впливом ПТФ також може свідчити про те, що за умов однієї КД ступінь зниження тонусу системи прозапальних цитокинів не є достатньо зниженою і під впливом ПТФ відбувається додаткове пригнічення функціональної активності прозапальних цитокинів.

### Висновки

1. Застосування хронічного іммобілізаційного електробольового стресу супроводжується утворенням виразок дванадцятипалої кишки та збільшенням судомної готовності щурів до епілептогенних впливів каїнової кислоти та натрієвої солі бензілпеніциліну.
2. Утримання експериментальних щурів на кетогенній дієті попереджає формування стрес-викликаних порушень з боку слизової оболонки ДПК та збудливості головного мозку.
3. Застосування пентоксифіліну (25,0 мг/кг, в/очер) та кетогенної дієти супроводжується виникненням потенційованого стрес-протекторного впливу.

### Література

1. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома/ Л.С.Годлевский, Е.В.Кобелев, В.Ф.Мустьяца, Г.А.Дроздова // Одесса: КП ОГТ.- 2010.- 350 с.
2. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность/ А.А.Шандра, Л.С.Годлевский, А.И.Брусенцов // Одесса: Астропринт.-1999.- 272 с.
3. Effects of pentoxifylline on TNF- $\pm$  production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis/ D.G.Duman, F.Ozdemir, E.Birben, et al.// Digestive Diseases and Sciences.- 2007.- Vol.52, N10.- P.2520-2524.
4. Paxinos G, Watson C: The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press Inc., Sydney, 1998.- 250 pp.
5. Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic ulcer disease/ K.Ramakrishnan, R.C. Salinas // Am. Fam. Physician.- 2007.- Vol. 76, N7.- P. 1005-1012.
6. Szabo S. Structure- activity relations

between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis/ S.Szabo, E.S.Reynolds, S.H.Unger // J.Pharmacol. Exp. Ther., 1982.- Vol. 223.- P. 68-76.

7. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects/ J.Freeman, P.Veggiotti, G.Lanzi, et al.// Epilepsy Res.- 2006.- Vol.68.- P.145-180.

### Резюме

#### ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В ОТНОШЕНИЯХ ВЫЗВАННЫХ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС НАРУШЕНИЙ ВОЗБУДИМОСТЬ МОЗГА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Годлевский Л.С., Полянский В.А., Антонян И.С.

Хронический стресс, вызванный ежедневной иммобилизацией и электроболовым раздражением у крыс, сопровождался снижением средне-эффективных доз каиново́й кислоты и пенициллина ( $ED_{50}$ ) соответственно на 41,2 и на 36,4% ( $P < 0,05$ ). Совместное применение кетогенной диеты и ПТФ (100,0 мг / кг в/б) сопровождается повышением  $ED_{50}$  эпилептогенов по сравнению с показателем у интактных крыс в 3,6 и в 9,4 раза соответственно. Выраженность эффекта была выше, чем при раздельном применении КД и ПТФ. Усиленный протекторный эффект КД и ПТФ наблюдался в отношении предупреждения обусловленных стрессом язв двенадцатиперстной кишки.

*Ключевые слова:* иммобилизационный электроболовой стресс, судорожная готовность мозга, язва двенадцатиперстной кишки, кетогенная диета, пентоксифиллин.

### Summary

#### PROTECTIVE EFFECT OF KETOGENIC DIET AND PENTOXYPHYLLINE UPON CHRONIC STRESS – INDUCED BRAIN EXCITABILITY AND DETERIORATION OF GUT FUNCTION

Godlevsky L.S., Polyasny V.A., Antonyan I.S.

Chronic stress which was induced via immobilization and electric painful stimuli delivered during four weeks was followed by the decrease of effective dosages of kainic acid and penicillin ( $ED_{50}$ ) by 41,2 and 36,4% correspondently ( $P < 0,05$ ). Combined usage of ketogenic diet (KD) and pentoxiphyllin (PTPh) (100,0 mg/kg i.p.) was followed by the increase of ( $ED_{50}$  of epileptogens when compared with the proper indices in intact rats by 3,6 and 9,4 times correspondently. In case of combined usage of KD and PTPH was more pronounced than after separate effects of mentioned factors. Strong stress- protection was also seen with respect of stress- induced ulceration of duodenum.

*Key words:* stress caused by immobilisation and painful irritation, seizure susceptibility of brain, duodenal ulcer, ketogenic diet, pentoxiphyllin.

*Впервые поступила в редакцию 07.09.2011 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 577.128:612.12:615.9:546.81:636.028-055.26

## ВПЛИВ МАКРОДИСПЕРСНОЇ ТА НАНОФОРМИ СВИНЦЮ НА НАКОПИЧЕННЯ ЙОГО В ОРГАНІЗМІ

**Лазаренко І.А.**

Національний університет біоресурсів і природокористування України,  
м. Київ; e-mail: ilazarenko2009@yandex.ru

Проведено дослідження накопичення макродисперсної та наноформи свинцю в легенях, серці та мозку щурів. Виявлено, що наночастинки свинцю накопичуються в меншій кількості в порівнянні зі свинцем у формі макроскопічних дисперсій.

*Ключові слова:* макродисперсна форма свинцю, наноформа свинцю, легені, серце, мозок.

### Вступ

Відомо, що антропогенна діяльність супроводжується розсіюванням значної кількості хімічних елементів залучених до міграційного процесу. Найбільші забрудню-

вачі довкілля – солі важких металів, які характеризуються широким спектром негативного впливу на організм тварин та людей і надходячи в організм, по-різному накопичуються в органах і тканинах [1].

Особливу небезпеку становлять спо-

луки свинцю, які володіють високою здатністю рухатися по трофічних ланцюгах і акумулюватися в живих організмах. Характер розподілу і ступінь накопичення свинцю залежить від спорідненості до різних структур і біохімічних компонентів тканин і органів [2]. Встановлено, що отруєння свинцем спричиняє порушення з боку ендокринної, імунної, сечовидільної, травної, нервової, а також дихальної систем [3, 4].

Нині особливу увагу серед науковців мають питання впливу на організм важких металів у наноформі, в тому числі і свинцю. Наночастинки володіють комплексом фізичних, хімічних властивостей і біологічною дією, які часто радикально відрізняються від властивостей цього ж елемента у формі макроскопічних дисперсій. Крім того, наночастинкам притаманні виразні каталітичні властивості. Групи наночастинок можуть мати нові якості, що виникають у результаті їхньої взаємодії одна з одною [5-7].

Здебільшого наноматеріали, як природного, так і штучного походження, надходять в організм через дихальні шляхи, але не можна не враховувати і потрапляння в шлунково-кишковий тракт, а також вплив через шкіру. Вважається, що найбільшу небезпеку становлять аерозольні форми свинцевих сполук, які систематично надходять в органи і тканини та навіть у незначних концентраціях викликають токсичні ефекти, які проявляються порушенням біохімічних процесів і фізіологічних функцій організму [8-10]. Існують переконливі дані про те, що, потрапляючи до організму, наночастинки свинцю можуть дифундувати у різні відділи респіраторного тракту, транспортуватися через епітеліальні та ендотеліальні клітини до кровоносної і лімфатичної систем і накопичуватись в різних органах [4, 11]. Маленькі розміри наночастинок полегшують надходження в клітини, а також перенесення їх в кровоносну та лімфатичну системи. Не виключено поглинання наночастинок чутливими нервовими закінченнями в епітелії дихальних шляхів і доступ до центральної нервової системи і нервовим вузлом, обумовлений переміщенням уздовж відростків нейронів [12, 13]

Питання

транспорту, накопичення і розподілення свинцю, особливо в наноформі, залишається в центрі уваги дослідників, оскільки це має значення для розуміння токсикокінетики, механізмів біологічної дії та діагностики металопатій. Тому метою нашої роботи було дослідити вплив макродисперсної та наноформи свинцю на накопичення його в легенях, серці та мозку отруєних щурів.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на статевозрілих самцях білих лабораторних щурів масою тіла 200-220 г. Тварин було розподілено на 3 дослідні групи, по 10 щурів у кожній: 1 група – інтактні щури, 2 група – щури, отруєні свинцю ацетатом *per os* у дозі 1/110 ЛД<sub>50</sub> (макродисперсна форма), що складає 7 мг/100 г маси тіла тварини, 3 група – щури отруєні наночастинками свинцю (наноформа) у аналогічній дозі [4]. Тривалість досліду складала 14 діб. Експерименти, виконані відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях. Зразки легень, серця та мозку готували шляхом сухого озолення. Вміст свинцю визначали методом атомно-емісійної спектроскопії з індукційно-зв'язаною плазмою, на приладі Optima 2100 DV виробництва США. Результати досліджень оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel з визначенням *t*-критерію Стьюдента.

### Результати та обговорення

Результатами наших досліджень встановлено, що отруєння щурів свинцем в макродисперсній та наноформі призводить до його накопичення в легенях, серці та мозку дослідних тварин.

Виявлено зростання вмісту свинцю у легенях щурів отруєних макродисперсною та наноформою свинцю в 26,9 та 2,4 раза відповідно, порівняно з інтактними тваринами (табл.).

Таблиця

Вміст свинцю в органах щурів отруєних макродисперсною та наноформою свинцю, мкг/г, (M ± m, n=10)

Органи	Інтактні щури	Щури отруєні ацетатом свинцю	Щури отруєні наночастинками свинцю
Легені	0,07 ± 0,006	1,88 ± 0,15*	0,17 ± 0,014***
Серце	0,13 ± 0,01	0,22 ± 0,02*	0,16 ± 0,014***
Мозок	0,08 ± 0,007	0,15 ± 0,01*	0,12 ± 0,009***

\* - *p* < 0,05 порівняно з інтактними тваринами;

\*\* - *p* < 0,05 порівняно з тваринами, отруєними ацетатом свинцю

Вміст свинцю в серці щурів отруєних макродисперсною та наноформою свинцю зріс на 69,2% та 23,1 % відповідно що, можливо, пов'язано з інтенсивним кровообігом у цьому органі.

Подібна тенденція підвищення вмісту свинцю спостерігається в мозку в 1,5 та 1,9 раза відповідно, у щурів отруєних макродисперсною та наноформою свинцю у порівнянні з інтактними тваринами. Відомо, що особливістю наночастинок важких металів є те, що більшість їх атомів перебувають на поверхні, що змінює їх хімічні, фізичні та біологічні властивості та сприяє більш легкій взаємодії наночастинок з компонентами біомембран клітин організму [9, 10, 14].

Тому зростання вмісту свинцю в мозку щурів отруєних різними його формами, можливо пояснюється здатністю наночастинок проникати через гематоенцефалічний бар'єр та накопичуватися в мозковій тканині.

Порівнюючи вміст макродисперсної та наноформи свинцю в легенях отруєних щурів, спостерігається накопичення наноформи в 10 разів менше, ніж макродисперсної. Натомість у серці щурів наноформа свинцю накопичується на 37,5 % менше, порівняно з макродисперсною. Подібна тенденція вмісту свинцю відмічається і в мозку, де наноформа свинцю накопичується на 25 % менше порівняно з макродисперсною.

Таким чином, результатами наших досліджень доведено, що накопичення свинцю в легенях, серці та мозку щурів відбувається як в макродисперсній, так і в наноформі, але має свої особливості. Так, наночастинки свинцю накопичуються в усіх досліджуваних органах в меншій кількості, порівняно зі свинцем у формі макроскопічних дисперсій. Проте наноформа свинцю навіть при її меншому накопиченні, має високу біологічну активність та пошкоджуючу дію [7].

Такі особливості накопичення свинцю в легенях, серці та мозку щурів, можливо пояснюються підвищеною рухливістю наноформи свинцю, що можливо спричиняє інтенсивніше її виведення, порівняно з макродисперсною формою.

### Висновки

Отруєння щурів свинцем в різних дисперсних формах призводить до накопичення його в легенях, серці та мозку дослідних тварин.

Наноформа свинцю накопичується в

легенях, серці та мозку отруєних щурів в меншій кількості, порівняно з макродисперсною.

### Література

1. Кравців Р.Й. Токсичний ефект комбінованої дії солей важких металів на організм щурів / Р.Й. Кравців, Г.А. Буцяк, В.І Буцяк // Вісник аграрної науки . – 2007. – № 1. – С.33 –36.
2. Мельникова Н.М. Вміст кальцію в організмі щурів, отруєних свинцю ацетатом / Н.М. Мельникова, Т.А. Ткаченко, І.А. Лазаренко // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. – 2010. – Вип. 21, Ч. 2, Т. 3. – С. 191 – 194.
3. Нариси вікової токсикології / За ред. І. М. Трахтенберга. - К.: „Авіцена”, 2005. – 256 с.
4. Ткаченко Т.А. Біохімічні показники крові вагітних щурів за умов отруєння ацетатом свинцю / Т.А. Ткаченко, Н.М. Мельникова // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 2. – С. 25 – 27.
5. Демецька О. В Проблема безпеки при використанні нанотехнологій / О.В. Демецька // Довкілля і здоров'я. – 2010. – № 4. – С. 8 – 12.
6. Kagan V.E. Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin / V.E.Kagan, H.Bayir, A.A.Shvedova // Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. —2005. —1. — P. 313–316.
7. Андрусишина И. Н. Наночастицы металлов: Способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности / Андрусишина И. Н. // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 3. – С. 5 – 14.
8. Дмитруха Н.М. До проблеми імунотоксичності свинцю і кадмію / Н.М. Дмитруха // Современные проблемы токсикологии . – 2009. – № 1. – С. 4 – 8.
9. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С Чекман, А.М. Сердюк, Ю.І. Кундієв [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – №1 – С. 3 – 7.
10. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance / Medina C., Santos-Martinez M., Radomski A. et al. / Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 150. – P. 552–558.
11. Трахтенберг И.М. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосуд-

дистых заболитаний /И.М. Трахтенберг, И.П. Лубьянова, Е.Л.Апыхтина // Therapia. – №7-8(49). – 2010. – С. 36 – 39

12. Чекман І.С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів / І.С Чекман, А.О. Прискока // Український медичний часопис. – 2010. – Т.75, № 1. – С.14 – 18.
13. Чекман І.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи досліджень / І.С Чекман // Український медичний часопис. – 2009. – Т.71, № 3. – С.19 – 21.
14. Фармакологічний, токсикологічний і клінічний аспекти наномедицини / Чекман І.С., Каплинський С., Небесна Т.Ю [ та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. - № 4(5). – С. 3 – 9.

### Резюме

#### ВЛИЯНИЕ МАКРОДИСПЕРСНОЙ И НАНОФОРМЫ СВИНЦА НА НАКОПЛЕНИЕ ЕГО В ОРГАНИЗМЕ

*Лазаренко И.А.*

Проведено исследование накопления макродисперсной и наноформы свинца в

легких, сердце и мозге крыс. Выявлено, что наночастицы свинца накапливаются в меньшем количестве по сравнению со свинцом в форме макроскопических дисперсий.

Ключевые слова: *макродисперсная форма свинца, наноформа свинца, легкие, сердце, мозг.*

### Summary

#### EFFECTS OF MACRODISPERSED LEAD AND LEAD NANOFORMS TO ACCUMULATION IN THE BODY

*Lazarenko I.A.*

A study of accumulation makrodispersed and nanoform lead in the lungs, heart and brain of rats. Found that nanoparticles of lead accumulated in smaller numbers compared to the lead in the form of macroscopic dispersion.

Keywords: *macrodispersed form of lead, lead nanoform, lungs, heart and brain.*

*Впервые поступила в редакцию 28.12.2011 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.825.014/015:599.323.4:537.67

## СТРУКТУРНЫЕ И ГИСТОЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ В ЭЛЕМЕНТАХ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ МОЗГА КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДЕПРИВАЦИИ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ ЗЕМЛИ

**Гоженко А.И., Масевич Ю.В., Насибуллин Б.А.**

*Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса*

Авторы по результатам комплексного морфологического исследования состояния структурно-функциональной организации сенсомоторной коры белых крыс, которые длительно (100 суток) находились в условиях депривации геомагнитного поля Земли, выявили комплекс нарушений. В микроциркуляторном русле имели место изменения структуры капилляров и артериол. В нейронах – изменения активности СДГ и МДГ, сходные с наблюдаемыми при гипоксии; динамическое нарушение соотношений числа нейронов основных структурно-функциональных типов. Авторы полагают, что в результате выявленных нарушений формируется фоновая десинхронизация деятельности структур коры мозга, которая может стать фактором патогенеза повреждения ЦНС при экологозависимой патологии.

*Ключевые слова: геомагнитное поле Земли, депривация, экологозависимая патология*

### Введение

Проблемы взаимодействия организма млекопитающих, как системы высокого уровня гетерогенности и окружающей средой сохраняет свою высокую значимость для практической и теоретической медици-

ны, поскольку во многом от их разрешения зависят успехи в профилактике и лечении многих нозологий.

Работами ряда авторов [2, 9] показано, что ослабление влияния на организм геомагнитного поля (эволюционный фактор

и ритмоводитель) нарушает течение процессов жизнедеятельности. Пребывание организма млекопитающих в условиях ослабленного геомагнитного поля Земли сопровождается нарушением процессов митотического деления, липидного обмена, ритмической активности желез внутренней секреции, повышением вероятности развития опухолевых процессов [3-6].

Сложный процесс взаимодействия человеческого организма, как гетерогенной биосистемы и окружающей среды возможен благодаря наличию реактивной и функционально-пластичной структуре, каковой является центральная нервная система. Можно допустить, что ЦНС и, особенно ее новейшая составляющая – кора больших полушарий, в своей структурно-функциональной организации наиболее чувствительна к изменениям показателей магнитного поля. Однако в доступной литературе мы не встретили данных о преобразованиях структурно-функциональной организации коры полушарий мозга при длительной депривации геомагнитного поля Земли на организм.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было выявление изменений структурно-функциональной и гистоэнзиматической организации нейронной популяции сенсомоторной коры (СМК) больших полушарий мозга крыс в условиях длительной депривации геомагнитного поля Земли.

#### **Методы и материалы**

Материалом работы явились данные, полученные при исследовании 104 белых беспородных крыс-самцов весом 160-180 г. и в возрасте 10-11 месяцев. В соответствии с задачами работы животные были ранжированы на 2 группы. I группу (24 крысы) – составляли интактные животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. II группа (80 крыс) – животные, пребывающие в условиях депривации геомагнитного поля на протяжении 10, 30, 45, 75 и 100 суток. Депривацию магнитного поля Земли создавали постоянным содержанием животных в камере, стенки которой изготовляли из двух слоев магнитоотражающего сплава “пармалой” толщиной 0,3 мм каждый и слоя медной пластины толщиной 1,5 мм. В камере предусмотрены два помещения, поэтому депривация ГМП сохранялась и в периоды технического обслуживания и кормления животных.

В момент окончания эксперимента животных выводили из очага декапитацией под легким эфирным наркозом. После вскрытия черепа извлекали головной мозг и забирали участки латеральной поверхности

СМК правого и левого полушария мозга. Часть материала фиксировали в 4% параформальдегиде и после стандартного проведения через спирты заливали в целлоидин. Часть материала замораживали жидким азотом ( $t = -196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Из целлоидиновых блоков изготовляли срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали тионином по Нисслю. Полученные препараты изучали при помощи светового микроскопа фирмы Zeiss модель “Primo Star”. На этих препаратах с использованием морфометрической сетки подсчитывали число нормохромных, гипохромных, гиперхромных нейронов в 5 полях зрения. Затем вычисляли относительное содержание нейронов каждого вида в нейронной популяции. Это позволяло оценивать изменения в структурно-функциональной организации СМК. Кроме того, у интактных животных мы оценивали содержание нейронов основных видов на 10, 20 и 30 день месяца. Соответственно сравнение данных опыта проводили с данными той декады, на которую приходилось его окончание. Благодаря такому подходу было возможным оценить влияние депривации ГМП на месячные хронобиологические процессы.

Из замороженного материала изготовляли криостатные срезы толщиной 11 мкм, на которых по прописям Лойды [5] определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и малатдегидрогеназы. Активность ферментов оценивали методом спектрофотометрии [1] и выражали в условных единицах оптической плотности. Используя теорему Байеса, после стандартной статистической обработки результатов гистоэнзиматических исследований, оценивали вероятность присутствия в популяции нейронов с разным соотношением активности СДГ:МДГ. Это позволяло судить о величине той части нейронной популяции, где могли меняться окислительно-восстановительные реакции.

#### **Результаты и их обсуждение**

Результаты наших исследований показали, что длительная депривация ГМП не влияет на ламинарность СМК мозга крыс. Вещество мозга у подопытных крыс имело неодинаковую плотность, участки обычной плотности чередовались с участками набухания мозгового вещества. Среди внутримозговых капилляров в период 10-75 суток опыта определялись достаточно часто извитые капилляры. Периваскулярные пространства расширены, имели место единичные диапедезные выходы эритроцитов. К моменту окончания эксперимента мелкие артериолы имели неодинаковую толщину стенки по протяженности. До 45 суток в III-V слоях коры определялись функциональные

ансамбли нейронов в виде розеток. Среди клеток нейронной популяции на протяжении всего эксперимента определялись нейроны основных структурно-функциональных типов: нормохромные – нейроны обычных размеров с округлым ядром в центре с равномерным распределением хроматина и средним округлым ядрышком: хроматофильное вещество собрано в глыбки разных размеров, равномерно распределенные по цитоплазме; граница тела четкая. Гипохромные нейроны – клетки визуально увеличены, границы их нечеткие, хроматин диффузный мелкоглыбчатый, ядрышко маленькое смещено от центра ядра; хроматофильное вещество представлено немногочисленными глыбками или цитоплазма имеет диффузную окраску; тропность к генцианвиолету снижена. Гиперхромные нейроны – имели тело визуально меньших размеров, чем соседи, тропность их к красителю относительно повышена. Ядро округлое, хроматофильное вещество плотно упаковано, за счет высокой тропности к красителю рассмотреть детали строения весьма затруднительно.

Морфометрические исследования выявили изменения в соотношении нейронов основных структурно-функциональных типов при нахождении крыс в условиях депривации ГМП (рис. 1).

Как следует из данных рисунка 1, в контроле от 2/3 до 3/4 нейронной популяции в разные периоды месяца составляли нормохромные нейроны. При депривации ГМП количество нормохромных нейронов в популяции снижается в разы. При этом имеют место колебания их содержания на протяжении опыта: минимальным оно было на 10 суток, а максимальным – на 45

суток. Следует отметить, что, несмотря на колебания, содержание нормохромных нейронов в популяции нейронов СМК при депривации ГМП всегда ниже усредненных цифр контроля и ниже этого показателя в соответствующий момент месячного цикла. Гипохромные нейроны на протяжении всего эксперимента составляли большую часть нейронной популяции. Содержание их в популяции колебалось на протяжении опыта, однако оно всегда было больше как усредненного контроля, так и показателя соответствующей декады. Что касается гиперхромных нейронов (рис. 1), то их относительное количество изменялось на протяжении эксперимента в очень широких пределах, однако в большинстве его сроков существенно превышало данные контроля за соответствующую декаду и усредненный контроль. Исключение составляли 45-е сутки опыта.

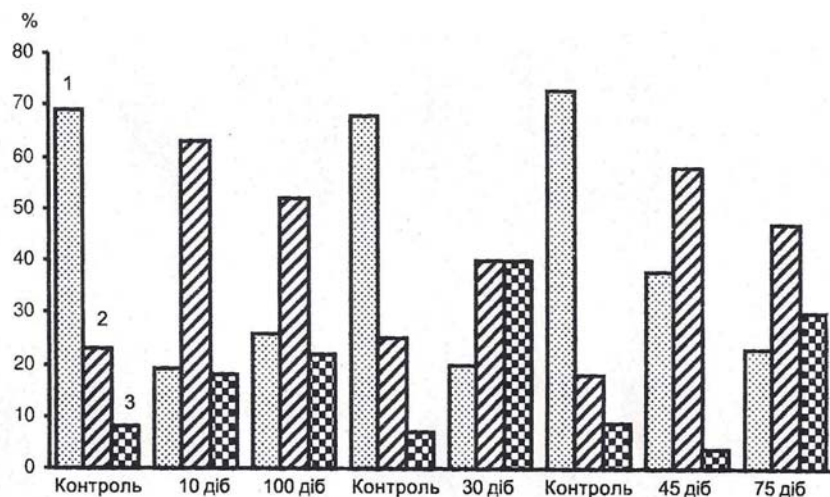


Рис. 1. Относительное содержание нейронов основных структурно-функциональных типов в сенсомоторной и в условиях гипогеомагнитного поля: 1 – нормохромные; 2 – гипохромные; 3 – гиперхромные нейроны.

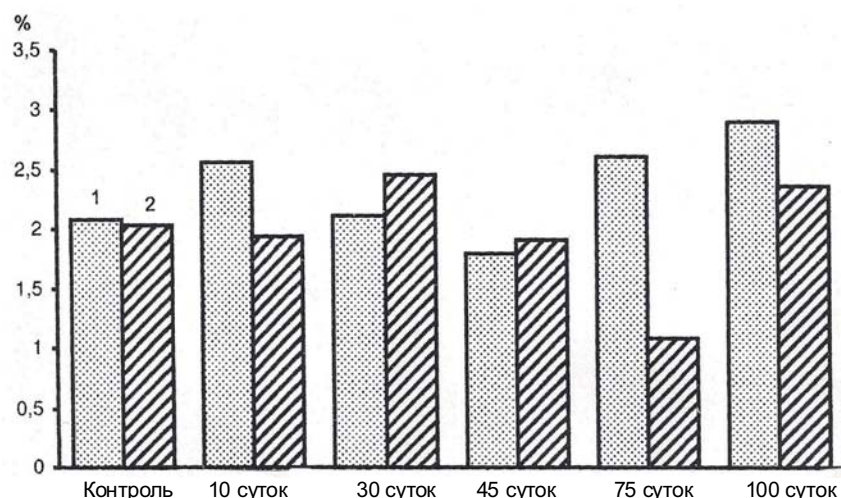


Рис. 2. Динамика усредненной активности СДГ и МДГ в нейронах СМК крыс при депривации ГМП. 1- сукцинатдегидрогеназа (СДГ); 2 – малат дегидрогеназа (МДГ).

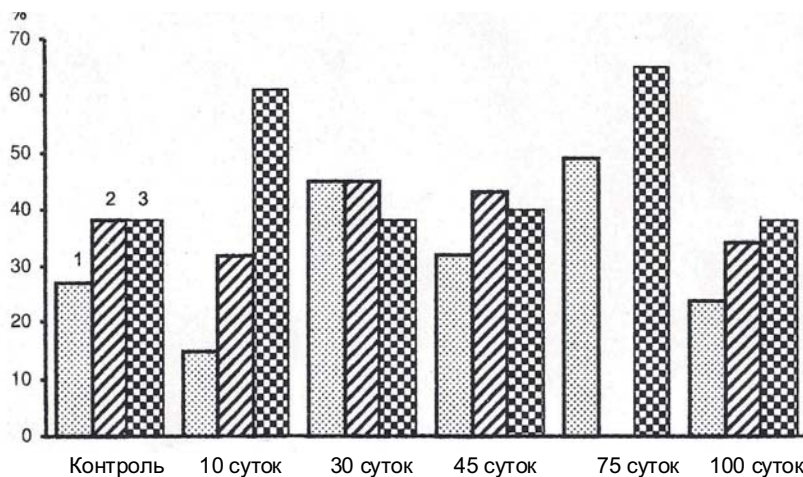


Рис. 3. Вероятность присутствия в нейронной популяции клеток с разным соотношением активности СДГ и МДГ. 1. СДГ = МДГ; 2. СДГ < МДГ; 3. СДГ > МДГ.

В целом можно говорить, что депривация ГМП меняет структурно-функциональную организацию СМК мозга крыс и соответствует ее истощающей активации при одновременном снижении интенсивности репаративных процессов.

Выявленные изменения в МЦР и структурно-функциональной организации СМК крыс сопровождалось изменением активности СДГ и МДГ, что отражено на рис. 2.

Как видно из рисунка, в норме активность этих ферментов близка. Под влиянием депривации ГМП возникает разница в активности этих ферментов, кроме того, ее колебание на протяжении эксперимента происходит в противофазе.

Выявленные особенности колебаний активности СДГ и МДГ позволило предположить, что цикл Кребса в нейронах подопытных животных сохраняя свою ведущую роль в процессах энергообеспечения, в некоторых нейронах может действовать в “аварийных” вариантах. Для определения доли таких нейронов в популяции мы провели анализ вероятности соотношений СДГ:МДГ, результаты которого нашли свое отражение в рисунке 3.

Как видно из рисунка в ходе эксперимента периодически повышается вероятность присутствия в популяции, нейронов у которых активность СДГ значительно выше активности МДГ. Наибольшее повышение вероятности присутствия таких нейронов имеет место на 10 и 75 сутки эксперимента, менее значительно такое повышение на 100 сутки. Поскольку такое соотношение активности соответствует возможному варианту цикла Кребса с активированным СДГ-звенем можно полагать, что в указанные сроки количество нейронов с таким вариантом деятельности цикла Кребса повышает-

ся. Согласно мнению М.Н. Кондрашовой и соавт. [8] повышение активности СДГ-звена цикла Кребса обусловлено потребностями репаративных процессов в нейроне. Очевидно, при указанной длительности депривации ГМП, количество нейронов в популяции СМК, требующих активной репарации возрастает. На 30 и 45

сутки эксперимента значительно повышалась вероятность присутствия нейронов, у которых в соотношении СДГ/МДГ преобладала активность МДГ. Поскольку такое соотношение активности СДГ/МДГ соответствует “инверсии” дикарбоновой части цикла Кребса, характерной для состояний гипоксии, можно полагать, что в указанные сроки количество нейронов, испытывающих гипоксию, в популяции СМК, вероятно увеличивается.

Вместе с тем, на протяжении всего эксперимента вероятность присутствия нейронов с одинаковой активностью СДГ/МДГ очень высока. Очевидно в популяции нейронов СМК в условиях депривации ГМП сохраняется высокий процент нейронов со сбалансированным циклом Кребса.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что длительное пребывание животных в условиях депривации ГМП вызывает в СМК крыс изменения в структурно-функциональной организации СМК и метаболизме нейронов. Прежде всего, эти изменения касались структуры МЦР в виде извитости капилляров, расширения периваскулярных пространств, неравномерность толщины сосудистой стенки. Выявленные изменения можно расценивать как проявления нарушения гемодинамики и регуляции сосудистого тонуса. В нейронной популяции некротических или некробиотических изменений не зафиксированы, но увеличение содержания гипохромных клеток и повышение вероятности присутствия нейронов с “гипоксически обусловленными” вариантами деятельности цикла Кребса, что позволяет полагать присутствие существенных, диффузных изменений структурно-функциональной организации СМК, очевидно обуславливающих десинхроноз деятельности ее отделов, как функциональной систе-

мы. Такие изменения могут быть фоном для развития экологозависимой патологии головного мозга. Причиной формирования таких фоновых нарушений структурно-функциональной организации СМК мы полагаем ослабление влияния ГМП как водителя ритмов хронобиологических процессов в СМК и модулятора синхронизации деятельности отделов ЦНС, как единой функциональной системы.

#### Литература

1. Агроскин Н. В. Цитоспектрофотометрия. - К.: Здоров'я, 1978.- 328 с.
2. Казначеев В. П., Михайлова Л. П. Адаптация человека к условиям высоких широт. - М.: Медицина, 1989. - 274 с.
3. Кондрашова М. Н., Григоренко Г. В., Бабаний А. М., Хазанов В. А. Гомеостазирование физиологических функций / / В кн.: Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. – Новосибирск: Наука, 1987. – С. 40 - 46.
4. Костаник И. М. Гистохимические изменения в печени и надпочечной железе белых крыс под влиянием гипогеомагнитной среды // Материалы IV Всесоюз. симпоз. "Влияние магнитных колебаний на биологические объекты". – Калининград, 1985. – С. 43 - 45.
5. Ллойда Л., Гроссау Г., Шмидт К. Гистохимия ферментов. - Л.: Медицина, 1982. – 193 с.
6. Bowman J. D., Thomas D. G., London S. J. Hypothesis the risk of childhood leukemia is related to combinations of power frequency and static magnetic fields // Bioelectromagnetic. - 1995. – Vol. 16, N1. – P. 48 - 59.
7. Qdaka K., Jmada T., Mashiko T., Hayashim. Discrepancy between brain magnetic fields elicited by pattern and luminance stimulation in the bovea: adequate stimulations and easure of discrepancy // Brain topograf. – 1996. – V 8, N3. – P. 3090 - 3160.
8. Savitz D.A., Zoomis D.R. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality amond electric utility workers. // Amer. J. Epidem. – 1996. – Vol. 144, N2. – P 123 - 134.
9. Zand X. R., Kabayashi H., Hayakawa A., Gshiqaki T. An evalution of the biological effects of three different modes of magnetic field on cultured mamilian cells / / Med. Sci. – 1995. – Vol. 58, N3 - 4. – P 157-164.

#### Резюме

### СТРУКТУРНІ І ГІСТОЕНЗИМАТИЧЕСКІЕ ПЕРЕБУДОВИ В ЕЛЕМЕНТАХ СЕНСОМОТОРНОЇ КОРИ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ТРИВАЛІЙ ДЕПРИВАЦІЇ ГЕОМАГНІТНОГО ПОЛЯ ЗЕМЛІ

*Гоженко А.І., Масевич Ю.В.,  
Насібуллін Б.А.*

Автори за результатами комплексного морфологічного дослідження стану структурно-функціональної організації сенсомоторної кори білих щурів, які довготривало (100 діб) перебували в умовах депривації геомагнітного поля Землі, визначили комплекс порушень. В мікроциркуляторному речисі мозку спостерігаються зміни структури капиллярів і артеріол. В нейронах – зміни активності СДГ та МДГ, які були подібні до спостерігаємих при гіпоксії. Мали місце динамічні порушення співвідношення кількості нейронів основних структурно-функціональних типів. Автори вважають, що в результаті встановлених порушень формується фоновая десинхронізація діяльності структур кори мозку, яка може стати фактором патогенезу ушкодження ЦНС при екологозалежній патології.

*Ключово слова: геомагнітне поле Землі, депривація, екологозалежна патологія*

#### Summary

### STRUCTURAL AND HISTOLOGICAL-ENZYMATIC RESTRUCTURING IN CELL OF SENSORIMOTOR CORTEX RAT BRAIN AT LONG DEPRIVATION EARTH'S GEOMAGNETIC FIELD

*Gozhenko A.I., Masevich Yu.V.,  
Nasibullin B.A.*

Complex of morphological investigations of structural-and-functional organization of sensorimotor cortex of white rats having been under the prolonged (100 days) deprivation of the Earth geomagnetic field allowed to reveal a chain of disturbances. Disturbances of capillaries and arterioles have been revealed in microcirculatory bed. Changes of succinic dehydrogenase and malate dehydrogenase activity very like those under hypoxia took place in neurons. Besides, there was dynamic disturbance of main structural - and - functional neurons ratio. The authors believe that the disturbances revealed result in background desynchronisation of cortex structures which may be pathogenetic factor of central nervous system disturbance at ecorelated pathology.

*Key words: geomagnetic field of the Earth, deprivation, ecorelated pathology*

УДК:616.07.:517.2.08

## ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

*Савицький І.В., Шпак В.С., Величко В.І, Свірський О.О.*

*Одеський державний медичний університет*

Наведені результати дослідження впливу  $\text{NaNO}_2$  (як донатора оксиду азоту) на адренергічну систему в репродуктивній системі щурят-самців раннього постнатального періоду. Показано, що введення  $\text{NaNO}_2$  у вигляді 0,3% водного розчину підсилює синтез гонадотропних гормонів і анаболічні процеси в організмі інфантильних щурят.  $\text{NaNO}_2$  діє як потужний трансмітерний нейромедіатор, що викликає стимуляцію інтратестикулярного синтезу тестостерона та його паракринного ефекту.

*Ключові слова:  $\text{NaNO}_2$ , гонадотропні гормони, інфантильні щурята*

### Вступ

Одному з визначених нейротрансмітерів – оксиду азоту, властивий значний ефект на обмін речовин і його регуляцію [1, 2, 4, 6]. У той же час майже відсутня інформація про особливості дії NO на функцію репродуктивної системи.

Для висвітлення цього питання нами були проведені дослідження впливу оксиду азоту на окремі ланки репродуктивної системи щурят-самців раннього постнатального періоду. Ми вважали за доцільне експериментально дослідити, через які рецептори діє новий нейромедіатор, зокрема - адренергічну систему.

### Матеріали і методи дослідження

У дослід взято 4 групи тварин у 10 денному віці (по 11 голів у кожній) загальною вагою 36 – 39 г: 1-а група – контрольна. Другій вводили 0,3% водного розчину  $\text{NaNO}_2$  (взятий як донатор, що спроможний в організмі перетворюватись у NO), третій групі вводили фентоламін з розрахунку 7,0 мг/1 кг маси тіла (блокатор  $\alpha$ -адренергічних рецепторів). І четвертій групі вводили розчин  $\text{NaNO}_2$  разом із фентоламіном.

### Результати досліджень та їх обговорення

Контрольна група дала такі результати (виведені середні з 11 цифрових показників, статобробка за Стьюдентом): ваги сім'яника – 339мг, сім'яних пухирців – 6,6мг, передміхурової залози – 14,8мг; концентрації у плазмі крові ФСГ – 6,1МО/мл, ГСІК – 0,67МО/мл, тестостерону – 0,49н/моль, пролактину – 5,6нг/мл; вмісту у сім'янику тестостерону – 15,8нмоль/г, білку – 101нг/г, ПГЕ2 – 507нг/г і cGMP – 113нмоль/г. Всі дані прийняті за 100%.

Тварини другої групи отримували 0,3% водний розчин  $\text{NaNO}_2$  ad libidum на протязі 10 діб. Після чого їх брали у гострий дослід. У цих щурят вміст гонадотропних гормонів у крові значно зріс; зокрема тестостерону майже у 30 разів, ФСГ – до 30% і ГСІК – до 170%, відносно контрольних показників інтактних тварин. У той же час збільшився і вміст тестостерону у сім'яниках (279%) Таким чином показаний стимулюючий вплив  $\text{NaNO}_2$ , як субстрату оксиду азоту, на ендокринну діяльність репродуктивної системи одночасно з підсиленням секреторної дії гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Велика кількість гормонів у крові може свідчити про телекринний вплив їх на посилення синтезу сперматозоїдів, який відбувається переважно під дією ГСІК, та на гаматогенез (сперматогенез), що контролюється гіпофізарним ФСГ. Індукований ГСІК великий вміст інтратестикулярного тестостерону вкрай необхідний для нормального перебігу сперматогенезу (стимуляція клітин Сертолі). У цьому випадку ми маємо посилення паракринної функції тестостерону. Крім того, тестостерон, як і всякий андроген, підсилює анаболічні процеси в організмі [3], внаслідок чого ми спостерігаємо у наших умовах досліду збільшення кількості білку у сім'янику на 14%. Враховуючи це й те, що під дією ФСГ відбувається гіпертрофія клітин Лейдига, можна пояснити збільшення ваги сім'яника, сім'яних пухирців і простати.

Зниження концентрації пролактину у плазмі крові щурят, що пили 0,3% водний розчин нітриту натрію, можна пояснити послабленням потреби у цьому гормоні. Хоча сам по собі ПРЛ не має помітного впливу на чоловічу статеву систему, однак на плаз-

матичній мембрані клітин Лейдига виявлені рецептори до нього. І він підсилює дію ГСІК на стероїдогенез у них, збільшує кількість рецепторів андрогенів у тканинах простати й сім'яних пухирців. Очевидно виявленої нами концентрації ПРЛ достатньо для нормального (і навіть посиленого) сперматогенезу. Не виключено, що нітрит натрію, стимулюючи синтез дофаміну, тим самим гальмує секрецію ПРЛ [5].

Найбільш характерна риса простагландинів - вони часто синтезуються у відповідь на гормональну й нейромедіаторну стимуляцію, в одних випадках підсилюючи, а в інших - послабляючи гормональний ефект. У нашому досліді під впливом нітриту натрію вміст ПГЕ<sub>2</sub> збільшився на 20%, відносно контролю, і це, можливо, сприяло більшій продукції тестостерону у сім'янику (279%). Очевидно, що цьому сприяло й збільшення продукції cGMP – 227%, відносно контролю, у цій статевій залозі. Останнє може бути підтвердженням нашого припущення щодо реалізації через монофосфат активуючого впливу нітриту натрію на синтез тестостерону [5].

Введення фентоламіну в дозі 7мг/кг не викликало помітного збільшення, відносно контролю, ваги сім'яників (7%), сім'яних пухирців (6%) та передміхурової залози (8%). Концентрація гонадотропних гормонів у плазмі крові змінювалася неоднаково. Найбільший стимулюючий вплив він надавав ГСІК (116%), але значно менший, ніж при дії 0,3% водного розчину нітриту натрію (170%). Концентрація пролактину – знижувалася відносно контролю (75%). Помітно зріс у сім'янику вміст тестостерону (121%) і білку (121%), зате різко зменшився ПГЕ<sub>2</sub> (39%, відносно контролю).

Отже фентоламін підсилює сперматогенез у телекринний спосіб, але значного стимулювання і контролю цього процесу з боку гіпофізарних гормонів не відмічалось. Невеликий (110%) підйом концентрації тестостерону у крові, порівняно з дією нітриту натрію, викликаний, мабуть, недостатнім стимулюванням синтезу (секреції) цього гормону поза межами сім'яника внаслідок блокади фентоламіном α<sub>1</sub>- і α<sub>2</sub>-адренорецепторів заважаючи впливові на них норадреналіну й адреналіну. Очевидно, що у цій серії, як і у попередній, пролактин не мав впливу на сперматогенез через підсилення дії ГСІК. Схоже, що фентоламін стимулює синтез інтестинального тестостерону, хоча не так сильно, як нітрит натрію (279%), тобто відбувається стимуляція ланки гіпоталаміус-гіпофіз-тканина-мішень. Збільшен-

ня у сім'янику білку, помітніше ніж при дії водного розчину нітриту натрію (114%), говорить про те, що фентоламін, не блокуючи α-адренорецептори (зберігається гіперглікемія і стимулююча для адреналіну) та блокуючи передачу симпатичних судинозвужуючих імпульсів, можливо, викликає поліпшення кровообігу у тканинах і тим самим сприяє кращому постачанню до клітин кисню та енергопластичних речовин. Разом з тим і підвищення тестостерону і ГСІК сприяє підсиленню анаболічних процесів. Різке зменшення у сім'янику ПГЕ<sub>2</sub> не мало великого значення для стимуляції синтезу тестостерону у цій залозі, хоча вона була значно слабшою, ніж при дії одного NaNO<sub>2</sub>. Але на цей ефект треба зважити: стимуляція стероїдогенезу може викликати пригнічення фосфоліпази А - ферменту, що мобілізує арахідонову кислоту. Фентоламін імовірно також стимулював гуанілатциклазу, підсилюючи цим вміст cGMP у сім'янику (121%), хоча значно слабше за дію нітриту натрію (227%); отже стимулював внутрішньооклітинну дію цієї речовини, як посередника медіаторних і гуморальних впливів. Безумовно, це пов'язано метаболічно з тим, про що йшла мова відносно впливу фентоламіну на адренорецептори.

Отже можна сказати, що фентоламін діє у тому ж напрямку, що й нітрит натрію, але значно слабше, крім впливу на синтез білку. Останнє пов'язане з більшим підсиленням анаболічних процесів і покращенням харчування тканини при дії аміну. Фентоламін надає гальмуючий вплив на обмін арахідонової кислоти, а може сприяє переключенню біосинтезу простагландинів у бік більшого утворення ПГН та інших біологічних сполук за рахунок ПГЕ<sub>2</sub>.

Дія фентоламіну на тлі хронічного введення 0,3% водного розчину NaNO<sub>2</sub> викликала значне підсилення ваги сім'яника, сім'яних пухирців і передміхурової залози щурят. Відносно маси останніх двох залоз обидві сполуки діяли як синергісти. Так, наприклад, під впливом NaNO<sub>2</sub> вага сім'яних пухирців збільшилася до 417%, відносно контролю, а при дії обох речовин – до 458%. До речі, концентрація тестостерону і ФСГ у плазмі крові при дії обох препаратів мало збільшується (106% і 108%, відповідно), що говорить про послаблення телекринного впливу цих гормонів на синтез сперматозоїдів, і що гаметогенез радше відбувається під дією ГСІК (збільшення у крові на 25%).

При дії обох препаратів очевидно підсилюється паракринна функція тестос-

терону на сперматогенез (збільшення його вмісту у сім'янику до 144%), а також – анаболічних процесів, що відбивається збільшенням у залозі кількості білку (143%, відносно контролю), майже таким самим, як при дії одного фентоламіну (150%). Можна припустити, що фентоламін і нітрит натрію відносно стимуляції анаболічних процесів і харчування тканин діють як синергісти через механізми, про які йшлося вище.

Очевидно NO “зкоректував” дію фентоламіну відносно перетворення арахідонової кислоти та/або інших етапів біосинтезу простагландинів: подвійна дія цих сполук не дала “впасти” вмісту ПГЕ<sub>2</sub> у сім'янику (71%, відносно контрольних величин) так, як при дії одного фентоламіну (39%).

Фентоламін разом із нітритом натрію збільшили вміст cGMP у сім'янику до 275%, відносно контролю. Це більше ніж при введенні одного фармпрепарату (227%) або одного нітратного розчину (121%). Отже явище синергізму – наявне.

#### Висновки

Результати дослідів свідчать, що введення NaNO<sub>2</sub> у вигляді 0,3% водного розчину підсилюють синтез гонадотропних гормонів і анаболічні процеси в організмі інфантильних щурят. NaNO<sub>2</sub> діє як потужний трасмітерний нейромедіатор, що викликає стимуляцію інтратестикулярного синтезу тестостерона та його паракринного ефекту. Можливо стимулюючий вплив нітриту натрію на гаметогенез зберігається та/або підсилюється при дії фентоламіну, який спричиняє гальмування стимуляції сперматогенезу ззовні.

#### Література

1. Реутов В.П., Гоженко А.И., Охотин В.Е. и др. Цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде. - Одесса, 2007. - 37 с.
2. Запорожан В.М., Гоженко А.И., Савицкий И.В. NO-залежні механізми стимуляції репродуктивної системи самців. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2001. - 122 с.
3. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даченко В.В., Майский В.А. Роль оксида азота в механизмах формирования рефлекторных вазомоторных реакций / Успехи физиол. наук. 2005. №4, С. 3-14.
4. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика. 2004. - 179с.

тика. 2004. - 179с.

5. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва, Мир, 1989, 653с.
6. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. архив. 2003. №4, С. 84-86.

#### Резюме

#### ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

*Савицкий И.В., Шпак В.С., Величко В.И., Свицкий О.О.*

Приведены результаты исследования влияния NaNO<sub>2</sub> (как донатора оксида азота) на адренергическую систему крыс-самцов раннего постнатального периода. Показано, что введение NaNO<sub>2</sub> в размере 0,3% водного раствора усиливает синтез гонадотропных гормонов и анаболические процессы в организме инфантильных крысят. NaNO<sub>2</sub> действует как мощный трасмитерный нейромедіатор, который вызывает стимуляцию интратестикулярного синтеза тестостерона и его паракринного эффекта.

*Ключевые слова: NaNO<sub>2</sub>, гонадотропные гормоны, инфантильные крысята*

#### Summary

#### GROUND OF UNHORMONAL CORRECTION METHODS OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM DEVELOPMENT

*Savitsky I.V., Shpak V.S., Velichko V.I., Svirsky O.O.*

Report of contemporary about influence 0,3% solution of NaNO<sub>2</sub> and phentolamine as separate and as together in prostate, spermary and spermatic bladders rat males 10 days age. Research facts about dynamics concentration of gonadotropines in blood, testosterone, cGMP, PGE<sub>2</sub> in tissues were described. Oxide nitrogen and phentolamine stimulated the male reproductive system.

*Keywords: NaNO<sub>2</sub>, HCG, infantile rats*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 577,123,3:616,36+557,146,1

## ПОРУШЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ КЛІТИННИХ МЕМБРАН ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Вансович В.Є., Пшеничний В.І., Циповяз С.В.**

*Одеський національний медичний університет*

Автори наводять результати експериментальних досліджень патогенетичної ролі порушення функціональної активності клітинних мембран і залучення еритроцитів в патогенетичні механізми експериментальної печінкової недостатності. Показано посилення деструктивних процесів в мембранах еритроцитів в умовах досліджуваної патології. Автори роблять висновок, що при складанні схеми комплексного патогенетичного лікування печінкової недостатності слід вибирати лікарські препарати з гепатопротекторну і мембранопротекторними властивостями.

*Ключові слова: печінкова недостатність, еритроцити, перекисна резистентність еритроцитів, сумарна пероксидазна активність, патогенетичні механізми*

### Актуальність теми

Печінкова недостатність (ПН) – найбільш грозне ускладнення, яке розвивається при захворюваннях печінки та органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки (ГПДД). Стан цієї проблеми висвітлюється значними показниками захворюваності населення України, країн СНД, Європи та світу хворобами органів ГПДД), які ускладнюються обтурацією печінкових та позапечінкових жовчних проток і розвитком механічної жовтяниці, внаслідок чого суттєва кількість «ланцюгових» переважно хірургічних причин обумовлюють залучення паренхіми печінки та інших органів та систем до вказаного патологічного стану, а також спричиняють розвиток значної кількості післяопераційних ускладнень - від 10% до 52% [1-3] - та летальності - від 3,8-46,2% [4, 5]

Небезпечно те, що навіть мінімальне оперативне втручання у пацієнтів з біліарним блоком є ускладнюючим фактором в аспекті ризику розвитку ПН. Протягом перших днів після відновлення жовчевідтоку клінічний стан хворого може погіршитися з розвитком ПН [6]. Виділяють низку причин подібних клінічних випадків, проте, це переважно пов'язується із залученням паренхіми печінки до запального процесу, який розвивається в організмі пацієнтів при захворюваннях органів ГПДД. За таких умов до маніфестації патологічного процесу в паренхімі печінки залучені патобіохімічні процеси, наслідком яких є порушення цілісності мембран клітин та ймовірне пероксидне ушкодження еритроцитів. **Мета роботи** - визначення патогенетичної ролі порушення стабільності клітинних мембран при ПН.

### Матеріал та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів містили у стаціо-

нарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . З експериментальними тваринами працювали дотримуючись загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів з участю тварин.

Печінкову недостатність відтворювали перев'язуванням жовчної протоки [7] у щурів, які перебували під анестезією (тіопентал натрію, 45 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Щурам проводили серединну лапаротомію, органи черевної порожнини здвигали та виділяли загальну жовчну протоку, яку перев'язували лігатурою 4-0. Після цього органи черевної порожнини тварин повертали до початкового положення та поширово ушивали операційну рану. Виділяли контрольну групу тварин, яким під анестезією проводили серединну лапаротомію та послідує ушивання операційної рани.

Після цього за тваринами спостерігали протягом 7 днів. За 12 год, 1, 2, 3, 5 та 7 днів після перев'язування загальної жовчної протоки передозуванням тіопенталу натрію (100 мг/кг) виводили з досліду по 7 тварин, в крові та тканинах яких проводили біохімічне дослідження.

Перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ) визначали через підрахунок відсотку гемоглобіна, який вийшов з еритроцитів при їх ушкодженні екзогенним перекиснем водню, що є складовою частиною інкубаційного середовища [8]. Сумарну пероксидазну активність (СПА) визначали в плазмі крові за методикою, яка враховує здатність гемопротеїдів у присутності пероксиду каталізувати окислення бензидину з утворенням забарвлених продуктів [9]. Вміст загального холестерину проводили за методом Ілька, концентрацію фосфоліпідів в крові визначали за методом тонкошарової хроматографії [10].

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричних критеріїв.  $P < 0,05$  обирали як критерій вірогідності.

### Результати та їх обговорення

В крові щурів за умов експериментального відтворення ПН відбуваються поступові зміни досліджуваних показників. Так, за 12 год досліджуваної вірогідності набуло лише зростання СПА, показники якої дорівнювали  $2,7 \pm 0,3$  ум. од, що виявилось на 42% більше, ніж в контрольних спостереженнях ( $P < 0,05$ ). За 24 год після відтворення ПН показники ПРЕ та СПА дорівнювали  $9,3 \pm 0,8\%$  та  $3,2 \pm 0,3$  ум. од, що виявилось у 1,5 рази та у 1,7 разів більше, ніж відповідні показники у тварин контрольної групи ( $P < 0,01$ ). Вміст загального холестерину дорівнював  $2,8 \pm 0,2$  ммоль/л, що виявилось на 56% більше, ніж в контрольних спостереженнях ( $P < 0,01$ ). Концентрація загальних фосфоліпідів була на 30% меншою, ніж такий показник у тварин контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

В подальшому показники ПРЕ, СПА та вміст загального холестерину продовжували суттєво зростати, сягаючи максимальних значень на 5-й добі досліджуваної вірогідності ( $P < 0,001$ ). Мінімальні значення вмісту загального холестерину були відзначені на 3-й добі після відтворення ПН.

Отже, отримані дані свідчать про залучення до патологічного процесу при експериментальній ПН безпосередньо еритроцитів. Важливим вважаємо показане зростання показників ПРЕ та СПА крові за умов ПН. Йдеться про об'єктивний критерій ступеня порушення зсідаючої активності крові та відносний показник забезпеченості мембранних утворень антиоксидантами (стосовно ПРЕ) і непрямий критерій наявності мембранодеструктивних процесів в еритроцитах (стосовно СПА). Про наявність мембранодеструктивних процесів за умов досліджуваної патології свідчить також зменшення вмісту загальних фосфоліпідів - основних компонентів мембранних утворень клітини. Взагалі, залучення до патологічного процесу при ПН еритроцитів та їх мембран свідчить як про несприятливий прогностичний критерій даної експериментальної моделі, так виявляє перспективну ланку дії фармакологічних препаратів за умов цієї моделі, які мають корегувати виявлені біохімічні порушення крові.

### Висновки

1. Перебіг експериментальної ПН характеризується наявністю деструктивних змін в мембранах клітин.
2. За умов експериментальної ПН до пато-

логічного процесу залучаються еритроцити.

3. При складанні комплексної схеми патогенетичної корекції ПН слід обрати фармакологічні сполуки, які мають надавати гепатопротекторний та мембраностабілізуючий ефекти.

### Література

1. Алексеева С. П. Цирроз печени и его осложнения / С. П. Алексеева, М. А. Курьшова /. – Н. Новгород, 2004. – 96 с.
2. Ничитайло М. Е. Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс. – К.: Макком, 2006. – 344 с.
3. Проблема поврежденных и стриктур желчных протоков в эру лапароскопической холецистэктомии / [М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс, А. Н. Литвин и др.] // Харьковська хірургічна школа. – 2009. – № 2, 1. (33). – С. 150 - 156.
4. Борисов А. Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А. Е. Борисов. – С-Пб : Скифия, 2003. – 448 с.
5. Захараш Ю. М. Діагностично-лікувальна тактика при механічній жовтяниці з використанням мініінвазивних та електростимуляційних технологій: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: спец. 14,01,03 – хірургія / Ю. М. Захараш. – Націон. ін-т хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України. – К., 2008. – 40 с.
6. Современная диагностика и тактика хирургического лечения инфицированного панкреонекроза / [Старосек В. Н., Костырной А. В., Гройзик К. Л., Колесник Е. Ю.] // Актуальные проблемы госпитальной медицины: Межд. науч.-практ. конф., 25-26 ноября 2004 г. - Севастополь, 2004. - С. 200 - 201.
7. Comparative study of macro- and microsurgical extrahepatic cholestasis in the rats / [Aller M. A., Duran M., Ortega L., Arias J. L.] // Microsurgery. – 2004. – Vol. 24, N 6. - P. 442-447.
8. Бенисович В. И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафавы-Микели / В. И. Бенисович, Л. И. Идельсон // Вопр. мед. химии. - 1973. - Т. 19, № 6. - С. 596 – 599/
9. Микаэлян Э. М. Перекисное окисление липидов в эритроцитарных мембранах и крови при стрессе / Э. М. Микаэлян, А. Л. Шалджян, В. Г. Мхитарян // Журн. эксперим. клин. мед. - 1984. - Т. 24, № 2. - С. 123 – 130.

10. Кучеренко Н. Е. Липиды / Н. Е. Кучеренко, А. Н. Васильев. -К. : Вища школа, 1985. – 143 с.

*дазная активность, патогенетические механизмы*

**Резюме**

**НАРУШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Вансович В.Е., Пшеничный В.И., Циповяз С.В.*

Авторы приводят результаты экспериментальных исследований о патогенетической роли нарушения функциональной активности клеточных мембран и вовлечении эритроцитов в патогенетические механизмы экспериментальной печеночной недостаточности. Показано усиление деструктивных процессов в мембранах эритроцитов в условиях исследуемой патологии. Авторы заключают, что при составлении схемы комплексного патогенетического лечения печеночной недостаточности следует выбирать лекарственные препараты с гепатопротекторными и мембранопротекторными свойствами.

*Ключевые слова: печеночная недостаточность, эритроциты, перекисная резистентность эритроцитов, суммарная перокси-*

**Summary**

**CELLULAR MEMBRANES STABILITY IMPAIRMENTS AS ONE OF THE MECHANISMS OF HEPATIC INSUFFICIENCY DEVELOPMENT**

*Vansovich V.Ye., Pshenichny V.I., Tsyrovyyaz S.V.*

Authors gave the results of experimental trials devoted to cellular membranes functional activity impairments pathogenetic role and erythrocytes involvement into experimental hepatic insufficiency mechanisms. Erythrocytes membranes impairment increasing was shown to occur in conditions of the investigated pathology. Authors concluded that pharmacologic compounds with both hepatoprotective and membrane-protective influences could be included into the hepatic insufficiency complex pathogenetic therapy.

*Key words: pathogenetic mechanisms, hepatic insufficiency, erythrocytes, nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant defense*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.858.036.865

**ФОРМИРОВАНИЕ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ**

***Мироненко Т.В., Храмцов Д.Н.***

*Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет»*

Авторы приводят данные экспериментальных исследований, по результатам которых доказано формирование вторичного паркинсонического синдрома после нанесения животным легкой черепно-мозговой травмы. Такое утверждение основывается на развитии в крыс через 10 недель после травматического поражения мозга гипокинезии, тремора и мышечной ригидности. Под влиянием лечения триады характерных для паркинсонического синдрома проявлений были устранены, что позволило обсуждать патофизиологические механизмы послетравматического паркинсонизма.

*Ключевые слова: травматическое поражение мозга, гипокинезия, тремор, мышечная ригидность, вторичный паркинсонический синдром, патофизиологические механизмы*

**Введение**

Проблема травматизма является актуальной с учетом быстроты времени, насыщенности жизни и её чрезмерной механизации [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пациенты с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) составляют от

20% до 50% от общего числа всех травматологических пациентов [3]. Эта патология имеет неутешительную тенденцию к росту, в среднем, на 2% ежегодно. У 80% всех потерпевших при обследовании выявляется легкая и средняя степень выраженности ЧМТ, причём у 60% пациентов выявляются стойкие по-

сттравматические нарушения.

Важно представлять, что травматическое воздействие на мозг является «триггерным» фактором, который запускает сложный каскад патофизиохимических реакций. Одним из возможных осложнений травматического повреждения мозга является паркинсонизм, первые проявления которого в 60% случаев после ЧМТ средней степени тяжести развиваются в течение от 5 до 9 недель посттравматического периода.

Вторичный посттравматический паркинсонизм представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, поскольку часто он развивается у наиболее работоспособных лиц, имеет прогрессивное течение и приводит к снижению, потере работоспособности и инвалидности. Современное состояние проблемы лечения указанного контингента больных не удовлетворяет специалистов и самих пациентов, поскольку лечение не является достаточно эффективным, адекватным и не имеет патогенетической обусловленности. Для исправления сложившейся ситуации мы предприняли попытку разработки новой схемы комплексной патогенетической терапии посттравматического паркинсонизма, эффективность которой первоначально опробуем в экспериментальных условиях.

**Цель настоящей работы** — моделирование посттравматического паркинсонизма и изучение патофизиологических механизмов данной патологии.

#### **Материал и методы исследования**

Экспериментальные исследования были проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар с применением современных патофизиологических, нейрофизиологических и статистических методов исследования

Механическую ЧМТ воспроизводили и использованием адекватной методики, описанной в работе Lighthall J. W. [4].

Выделили 3 группы животных. Первую группу составили 15 крыс, за которыми после воспроизведения ЧМТ осуществляли динамическое наблюдение с целью оценки их функционального состояния и возможного выявления симптомов паркинсонизма. Крыс второй группы ( $n = 15$ ) также наблюдали после нанесения им ЧМТ, но при этом им осуществляли в/бр введения альфа-токоферола и комплекса витаминов «Нейровитан» (введения препаратов осуществляли дважды в неделю в течение 10 недель наблюдения). Третья группа крыс ( $n = 10$ ) служила контрольной, результаты которой использовали для сравнения с данными, которые впоследствии были получены в группах крыс с ЧМТ.

Этим крысам травматическое воздействие на мозг не наносилось, их на короткое время прижимали поролоновой прокладкой к поверхности стола.

В течение 10 недель посттравматического периода (дважды в неделю) у всех животных определяли динамику двигательной активности в тесте «открытое поле», выраженность мышечной ригидности, а также наличие или отсутствие тремора. Наличие или отсутствие мышечной ригидности верифицировали также в тесте с «вращающимся стержнем» - ротародом.

Полученные результаты обрабатывали статистически.

#### **Результаты и их обсуждение**

Результаты динамического наблюдения за крысами показывают отсутствие летальности вследствие нанесения животным механической ЧМТ в модельных условиях.

В течение первых 2 недель после ЧМТ отмечалось выраженное снижение моторной активности у крыс, что проявлялось снижением показателей горизонтальной и вертикальной активности, а также количеством заглядываний в отверстия «открытого поля». Начиная с 3-й недели животные обеих групп с ЧМТ восстанавливали обыкновенную двигательную активность. Крысы группы №2, начиная с 8-й недели демонстрируют снижение горизонтальной, а на 9-й неделе после ЧМТ – выраженное снижение показателей вертикальной активности. В течение всей 10-й недели посттравматического периода 14 из 15 крыс неподвижно просидели во время тестирования в углу «открытого поля» и не пересекли ни одного квадрата. Интересно, что двигательная активность крыс 3-й группы не различалась существенно с таковыми показателями в контроле.

Тестирование силы мышц задних лап у крыс обеих групп после ЧМТ показало, что исследуемые показатели не различались существенно с контрольными показателями. Исследуемые показатели силы мышц у крыс группы №3 (ЧМТ + лечение) и контрольной группы не различались существенно в течение всего срока наблюдения. Начиная с 6-й недели посттравматического периода, мы выявили существенное (на 42%) повышение сопротивления мышц задних лап у крыс второй группы по сравнению с соответствующими контрольными показателями. Исследуемый показатель прогрессивно возрастал в течение последующих четырех недель наблюдения и в конце опыта различался с контрольными данными в 2.4 раза.

При вращении вращающегося стержня число крыс, которые удерживались на повер-

хности стержня, начало существенно различаться с контрольными показателями, начиная с 8-й недели. В группе крыс с ЧМТ, которым проводили лечение, исследуемые показатели не различались с соответствующими контрольными данными.

На 8-й неделе наблюдения после травмы у крыс группы №2 развился тремор хвоста, выраженность которого на 10-й неделе возросла в 2 раза по сравнению с первоначальными показателями (на 8-й неделе). Отметим, что тремор хвоста отсутствовал у крыс группы №3, а также в контрольной группе животных. У 2 крыс из 15 с ЧМТ, которым проводили лечение витаминами и альфа-токоферолом, в течение 10-й недели наблюдения отмечали кратковременные подергивания головы, что, возможно, объяснить длительным периодом введения препаратов.

#### Выводы

1. В течение 8-9 недель посттравматического периода у крыс формируются и прогрессируют в дальнейшем признаки гипокинезии
2. Мышечная ригидность у крыс после ЧМТ развивается, начиная с 6-й недели посттравматического периода.
3. Тремор хвоста у крыс начинает развиваться и прогрессировать в дальнейшем, начиная с 8-й недели посттравматического периода.
4. Гипокинезия, мышечная ригидность и тремор, которые развились у крыс после механической ЧМТ позволяют верифицировать развитие у животных посттравматического паркинсонизма, выраженность которого является оптимальной, начиная с 10-й недели посттравматического периода.
5. Отсутствие развития гипокинезии, мышечной ригидности и тремора у крыс леченных крыс с ЧМТ свидетельствует о ведущей патогенетической роли патологии мембран, усиления процессов ПОЛ и угнетения антирадикальной защиты в развитии вторичного паркинсонизма..

#### Литература

1. Бадалян Л.О. Неврологические аспекты закрытой черепно-мозговой травмы / Л.О. Бадалян // Вестн. АМН СССР.- 1984.- Т.12.- С.12-16.
2. Герасимова М. М. Особенности клинического течения и патогенеза легкой черепно-мозговой травмы у детей / М. М. Герасимова, Г. Т. Ягудин // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова.- 2000.- №3.- С.16-18.

3. Comparative analysis of injuries observed in motorcycle riders involved in traffic accidents and victims of other blunt trauma mechanisms / [Parreira J.G., Gregorut F., Perlingeiro J.A. et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58, N 1. – P. 76 - 81.
4. Lighthall J. W. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model / J. W. Lighthall // J. Neurotrauma. – 1988. – Vol. 5. – P. 1 - 15.

#### Резюме

### ФОРМУВАННЯ ПАРКІНСОНІЧНОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ

*Мироненко Т.В., Храмцов Д.М.*

Автори наводять дані експериментальних дослідів, за результатами яких доведено формування вторинного паркінсонічного синдрому після нанесення тваринам легкої черепно-мозкової травми. Таке ствердження ґрунтується на розвитку в щурів через 10 тижнів після травматичного ураження мозку гіпокінезії, тремору та м'язевої ригідності. Під впливом лікування триаду характерних для паркінсонічного синдрому проявів було усунено, що дало підстави обговорювати патофізіологічні механізми післятравматичного паркінсонізму.

*Ключові слова: травматичне ураження мозку, гіпокінезія, тремор, м'язева ригідність, вторинний паркінсонічний синдром, патофізіологічні механізми*

#### Summary

### POSTTRAUMATIC PARKINSONIAN SYNDROME PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS

*Mironenko T.V., Khramstov D.N.*

Authors cite data resulting on secondary parkinsonian syndrome development after mild brain trauma. Such statement grounds on hypokinesia, tremor and muscular rigidity development in rats 10 weeks after the brain traumatic lesion. These characteristic symptoms for parkinsonian syndrome were removed after the treatment performed that gave possibilities to discuss the posttraumatic parkinsonism pathophysiologic mechanisms.

*Key words: brain traumatic lesion, hypokinesia, tremor, muscular rigidity, secondary parkinsonian syndrome, pathophysiologic mechanisms*

*Впервые поступила в редакцию 04.05..2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617-089-168.1+616.34-007.272+557.146.1

## БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКИСУ АЗОТУ ПРИГНІЧУЄ НАДМІРНЕ КОЛАГЕНО-УТВОРЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СПАЙКОВІЙ ХВОРОБИ

**Вансович В.Є., Новиков Д.В.**

*Одеський національний медичний університет*

Представлені результати досліджень, присвячені з'ясуванню впливу ефективності синтезу оксиду азоту на активність протеолітичних ферментів при спайкової хвороби у щурів. Показано, що в умовах блокади синтезу оксиду азоту застосуванням NG-нітро-L-аргініну, пентоксифілін і ліпоєвої кислоти через 2 години з моменту відтворення спайкової хвороби відновлюється протеолітична активність крові. Отримані результати показують патогенетичне значення активації синтезу оксиду азоту і системи протеолізу при спайковій хвороби, а також є експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування протиспайкової активності речовин, що блокують синтез оксиду азоту.

*Ключові слова:* спаечная хвороба, протеоліз, оксид азоту, пентоксифілін, ліпоєва кислота

### Актуальність теми

Спайкова хвороба (СХ) спричиняє суттєві проблеми хворим з різноманітними патологіями органів черевної порожнини та малого тазу [1-3]. Виходячи з патофізіологічних механізмів розвитку загальної запальної реакції очеревини, відомо, що будь-який травматичний вплив на неї спричиняє розвиток ланцюгових біохімічних, морфологічних та інших реакцій, які за певний проміжок часу приводять до розвитку спайок [4].

Зважаючи на загальні патофізіологічні механізми типового патологічного процесу запалення, зрозуміло, що одним із ланок патогенезу надлишкового спайкоутворення є синтез оксиду азоту (NO), який відбувається безперервно в організмі переважно активними макрофагами шляхом активації NO-синтази, котра перетворює аргінін у NO [5]. Вказана субстанція приймає активну участь у регуляції тонусу судин, гальмуванні агрегації тромбоцитів та їх адгезії на стінках судин, регуляції синаптичної передачі нервового імпульсу, активації або пригнічення активності багатьох білків та ферментів, тощо [6]. Показано є роль NO в опосередкуванні гострих запальних реакцій [7]. Синтезований NO за таких умов спричиняє розвиток вазодилатації (частіше всього локальної), локальне ушкодження паренхіми органу, який підпадає під запалення, та його послідує ішемію [5, 7].

**Мета роботи** - дослідження активності системи протеолізу крові за умов пригнічення синтезу NO.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар. СХ відтворювали шляхом десерозування ділянки сліпої кишки на відстані 1 см від місця переходу тонкої кишки у сліпу, роз-

міром 1,0 x 0,5 см. Висікали ділянку парієтальної очеревини розміром 1,0 x 0,5 см навпроти десерозованої ділянки сліпої кишки. Виділяли 3 групи щурів: 1 група – контрольна, щурам якої відтворювали СХ, проте, лікування не застосовували. Щурам із СХ 2 групи в/очер вводили NG-нітро-L-аргінін (інгібітор NO-синтази) дозою 10 20 мг/кг, щурам 3-ї групи - пентоксифілін [ПТФ; 3,7- диметил-1-(5-оксигексил)ксантин] (100 мг/кг) з ліпоєвою кислотою [ЛК] (50 мг/кг). З моменту моделювання СХ та введення препаратів щурів досліджували через 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 год, 2 та 5 діб, впродовж яких в крові визначали активність катепсину D, катепсину L, катепсину B, трипсиноподібних протеїназ (трипсину), металопротеїнази карбоксипептидази A та карбоксипептидази B. Отримані дані обраховували статистично.

### Результати та їх обговорення

В сироватці крові щурів через 1 год після десерозування ділянок тонкого кишківника активність катепсинів типу D, L та B перевищувала відповідні початкові дані на 65%, 72% та на 44% ( $P < 0,01$ ). В подальшому активність досліджуваних ферментів продовжувала зростати, сягаючи максимальних значень на 6 год СХ ( $P < 0,001$ ). Динаміка зміни активності трипсину також набула статистичної значущості, починаючи з 1 год перебігу СХ, коли його активність перевищувала відповідні нормальні значення на 39% ( $P < 0,01$ ), закінчуючи 5 добою, коли його активність була більшою за відповідні контрольні показники на 51% ( $P < 0,01$ ). У щурів із СХ без лікування менше вираженою була динаміка підвищення активності металопротеїнази, яка набула статистичної вірогідності за 3 год після скарифікації очеревини (в 1,5 рази більше порівняно з контрольними показниками;  $P < 0,05$ ), а також карбоксипептидази A та B, які

за 2 год після відтворення патологічного стану були вищими за відповідні початкові дані на 36% ( $P < 0,05$ ) та 68% ( $P < 0,001$ ) та набули максимуму активності за 12 год перебігу СХ.

За умов застосування NG-нітро-L-аргініну при СХ спостерігали виражене зменшення активності протеолітичних та лізосомальних ензимів. Вже за 2 год після відтворення СХ NG-нітро-L-аргінін суттєво пригнічував активність кислих протеаз ( $P < 0,01$ ) та трипсину ( $P < 0,05$ ) – подібна активність препарату тривала протягом 3 діб. Під впливом NG-нітро-L-аргінін активність металопротеїнази змінювалася на 11% ( $P > 0,05$ ), карбоксипептидази В – на 17% ( $P < 0,05$ ).

За умов лікування СХ у щурів III групи відбувалося значне зменшення активності протеолітичних та лізосомальних ензимів. За 2 год з моменту відтворення СХ ПТФ та ЛК сприяли зменшенню активності кислих протеаз типів D, L та В була на 33%, 50% та 45% порівняно з відповідними показниками у щурів із СХ без лікування ( $P < 0,001$ ). Така тенденція зменшення активності кислих протеаз спостерігалася впродовж 5 діб з моменту відтворення СХ. Активність трипсиноподібних протеаз в щурів цієї групи була меншою, починаючи з 2 год (на 49% менше, ніж без введення препаратів,  $P < 0,01$ ) та закінчуючи 2 добою перебігу СХ (на 39% менше, ніж без введення препаратів,  $P < 0,01$ ). Сумісне введення МТФ та ЛК сприяло нормалізації активності металопротеїнази впродовж 12 – 24 год (в середньому на 17%-38%,  $P < 0,05$ ) та карбоксипептидази В впродовж 6 год – 2 діб (в середньому на 30%-37%,  $P < 0,01$ ).

Отже, при СХ в сироватці крові щурів відбувається активація кислих, трипсиноподібних протеаз та лізосомальних ферментів, що свідчить про розповсюдження запального процесу на весь організм. Активація системи протеоліза в крові щурів, ймовірно, є однією з ланок патогенезу захворювання, внаслідок чого підсилюється інтенсивність процесів ПОЛ, що ще більше підсилює наявність в крові лізосомальних ферментів, яким притаманний потужний деструктивний потенціал. В разі цього відбувається аутокаталітична активація калікреїн-кінінової системи, що сприяє розвитку вазодилатації, подальшої ішемії очеревини та органів черевної порожнини [8].

Показано пригнічення активності системи протеолізу за умов блокування активності ключового ферменту синтезу NO – NO-синтази, а також за умов сумісного застосування ПТФ та ЛК, для яких також характерним є пригнічення синтезу NO [9]. Лікувальний

ефект найбільш вираженим був у випадку сумісного застосування ПТФ та ЛК, проявлявся вже за 2 год від моменту відтворення СХ та тривав протягом 5 діб. Ймовірно, що NO є одним з найважливіших ключових медіаторів або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов СХ. Тому блокування його синтезу або ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів речовин-інгібіторів NO-синтази з лікувальною метою за умов прискороного спайкоутворення.

### Висновки

1. Перебіг експериментальної СХ характеризується активацією синтезу окису азоту та системи протеолізу.
2. Блокування синтезу окису азоту спричиняє пригнічення активності системи протеолізу крові за досліджуваних умов.
3. Результати експериментальних дослідів є обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ПТФ та ЛК з метою лікування СХ.

### Література

1. Вансович В. Є. Ефективність комплексного лікування спайкової хвороби очеревини / В. Є. Вансович // Одеський мед. журн. – 2007. – №6. – С. 59-60.
2. Лапароскопическая аппликация противоспаечных барьерных средств при лечении трубно-перитонеального бесплодия / [Михин И. В., Ткаченко Л. В., Бебуришвили А. Г. и др.] // Эндоскоп. хир. – 2009. – №1. – С. 222 – 223.
3. Ранняя спаечная непроходимость кишечника: вопросы патогенеза, профилактики, лечения / [Запорожченко Б. С., Бородаев И. Е., Вилюра О. В. и др.] // Клін. хір. – 2008. – № 11-12. – С. 41 – 42.
4. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject? / [Lauder C. I. W., Garcea G., Strickland A., Maddern G. J.] // Dig. Surg. – 2010. – Vol. 27. – P. 347 – 358.
5. Cho C.H. Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders / C.H. Cho // J. Physiol. (Paris). – 2001. – Vol.95. – P.253-256.
6. Stefano G. B. Reciprocal regulation of cellular nitric oxide formation by nitric oxide synthase and nitrite reductases / G. B. Stefano, R. M. Kream // Med. Sci. Monit. – 2011. – Vol. 17, N 10. – P. 221 - 226.
7. Ghosh S. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology / S. Ghosh, S.C. Erzurum // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1810, N 11. – P. 1008-1016.
8. Пикирения И. И. Спаечная болезнь орга-

- нов брюшной полости / И. И. Пикиреня. – Минск : БелМАПО. -2005. -30 с.
9. Antidiabetogenic effect of pentoxifylline is associated with systemic and target tissue modulation of cytokines and nitric oxide production / [Stosic-Grujicic S., Maksimovic D., Badovinac V. et al.] // J. Autoimmun. – 2001. –Vol.16, N1. –P.47-58.

**Резюме**

**БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКСИДА АЗОТА  
УГНЕТАЄ ИЗБИТОЧНОЕ  
КОЛЛАГЕНООБРАЗОВАНИЕ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СПАЕЧНОЙ  
БОЛЕЗНИ**

*Вансович В.Е., Новиков Д.В.*

Представлены результаты исследований, посвященные выяснению эффективности синтеза оксида азота на активность протеолитических ферментов при спаечной болезни у крыс. Показано, что в условиях блокады синтеза оксида применением NG-нитро-L-аргинина, пентоксифиллина и липоевой кислоты азота через 2 часа с момента воспроизведения спаечной болезни восстанавливается протеолитическая активность крови. Полученные результаты показывают патогенетическое значения активации синтеза оксида азота и системы протеолиза при спаечной болезни, а также являются экспери-

ментальным обоснованием целесообразности клинического тестирования противоспаечной активности веществ, блокирующих синтез оксида азота.

*Ключевые слова: спаечная болезнь, протеолиз, оксид азота, пентоксифиллин, липоевая кислота*

**Summary**

**NITRIC OXIDE SYNTHESIS SUPPRESSES  
EXCESSIVE COLLAGEN FORMATION IN  
CONDITIONS OF EXPERIMENTAL  
ADHESIONS**

*Vansovich V.Ye., Novikov D.V.*

Experimental data are given devoted to nitric oxide synthesis suppression influence on proteolytic enzymes activity in conditions of experimental adhesions in rats. NG-nitro-L-arginine together with pentoxifylline and lipoic acid normalized blood proteolytic activity 2 hrs after experimental adhesions induction. The data obtained showed pathogenetic importance of both nitric oxide synthesis and proteolytic system activation in case of adhesions. They might serve as the experimental background for NO-suppressing compounds antiadhesive activity.

*Key words: adhesion, proteolysis, nitric oxide, pentoxifylline, lipoic acid*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.*

*Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.53-002.61

**НОРМАЛІЗАЦІЯ СТРУКТУРИ ЦИКЛУ СОН-НЕСПАННЯ ЗА УМОВ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ПІД  
ВПЛИВОМ ДЕЛЬТАРАНУ**

**Шандра О.О.**

*Одеський національний медичний університет*

У щурів з експериментальним atopічним дерматитом вивчали зміни в структурі циклу сон-неспанья, а також вплив на ці зміни проведеного лікування із застосуванням похідного дельта-сон індукуючого пептиду - препарату Дельтаран. Отримані дані, що свідчать про нормалізацію під впливом Дельтарана структури циклу сон-неспанья, показують доцільність тестування ефектів даної речовини в умовах модельної патології.

*Ключові слова: atopічний дерматит, цикл сон-неспанья, повільно-хвильовий сон, парадоксальний сон, Дельтаран.*

**Актуальность темы**

Атопічний дерматит (АД) посідає одне із провідних місць серед алергічних захворювань у дітей та дорослих [1, 2]. Захворювання характеризується клінічним поліморфізмом, стадійним перебігом та розвитком супутніх патологічних порушень в багатьох системах організму. АД є не лише місцевим захворюванням шкіри, але й таким захворюванням, якому властиві значні

розлади, які спричиняють виражені персональні, соціальні та фінансові наслідки для хворих та суспільства взагалі. АД є хронічним імунозалежним захворюванням шкіри, яке характеризується генетичною схильністю, наявністю ексудативних або ліхеноїдних висипань, підвищенням рівня сироваткового IgE, гіперчутливістю до специфічних (алергенних) і неспецифічних подразників,

рецидивуючим перебігом, віковими особливостями клінічних проявів [2-4].

Відомими є порушення з боку нервової системи в механізмах розвитку та клінічних проявах АД. Це підтверджується тим, що при фармакотерапії захворювання лікарські сполуки впливають на реактивність ЦНС, пригнічують збудливість головного мозку, спричиняють розвиток сонливості та ін. [5, 6]. **Мета роботи** – дослідження впливу похідного дельта-сон індукуючої чого пептиду – препарату «Дельтаран» - на структуру циклу сон-неспанння в щурів із АД.

#### Матеріал та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар. З тваринами працювали дотримуючись загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів за участю тварин. Методи знеболення та позбавлення життя тварин за дослідних умов були такими, які узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

Для відтворення експериментального АД (ЕАД) тварин сенсibiliзували за методом, викладеному в роботі Рабена А. С. та співавт. [7]. В якості алергену використали 0,25% розчин біхромату калію. Дозволяючи дозу алергену наносили на 21 добу від початку сенсibiliзації. Оцінювали тяжкість дерматиту, вимірювали величину шкірної складки.

Виділяли три групи тварин – контрольні щури ( $n = 7$ ), щури із ЕАД без лікування ( $n = 15$ ) та щури із ЕАД, яким з лікувальною метою в/очер вводили дельтаран дозою 0.1 мг/кг ( $n = 15$ ).

Цикли сон-неспанння досліджували в один і той же світлий час доби (з 12.00 до 16.00 год) упродовж 4-год. безперервного періоду спостережень. Через 24 год з моменту нанесення дозволяючої дози алергену тварин розміщували в клітині з постійним рівнем освітлення і проводили реєстрацію ЕЕГ, яку аналізували кожні 50 с. При обробці інформації враховували такі параметри циклу: загальний термін поведінкового неспанння, загальну тривалість сну, абсолютний термін тривалості поверхневого і глибокого повільнохвильового сну (ПХС), а також парадоксального сну (ПС). Дві стадії ПХС (поверхневий та глибокий) визначали у відповідності до методу [8, 9]. Реєстрацію ЕЕГ проводили на електроінцефалографі DX-5000 PRACTIC (Харків, Украї-

на).

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричних критеріїв.  $p < 0,05$  обирали як критерій вірогідності.

#### Результати та їх обговорення

Помірну гіперемію були відзначено в ділянці аплікації алергену, починаючи з 5 доби досліду. У цей період товщина шкірної складки збільшувалася в 1,8 разів порівняно з початковим значенням ( $p < 0,05$ ). Висока вираженість місцевих запальних проявів відзначалася на 15-у добу з моменту початку нашкірних аплікацій алергену, коли у тварин починали виникати ерозивно-виразкові зміни, які впродовж подальших п'яти аплікацій розвивалися у виражені інфільтративно-виразкові форми. У цей період товщина шкірної складки зростала в 2 рази порівняно з початковим значенням цього показника ( $p < 0,05$ ).

Під впливом лікування із застосуванням дельтарану на 5-й добі досліду товщина шкірної складки дорівнювала в середньому  $6,6 \pm 0,9$  мм, що не розрізнялося суттєво із відповідним показником у щурів з АД без лікування. Починаючи з 15 діб досліду величина шуканого показника дорівнювала  $5,1 \pm 0,4$  мм, що не відрізнялось від таких показників в контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

У щурів з АД тривалість періоду неспанння зростала на 33% порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). Зростала також тривалість фази поверхневого ПХС - в 1,85 разу порівняно з такою при контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ ), на 19,5 % знижувалася тривалість фази глибокого ПХС ( $p < 0,05$ ). При цьому тривалість фази ПС становила 7,0%, що було в 1,84 разу менше порівняно з відповідним показником у інтактних щурів ( $p < 0,05$ ).

Під впливом дельтарану відзначалася нормалізація структури циклу сон-неспанння, а саме: тривалість періоду неспанння коротшала на 21% в порівнянні з відповідним показником у щурів з АД без лікування ( $p < 0,05$ ). Тривалість фази поверхневого ПХС зменшилася на 57% ( $p < 0,01$ ), а глибокої фази ПХС - зросла на 4% ( $p < 0,05$ ). Відмічено збільшення (у 1,5 рази,  $p < 0,05$ ) тривалості фази ПС.

Таким чином, за умов розвитку ЕАД в щурів відбувається зміна реактивності нейрональних структур мозку, що проявляється в характерних порушеннях циклу сон-неспанння. Відмічено проявлялося переваж-

ним подовженням періоду неспання, а також періоду поверхневого ПХС. Коротшали також фази глибокого ПХС і ПС. Такий характер змін структури сна може свідчити про те, що формування проявів ЕАД супроводжується розвитком виражених змін з боку головного мозку, які торкаються механізмів регуляції циркадіанних ритмів.

Отримані результати свідчать також про те, що зареєстровані порушення в структурі циклу сон-неспання в тварин із ЕАД можуть бути усунені під впливом застосування дельтарану, для якого показаними є нейротропні, а також протистресорні, антиішемічні, репаративні та мембраностабілізуючі ефекти [10-12].

Отже, відновлення принаймні тривалості стадії ПС внаслідок проведеного лікування із застосуванням дельтарану шурам із АД свідчить про усунення стрес-спричиненого патофізіологічного компоненту формування АД в шурів.

Результати дослідів свідчать про доцільність проведення подальших дослідів стосовно вивчення захисних ефектів дельтарану за умов ЕАД.

#### Висновки

1. Повторні аплікації біхромату калію на шкіру тварин супроводжуються розвитком запальних алергічних змін в ділянці аплікації тяжкістю в середньому в 4-5 балів. При цьому відбувається збільшення товщини шкірної складки в 2 рази.
2. Формування АД супроводжується змінами з боку циклу сон-неспання у вигляді збільшення тривалості неспання, фази поверхневого повільнохвильового сну та скорочення тривалості фаз глибокого повільнохвильового сну.
3. Зареєстровані порушення в структурі циклу сон-неспання в тварин із ЕАД можуть бути усунені під впливом застосування дельтарану.
4. Отримані дані свідчать про доцільність проведення подальших дослідів стосовно вивчення захисних ефектів дельтарану за умов ЕАД.

#### Література

1. Bergstrom K. G. Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis / K. G. Bergstrom // J. Drugs Dermatol. – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 126 - 128.
2. Rice-Induced Anaphylaxis: IgE-Mediated Allergy against a 56-kDa Glycoprotein / [Trcka J., Schdd S. G., Scheurer S. et al.] // Int. Arch Allergy Immunol. – 2011. –

Vol. 158, N 1. – P. 9 – 17.

3. Predictors of clinical success in a multidisciplinary model of atopic dermatitis treatment / [Chou J. S., Lebovidge J., Timmons K. et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2011. – Vol. 32, N 5. – P. 377 - 383.
4. Quality of life measures in Italian Children with Atopic Dermatitis and their families / [Monti F., Agostini F., Gobbi F. et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2011. – Vol. 37, N 1. – P. 59-61.
5. Никифоров А.С. Клиническая неврология / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. – [Учебник. В 3 томах]. - Т.II. - М. : Медицина, 2002. — 792 с.
6. Davies R. J. Antihistamines: topical is oral administration / R. J. Davies, A. C. Bagnal, R. N. McCabe // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – Vol. 3. – P. 11-17.
7. Рабен А. С. Экспериментальный аллергический контактный дерматит / А. С. Рабен, О. Г. Алексеева, Л. А. Дуева. – М. : Медицина, 1970. – 190 с.
8. Лебедюк М.Н. Особенности цикла бодрствование – сон у крыс с моделируемым контактным дерматитом / М. Н. Лебедюк, А. А. Шандра // Интегративна Антропология. – 2010. - №2 (16). – С. 58-62.
9. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.
10. Конорова И. Л. Дельтаран предотвращает побочные эффекты эмоционального стресса при ишемии мозга у мало-резистентных животных / И. Л. Конорова, И. В. Ганнушкина, Е. В. Коплик, А. Л. Антелава // Булл. эксперим. биол. мед. – 2006. – Т.141, №5. – С. 564-566.
11. Михалева И. И. Взаимодействия дельта-сон индуцирующего пептида и его аналогов с клеточными мембранами: структурно-функциональный анализ / И. И. Михалева, Г. И. Рихирева, И. А. Прудченко, И. Н. Голубев // Биоорг. химия. – 2006. – Т.32, №2. – С. 176-182.
12. Kovalzon V. M. Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle /

V. M. Kovalzon, T. V. Strekalova // J. Neurochem. – 2006. – Vol.97, N2. – P. 303-309.

цикл сон-бодрствование, медленно-волновой сон, парадоксальный сон, дельтаран.

**Резюме**

**НОРМАЛИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ СОН-БОДРСТВОВАНИЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЕЛЬТАРАНА**

*Шандра А.А.*

У крыс с экспериментальным атопическим дерматитом изучали изменения в структуре цикла сон-бодрствование, а также влияние на эти изменения проводимого лечения с применением производного дельта-сон индуцирующего пептида – препарата дельтаран. Полученные данные, свидетельствующие о нормализации под влиянием дельтарана структуры цикла сон-бодрствование, показывают целесообразность тестирования эффектов данного вещества в условиях модельной патологии.

*Ключевые слова:* атопический дерматит,

**Summary**

**DELTARAN NORMALIZES SLEEP-WAKEFULNESS STRUCTURE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ATOPIC DERMATITIS**

*Shandra A.A.*

Sleep-wakefulness cycle structure and its modulation under the performed treatment using delta-sleep inducing peptide derivative deltaran were studied in rats with experimental atopic dermatitis. The data obtained revealed sleep-wakefulness cycle structure normalization under deltaran influence show perspectives of this substance effects testing in conditions of model pathology.

*Key words:* atopic dermatitis, sleep-wakefulness cycle, slow-wave sleep, paradoxical sleep, deltaran.

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.12-008.331.1+543.272.55:576.311.347

**ВЛИЯНИЕ СЕРОВОДОРОДА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС**

***Дорофеева Н.А., Сагач В.Ф.***

*Институт физиологии им. О.О. Богомольца НАН Украины*

С целью изучения влияния сероводорода на эффективность дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий сердца, проведены экспериментальные исследования на 16 спонтанно гипертензивных крысах и 16 крысах контрольной группы. Выявлено, что выраженность реакции митохондриального дыхания при действии сероводорода у спонтанно гипертензивных крыс была ниже, чем в контрольной группе. Влияние сероводорода при введении *in vivo* невеликовало разницу между показателями митохондриального дыхания у крыс со спонтанной гипертензией и контрольной группой.

*Ключевые слова:* сероводород, артериальная гипертензия, митохондрии.

В настоящее время ряд авторов считают, что причины возникновения артериальной гипертензии нужно искать на уровне функционирования мембран митохондрий, а также действия газовых трансмиттеров [2, 5].

Недавно к числу газовых трансмиттеров был отнесен эндогенно синтезируемый сероводород (H<sub>2</sub>S). Этот газ был признан

важной сигнальной молекулой в сердечно-сосудистой системе. Показано, его существенное влияние на сосудистый тонус [3, 6]. Однако, роль сероводорода в развитии гипертензии не изучена. Поэтому мы исследовали влияние H<sub>2</sub>S на функционирование митохондрий сердца в здоровом организме и при артериальной гипертензии.

**Целью** данной работы явилось изу-

чение влияния сероводорода в концентрации близкой к эндогенной на эффективность дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий сердца крыс со спонтанной гипертензией и крыс контрольной группы.

Экспериментальные исследования проведены на 32 белых крысах-самцах массой 250-300 г. 16 крыс были с генетически детерминированной артериальной гипертензией, контрольную группу составили 16 крыс линии Вистар. Для исследования влияния сероводорода *in vivo* крысам проводили инъекцию донора сероводорода NaHS в концентрации 56 мкМ/л внутривенно и через 30 минут, использовали в опыт. Митохондрии сердца крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования [1]. Процессы митохондри-

ального дыхания и окислительного фосфорилирования исследовали с помощью прибора Оксиграф (Hansatech instruments, England). Функциональное состояние митохондрий определяли методом Чанса и Вильямса [4]. В качестве субстрата окисления использовали (5 мМ) 20 мкл сукцинат натрия. Дыхание стимулировали добавлением 200 мкМ АДФ.

При анализе действия сероводорода *in vivo*, выявлено достоверное увеличение скорости потребления кислорода митохондриями сердца как в контрольной группе, так и у крыс со спонтанной гипертензией. Однако кратность увеличения у них была разной (рис. 1).

В состоянии относительного покоя ( $V_2$ ) у крыс контрольной группы при влиянии сероводорода скорость потребления

кислорода увеличилась в 2,7 раза, а у спонтанно гипертензивных крыс показатель дыхания  $V_2$  увеличился в 1,6 раза. Следует отметить, что без сероводорода у спонтанно гипертензивных крыс скорость потребления кислорода в состоянии  $V_2$  была на 62,3% выше, чем в контрольной группе ( $P < 0,001$ ). А после действия сероводорода *in vivo* показатели  $V_2$  у спонтанно гипертензивных и крыс контрольной группы достоверно не отличались. Это свидетельствует о меньшей выраженности реакции к сероводороду процессов окисления митохондрий сердца у крыс со спонтанной гипертензией. При изучении влияния сероводорода на АДФ-стимулированное дыхание ( $V_3$ ) обнаружено, увеличение скорости потребления кислорода митохондрий в 2,4

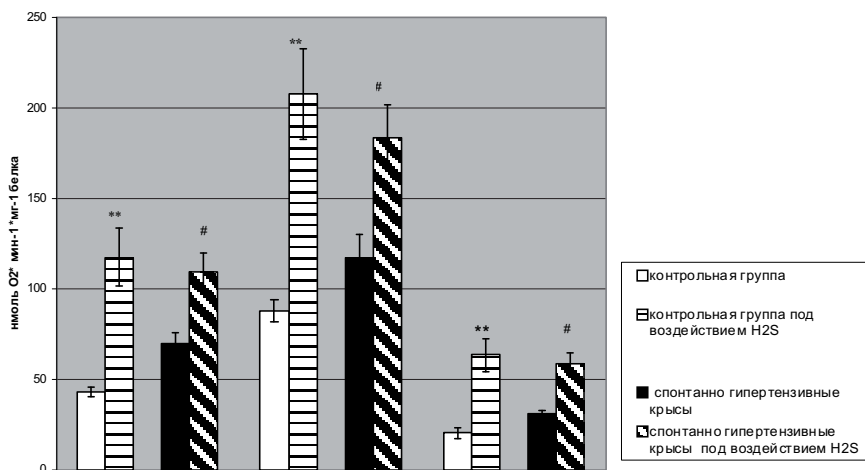


Рис. 1. Показатели дыхания митохондрий сердца при влиянии сероводорода у контрольных и спонтанно гипертензивных крыс. \* $P < 0,05$  \*\* $P < 0,01$  между контрольной группой без и под воздействием  $H_2S$ ; # $P < 0,05$  ## $P < 0,01$  между спонтанно гипертензивными крысами и под воздействием  $H_2S$ .

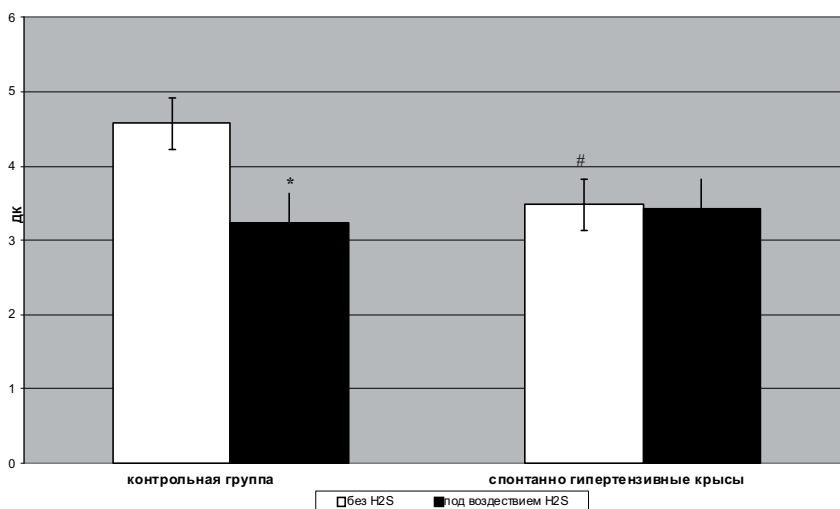


Рис. 2. Действие сероводорода на дыхательный контроль у контрольных и спонтанно гипертензивных крыс.

раза у крыс контрольной группы и в 1,6 раза у крыс со спонтанной гипертензией ( $P < 0,05$ ). У крыс со спонтанной гипертензией АДФ-стимулированное дыхание было в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе ( $P < 0,001$ ). А после влияния сероводорода показатели  $V_3$  в обеих группах не отличались. Это свидетельствует о разной степени интенсификации процессов фосфорилирования митохондрий сердца под действием сероводорода у спонтанно гипертензивных и крыс контрольной группы.

Скорость контрольного дыхания митохондрий при влиянии сероводорода *in vivo* также была достоверно увеличена, как у крыс контрольной группы, так и у крыс со спонтанной гипертензией. У крыс со спонтанной гипертензией она увеличилась в 1,9 раза ( $P < 0,05$ ), а у крыс линии Вистар  $V_4$  увеличилась в 3,1 раза ( $P < 0,001$ ).

Кроме того, нами выявлено, что у крыс контрольной группы при влиянии сероводорода *in vivo* отмечалось уменьшение на 29,4% дыхательного контроля ( $P < 0,05$ ), отражающего степень сопряжения процессов дыхания и фосфорилирования (рис. 2). В то время, как у крыс со спонтанной гипертензией не отмечалось достоверного снижения дыхательного контроля. Следует отметить, что без сероводорода у спонтанно гипертензивных крыс дыхательный контроль был на 23,9% ниже, чем в контрольной группе ( $P < 0,05$ ), а после сероводорода дыхательный контроль достоверно не отличался от показателя контрольной группы.

### Выводы

1. У крыс со спонтанной гипертензией выявлено достоверное повышение скорости потребления кислорода в состояниях относительного покоя ( $V_2$ ), АДФ - стимулированного дыхания ( $V_3$ ), контрольного дыхания ( $V_4$ ) по сравнению с контрольной группой.
2. При действии сероводорода выявлено достоверное повышение скорости потребления кислорода в состояниях относительного покоя ( $V_2$ ), АДФ - стимулированного дыхания ( $V_3$ ), контрольного дыхания ( $V_4$ ) как у крыс контрольной группы, так и со спонтанной гипертензией. Выраженность реакции митохондриального дыхания на действие сероводорода у спонтанно гипертензивных крыс была меньшей.
3. Установлено, что у крыс контрольной группы, но не со спонтанной гипертензией, экзогенный сероводород досто-

верно снижал дыхательный контроль.

4. Влияние сероводорода при введении *in vivo* нивелировало разницу между показателями митохондриального дыхания у крыс со спонтанной гипертензией и контрольной группы.

### Литература

1. Костерин С. А., Браткова Н.Ф., Курский М.Д. Роль сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия // Биохимия. – 1985. – Т.50, №8. – С.1350 - 1361.
2. Постнов Ю. В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии: нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит // Кардиология. — 2000. — № 10. — С. 4—12.
3. Ситдикова Г. Ф., Зефилов А. Л. Сероводород: от канализации Парижа к сигнальной молекуле // Природа. - 2010.-N 9.- С.29-37.
4. Chance B., Williams G. The respiratory Chain and Oxydative Phosphorylation // Adv. Enzymol. -1956.-17.-P. 65-134.
5. D. Junbao, Y.Hui, T. Chaoshu Endogenous H<sub>2</sub>S in involved in the development of spontaneous hypertension // J.Peking. Univ.[Health Sci.].-2003.-№35.-P.102.
6. Szaby C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential // Nat Rev Drug Discov.- 2007.-№ 6.-P.-917-935.

### Резюме

#### ВПЛИВ СІРКОВОДНЮ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЇ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Дорофеева Н.О., Сагач В.Ф.*

З метою вивчення впливу сірководню на ефективність дихання і окислювального фосфорилування митохондрий серця, проведені експериментальні дослідження на 16 спонтанно гіпертензивних щурах і 16 щурах контрольної групи. Виявлено, що вираженість реакції митохондриального дихання на дію сірководня у спонтанно гіпертензивних щурів була нижчою, ніж в контрольній групі. Вплив сірководня при введенні *in vivo* невеликував різницю між показниками митохондриального дихання у щурів зі спонтанною гіпертензією та контрольною групою.  
*Ключові слова:* сірководень, артеріальна гіпертензія, митохондрії.

**Summary**

**INFLUENCE THE HYDROGEN SULPHIDE ON FUNCTIONING CARDIAC MITOCHONDRIA IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS**

*Dorofeyeva N., Sagach V.*

We investigated influence of hydrogen sulfide on processes of respiration and oxidative phosphorylation in myocardium mitochondria hypertensive animals. In

spontaneously hypertensive rats the reaction of the processes of mitochondrial respiration on the influence of the H<sub>2</sub>S was below, than in a control group. Our data suggest a functional link between hydrogen sulfide, mitochondrial energy supply and arterial hypertension.

*Key words: hydrogen sulfide, hypertension, mitochondria.*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617-089-168.1+616.34-007.272+557.146.1

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОТИСПАЙКОВОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНДОГЕННИХ ПЕПТИДІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Демидов В.М., Демидов С.М.**

*Одеський національний медичний університет*

Недостатня ефективність лікувально-профілактичних заходів при спайковій хворобі черевної порожнини (СХЧП), вірогідно, обумовлена неповними і недостатніми уявленнями про патофізіологічні механізми захворювання. Перебіг СХЧП у щурів характеризується значним збільшенням активності перитонеальних β-глюкозидаз, причому найбільшою мірою була збільшена активність N-ацетил-β-глікозамінідази. При експериментальній СХЧП була показана протиспайкова активність сандостатина і Дельтарана з акцентом на нормалізацію під їхнім впливом активності β-глюкозидаз перитонеальної рідині. Виражена протиспайкова ефективність нейропептидів в умовах СХЧП у щурів є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування протиспайкової ефективності сандостатина, даларгіну і Дельтарану в клінічних умовах при лікуванні або профілактиці розвитку даної патології.

*Ключові слова: спайкова хвороба черевної порожнини, Сандостатин, Дельтаран, β-глюкозидази.*

**Вступ**

За зниженням або стійкій втраті працездатності, функціональним порушенням, значним відсотком летальності при повторних оперативних втручаннях та зниженням якості життя спайкова хвороба черевної порожнини (СХЧП) є небажаним ускладненням оперативних втручань та однією з невіршених проблем абдомінальної хірургії, гінекології, ендоскопії та інших галузей медицини [1, 2]. Останніми роками збільшується кількість хворих з цією патологією, що обумовлено значною мірою збільшенням кількості хворих, оперованих на органах черевної порожнини, що зв'язано з розширенням показів до радикальних операцій, удосконаленням існуючих операцій та ін. [1-3]. Таке становище, саме, недостатня ефективність лікувально-профілактичних заходів за умов СХЧП, ймовірно, обумовлено неповними та недостатніми уявленнями про патофізіологічні механізми захворювання і через це — відсутністю специфічного лікування.

**Мета роботи** - визначення порівняльної ефективності сандостатину та дельтарану за умов експериментальної СХЧП, зважа-

ючи на патофізіологічні механізми надмірного колагенотворення.

**Матеріал та методи**

Досліди було проведено за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар, відповідно до вимог, які містяться в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов» (Фармкомітет України, Київ, 2000). Методи знеболення та позбавлення життя тварин за дослідних умов були такими, які узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

СХЧП в щурів відтворювали скарифікацією парієтальної очеревини тварин. Для лікування через 30 хв з моменту її моделювання впродовж 5 діб в/очер вводили сандостатин (50 мкг/кг) – 1 дослідна група (n = 32) та дельтаран (100 мкг/кг) – 2 дослідна група (n = 32). Виділяли групу тварин із відтвореною СХЧП, яким в/очер вводили однакові об'єми фізіологічного розчину (n = 12). Контрольними вважалися інтактні тварини, яким під анестезією лише розрізали шкіру, очеревину не чіпали, а потім зшивали (n = 10).

У щурів через 1, 3, 6, 12, 24, 36 і 48 год з моменту відтворення СХЧП в перитонеальній рідині (ПР) визначали активність N-ацетил-β-глікозамінази, N-ацетил-β-галактозамінази та β-глюкуронідази за допомогою p-нітрофеніл-бета-глікозидів в якості субстрату за методикою Doritova R. et al. [4]. Для цього в кожний із вказаних інтервалів часу з кожної групи тварин виводили з досліду передозуванням етаміналу натрію (100 мг/кг, в/очер) 4 щурів та розтинали черевну порожнину.

Отримані дані обраховували статистично.  $P < 0,05$  обирали критерієм вірогідності.

### Результати та обговорення

Відносні показники активності досліджуваних β-глюкозидаз в ПР щурів через 1 год після відтворення СХЧП дорівнювали в середньому  $2,74 \pm 0,32$  ум. од.,  $1,36 \pm 0,14$  ум. од. та  $0,89 \pm 0,08$  ум. од. для N-ацетил-β-глікозамінази, N-ацетил-β-галактозамінази та β-глюкуронідази, відповідно. Слід відзначити, що отримані значення активності досліджуваних ферментів ПР у 8, 4 та у 3 рази перевищували відповідні значення, які були отримані в контрольних спостереженнях ( $P < 0,001$ ).

За таких умов сандостатин та дельтаран суттєво зменшили активність N-ацетил-β-глікозамінази, починаючи з 6 год досліду порівняно з відповідними показниками в ПР щурів, яким вводили лише фізіологічний розчин ( $P < 0,05$ ). Через 12 год з моменту відтворення СХЧП активність N-ацетил-β-глікозамінази в ПР щурів під впливом сандостатину та дельтарану становила в середньому  $2,44 \pm 0,23$  ум. од., що було на 17% менше порівняно аналогічними показниками в ПР щурів із СХЧП, лікування яких не проводилося ( $P < 0,05$ ). В подальшому, динаміка зменшення активності досліджуваного ферменту мала схожу спрямованість.

Аналогічну динаміку мали зміни активності інших досліджуваних ферментів - N-ацетил-β-галактозамінази та β-глюкуронідази. Можна простежити, що активність зазначених ферментів ПР щурів із СХЧП під впливом сандостатину та дельтарану через 6 год була вже суттєво меншою при порівнянні з такими даними у щурів із СХЧП, лікування яким не проводили ( $P < 0,05$ ). А починаючи з 12 год після відтворення патологічного стану досліджувані показники вже мали вірогідні розбіжності пвд лікувальним впливом всіх нейропептидів ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, виявлено, що перебіг СХЧП в щурів характеризується суттєвим зростанням активності β-глюкозидаз. Причиною зростання активності β-глюкозидаз полягає, за нашою думкою, у активації за умов

загального запального процесу очеревини синтезу колагену, а також у зростанні за даних умов проникненості мембран її парієтального шару. Останнє постає зрозумілим, якщо нагадати, що за умов травматизації очеревини знижується або змінюється фібринолітична активність клітин мезотелію з проліферацією деяких типів клітин. Підвищена проникненість судин і ексудація сприяють випаданню фібрину з подальшим склеюванням серозних поверхонь сусідніх органів на тлі порезу кишківника, що виникає в ранньому післяопераційному періоді [5]. І вже на 3-ю добу починається інфільтрація фібрину фібробластами, які продукують колагенові волокна.

Наші дані показали лікувальну протиспайкову ефективність сандостатину та дельтарану – з акцентом на нормалізацію під їх впливом активності перитонеальних β-глюкозидаз. Під впливом цих пептидів активність досліджуваних ферментів починала нормалізовуватися вже з 6 год після відтворення СХЧП.

### Висновки

1. Перебіг СХЧП в щурів характеризується суттєвим зростанням активності β-глюкозидаз ПР. В найбільшому ступені за дослідних умов було відзначено зростання активності N-ацетил-β-глікозамінази.
2. Сандостатин та дельтаран виявили виражену протиспайкову ефективність стосовно нормалізації активності перитонеальних β-глюкозидаз.
3. Виражена протиспайкова ефективність нейропептидів за умов СХЧП у щурів є експериментальним підґрунтям доцільності тестування їх протиспайкової ефективності в клініці при лікуванні або профілактиці надмірного спайкоутворення.

### Література:

1. Абдуллаев Э. Г. Адгезиолизис под видео-контролем в экстренной и плановой хирургии спаечной болезни органов брюшной полости / В. В. Феденко, А. И. Александров // Эндоскопическая хирургия. - 2001. - № 3. - С. 13-15.
2. Hellebrekers B. Use of fibrinolytic agents in the prevention of post-operative adhesion formation / B. Hellebrekers, T. Trimbos-Kemper, J. Trimbos [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – Vol.74. – P. 203-209.
3. Демидов В.М. Спосіб профілактики утворення спайок після операцій на органах черевної порожнини / В. М. Демидов, М. Ю. Ничитайло, Б. С. Запорожченко, С. М. Демидов. – Метод. рекомендації : Оdesa, 2002. – 14 с.

4. Dopitova R. Functional analysis of the aglycone-binding site of the maize beta-glucosidase Zm-p60.1 / R. Dopitova, P. Mazura, L. Janda. [et al.] // FEBS J. - 2008. - Vol.275 (24). - P. 6123-6135.
5. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions / H. van Goor // Colorectal Dis. - 2007. - Vol. 9, Suppl. 2. - P. 25 - 34.

**Резюме**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБОСНОВАНИЕ ПРОТИВОСПАЕЧНОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОГЕННЫХ  
ПЕПТИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Демидов В.М., Демидов С.М.*

Недостаточная эффективность лечебно-профилактических мероприятий при спаечной болезни брюшной полости (СББП), по всей видимости, обусловлена неполными и недостаточными представлениями о патофизиологических механизмах заболевания. Течение СБ СББП у крыс характеризуется значительным увеличением активности перитонеальных β-глюкозидаз, причем в наибольшей степени была увеличена активность N-ацетил-β-глюкозаминидазы. При экспериментальной СББП была показана противоспаечная активность сандостатина и дельтарана с акцентом на нормализацию под их влиянием активности β-глюкозидаз перитонеальной жидкости. Выраженная противоспаечная эффективность нейропептидов в условиях СББП у крыс является экспериментальным обоснованием целесообразности

тестирования противоспаечной эффективности сандостатина, даларгина и дельтарана в клинических условиях при лечении или профилактике развития данной патологии.

*Ключевые слова: спаечная болезнь брюшной полости, сандостатин, дельтаран, β-глюкозидазы.*

**Summary**

**ENDOGENOUS NEUROPEPTIDES  
EXPERIMENTAL ANTIADHESIVE EFFICACY  
PATHOPHYSIOLOGICAL BACKGROUND**

*Demidov V.M., Demidov S.M.*

Curing and prophylactic events insufficient efficacy seems to be as the result of adhesions pathophysiological mechanisms unclear estimation. Adhesions manifestation characterised by peritoneal β-glucosidases activity significant increasing, besides, N-acetyl-β-glicosaminidase activity was increased maximally. Sandostatin and deltaran revealed antiadhesive activity during the experimental adhesions accenting on peritoneal β-glucosidases activity normalization under their influences. Neuropeptides antiadhesive efficacy in conditions of experimental adhesions serves as experimental background of sandostatin, dalargin and deltaran antiadhesive activity testing in clinical conditions for adhesions treatment or prophylaxy.

*Key words: adhesions, sandostatin, deltaran, β-glucosidases.*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.35:616.36-092.4

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ  
КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ**

**Петренко Ю.О.<sup>1</sup>, Салютін Р.В.<sup>2</sup>, Репін Н.В.<sup>1</sup>, Петренко О.Ю.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України (Харків).

<sup>2</sup> Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ

Проведено експериментальне дослідження з метою визначення та ідентифікації ендотеліальних клітин - попередників в суспензії фетальної печінки людини 8-10 тижнів гестації. З застосуванням морфологічних, електронно-мікроскопічних, імуноцитохімічних методів та культивування в позаклітинному матриксі за умов *in vitro* доведено що: первинна суспензія клітин фетальної печінки людини містить клітини ендотеліального паростку, які здатні до експресії маркера ендотелію FLK-1 та формування капіляроподібних структур за умов *in vitro*. Вбачається перспективним дослідження їх використання клітинної культури фетальної печінки в комплексному лікуванні патологічних станів що супроводжуються ішемічним синдромом (хронічна ішемія, тощо).

*Ключові слова: стромальні клітини, фетальна печінка, ендотеліальне диференціювання.*

### Вступ

Хронічна ішемія кінцівок, що зумовлена ураженням дистального судинного русла, характеризується тяжким і прогресивним перебігом та приводить до соціальної і трудової дезінтеграції хворого [1]. В науковій літературі обговорюється ефективність застосування методів клітинно-тканинної терапії в комплексному хірургічному лікуванні ранового процесу у хворих з судинними порушеннями [1, 2].

В основі впливу клітинної терапії на процеси регенерації тканини лежить синтез клітинами факторів росту, цитокінів і молекул позаклітинного матриксу, які в зоні пошкодження вступають у взаємодію з трансплантатом і клітинами ранового ложа. Внаслідок подібної взаємодії клітини синтезують широкий спектр регуляторних молекул, необхідний у конкретній ситуації, причому необхідної кількості [1].

У клініках і лабораторіях широко досліджуються джерела клітинних трансплантатів. Проаналізувавши характер росту клітин в культурі та оцінивши їх функціональну активність, дослідники переконалися у більших проліферативних можливостях клітин ембріональної печінки і кордової крові порівняно з кістковим мозком, що може бути пов'язане з гетерогенністю стовбурових клітин - попередників. Кордова кров містить стовбурові клітини попередники (CD 34+), значно більше некомітованих гемопоетичних клітин в порівнянні з дорослим кістковим мозком. Окрім того, у них високий проліферативний потенціал та менша імуногенність. Кровотворні клітини зважені у плазмі кордової крові, яка, в свою чергу, містить компоненти репродуктивних імуномодуляторів, спектр гормонів, ростові фактори, вітаміни, мікроелементи [3, 4].

Звертає на себе увагу значний та унікальний потенціал фетальної печінки що містить значний спектр стовбурових клітин та клітин-попередників різних паростків, які мають низьку імуногенність, що дозволяє їх використовувати без попереднього HLA-типуювання [3]. Наряду з гепатичними і гемопоетичними клітинами, фетальна печінка містить клітини ендотеліального та мезенхімального паростків [4, 5].

На теперішній час для ідентифікації та оцінки ендотеліальних клітин використовують ряд маркерів, серед яких найбільш демонстративними є FLT-1 і FLK-1 CD31 (PECAM), Sca1, фактор Вон Виллебрандта (vonWillebrandt factor) [8,9]. Одним з найбільш показовим та раннім маркером

ендотеліальних клітин – попередників є FLK-1 ( fetal liver kinase -1), який є рецептором фактора росту судинного ендотелію (VEGF), що відповідає за проліферацію та диференціювання ендотеліальних клітин [6, 7].

**Мета** даної роботи полягає в дослідженні ендотеліальних клітин – попередників в фетальній печінці людини 8-10 тижнів гестації, визначення експресії FLK-1 та здатності клітин фетальної печінки до формування капілярноподібної мережі в позаклітинному матриксі, за умов *in vitro*.

### Матеріали та методи дослідження

Роботи проводились з додержанням законодавчо-нормативних вимог, на базі кафедри біохімії Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків), завідувач кафедри, професор Петренко О.Ю.

Для отримання суспензії клітин фетальної печінки останню дезагрегували з використанням неферментативного методу, модифікованого для малих об'ємів, після чого, отриману суспензію клітин фільтрували [8].

Отримані клітини культивували в живильному середовищі альфа-MEM, що була доповнена ембріональною сироваткою великої рогатої худоби (EC), 2 мМ L-глутаміну, 50 ед/мл пеніциліну і 50 мг/мл стрептоміцину при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> і більше 90% вологості. Заміну живильного середовища проводили через 24 год. Клітини культивували протягом трьох-чотирьох пасажів із зміною середовища 2 рази на тиждень. Для оцінки морфології клітин, клітинну культуру фіксували 70% етанолом, на протязі 30 хвилин, після чого забарвлювали розчином азур-еозину, розведеного 1:10 дистильованою водою, продовж 10 хвилин. Після трьохкратного промивання дистильованою водою, препарати досліджували під світловим інвертованим мікроскопом «Сеті» (Бельгія).

Здатність культивованих клітин утворювати капілярноподібні структури оцінювали на 7 і 14 добу культивування в індукуючому середовищі із використанням екстраклітинного матриксу Матрігель (BD Biosciences, UK). Для цього заздалегідь охолоджений Матрігель вносили по 100 мкл в 96-лунковий планшет і залишали на 30-40 хвилин при 37 °С. Потім на поверхню матриксу наносили 100 мкл суспензії клітин в концентрації 105 клітин/мл. і культивували протягом 24 годин в середовищі EGM-2. Аналіз проводили під світловим інверто-

ваним мікроскопом «Сеті» (Бельгія).

З метою визначення можливості експресії клітинами фетальної печінки маркера ендотеліальних клітин FLK-1 клітинна культура фіксувалась 4% параформальдегідом на протязі 30 хвилин при температурі 4 °С. Після трьохразового відмивання клітин фосфатним буфером, проводили блокування неспецифічного зв'язування 5% БСА, який був виготовлений на основі фосфатного буфера на протязі 30 хвилин. Потім клітини інкубували з первинними поліклональними антитілами rabbit-anti-human FLK-1 (1:75), на протязі 1 години за умов кімнатної температури.

Надалі, після трьохкратного відмивання фосфатним буфером, клітини інкубували з вторинними goat-anti-rabbit антитілами, кон'югованими AlexaFluor 488 nm протягом 40 хвилин при кімнатній температурі та темряві. Після інкубування та трьохкратного відмивання фосфатним буфером, проводили дофарбування клітин 4',6 - diamidino-2- phenylindole (DAPI, 100 ng/ml) протягом 5 хвилин. Пофарбовані клітинні культури досліджували за допомогою флуоресцентної мікроскопії під інвертованим флуоресцентним мікроскопом Ceti Inverso EPIFluor (UK).

Для проведення електронно-мікроскопічного дослідження тканини фетальної печінки (6-8 тижнів гестації) її фрагменти фіксували в 2 % розчині глутарового альдегіду, який був виготовлений на фосфатному буфері (pH 7,4) при температурі 0-4 °С на протязі 2 годин. Надалі матеріал промивали в фосфатному буфері і фіксували в 1% розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері на протязі 1 години. Після фіксації зразки промивали фосфатним буфером, зневоджували ацетоном з поступовим збільшенням концентрації останнього (схема провідки: 50%, 70%, 85%, 96% - по 10 хв. и в 100 % ацетоні – двічі по 10 хв.) та просочували сумішшю епотон-аралдит. Потім зразки поміщали в поліетиленові ампули, що містили заливну смолу та полімеризували на протязі 24 годин при температурі 60 °С. Ультратонкі зрізи контрастували насиченим водним розчином уранілу ацетату і розчином цитрату свинцю по Рейнольдсу. Ультраструктуру клітин печінки досліджували за допомогою електронного мікроскопу ПЭМ-125К (при прискорюючій напрузі 75 kV) який був оснащений системою зняття та аналізу зображення САІ - 01А (АО «SELMI», М. Суми) на основі CCD камери DX- 2 і пакету програм фірми «КАРРА» (Німеччина).

## Результати та їх обговорення.

Результати морфологічного дослідження тканини фетальної печінки свідчили про значну гетерогенність клітинного складу фетальної печінки людини 8-10 тижнів гестації (рис. 1.).

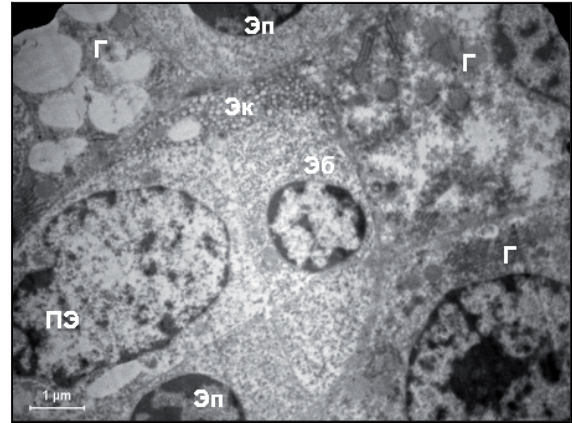


Рис. 1. Структура фетальної печінки людини 8-10 тижнів гестації з типовим клітинним складом: ПЕ – проеритробласт; Ек – ендотеліальна клітина; Ек та ЕП – еритроblastи різного ступеню зрілості; Г – гепатині клітини

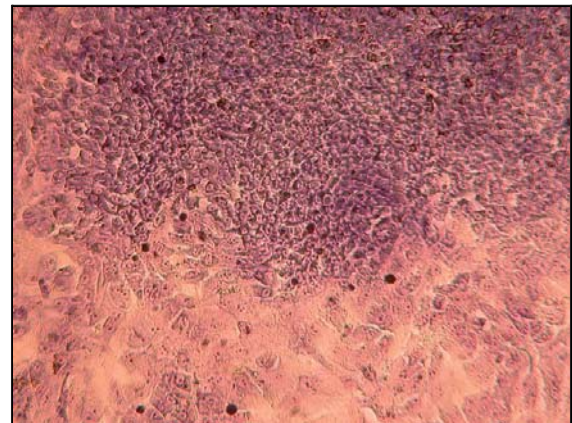


Рис. 2. Морфологічні особливості первинної культури адгезивних клітин фетальної печінки людини на 5 добу культивування (x 40)



Рис. 3. Формування капілярорподібних структур ПСКФП в «Матрігелі» після 14 діб культивування в середовищі EGM-2 (збільшення x100)

В досліджуваних зразках переважно фіксували наявність клітин гемопоетичного та гепатичного ростків. Однак, зразки тканини фетальної печінки в значній кількості містили клітини ендотеліального ряду, які формували синусоїдальні капіляри.

Після дезагрегації тканини фетальної печінки, отриману клітинну суспензію рез-суспензювали на поживному середовищі, яке містило 15% ембріональну сироватку великої рогатої худоби та поміщали в умови моношарового культивування. Через 48-72 години після посіву культури фіксували на дні культурального флакону наявність гетерогенної популяції адгезивних клітин, які мали різну морфологічну структуру.

Виявляли клітини епітеліальної морфології (представники печінкового паростку), які в процесі культивування (на 5 добу) утворювали щільні центри та ділянки росту (рис. 2).

На периферії ділянок росту були наявними клітини фібробластоподібної морфології, а також овальні і багатокутні клітини, з значною кількістю відростків та вірогідно мали макрофагальну природу.

При мікроскопічному дослідженні клітини з явними ознаками ендотеліальних попередників виявити не вдалося, що обумовило проведення подальших досліджень, метою яких було визначити клітини ендотеліального паростку за допомогою імуноцитохімічних тестів – специфічного маркеру ендотеліальних клітин FLK-1 та функціонального методу оцінки здатності клітин до капіляроутворення *in vitro* в позаклітинному матриксі.

Проведені дослідження, з культивування суспензії клітин фетальної печінки в позаклітинному матриксі, за умов *in vitro* свідчили про їх здатність до формування капілярних трубочок.

Клітини, ймовірно, за рахунок міграції, утворювали структури типу ланцюжків і нещільно упакованих скупчень, а поодинокі клітинні елементи демонстрували тенденцію до набуття веретеноподібної форми. На 7 добу експерименту спостерігали за формуванням клітинних агрегатів, з яких витягувалися короткі капіляроподібні відростки.

Надалі капілярні відростки з'єднувалися між собою і формували гіллясті утворення, що нагадують капілярну мережу. Проте не всі клітини витягувалися – частина з них залишалася в округлому стані

(рис.3.).

Паралельно на 5 добу культивування досліджували експресію адгезивними клітинами фетальної печінки людини маркеру ендотеліальних клітин FLK-1.

Результати проведеного імуноцитохімічного дослідження вказували на те що частина клітин культури фетальної печінки позитивно забарвлювалась на FLK-1, тобто належала до клітин ендотеліального паростку. Експресія клітинами FLK-1 проявлялась у вигляді злегка гранульованого забарвлення, концентрованого поблизу ядра, а в деяких випадках по всій поверхні клітини.

### Висновки

Результати морфологічного дослідження тканини фетальної печінки людини 8-10 тижнів гестації свідчили про гетерогенність їх клітинного складу, включаючи значну кількість клітини ендотеліального ряду, які формували синусоїдальні капіляри.

Проведені дослідження, з культивування суспензії клітин фетальної печінки в позаклітинному матриксі, за умов *in vitro* свідчили про їх здатність до формування капілярних трубочок.

Клітини, ймовірно, за рахунок міграції, утворювали структури типу ланцюжків і нещільно упакованих скупчень, а поодинокі клітинні елементи демонстрували тенденцію до набуття веретеноподібної форми. На 7 добу експерименту формувалися клітинні агрегати, з яких витягувалися короткі капіляроподібні відростки. Надалі капілярні відростки з'єднувалися між собою і формували гіллясті утворення, що нагадують капілярну мережу. Проте не всі клітини витягувалися – частина з них залишалася в округлому стані

Результати проведеного імуноцитохімічного дослідження вказували на те що частина клітин культури фетальної печінки належала до клітин ендотеліального паростку. Експресія клітинами FLK-1 проявлялась у вигляді злегка гранульованого забарвлення, концентрованого поблизу ядра, а в деяких випадках і по всій поверхні клітини.

Враховуючи ендотеліальний потенціал клітин фетальної печінки вбачається перспективним дослідження їх використання в комплексному лікуванні хворих ураженнями термінального судинного русла кінцівок та з іншою патологією що супроводжується ішемічним синдромом.

### Література

1. Wasiak K, Paczkowski P.M, Garlicki J.M. Surgical results of leg amputation according to Ghormley's technique in the treatment of chronic lower limb ischaemia. // Acta Chir. Belg. – 2006. - №106(1). – P.52-56.
2. Kim S., Von Recum H. Endothelial Stem Cells and Precursors for Tissue Engineering: Cell Source, Differentiation, Selection, and Application Tissue engineering: Part B Volume 14, Number 1, 2008 133-147
3. Baumgartner I. Lessons learned from human gene therapy in patients with chronic critical limb ischemia // J. Invasive Cardiol. – 2001. – vol. 13, №4. – P. 330-332.
4. Петренко Ю.А. Иммунорегуляторные свойства клеток фетальной печени человека // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, №3. – С. 57-61
5. Cherqui S., Kurian S.M., Schussler O., Hewel J.A., Yates III J.R., Salomon D.R. Isolation and angiogenesis by endothelial progenitors in the fetal liver // Stem cells. – 2006. – Vol. 24. – P.44–54
6. Chen M.Y., Lie P.C., Li Z.L., Wei X. Endothelial differentiation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow-derived mesenchymal stem cells // Experimental Hematology 2009;37:629–640
7. Liu J.W., Dunoyer-Geindre S., Serre-Beinier V., Mai G., Lambert J.F., Fish R.J., Pernod G., Buehler L., Bounameaux H., Kruithof E.K.O. Characterization of endothelial cells derived from human mesenchymal stem cells // Journal of thrombosis and haemostasis 2007, 5 826-834.
8. Petrenko A.Yu., Sukach A.N. Isolation of intact mitochondria and hepatocytes using vibration //Analytical Biochem. – 1991. – Vol. 194, № 2. – P. 325-329.

### Резюме

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

*Петренко Ю.А., Салютин Р.В.,  
Репин Н.В., Петренко А.Ю.*

Проведено экспериментальное исследование с целью выявления и иденти-

фикации эндотелиальных клеток – предшественников в суспензии фетальной печени человека 8-10 недель гестации. Используя морфологические, электронно-микроскопические, иммуноцитохимические методы и культивирование в внеклеточном матриксе, в условиях *in vitro* доказано: первичная суспензия клеток фетальной печени содержит клетки эндотелиального ростка, которые способны к экспрессии маркера эндотелия FLK-1 и формирования в условиях *in vitro* капилляроподобных структур.

Представляется перспективным исследование возможности использования клеточной культуры фетальной печени в комплексном лечении патологических состояний, которые сопровождаются ишемическим синдромом (хроническая ишемия, и т.д.).

*Ключевые слова: стромальные клетки, фетальная печень, эндотелиальная дифференцировка.*

### Summary

#### EXPERIMENTAL RESEARCHES OF ENDOTHELIAL CELLS OF A FATAL LIVER OF THE PERSON

*Petrenko Yu.O., Salyutin R.V., Repin N.V.,  
Petrenko O.Yu.*

An experimental study has been carried out aiming at determining and identifying endothelial cells - precursors in a suspension of human fetal liver of 8-10 gestation weeks. Using of morphological, electron microscopic, immunocytochemical methods and *in vitro* cultivation in the extracellular matrix we have proven the following: the primary suspension of human fetal liver cells contains endothelial line cells, which are capable to express the endothelial marker FLK-1 and to form capillary-like structures *in vitro*. The use of fetal liver cell cultures in treating pathological conditions accompanied by the ischemic syndrome (chronic ischemia, etc.) is considered a promising area of further studies.

*Key words: stromal cells, fetal liver, endothelial differentiation.*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 577.115.3+576.311.347

## ВПЛИВ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА СИСТЕМУ NOS, ІНТЕНСИВНІСТЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ ЩУРА

**Жуковська А.С., Шиш А.М., Коцюрuba А.В.**  
 Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Виявлено, що застосування Й-3 ПНЖК викликало зростання ефективності використання кисню за менших енергетичних затрат, підвищення коефіцієнту фосфорилування АДФ/О, а також збільшення використання АДФ мітохондріями серця щурів. Показано, що Й-3 ПНЖК модулюють активність NOS, вільнорадикальні процеси та підвищують величину індексу оксигенації. Таким чином, Й-3 ПНЖК позитивно впливають на функціональні показники мітохондрій за рахунок стабілізації клітинних мембран.

**Ключові слова:** мітохондрії, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, синтаза оксиду азоту, перекисне окиснення ліпідів.

Дослідженнями останніх років показана пряма залежність між співвідношенням w-6/w-3 ПНЖК та смертністю від серцево-судинних захворювань [4, 6]. Й-3 ПНЖК вбудовуються в мембрану та зв'язуються з мембранними білками, змінюючи їх функції, активність ферментів і транспортних молекул. Відомо, що NO є ендogenous регулятором стану мітохондрій (мембранного потенціалу, дихання та синтезу АТФ). Він виступає як інгібітор мітохондріального дихання, його підвищений вміст у тканинах організму посилює гліколіз і знижує споживання кисню мітохондріями. Більшість експериментальних робіт присвячена вивченню впливу Й-3 ПНЖК на серцево-судинну систему за патологічних умов [3, 6]. У той же час мало відомо про вплив Й-3 ПНЖК на функціональні показники мітохондрій та систему NOS за фізіологічних умов. Метою нашого дослідження було вивчити вплив Й-3 ПНЖК на показники дихання ізольованих мітохондрій серця щурів, активність системи NOS та інтенсивність вільнорадикальних процесів.

### Матеріал та методи

Дослідження проводили на щурах-самцях з масою тіла 210-310 г. У роботі використовували 2 групи тварин: 1 – контрольні щури, 2- щури, яким давали препарат «Епадол» протягом 4 тижнів в дозі 0,1 мг/100 г маси тіла. Епадол містить 45% Й-3 ПНЖК тваринного походження (суміш ЕПК та ДГК з риб'ячого жиру). Мітохондрії виділяли з серця за методом диференційного центрифугування. Дихання і окиснювальне фосфорилування в мітохондріях вивчали полярографічним методом [2] із використанням закритого електрода Клар-

ка та прилада оксиграф (Hansatech, England). Активне дихання ізольованих мітохондрій індукували додаванням 200 мкМ АДФ. На отриманих полярограмах обчислювали: швидкість дихання у стані відносного спокою ( $V_2$ ), швидкість фосфорильованого та контрольованого дихання за Чансом у метаболічних станах 3 ( $V_3$ ) і 4 ( $V_4$ ), коефіцієнт дихального контролю ( $V_3/V_4$ ), коефіцієнт ефективності фосфорилування (АДФ/О) та швидкість фосфорилування ( $V_\phi$ ). В суспензії мітохондрій серця біохімічним методом визначали активність iNOS та cNOS [5]. Оцінювали вміст МДА, рівень генерації супероксид-аніону та визначали величину індексу оксигенації у пробах суспензії мітохондрій [8]. Експериментальні дані обробляли з використанням t критерію Стьюдента та програми Origin.

### Результати та їх обговорення

Раніше нами було показано, що Й-3 ПНЖК суттєво впливають на жирнокислотний склад фосfolіпідів клітинних мембран, зокрема зменшують вміст Й-6 ПНЖК та збільшують вміст Й-3 ПНЖК [3]. Отримані нами дані свідчать про вірогідне зростання коефіцієнту фосфорилування АДФ/О, деяке зниження показників швидкості дихання у стані відносного спокою  $V_2$ , фосфорильованого ( $V_3$ ) та контрольованого дихання ( $V_4$ ). Виявлено збільшення швидкості фосфорилування  $V_\phi$  мітохондрій серця щурів з Й-3 ПНЖК, тоді як значення коефіцієнту дихального контролю  $V_3/V_4$  не відрізняється від контрольованого показника (табл. 1). Наші результати свідчать про ефективніше використання кисню мітохондріями за менших енергетичних затрат, посилення використання мітохондріями

АДФ за умов отримання Й-3 ПНЖК. З літературних даних відомо, що споживання докозагексаєнової кислоти запобігає порушенню функцій мітохондріальних систем, зв'язаних з мембраною, в тому числі активності мітохондріальної креатин кіннази і чутливості мітохондрій до АДФ [9]. Зниження споживання кисню міокардом у щурів, які отримували Й-3 ПНЖК передбачає наявність метаболічного резерву, який може сприяти більш ефективному його використанню і підтриманню трансмембранних потенціалів [10].

Раніше отримані дані підтверджують, що w-3 ПНЖК підвищують стійкість клітинних мембран до ішемічно-реперфузійного пошкодження [3]. Основою цього, на нашу думку, є збереження цілісності клітинних мембран та в значній мірі зменшення руйнування мітохондрій у серці під впливом Й-3 ПНЖК.

В результаті біохімічних досліджень встановлено, що застосування Й-3 ПНЖК викликає зниження активності iNOS на 15,02% та підвищення sNOS на 49,7% в суспензії мітохондрій серця (табл. 2). Дослідниками виявлено, що надмірна кількість NO, який утворюється при активації iNOS може погіршувати перебіг патологічного процесу [1]. Достовірне зниження активності iNOS призводить до зменшення утворення токсичної кількості NO, знижуючи тим самим вірогідність утворення ONOO<sup>-</sup>. Якщо наномолярні концентрації оксиду азоту призводять до зворотного інгібування мітохондріального дихання, то мікромольні концентрації NO, які виникають за участі iNOS, спричиняють незворотні зміни ферментів дихального ланцюга [7]. Відомо, що підвищена продукція активних форм кисню (АФК) в мітохондріях та розвиток оксидативного стресу можуть призводити до зростання утво-

рення пероксинітриду та виникнення відносного дефіциту оксиду азоту.

При дослідженні рівню процесів вільнорадикального окиснення в суспензії мітохондрій дослідних щурів виявлено, що в разі застосування Й-3 ПНЖК спостерігається зниження швидкості генерації супероксид-аніону, порівняно із контролем. Зокрема, відмічено зниження вмісту маркерів перекисного окиснення ліпідів і оксидативного стресу - супероксид-аніону на 43%, а малонового діальдегіду на 25%. Нами попередньо було показано, що Й-3 ПНЖК сприяють ослабленню вільнорадикальних процесів та підвищують активність ферментів антиоксидантного захисту [3]. Як відомо, NO з великою спорідненістю взаємодіє із супероксид-аніоном з утворенням високотоксичного пероксинітриду. При перевищенні наномолярного рівня концентрацій NO виступає як потужний перехоплювач супероксиду. Особливо важливе значення цей шлях має в разі зростання генерації як АФК, так і NO. Слід зазначити, що w-3 ПНЖК також притаманна виражена антигіпоксична дія, про що свідчить підвищення відносного значення індексу оксигенації (на 37,58%) в суспензії мітохондрій серця (табл. 2).

**Висновки**

Показано, що Й-3 ПНЖК викликають вірогідне зростання коефіцієнту фосфори-

Таблиця 1

Зміни показників АДФ-стимульованого дихання в мітохондріях міокарда за наявності в середовищі інкубації сукцинату

Показники	Група контроль	Група з ? -3 ПНЖК
V <sub>2</sub> , нмоль O <sub>2</sub> , хв <sup>-1</sup> · мг <sup>-1</sup> білка	50,1 ± 4	48,6 ± 4,88
V <sub>3</sub> , нмоль O <sub>2</sub> , хв <sup>-1</sup> · мг <sup>-1</sup> білка	130,1 ± 12,8	104,76 ± 8,36
V <sub>4</sub> , нмоль O <sub>2</sub> , хв <sup>-1</sup> · мг <sup>-1</sup> білка	36,6 ± 5,3	30,95 ± 4,8
Дихальний контроль, V <sub>3</sub> /V <sub>4</sub>	3,48 ± 0,27	3,47 ± 0,6
АДФ/О	1,45 ± 0,05	1,8 ± 0,1*
V <sub>ф</sub> , мкмоль АДФ · хв <sup>-1</sup> · мг <sup>-1</sup> білка	113,3 ± 10,3	132,8 ± 12,2

Примітка: тут і в табл. 2: \* - вірогідно у порівнянні з контролем, P < 0,05

Таблиця 2

Вплив ? -3 ПНЖК на активність системи NOS та перекисні процеси в мітохондріях серця щурів

Показники	Група контроль	Група з ? -3 ПНЖК
sNOS, пмоль хв <sup>-1</sup> · мг <sup>-1</sup> білка	3,64 ± 0,27	5,45 ± 0,92
iNOS, пмоль хв <sup>-1</sup> · мг <sup>-1</sup> білка	1,73 ± 0,24	1,47 ± 0,16
Супероксид-аніону	4,58 ± 0,58	2,63 ± 0,36*
Малоновий діальдегід, мкмоль мг <sup>-1</sup> білка	2,06 ± 0,38	1,54 ± 0,72
Індекс оксигенації, ум. о.	3,06 ± 0,23	4,21 ± 0,55

лювання АДФ/О, ефективніше використання кисню за менших енергетичних затрат та посилення використання АДФ мітохондріями, ізольованими з серця щурів. Виявлено модулюючий вплив Й-3 ПНЖК на обмін оксиду азоту та вільнорадикальні процеси, що свідчить про перспективність подальших досліджень та розробок з впровадження Й-3 ПНЖК у клінічну практику.

#### Література

1. Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008, 520 с.
2. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Под ред. В. Г. Франка. М.: Наука. – 1973. – 221 с.
3. Шиш А. М., Кукоба Т. В., Кириленко О. Є., Мойбенко О. О. Вплив препарату „Епадол” на серцево-судинну систему при гострій ішемії-реперфузії міокарда. // Вісник Вінницького Національного медичного університету – 2007. – Т. 11, № 2/1. – с. 496-499
4. Breslow Jan L. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. // American Journal of Clinical Nutrition – 2006. - Vol. 83, No. 6, S1477-1482S.
5. Chin S.Y., Pandey K.N., Shi S.J. et al. Increased activity and expression of Ca<sup>2+</sup>-dependent NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats // Amer J Physiol. - 1999. - 277, № 5. - P. 797-804.
6. Hooper L., Thompson R. L., Harrison R. A., et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // B.M.J.-2006.- Vol.332.-P.752-760.
7. Di Lisa F., Kaludercic N., Carpi A., Menabò R., Giorgio M. Mitochondria and vascular pathology // Pharmacological Reports. – 2009. – N 61. – P.123–130.
8. McCord J., I. Fridovich. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems // Biochemistry journal. — 1982. — Vol. 203, №3. — P. 551 — 558.
9. Ovide-Bordeaux S., Grynberg A. Docosahexaenoic acid affects insulin deficiency- and insulin resistance-induced alterations in cardiac mitochondria // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol . – 2004. – N 286. – P. 519–527.
10. Pepe S., McLennan P. L. Cardiac Membrane Fatty Acid Composition Modulates Myocardial Oxygen

Consumption and Postischemic Recovery of Contractile Function // Circulation. – 2002. – N 105. – P.2303-2308.

#### Резюме

ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СИСТЕМУ NOS, ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА КРЫСЫ

Жуковская А.С., Шиш А.М., Коцюруба А.В.

Выявлено, что применение Й-3 ПНЖК вызывает рост эффективности использования кислорода при меньших энергетических затратах, повышение коэффициента фосфорилирования АДФ/О, а также увеличение использования АДФ митохондриями сердца крыс. Показано, что Й-3 ПНЖК модулируют активность NOS, свободнорадикальные процессы и повышают величину индекса оксигенации. Таким образом, Й-3 ПНЖК положительно влияют на функциональные показатели митохондрий за счет стабилизации клеточных мембран.

*Ключевые слова:* митохондрии, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, синтаза оксида азота, перекисное окисление липидов.

#### Summary

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS INFLUENCE ON NOS SYSTEM, FREE RADICAL PROCESSES INTENSITY AND BIOENERGETICS FUNCTION OF RAT HEART MITOCHONDRIA

Zhukovska A.S., Shysh A.M., & Kotsiuruba A.V.

The application of Й-3 PUFA led to increased efficiency of oxygen consumption due to lower energy costs, to increase the phosphorylation ratio ADP / O as well as increased use of ADP in rat heart mitochondria. It is shown that Й-3 PUFAs modulate NOS activity, free radical processes and increase the value of oxygenation index. Thus Й-3 PUFA has beneficial effect on functional parameters of mitochondria by stabilizing cell membranes.

*Key words:* mitochondria, omega-3 polyunsaturated fatty acid, nitric oxide synthase, lipid peroxidation.

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 12.014.46:546.17

## СТИМУЛЯЦІЯ РОЗВИТКУ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПОХІДНИМИ ОКСИДУ АЗОТУ

**Савицький І.В., Шпак В.С., Величко В.І., Свірський О.О.**

*Одеський державний медичний університет*

В експерименті на щурах-самцях вивчено роль простагландину E2 у функціях чоловічої репродуктивної системи при дії нітриту натрію. Вивчено динаміку зміни гонадотропінів в крові, тестостерону, цГМФ, PGE2 в тканинах. Показано, що  $\text{NaNO}_2$  і простагландину E2 стимулюють чоловічу репродуктивну систему.

*Ключові слова: ендокринна система, інфантильні щури-самці, цГМФ, PGE2,  $\text{NaNO}_2$*

### Вступ

Відомо, що серед шкідливих речовин, які забруднюють повітря портів і кабін портових механізмів, великий процент складає оксид азоту – NO [8]. У той же час, ця речовина, як показали численні дослідження [2, 3, 6, 7, 10, 11], виконує важливу біологічну роль в організмі. Роботами нашої лабораторії [11] виявлений досить потужний стимулюючий ефект  $\text{NaNO}_2$  – екзогенного попередника NO на репродуктивну систему. Відомо також, що на перебіг репродукції впливають і гормони-медіатори – простагландини [1, 9]. Вони беруть участь у регуляції симпатичних процесів через взаємодію з циклічними пуриновими нуклеотидами – аденозинмонофосфатом (сAMP) та гуанозинмонофосфатом (сGMP) і розглядаються як внутрішньоклітинні посередники медіаторних та гуморальних впливів.

Метою нашої роботи було виявити вплив простагландину E2 (ПГЕ2) на функцію репродуктивної системи інфантильних білих щурів-самців. Ми свідомо вибрали саме ПГЕ2: хоч він і не стійкий, порівняно з іншими ПГ, але функціонально пов'язаний з сGMP – вторинним месенджером і регулятором обміну речовин на субклітинному рівні [12]. Невипадково взяті тварини із незакінченим онтогенезом: по-перше, шкідливій дії NO піддаються й підлітки; по-друге, виявлені відхилення у розвитку статеві системи краще виявити заздалегідь, і профілактичні та терапевтичні заходи у цьому віці можуть бути більш ефективними і, безперечно, своєчасними.

### Матеріали і методи дослідження

Тварини були згруповані по 11 голів у кожній серії. Перша – контрольна, результати якої прийняті за 100 %. Щурам другої серії давали на протязі 10 днів замість води вільно пити 0,3 % водний розчин  $\text{NaNO}_2$ . Самцям 3 серії вводили простенон, препа-

рат із групи простагландинів E2, дозою 100 мкг/кг; 4-ї – індометацин, блокатор синтезу ПГ, дозою 3мг/кг. Тваринам 5 і 6 серій ін'єкції цих двох препаратів провадили на 6 день після початку вживання щурятами розчину нітриту натрію.

У щурів визначали: загальну вагу тіла, масу сім'яників, сім'яних пухирців і передміхурової залози; концентрацію у плазмі крові ФСГ (фолікулостимулюючий гормон), ГСІК (гормон, що стимулює інтерстиціальні клітини), ПРЛ (пролактин) і тестостерону; вміст у сім'янику тестостерону, білку, ПГЕ2 та сGMP.

Концентрацію у крові ФСГ, ГСІК, ПРЛ і тестостерону встановлювали наборами для радіо імуного аналізу фірми "CIA-IRE-SORIN" (Франція). Визначення ПГЕ2 провадили набором фірми "SCRAGEN Inc." (США), а кількість тестостерону у testis – наборами "Стерон-Т125" (Беларусь); аналіз проб на сGMP відбувався за фірмовими інструкціями. Підрахунок радіоактивності проб провадили на установках "Гамма-2" (Україна).

### Результати та їх обговорення

Привертає увагу досить потужний стимулюючий ефект  $\text{NaNO}_2$ . Особливо помітне збільшення концентрації у плазмі крові тестостерону – більше ніж у 30 разів. Серед гонадотропінів більше зростала концентрація ГСІК (193 %, відносно контрольних величин), ніж ФСГ (149 %). Імовірним наслідком активації секреції гонадотропінів було прискорення розвитку статевих залоз, віддзеркаленням чого може слугувати збільшення їх маси. Зауважимо тут, що загальна вага тіла тварин залишалася без змін. Збільшився вміст у яечку тестостерону (майже у 3 рази), сGMP (майже у 2 рази), ПГЕ2 і білку.

Одержані дані дозволяють нам припустити певну спрямованість ефекту нітриту

натрію: у сім'яних пухирцях активніше, відносно двох інших залоз, відбувався їх фізіологічний розвиток, більше стимулювалася функція яєчка (переважна стимуляція ГСІК) і, нарешті (і це може становити певний практичний інтерес), збільшення секреції тестостерону. Останнє необхідно підкреслити – введенням 0,3 % водного розчину  $\text{NaNO}_2$  можна різко збільшити концентрацію тестостерону у крові (рухомий резерв організму), чого не вдається досягти методами гормональної терапії [11].

Зменшення концентрації ПРЛ у крові, до деякої міри, пояснюється збільшенням вироблення у цих умовах дофаміну [1, 9].

Збільшення вмісту cGMP у сім'янику під впливом нітриту натрію ймовірно свідчить про активацію процесів, що відбуваються на субклітинному рівні [12].

$\text{NaNO}_2$  у вигляді 0,3 % водного розчину надавав стимулюючий ефект на біосинтез ПГЕ2 – 120 %, відносно контролю, що свідчить про певну участь цього гормону у стимуляції репродуктивної системи щурят у наших умовах.

Тваринам наступної серії ми вводили простенон. Введення препарату з групи простагландину E2 викликало гальмування розвитку сім'яних пухирців (74 %, відносно контрольних величин) і простати (84 %); знизило концентрацію у крові ФСГ (72 %) і ГСІК (69 %). А особливо – тестостерону (43 %). Ін'єкції ПГЕ2 блокували синтез останнього гормону тестикулоцитами майже у 2 рази. У той же час у 2,5 рази зріс вміст у сім'янику простагландину і у 1,5 рази – cGMP. Таке явище, на нашу думку, можна пояснити зворотнім гальмуванням під впливом простенону секреції гіпофізарних гормонів, особливо ГСІК, і, як наслідок, зменшення вироблення тестостерону яєчками [12]. У той же час очевидно відбувалася певна стимуляція анаболічних процесів: збільшення кількості білку у яєчку до 116 %, відносно контролю. Ймовірно, що така активація була спрямована на інші ланки обміну речовин – відомо, що під впливом cGMP відбувається модифікація метаболічних процесів на субклітинному рівні [6]. Субстрат для гуанілатциклази – NO, скоріш за все, подавався до реакції за допомогою нітритредуктазної компоненти циклу оксиду азоту [11].

Незмінність у цих умовах концентрації ПРЛ у крові може свідчити про “нейтральність” ПГЕ2 до катехоламінів (дофаміну).

Введення простенону на тлі пиття

тваринами 0,3 % водного розчину  $\text{NaNO}_2$  дало дещо відмінну картину. Так, спостерігалось збільшення маси статевих залоз, хоча й не таке велике, як при дії одного нітриту натрію. Наприклад, у разі вживання щурами розчину  $\text{NaNO}_2$  вага їх сім'яних пухирців зростала до 417 %, відносно контрольних величин, а при застосуванні ПГЕ2 разом із нітритом – тільки до 138 %. Те ж саме спостерігалось відносно простати (287 % та 120 %, відповідно) і сім'яників (170 % та 116 %, відповідно).

У той же час збільшилася на 25 % концентрація ФСГ у плазмі крові, але зменшилася – тестостерону (на 35 %) і пролактину (на 14 %); кількість ГСІК у цій тканині залишалася практично без змін. Отже нітрит натрію в умовах дії простенону ймовірно спрямовано стимулював секрецію гонадотропіну, який відповідає за сперматогенез. Можливо також, надлишок NO підсилював синтез дофаміну, що й відбулося на концентрації ПРЛ у крові. Таким чином, припускається, що нітрит натрію в умовах ін'єкцій тваринам ПГЕ2 виявляє модифікований вплив на адренологічну секрецію гіпофізу (не виключено – і наднирників). Ця модифікація відбулася на біосинтезі тестостерону, кількість якого виявилася не настільки зменшеною у крові та яєчку, як при дії одного простенону.

Одночасна дія нітриту натрію й простенону викликала збільшення вмісту ПГЕ2 і cGMP у сім'янику. Це збільшення кількості гормону було меншим, ніж при ін'єкціях одного простагландину (243 %, відносно контрольних величин), але більшим, ніж при вживанні щурятами тільки розчину  $\text{NaNO}_2$  (120 %). А от активація утворення гуанозинмонофосфату у цій серії дослідів була такою ж, як при впливі одного нітриту натрію (226 %, відносно контрольних величин).

Отже, з наших досліджень видно, що вплив розчину  $\text{NaNO}_2$  і простенону на репродуктивну систему має свої певні особливості. Ця особливість відбулася у коливаннях гормонального і метаболічного рівня у тканинах та змінах маси гонад.

Наступні серії дослідження із введенням щурам-самцям індометацину мали на меті послабити (виключити) вплив простагландинів на їх репродуктивну систему.

Ін'єкції індометацину, виходячи з незміненої маси, суттєво не вплинули на розвиток статевих залоз. У плазмі крові щурів у цих же умовах трохи збільшилася концентрація ГСІК і тестостерону, а ПРЛ – зросла вдвідесятеро. Вміст у сім'янику тестостерону

збільшився на 10 %, білку – на 15 % і cGMP – на 29 %, відносно контролю. Звертає на себе увагу різке зменшення у ячку ПГЕ2 – до 6 % відносно контрольного рівня. Очевидно, у наслідок дії індометацину не суттєво підсилювалася генерологічна функція testis (збільшення ГСІК і тестостерону), але високий вміст ПРЛ може свідчити про намагання організму підсилити чутливість тестикулоцитів до ГСІК [4, 5].

Різде зменшення ПГЕ2 у ячку може свідчити про певну участь його у гальмуванні анаболітичних процесів у цій тканині. Про гальмування їх до певної міри, можна говорити на підставі зменшення у гонаді cGMP, а також зменшення маси статевих залоз. Порівнюючи ці дані, ми бачимо, що ПГЕ2 і cGMP до певної міри функціонально пов'язані між собою. Дійсно, за ін'єкцій простенону спостерігалася значне збільшення вмісту у ячку в цих умовах простагландину E2 та цикломонофосфату, а під впливом індометацину – значне зменшення їх.

Ін'єкції індометацину на тлі хронічного вживання щурятами 0,3 % водного розчину NaNO<sub>2</sub> викликали значне зростання маси сім'яних пухирців (132 %, відносно контрольних величин) і простати (136 %) при незмінній ваги сім'яників. Відхилення у концентраціях гонадотропинів у плазмі крові щурят було у межах норми, хіба що збільшення її у ПРЛ виглядало більш-менш суттєвим (114 %). А от кількість тестостерону у цій тканині зросла майже втричі (278 %). Більше ніж у 2 рази збільшився вміст цього гормону у ячку (235 %), білку – на 10 % і cGMP – на 81 %. Кількість ПГЕ2 такою ж низькою, відносно контролю, як і при дії одного препарату (6 %). Очевидно, що індукція вироблення NO з NaNO<sub>2</sub> спричинилася до стимуляції, у цих умовах, розвитку простати й сім'яних пухирців, збільшення секреції тестостерону і біосинтезу внутрішньоклітинного меседжеру – cGMP. Отже, нітрит натрію діяв цілеспрямовано на активацію анаболітичних процесів, секреції тестостерону, біосинтезу cGMP навіть в умовах впливу індометацину – блокатора синтезу простагландинів. А ін'єкції одного цього препарату, як видно, не суттєво стимулювали біосинтез тестостерону, а утворення cGMP – помітно гальмували.

### Висновки

З результатів наших дослідів очевидно, що хронічне насичення організму інфантильних білих щурів-самців помірною, знайденою нами емпіричним шляхом дозою нітриту натрію – 0,3 % водний розчин

NaNO<sub>2</sub>, призводить до стимуляції центральних і периферійних ланок їх репродуктивної системи. Цей стимулюючий ефект має свої особливості щодо кожного гормону і розвитку окремої залози. Але, на нашу думку, тропічною особливістю дії нітриту натрію є стимуляція секреції тестостерону. Це, скоріш за все, обумовлено високою нітритредуктазною функцією мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму, електронотранспортні ланцюги яких можуть брати участь у відновленні іонів NO<sub>2</sub>- до NO. Крім того, треба мати на увазі значний вклад у нітритредуктазну активність Hb крові [11].

Введення простагландину E2 також по-різному впливало на розвиток гонад і секрецію гормонів, але цей вплив мав загалом гальмівний характер.

Ін'єкції індометацину не надавали особливого ефекту на секрецію ФСГ, ГСІК і тестостерону. Але характерною рисою його дії було збільшення концентрації ПРЛ у плазмі крові. Можливо саме це й визначає певну специфічність його впливу на організм. Зокрема на репродуктивну систему, в умовах гострого дефіциту ПГЕ2. Відомо ж, що пролактин грає велику роль у процесі пубертату; крім ферментативного та рецепторного шляхів стимуляції функції гонад він включає регуляцію обміну холестерину за рахунок акумуляції ефірів останнього, які є попередниками тестикулярного андрогенопоезу [4, 5, 12]. Імовірно, що те також є одним із проявів процесів компенсації та адаптації.

За результатами дослідження складається враження, що простагландини, зокрема ПГЕ2, підсилюючи анаболічні процеси у клітинах сім'янику, (збільшення cGMP у них), призводить у той же час до зниження секреції гонадотропинів гіпофізу і тестостерону (можливо синтезу андрогенів у ячку та наднирниках), яке може бути також обумовлене зворотнім гальмуванням через довгий закрут регуляції функції центральних гормон-релізінгових центрів [5, 12].

Ключові слова : репродуктивна система, простагландин E2, нітрит натрію, індометацин.

### Література

1. Бесплодие в супружестве. Под.ред. И.Ф.Юнды. К., «Здоров'я», 1990, 463с.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследования // Биохимия.- 1998.- Т.63. вып.7. –С.867-869.
3. Барбараш О.Л., Барбараш Н.А., Барба-

раш Л.С. Оксид азота и артериальное давление.-Кемерово.-2006.-149 с.

4. Гладкова А.И. Влияние пролактина и бромкриптина на инкреторную функцию яичка // Фармакол. и токсикол.-1989.- Т.52, №5.- С. 107-115.
5. Гормональная регуляция размножения млекопитающих. Пер. с англ. – ред. Остин К., Шорт Р.-М.- М.: Мир, 1987. – 305с.
6. Каменский А.А., Савельева К.В. Оксид азота и поведение.-2002,М.120с.
7. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система// Успехи физиол.-наук.-2001.-№3.-С.49-65.
8. Мельник В.А., Кравченко А.В., Лаубер В.А. и др. Эколого-гигиеническая характеристика Одесского морского торгового порта // Актуальные проблемы медицины транспорта. Тез. докл. Укр.-межвед. научно-практич. конфер. 22-24 сент. 1999г., ч.2, Одесса, 1999,- С. 241.
9. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие: причины, меры предупреждения. М.: Знание.- 1988.- 64с.
10. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы //Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1997.- Т.123. №5.- С. 484-490.
11. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличность в биологии и медицине//Успехи совр.биол. – 2005.-Т. 125.-№1.-С.41-45
12. Реутов В.П., Гоженко А.И., Охотин В.Е. и др. Цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде.-Одесса,2007.-37с.

### Резюме

#### СТИМУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРОИЗВОДНЫМИ ОКСИДА АЗОТА

*Савицкий И.В., Шпак В.С., Величко В.И., Свицкий О.О.*

В эксперименте на крысах-самцах изучена роль простагландина E2 в функциях мужской репродуктивной системы при действии нитрита натрия. Изучена динамика изменения гонадотропинов в крови, тестостерона, cGMP, PGE2 в тканях. Показано, что NaNO<sub>2</sub> и простагландина E2 стимулируют мужскую репродуктивную систему.

*Ключевые слова: эндокринная система, инфантильные крысы-самцы, cGMP, PGE2, NaNO<sub>2</sub>*

### Summary

#### STIMULATION BY THE DERIVATIVES OF OXIDE NITROGEN OF ENDOCRINE SYSTEM DEVELOPMENT

*Savitsky I.V., Shpak V.S., Velichko V.I., Svirsky O.O.*

Definition by the role of prostaglandine E2 in function of reproductive system rat males during stimulation it by NaNO<sub>2</sub>.

The influence of 0,3 % solution of NaNO<sub>2</sub> and prostaglandine E2 separately and together at prostate, spermary and spermatic bladders of rat males aged 10 days has been investigated. They have learnt dynamics concentration of gonadotropines in blood, testosterone, cGMP, PGE2 in tissues. NaNO<sub>2</sub> and prostaglandine E2 stimulated the male reproductive system.

*Key words: endocrine system, infantile male rats, cGMP, PGE2, NaNO<sub>2</sub>*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092;616-001;611.08;615.036

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОЇ МОНОАМІНЕРГІЧНОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ У ФОРМУВАННІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО МОТОРНОГО ДЕФІЦИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Стоянов О.М., \*Прокопенко О. Б., Вастьянов Р.С.**

*Одеський національний медичний університет,*

*\*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

Протягом 35 днів після відтворення черепно-мозкової травми (ЧМТ) у щурів досліджували характер моторних реакцій при модуляції активності серотонін (СРТ) -, дофамін (ДФ) - і норадренергічної (НА) нейромедіаторних систем (НС). У щурів в динаміці вивчали характер неврологічного дефіциту. Ус-тановлено, що при активації ДФ і СРТ НС у щурів норма-

лізуються викликані ЧМТ м'язова слабкість, нездатність приймати природне положення тіла і здійснювати синхронні і координовані рухи. При усуненні активності ДФ НС щури не демонстрували м'язову і рухову активність протягом 14 днів після ЧМТ. Гальмування активності СРТ, а також модуляція активності НА НС не впливають на досліджувані моторні функції у травмованих щурів. Зроблено висновок про патогенетичне значення ДФ НС при розвитку моторних порушень у щурів з ЧМТ.

*Ключові слова:* черепно-мозкова травма, моноамінергічні нейромедіа-торні системи, неврологічний дефіцит.

### Актуальність теми

Дослідження процесів збудливості мозку в цілому та її динаміки при розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій, а також патологічних станів є вкрай важливим завданням. Багато в цьому напрямку вже досліджено [1, 2], проте суттєвий інтерес викликає напрямок досліджень клініко-експериментального характеру, присвячений визначенню ролі окремих нейромедіаторних систем (НС) організму за умов функціонування головного мозку в патологічних умовах. Попередні роботи довели, що черепно-мозкова травма (ЧМТ) є своєрідним "тригером" низки численних патобіохімічних гуморальних реакцій, спрямованих на підсилення альтеруючого впливу безпосередньо механічного стимулу, який спричинив травматичну дію [2-4]. Приймаючи до уваги важливе фізіологічне значення функціонування моноамінергічної нейротрансмісії, **метою роботи є** вивчення динаміки моторної активності щурів з ЧМТ за умов модуляції активності серотонін (СРТ)-, дофамін (ДФ) - та норадренергічної (НА) НС.

### Матеріал та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар. З експериментальними тваринами працювали дотримуючись загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів за участю тварин.

Для активації та пригнічення активності СРТ НС вживали L-триптофан (L-T; в/очер; 100 мг/кг, протягом 14 діб) [5] та парахлорфенілаланін (ПХФА; в/очер; 300 мг/кг, протягом 3 діб) [6], відповідно. Активації та пригнічення активності ДФ НС досягали через застосування депренилу (ДПР; в/очер; 3 мг/кг, протягом 14 діб) [7] та галоперидолу (ГПР; в/очер; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб) [8], відповідно. Людиомил (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та а-метилпаратирозин (МПТ; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) [9] застосовували для активації та пригнічення активності НА НС. Виділяли такі групи, до кожної з яких надходили по 11 тварин: 1 – контроль (хибно-травмовані); 2 – щури із ЧМТ; 3 - L-T + хибно-травмовані;

4 - L-T + ЧМТ; 5 – ПХФА+ хибно-травмовані; 6 – ПХФА + ЧМТ; 7 – ДПР + хибно-травмовані; 8 – ДПР + ЧМТ; 9 – ГПР + хибно-травмовані; 10 - ГПР + ЧМТ; 11 – ЛД + хибно-травмовані; 12 - ЛД + ЧМТ; 13 – МПТ + хибно-травмовані; 14 – МПТ + ЧМТ. Після активації/ пригнічення активності НС у щурів відтворювали ЧМТ шляхом впливу падаючого вантажу ( $m = 50$  г) з висоти 50 см на потилично-тім'яну частину черепа. Для цього щурів в умовах ефірного рауш-наркозу фіксували таким чином, що траєкторія падіння вантажу була перпендикулярною до поверхні їхнього черепа.

Через 1, 4, 7, 14, 21, 28 та 35 діб з моменту відтворення ЧМТ за тваринами спостерігали на відкритій площині та визначали кількість щурів, які зберігали вертикальну позу, тривалість утримування ними незручної пози на спині чи на боці, а також неврологічний статус, який оцінювали при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою оцінки моторних зрушень в модифікації чл. -кор. Російської АМН проф. І.В.Ганнушкіної [10].

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричних критеріїв.  $P < 0,05$  обирали як критерій вірогідності.

### Результати та їх обговорення

Упродовж 1-ї доби після ЧМТ у всіх щурів дослідної групи спостерігалися неврологічні порушення - в'ялість, повільність рухів, слабкість кінцівок, різного ступеню вираженості парез та параліч кінцівок. У щурів всіх дослідних груп досліджувані показники неврологічного статусу мали приблизно однакову вираженість і були суттєво гіршим, ніж у тварин в контрольних спостереженнях ( $P < 0,05$ ). Лише у 2 та 3 щурів з активацією СРТ та ДФ НС, відповідно, були труднощі з руховою активністю (в'ялість та слабкість рухів), що було суттєво кращим показником порівняно з відповідними даними у щурів із ЧМТ ( $P < 0,05$ ).

Приблизно однакову спрямованість мали досліджувані показники неврологічного статусу через 4 доби після нанесення

ЧМТ. Рухова функція після перенесеної ЧМТ швидше відновлювалася у щурів з активацією СРТ та ДФ НС, що мало вірогідне відображення порівняно з відповідними показниками у щурів із ЧМТ ( $P < 0,05$ ). Реєстрували також повний моторний дефіцит у щурів із ЧМТ з усуненням ДФ нейротрансмісії.

На 7-й добі післятравматичного періоду по 3-4 щури із ЧМТ демонстрували м'язеву слабкість та/або повільність руху, що також було суттєво гірше, ніж в контрольній групі щурів ( $P < 0,05$ ). Практично однакові з ними показники неврологічного статусу були виявлені в щурів з пригніченням активності ДФ та НА НС, що також значно відрізнялось порівняно з контрольними величинами. Досліджувані показники у щурів з активацією СРТ та ДФ НС не відрізнялися суттєво від аналогічних у щурів контрольної групи.

Подібна динаміка показників неврологічного статусу у щурів після ЧМТ з модуляцією активності моноамінергічних НС зберігалася й подалі протягом 35 діб досліду.

Таким чином, по-перше, в динаміці ЧМТ простежені порушення моторної функції кінцівок щурів, що важливо з точки зору соціальної значущості проблеми травматизму [3, 4, 11, 12]. Показано, що післятравматичний період характеризується вираженим неврологічним дефіцитом та моторними порушеннями, які проявляються м'язевою слабкістю, нездатністю приймати та утримувати природне положення, а також неспроможністю здійснювати синхронні координовані рухи. Показано, що досліджувані моторні порушення є стійкими, мають максимальне вираження протягом 1-ї доби та тривають протягом 7 діб. Більшість спричинених ЧМТ моторних порушень усуваються починаючи з 7-ї доби післятравматичного періоду навіть без призначеного лікування, що, за нашою думкою, є експериментальним свідченням вимоги якомога раніше розпочинати лікування у вказаного контингенту хворих в клініці.

Чітко простежується важливе значення ДФ НС за умов механічної ЧМТ, оскільки за умов пригнічення функціонування вказаної НС за модельних умов рухова активність щурів була мінімальною протягом двох тижнів. І, навпаки, при активації ДФ НС вираженою була повільніша нормалізація досліджуваних типів неврологічного статусу травмованих щурів. Зрозуміло також важливу роль СРТ НС за модельних умов, оскільки травмовані щури з активацією даної нейрореперечі також відновлювали власну моторну активність швидше, ніж щури інших

груп. Будь-якого впливу НА НС на досліджувані показники неврологічного статусу та моторної активності у травмованих щурів ми не виявили. Отже, можливо припустити виражене патогенетичне значення ДФ нейротрансмісії за умов травматичного ураження мозку. Іншим "кандидатом" на нейромедіаторне забезпечення відновлювальних рухових процесів у травмованих щурів є СРТ НС, активація якої також спричиняє прискорені нормалізуючі впливи на моторні функції. Додатковим висновком цієї роботи є той, що свідчить про важливість урахування процесів більшої збудливості мозку травмованих щурів при активації СРТ та ДФ НС з перспективної точки зору, зважаючи на бажання якомога скоріше відновити рухові функції біологічного організму.

І, насамперед, вважаємо, що висвітлене патогенетичне значення СРТ та ДФ нейротрансмісії за умов травматичного ураження мозку слід враховувати при складанні та визначенні клінічної ефективності лікувальних схем комплексної патогенетичної терапії хворих на ЧМТ.

### Висновки

1. Післятравматичний період характеризується вираженим неврологічним дефіцитом та моторними порушеннями, які проявляються перш за все м'язевою слабкістю, нездатністю приймати та утримувати природне положення, а також неспроможністю здійснювати синхронні координовані рухи.
2. Моторні порушення є стійкими, мають максимальне вираження протягом першої доби та тривають протягом 7 діб.
3. Патогенетичне значення за умов травматичного ураження мозку має ДФ нейротрансмісія. Іншим "кандидатом" на нейромедіаторне забезпечення відновлювальних рухових процесів у травмованих щурів є СРТ НС.
4. Висвітлене патогенетичне значення СРТ та ДФ нейротрансмісії за умов ЧМТ слід враховувати при складанні та визначенні клінічної ефективності схем комплексної патогенетичної терапії травмованих хворих.

### Література

1. Bauer R. Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update / R. Bauer, H. Fritz // Exp. Toxicol. Pathol. - 2004. - Vol.56. - P. 65-73.
2. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury / M. Gaetz // Clin. Neurophysiol. -

2004. – Vol.115. – P. 4-18.
3. Ельский В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
  4. Курако Ю. Л. Морфофункциональные соотношения в патогенезе сотрясения головного мозга / Ю. Л. Курако, В. В. Букина, А. В. Пьеркова // Неврология и психиатрия. – Киев : Здоров'я, 1989. – С. 9 - 11.
  5. Лапин И. А. Серотониновый механизм действия антидепрессантов: позитивный или/и негативный ? / И. А. Лапин / Антидепрессанты и ноотропы. – Л., 1982. – С. 88-101.
  6. Вальдман А. В. Психотерапия невротических расстройств: (экспериментально-теоретический и клинико-фармакологический анализ) / А. В. Вальдман, Ю. А. Александровский. – М. : Медицина, 1987. – С. 9-49.
  7. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – С-Пб. : Мед. информ. агенство, 1995. – 565 с.
  8. Роль дофаминергических механизмов в различных моделях тревожных состояний / [А. Н. Талалаенко, И. И. Абрамец, Ю. В. Стаховский и др.] // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 12. – С. 70-77.
  9. Bracs P. U. Alpha-methyl-p-tyrosine inhibition of a conditioned avoidance response: reversal by dopamine applied to the nucleus accumbens / P. U. Bracs, D. M. Jackson, P. Gregory // Psychopharmacology (Berl.). – 1982. – Vol. 77, N2. – P. 159 - 162.
  10. Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И. В. Ганнушкина. – М., 1977. – 119 с.
  11. Макаров А.Ю. Последствия ЧМТ и их классификация / А.Ю. Макаров // Неврол. журн. – 2001. – Т.6, №2. – С. 38-42.
  12. Никифоров А.С. Клиническая неврология / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. – [Учебник. В 3 томах]. - Т.II. – М. : Медицина, 2002. — 792 с.

*Впервые поступила в редакцию 07.05.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

## Резюме

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВНУТРИМОЗГОВОЙ МОНОАМИНЕР- ГИЧЕСКОЙ НЕРОТРАНСМИССИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО МОТОРНОГО ДЕФИЦИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Стоянов А.Н., Прокопенко Е. Б.,  
Вастьянов Р.С.,*

В течение 35 дней после воспроизведения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс исследовали характер моторных реакций при модуляции активности серотонин (СРТ)-, дофамин (ДФ)- и норадренергической (НА) нейромедиаторных систем (НС). У крыс динамике изучали характер неврологического дефицита. Установлено, что при активации ДФ и СРТ НС у крыс нормализуются вызванные ЧМТ мышечная слабость, неспособность принимать естественное положение тела и осуществлять синхронные и координированные движения. При устранении активности ДФ НС крысы не демонстрировали мышечную и двигательную активность в течение 14 дней после ЧМТ. Торможение активности СРТ, а также модуляция активности НА НС не влияют на исследуемые моторные функции у травмированных крыс. Сделан вывод о патогенетическом значении ДФ НС при развитии моторных нарушений у крыс с ЧМТ.

*Ключевые слова: черепно-мозговая травма, моноаминергические нейромедиаторные системы, неврологический дефицит.*

## Summary

### INTRACEREBRAL MONOAMINERGIC NEUROTRANSMISSION PATHOGENETIC ROLE IN EXPERIMENTAL MOTOR DEFICIT FORMATION

*Stoyanov A.N., Prokopenko Ye. B.,  
Vastyanov R.S.*

Motor reactions were investigated in rats 35 days after brain trauma (BT) in conditions of serotonin (SRT)-, dopamine (DP)- and noradrenergic (NA) neurotransmitter systems (NS) activity modulation. Neurological deficit indexes were studied in time-dependent regime. BT-induced muscle atony, failure in normal posture keeping and synchronous coordinative movements was shown to be evident in conditions of both DP- and SRT NS activation. DP NS activity suppression results in rats failure to demonstrate any motor activity throughout 14 days of posttraumatic period. SRT NS suppression and NA NS activity modulation also failed to influence on the traumatized rats investigated functions. The conclusion was done about DP NS pathogenetic role in motor deficit in rats during the posttraumatic period.

*Key words: brain trauma, monoaminergic neurotransmitter systems, neurologic deficit.*

УДК 616.379-008.64-085+557.146.1

## ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ ТА ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

**Вансович В.Є., Защук Р.Г.**

*Одеський національний медичний університет*

Автори досліджували вплив роздільного та одночасного застосування мексидола (МД) і ліпоєвої кислоти (ЛК) у щурів в умовах стрептозотоцинової моделі периферичної полінейропатії. Показана нормалізація швидкості проведення збудження по хвостовому нерву у щурів в результаті введення їм МД і ЛК. Найбільшою мірою нормалізація зазначеного показника реєструвалася при введенні МД та спільного застосування МД з ЛК. По всій видимості, ефекти подібного поєднання препаратів доцільно тестувати у хворих з синдромом діабетичної стопи з дистальними периферичними полінейропатіями.

*Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, швидкість проведення збудження, мексидол, ліпоєва кислота*

### Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне метаболічне захворювання, яке характеризується зрушенням метаболізму глюкози завдяки недостатності інсуліну [1, 2]. Захворювання спричиняє виражені ураження практично всіх органів і систем людини. Найчастішим ускладненням ЦД є діабетичні ураження серцево-судинної та нервової систем [3]. Ушкодження нервової системи при ЦД проявляється периферичною діабетичною нейропатією (ДН), яка розвивається внаслідок діабетичної мікроангіопатії та характеризуються прогресуючою загибеллю аксонів периферичних нервів, що сприяє зниженню функціональної активності нервів [1].

Найбільш частим проявом ДН є дистальна симетрична полінейропатія (ДСН), при якій уражуються ніжні кінцівки. Останнє висвітлює важливий внесок ДСН у розвиток синдрому діабетичної стопи (СДС), в якому поєднуються нейропатичні та судинні ускладнення ЦД. Важливо, що нейропатична та нейроішемічна форми СДС за частотою переважають над ішемічною формою [4]. Ефективна фармакотерапія ДСН на ранніших стадіях СДС перешкоджає розвитку цього синдрому та знижує потребу в хірургічних втручаннях на стопах. В зв'язку з цим проблема фармакотерапії ДСН є актуальною для широкого кола фахівців. **Мета роботи** – дослідження впливу роздільного та сумісного застосування мексидолу (МД) та аліпоєвої кислоти (ЛК) на функціональну активність периферичних нервових волокон.

### Матеріал та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів містили у стаціонарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою  $22 \pm 1$  °С.

Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) відтворювали через в/очер застосування стрептозотоцину (СТЗ, 60 мг/кг; 'Serva', Німеччина). Його формування у щурів підтверджували на 2-у добу після введення СТЗ через визначення рівня глюкози в крові щурів, отриманій з хвостової вени, за допомогою стріп-смуги ('One Touch', Німеччина). До послідоючих дослідів обиралися лише ті щури, концентрація глюкози в крові яких перевищувала 15 ммоль/л. Щурів досліджували 6 тижнів без лікування, - цей термін є достатнім для формування експериментальної діабетичної полінейропатії (ЕДП) [5], - після чого починали лікування ЕДП. Препарати вводили, починаючи з 7 тижня впродовж 4 послідоючих тижней, одноразово на добу 6 разів на тиждень.

Виділяли такі групи: 1) контрольна, щурам котрої вводили розчин натрієвого цитратного буферу (рН = 4,5); 2) щури із ЕДП, лікування яким не проводили; 3) щури із ЕДП, яким вводили МД (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат; 30 мг/кг, «Фармасофт», Росія); 4) щури із ЕДП, яким вводили ЛК (Тіогама, 50 мг/кг; «Верваг Фарма ГмБХ», Німеччина); 5) щури із ЕДП, яким сумісно вводили МД і ЛК. Для оцінки функціональної активності периферичної нервової системи в щурів із ЕДП вимірювали швидкість проведення збудження (ШПЗ) по хвостовому нерву засобом, котрий описаний в досліджен-

нях [5]. Визначення проводили на 3-ю та 6-у доби кожного тижня лікування (тобто впродовж 7-10 тижней дослідів). За нормалізацією ШПЗ по хвостовому нерву висловлювали про ефективність застосування окремого лікувального комплексу. Отримані дані обчислювали статистично.

### Результати та їх обговорення

До початку дослідів ШПЗ по хвостовому нерву у щурів всіх груп дорівнювала в середньому  $28,9 \pm 1,8$  м/с. Після введення СТЗ ШПЗ у щурів знижувалася впродовж 6 тижнів – до моменту розвитку ЕДП. На 6-му тижні досліджень ШПЗ була мінімальною - в середньому в 1,5-2,5 разів меншою ( $P < 0,05$ ) відносно початкових даних. В групі щурів, яким, починаючи з 6 тижня, лікування не проводили, ШПЗ продовжувала прогресивно знижатися. Цей показник на 10-ий тиждень дослідження дорівнював  $11,1 \pm 0,9$  м/с.

Досліджуваний показник у групі щурів, яким, починаючи з 6 тижня, вводили МД, на 8-ий тиждень дослідження дорівнював  $23,3 \pm 1,8$  м/с, що було в 2 рази більше, ніж відповідний показник в групі щурів із ЕДП без лікування ( $P < 0,05$ ). ШПЗ по хвостовому нерву в даній групі продовжувала зростати та становила наприкінці дослідів  $29,7 \pm 1,9$  м/с, що було більше відповідних показників в групі щурів із ЕДП без лікування ( $P < 0,05$ ).

Показники ШПЗ по хвостовому нерву у щурів, яким вводили ЛК, на 9-ий тиждень дослідження дорівнювали  $21,3 \pm 1,8$  м/с, що було в 1,9 рази більше, ніж відповідний показник в групі щурів із ЕДП без лікування ( $P < 0,05$ ).

У групі щурів, яким, починаючи з 6 тижня, разом вводили МД та ЛК, ШПЗ 8-ий тиждень дослідів дорівнювала  $24,1 \pm 1,8$  м/с, що було в 2 рази більше, ніж у групі щурів із ЕДП без лікування ( $P < 0,05$ ). ШПЗ по хвостовому нерву в даній групі продовжувала зростати та дорівнювала наприкінці дослідів  $30,1 \pm 2,1$  м/с, що було більше, ніж у групі щурів із ЕДП без лікування ( $P < 0,05$ ).

Отже, при СТЗ-індукованому ЦД впродовж 6 тижней формуються певні функціональні та електрофізіологічні зміни, що свідчать про формування ЕДН та проявляються зниженням ШПЗ по хвостовому нерву щурів, що було найбільш помітним у щурів із ЕДП без проведеного комплексу лікування.

Найбільш ефективним в аспекті нормалізації функціональної активності периферичних нервів у щурів є сумісне введення

МД та ЛК, а також самостійне введення МД. Два зазначені фармакотерапевтичні впливи практично однаково впливають на функціональну активність нервової тканини. Позитивний ефект від їх застосування розвивається на 2-ий тиждень (еквівалентний 8 тижню всіх експериментальних дослідів) та триває до кінця дослідів.

Нейропроективна дія ЛК стає зрозумілою, беручи до уваги дані [6-8] про патогенетичну роль оксидативного стресу за умов СТЗ-викликаного ЦД та, відповідно, його ускладнень. Мексидол, який водночас є похідним 3-оксипіридину та янтарної кислоти, спричиняє антинейропатичну дію [9], тому також зрозумілим є наше бажання зіп'явстити ці дві сполуки з метою дослідження їх ефекту за умов СДС.

### Висновки

1. У щурів із СТЗ-викликаним цукровим діабетом впродовж 6 тижнів формуються певні функціональні та електрофізіологічні зміни, що сприяють розвиткові експериментальної діабетичної полінейропатії та проявляються зниженням ШПЗ по хвостовому нерву.
2. За умов роздільного уведення щурам із ЕДП МД та сумісного застосування МД та ЛК нормалізація показників ШПЗ відбувається на 8-й тиждень перебуту ЕДП.
3. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності подальшого експериментального тестування ефектів роздільного та сумісного застосування досліджуваних фармакологічних сполук в аспекті вивчення можливості їх введенням хворим із СДС.

### Література

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс : пособие для врачей / [Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г. и др.]. - М. : Министерство здравоохранения РФ, ГУ эндокринологический научный центр РАМН, 2003. - 85 с.
2. Шварц В. Новые направления медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / В. Шварц // Клини. мед. - 2008. - Т. 85, № 9. - С. 12-17.
3. Волчегорский И.А. Предикторы диабетической энцефалопатии / И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова / Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2006. - Т. 106, № 9. - С. 12-16.
4. Дедов И.И. Диабетическая стопа / И. И. Дедов, О. В. Удовиченко, Г. Р. Гал-

- стан. - М. : Практическая медицина, 2005. - 197 с.
5. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats / [Biessels G.J., Smale S., Duis S.E.J. et al.] // J. Neurol. Sci. –2001. –Vol. 182, N2. –P.99-106.
  6. Балаболкин М. И. Современные возможности профилактики сахарного диабета 2 типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // РМЖ. - 2007. - Т. 15, № 11. - С. 916 - 921.
  7. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полинейропатии / Горбачева Ф. Е., Зиновьева О. Е., Мохова О. И. и др. // Неврол. журн. - 2004. - № 1. - С. 36 - 40.
  8. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats / [Saeed S., Mosa-Al-Reza H., Fatemeh A. N., Saeideh D.] // Pharmacogn. Mag. – 2012. – Vol. 8, N 29. – P. 65 - 72.
  9. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата «Мексидол» при геморрагическом инсульте в эксперименте / В. А. Крайнева // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2006. -Прил. № 1. - С.40-44.

### Резюме

#### ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА И ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

*Вансович В.Е., Защук Р.Г.*

Авторы исследовали влияния раздельного и совместного применения мексидола (МД) и липоевой кислоты (ЛК) у

крыс в условиях стрептозотоциновой модели периферической полинейропатии. Показана нормализация скорости проведения возбуждения по хвостовому нерву у крыс в результате введения им МД и ЛК. В наибольшей степени нормализация отмеченного показателя регистрировалась при введении МД и совместного применения МД с ЛК. По всей видимости, эффекты подобного сочетания препаратов целесообразно тестировать у больных с синдромом диабетической стопы с дистальными периферическими полинейропатиями.

*Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, скорость проведения возбуждения, мексидол, липоевая кислота*

### Summary

#### MEXIDOL AND LIPOIC ACID INFLUENCE ON PERIPHERAL NERVES FUNCTIONAL ACTIVITY IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT

*Vansovich V.Ye., Zashchuk R.G.*

The separate and combined mexidol (MD) and lipoic acid (LA) administration effects on peripheral polyneuropathy in streptozotocin rats were investigated. Tail nerve conductance velocity was shown to be normalized after both MD and LA administration. The investigated index normalization was more expressed in case of single MD and combined MD with LA administration. Such drugs combination efficacy seems to be reasonable to check in clinical conditions in patients with diabetic foot syndrome suffering by distal peripheral polyneuropathy.

*Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, nerve conductance velocity, mexidol, lipoic acid*

*Впервые поступила в редакцию 07.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092.9

## НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

<sup>1</sup> Дергунов А.В., <sup>2</sup> Хмара В.М., <sup>3</sup> Гусев Г.П.

<sup>1</sup> Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный Государственный медицинский университет им.

Мечникова, Санкт-Петербург, khmarav.m@mail.ru

<sup>3</sup> Институт Экспериментальной Физиологии и Биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург

Диагностика нарушений гомеостаза воды и электролитов в организме человека и их коррекция были проведены в эксперименте на животных. Исследовалось содержание воды, натрия и калия в сыворотке крови и тканях у крыс в условиях дегидратации и гипергидратации. Опыты выполнялись на животных массой 250-300 гр. По результатам эксперимента можно прийти к выводу, что концентрация белка в плазме крови (но не гематокрит) является показателем сгущения или разбавления крови, и отражает состояние водного баланса организма. Наиболее адекватным показателем нарушения водно-электролитного баланса организма могут служить изменения состава скелетной мышцы. При этом водно-электролитный состав тканей головного мозга, несмотря на выраженные нарушения водного баланса организма, остаётся неизменным. Отёк мозга в эксперименте обычно вызывается травмой, ишемией или токсинами.

*Ключевые слова:* водно-электролитный баланс, дегидратация, гипергидратация

### Введение

Диагностика нарушений гомеостаза воды и электролитов в организме человека и их коррекция представляют значительный интерес для клинической практики в связи с применением инфузионной терапии [2, 5, 6]. В большинстве исследований при нарушениях водно-электролитного баланса, связанных с недостатком или избытком воды в организме, изучались изменения ОЦК, внеклеточной жидкости и их ионного состава. Значительно меньше внимания уделялось изменению электролитного состава тканей в условиях ДГ и ГД [8, 10]. Такие данные могут быть получены, главным образом, в эксперименте на животных. В ряде работ выявлялись изменения содержания воды и ионов в отдельных органах, но практически отсутствуют данные одновременного исследования ионного состава жизненно-важных органов при нарушениях водно-электролитного баланса организма [13, 17].

В настоящей работе изучалось содержание воды, натрия и калия в сыворотке крови и различных тканях (сердца, скелетной мышцы, лёгкого, печени, головного мозга) у крыс в условиях ДГ и ГД.

### Методика

Исследование выполнено на базе кафедр патологической физиологии и патологической анатомии, лаборатории электронной микроскопии и гистохимии. Экспери-

ментальная часть работы была проведена на 75 белых беспородных крысах (*Rattus*) массой 240-390 г. Для создания модели дегидратации, первой группе из 12 крыс было внутривенно введено 0,15 мл лазикса, и затем они на одни сутки были оставлены при комнатной температуре без воды и пищи. Через сутки проведено клиническое обследование животных и их безболезненное выведение из опыта путем декапитации под эфирным наркозом.

Питание и условия содержания лабораторных животных были стандартные. Контрольные животные отбирались методом случайного отбора.

Во второй группе животных (12 крыс) было введено внутривенно также 0,15 мл лазикса, а затем они были помещены в условия повышенной температуры (в термостат, настроенный на 30 °С). Через 48 часов проведено клиническое обследование животных, после чего изучены изменения клинических параметров и проведено выведение животных из опыта. Двум другим группам животных для создания модели ГД исключали функцию почек, для чего под эфирным наркозом перевязывались почечные ножки с двух сторон. Третьей группе животных (18 крыс), после перевязки почечной ножки, вводили 0,9% раствор NaCl в объеме 15% от массы тела. Жидкость вводили дробно тремя порциями с интервалом

в 1 час через зонд в желудок. Через сутки животные выводились из опыта. Четвертой группе животных (18 крыс) после выключения функции почек дробно через желудочный зонд (с интервалов в 1 час тремя порциями) введен 5% раствор глюкозы в объеме 15% от массы тела. Выведение животных проводилось так же через сутки. 10 животных использовались в качестве контроля, они были взяты из той же партии крыс, что и использованные в опыте, содержались в тех же условиях и выводились по 2-3 животных с каждой из групп, использованных в опыте. Животных всех групп взвешивали до и после начала эксперимента, в плазме крови им определяли содержание белка, электролитов (калия и натрия), а так же гематокрит. Кровь у животных для исследования бралась из уха или хвоста, чаще надрезом, в отдельных случаях пункцией вен. Посмертно кровь брали путем пункции сердца. Животных в эксперименте не фиксировали.

#### Гистологические исследования

Материал для гистологических исследований в эксперименте брали по стандартной методике, сразу после смерти животных, оценивали визуально, затем осуществляли фиксацию в растворе формалина. Во всех группах были исследованы следующие органы и ткани: скелетная мускулатура (мышцы, бедра), печень, легкие, миокард правого и левого желудочков сердца, кора и белое вещество головного мозга. Проводилось макро- и микроскопическое исследование. Для микроскопического исследования фрагменты тканей и органов фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем после проводки через серию спиртов и хлороформов заливали в парафин. С парафиновых блоков были приготовлены срезы толщиной 7-8 микрон, которые в дальнейшем окрашивали гематоксилином и эозином по методам Ван-Гизона и Ниссля [15, 24].

#### Лабораторные исследования

Содержание воды в тканях определялось методом высушивания. После высушивания пробы охлаждались в эксикаторе до комнатной температуры и взвешивались. Затем от полученных при взвешивании результатов вычитали массу фольги и получали влажную и сухую массы пробы, по разнице влажной и сухой масс определяли абсолютное количество воды.

Для обезжиривания высушенные пробы ткани вместе с фольгой на сутки опускались в пробирку с 30-40 мл петролейного эфира или гексана. Затем пробу досушива-

ли 2-3 часа при температуре 105 °С и взвешивали. По разнице между массой сухого и сухого обезжиренного вещества рассчитывали количество жира в пробе.

Определение содержания электролитов в пробах производилось после их экстракции раствором соляной кислоты на пламенном фотометре Flaho-4. Полученный результат пересчитывался в мкмоль электролита в данном растворе, затем, в зависимости от степени разведения, рассчитывалось абсолютное содержание его в пробе.

#### Результаты исследования

Степень ДГ и ГД крыс можно оценить по изменению массы животных. Контрольная группа, имевшая свободный доступ к воде, но не получавшая пищи, теряла в течении первых суток 4,5 % исходной массы тела. За двое суток потери составили 6,2%. Следовательно, действительные потери воды из организма у дегидратированных животных составили 6-7 мл на 100 г массы тела. После инъекции крысам Лазикса за 3 часа выделялось в среднем  $4,2 \pm 0,4$  мл на 100 г массы мочи. Введение диуретика обеспечивало 50-70 % от общей потери воды из организма у этих групп животных. Реальный уровень ГД с учётом потерь массы у контрольных крыс не отличался от введённых 15 мл жидкости на 100 г массы тела.

У двух контрольных групп крыс не получавших пищи в течении суток не наблюдалось различий в содержании ионов и воды в сыворотке крови и тканях. Поэтому данные, полученные при исследовании интактных животных, рассматривались как одна контрольная группа.

В составе внеклеточной жидкости, в зависимости от степени ДГ в сыворотке крови, увеличилась концентрация белка. Напротив, ГД сопровождалась уменьшением концентрации белка в сыворотке. В тоже время гематокрит не изменялся у крыс при ДГ и снижался только при введении физиологического раствора. Сгущение крови в условиях ДГ происходило без изменения концентрации натрия в сыворотке крови, но при уменьшении концентрации калия. После введения животным физиологического раствора наблюдалась гиперкалиемия, а введения раствора глюкозы – гипонатриемия.

Во время умеренной ДГ, несмотря на потери воды из организма, содержание воды во всех исследованных тканях, за исключением печени, не отличалось от уровня контрольных крыс. Во всех тканях, кро-

ме мозга, наблюдалось уменьшение количества воды в условиях более интенсивной ДГ. Потеря воды из исследованных тканей составляла 1,6-2,2 мл на 100 г влажной ткани. После вливания физиологического раствора максимальное повышение содержания воды (6,3% от контрольного уровня) имело место в лёгких, при этом у всех животных в лёгких скапливалась свободная жидкость. Наиболее значительное возрастание содержания воды после введения раствора глюкозы отмечалось в скелетной мускулатуре (5,2%) и мышце правого желудочка сердца (3,6%). Во время ГД в ткани мозга содержание воды практически не отличалось от контрольного уровня, за исключением небольшого увеличения в коре мозга при введении глюкозы.

У дегидратированных крыс по сравнению с контрольной группой, концентрация натрия во всех тканях оставалась неизменной, за исключением небольшого уменьшения в печени. Содержание калия у животных после ДГ не изменялось, в расчёте на влажную массу тканей, незначительно снижалось при расчёте на сухую массу исследованных тканей [6].

Введение крысам физиологического раствора практически не влияло на электролитный состав тканей, за исключением лёгкого. Содержание натрия в лёгких возрастало от  $54,7 \pm 3,2$  у контрольной группы до  $70,4 \pm 5,3$  мэкв/кг влажной массы ( $p < 0,05$ ) после вливания физиологического раствора и до  $463 \pm 34$  мэкв/кг сухой массы (у контрольной группы  $271 \pm 16$ ,  $p < 0,01$ ). Концентрация калия в лёгких снижалась в расчёте на влажную массу от  $68,8 \pm 3,1$  до  $45,8 \pm 5,6$  мэкв ( $p < 0,01$ ), но не отличалась от контрольного уровня при расчёте на сухую массу.

ГД животных раствором глюкозы приводила к значительному изменению содержание ионов в исследованных тканях [24]. Концентрация натрия уменьшалась в некоторых тканях в расчёте на влажную массу, так и на сухую массу тканей. Содержание калия снижалось в большинстве тканей в расчёте на влажную массу, но сохранялось неизменным при расчёте на сухую массу.

В условиях умеренной ДГ содержание воды во всех органах (кроме печени) не изменялось и, следовательно, потеря воды из организма происходит за счёт внеклеточной жидкости. О снижении объёма плазмы крови свидетельствует повышение белка в ней (на 11,6%). При более интенсивной ДГ наблюдается не только более значительное сгущение крови (концентрация белка возра-

стает на 26%), но потеря воды из большинства тканей, за исключением тканей мозга. Полученные данные согласуются с данными других авторов, о том, что в условиях ДГ у различных млекопитающих внеклеточная жидкость является главным источником воды. Известно, что введение в организм физиологического раствора приводит к увеличению объёма крови и внеклеточной жидкости. В наших опытах о повышении объёма плазмы крови свидетельствует снижение концентрации в ней белка на 21,7% и гематокрита на 13,8%. Такое резкое расширение объёма внеклеточной жидкости у нефрэктомированных животных сопровождается образованием у них свободной жидкости в грудной и брюшной полостях, а так же увеличение содержания воды в тканях. Для ткани лёгкого эта величина возрастала от контрольного уровня  $3,76 \pm 0,18$  до  $5,58 \pm 0,16$  мл./кг сухой массы ( $p < 0,001$ ) после нагрузки крыс физиологическим раствором. При таком внеклеточном отёке в лёгких значительно повышается содержание натрия и снижается концентрация калия. Как и в случае ДГ, введение физиологического раствора не влияло на содержание воды в головном мозге.

После нагрузки крыс раствором глюкозы (которая легко проникает в клетки и быстро метаболизируется) возникает внутриклеточный отёк органов. Значительная гипонатиемия и, по-видимому, гипоосмия, способствуют входу воды в клетки. Часть введённого раствора остаётся во внеклеточной жидкости, на что указывает снижение концентрации белка в сыворотке крови на 17,4%. При этих условиях минимальные изменения содержания воды имеют место в ткани мозга и лёгкого, максимальные - в мышечной ткани. Увеличение содержания воды в тканях сопровождается уменьшением концентрации основного внутриклеточного иона (калия) в расчёте на сухую массу тканей. Из полученных данных можно прийти к выводу, что концентрация белка в плазме крови (но не гематокрит) является показателем сгущения или разбавления крови и отражает состояние водного баланса организма. Для исследованных тканей наиболее адекватным показателем нарушения водно-электролитного баланса организма могут служить изменения состава скелетной мышцы [24, 28, 29]. Поскольку эта ткань представляет значительную долю от всей массы тела, то скелетная мышца выступает основным источником воды при ДГ и основным депо жидкости в случае внутриклеточной гипергидратации. При этом водно-электролитный состав тканей головного мозга,

несмотря на выраженные нарушения водно-электролитного баланса организма, остаётся неизменным.

В ряде исследований так же было показано что как при ДГ так и ГД изменения содержания воды в мозге животных были значительно меньше, чем в скелетной мышце и других органах [12, 13, 14, 16, 22]. Поэтому отёк мозга в эксперименте обычно вызывается травмой, ишемией или токсинами.

### Литература

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. / А.Д.Адо, М.А.Адо, В.И.Пыцкий., Г.В.Порядин, Ю.А.Владимиров // (ред.). М.: Триада 1- X, 2002. 616 с.
2. Алексанин С.С., Хмара В.М., Кобышев С.В. Комплексная клиничко-морфологическая и патогенетическая оценка спонтанных и ятрогенных вариантов нарушений водно-электролитного обмена и перспективы их лечения // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». - Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2007. - №1(17). - С. 468.
3. Былинкина Т.И. Содержание катионов при общей дегидратации организма у крыс // Патофизиология обезвоживания организма. - М., 1981. - С. 12-18.
4. Гайкова О.Н. К методике определения содержания воды в органах и тканях на секционном материале. - В кн.: Морфологические основы иммунопатологических процессов. Л., 1983. - С. 59-61.
5. Гайкова О.Н. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале. - В кн.: Иммуитет, воспаление и эндокринная система. Л., 1984. С. 69-71.
6. Гайкова О.Н. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале. Автореферат дисс. К.м.н. М. 1985. - 23 с.
7. Гайкова О.Н. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале. Методические рекомендации. Л., 1987. - 12 с.
8. Гайкова О.Н., Ганн О.А. Определение состояния гидратации структур головного мозга у умерших от нейрохирургических заболеваний. // Пособие для врачей. СПб., 1997. - 9 с.
9. Гайкова О.Н., Хмара В.М., Изменение содержания воды и электролитов в тканях организма при создании модели гипотонической гипергидратации // Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2007. - №1(17). - С. 375.
10. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.А. Водно - электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство). Пер. с англ. СПб.: «Невский диалект» - «Издательство БИНОМ», 2000.- 320 с.
11. Клочков Н.Д., Тимофеев И.В. Танатологический анализ летальных исходов. Методические рекомендации. В библиотеку врача-патологоанатома Санкт-Петербурга. С-Пб., 1998. - 35 с.
12. Каиргалиева Ш.Н., Пиотух Л.А. Состояние факторов неспецифической резистентности в условиях дегидратации у крыс. // Патофизиология обезвоживания организма. - М., 1981. - С. 98-106.
13. Лесничий В.В., Хмара В.М., Рыбальченко Д.С. Анализ динамики структурно-функциональных изменений клеток крови у людей в чрезвычайных условиях жизнедеятельности //Международная академия. Межакадемический информационный бюллетень, 2006. - № 27. - С. 70 - 72.
14. Лесничий В.В., Хмара В.М., Насонова Е.В. Психофизиология профессионального здоровья человека и системное моделирование клеточных механизмов его сохранения // Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2007. - № 3 (19). - С. 225 - 226.
15. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник в 2-х томах, Т.1. М.: ЭОТАР-МЕД, 2002. - 876 с.
16. Медведев Ю.А., Гайкова О.Н., Гусев Г.П. Методика объективного определения содержания воды и электролитов в органах и тканях трупа // Арх. патологии. 1988. вып.11.- С.77-82
17. Неговский В.А. Реаниматология как неврологическая наука // Анестезиология и реаниматология - 1993. - №4 - С. 62-69.
18. Петрищев Н.Н. (ред). Нарушения водно-электролитного обмена и их фармакологическая коррекция. Л.: 1983. - 40 с.
19. Пшенина С.С. Влияние обезвоживания на некоторые стороны белкового обмена у животных. // Патофизиология обезвоживания организма. - М., 1981. - С. 29-36.
20. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. СПб.: «ЛАНЬ», 1997. - 304 с.
21. Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б. Секреты нефрологии. Пер. с англ. СПб. - М.: ЭОТАР-МЕД, 2002. - 876 с.

- “Невский диалект” - “Издательство БИ-НОМ”, 2001. - 303 с.
21. Хмара В.М., Гайкова О.Н., Чудаков А.Ю. Патологическая водно-электролитного обмена и проблемы клинической психофизиологии // Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2007. - № 3 (19). - С. 254.
  22. Хмара В.М., Гайкова О.Н., Чудаков А.Ю. Ятрогенные нарушения водно-солевого обмена в эксперименте, как оптимальная модель изучения нейрональных этапов психофизиологических модельных клинических исследований // Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2007. - № 3 (19). - С. 254 - 255.
  23. Чуфаров В.Н. Водно-электролитный баланс. В кн.: Интенсивная терапия угрожающих состояний (п/ред. Корячкина В.А., Страшнова В.И.). СПб: Мед.изд-во. 2002. - С. 9-31.
  24. Bass N. H., Hess H. H. A comparison of cerebroside, proteolipid proteins, and cholesterol as indices of myelin in the architecture of rat cerebrum // J. Neurochem. - 1969. -V. 16 (5). - P. 731-750.
  25. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A., Tournier-Lasserre E., Boussier M. G. // Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke : A clinicopathological study / Stroke. - 1993. - V. 24(1). - P. 122-125.
  26. Baumgarther C., Olbrich A., Lindinger G., Pataria E., Groppel G., Bacher J., Aull S., Serles W., Hoffmann M. Regional cerebral blood flow during temporal lobe seizures associated with ictal vomiting: an ictal study in two patients // Epilepsia. - 1999. - V. 40 (8). - P. 1085-1091.
  27. Becker L. E. Synaptic dysgenesis // Can. J. of Neurology Science. - 1991. - V. 18 (2). - P. 170-180

### Резюме

#### ПОРУШЕННЯ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ У ТКАНИНАХ ЩУРІВ ПРИ ДЕГІДРАТАЦІЇ ТА ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

*Дергунов А.В., Хмара В.М., Гусев Г.П.*

Діагностика порушень гомеостазу води і електролітів в організмі людини та їх корекція були проведені в експерименті на тваринах. Досліджувався вміст води, натрію і калію в сироватці крові і тканинах у щурів в умовах дегідратації та гіпергідратації. Дослідди виконувалися на тварин масою 250-300 гр. За результатами експерименту можна прийти до висновку, що концент-рація білка

в плазмі крові (але не гематокрит) є показником згущення або розведення крові, і відображає стан водного балансу організму. Най-більш адекватним показником порушення водно-електролітного балансу організму можуть служити зміни складу скелетної м'язи. При цьому водно-електролітний склад тканин головного мозку, незважаючи на виражені порушення водного балансу організму, залишається незмінним. набряк мозку в експерименті зазвичай викликається травмою, ішемією або токсинами.

*Ключові слова: водно-електролітний баланс, дегідратація, гіпергідратація*

### Summary

#### INFLUENCE OF DEHYDRATION AND HYPERHYDRATION IN THE TISSUES OF RATS

*Dergunov A.V., Khmara V.M., Gusev G.P.*

Diagnostics of water-electrolyte imbalance in the human body as well as correction of this disorder are of significant interest for clinical practice in light of the use of infusion therapy. Such data can be acquired mainly through experiments on animals. Water-, sodium- and potassium levels in the blood of the heart-, skeletal muscle-, lung-, liver-, brain tissues were studied in dehydrated and hyperhydrated rats. Blood protein concentration increased during dehydration (DH) and reduced during hyperhydration. The obtained data suggest that blood protein (rather than hematocrit) should be the index of blood thickening or dilution of the blood, reflecting the state of water balance in the body. Of all tested tissues it is changes in composition of the skeletal muscle that can be the most demonstrative indicator of water-electrolyte imbalance. Since this tissue represents a considerable portion of the total body mass, the skeletal muscle is considered to be the main source of water in case of both DH and intracellular hyperhydration. Again, fluid and electrolyte metabolism of the brain remains the same in spite of pronounced water imbalance in the body. A number of authors have reported changes in the amount of water in the brain of animals to be much less significant compared to those in the skeletal muscle and other organs in case of both DH and hyperhydration. Therefore, in experiments cerebral edema is usually caused by injuries, ischemia or toxins.

*Keywords: water-electrolyte balance, dehydration, hyperhydration*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 61:1

**ПОДІЇ ЖИТТЯ, НАУКОВОЇ, ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ ТА ПЕДАГОГІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОФЕСОРА ВОЛОДИМИРА ВАЛЕРЬЯНОВИЧА ПІДВИСОЦЬКОГО. ДО 155-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ.**

**Якименко О.О., Тягай О.Я., Гукович О.Г., Жеребко Г.О.**

*Одеський національний медичний університет  
Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії*

Стаття присвячена освітленню наукової, організаційної та педагогічної діяльності професора Володимира Валерьяновича Підвисоцького.

*Ключові слова: В.В. Підвисоцький, фізіологічна наука, Імператорський Новоросійський університет, Київський університет св. Володимира, Імператорський інститут експериментальної медицини (ИЕМ).*

Яскравим представником науки, ученим зі світовим ім'ям був професор Володимир Валерьянович Підвисоцький (1857-1913 рр.). Його яскраве, але недовге життя проходило під його ж девізом: «Все и всегда должно делаться сейчас!». Відмічаючи великі організаторські здібності В.В. Підвисоцького З.Г.Френкель писав: «Этому изумительному по многосторонней одаренности человеку, который как деятель науки отдавал свои силы и упорно направлял работу своего ума на то, чтобы заставить природу шаг за шагом раскрыть ее тайны, действительно присущ был в то же время и высокой степени дар крупного, подлинного общественного деятеля» [1].

Володимир Валерьянович Підвисоцький народився 27 травня 1857 р. в селі Максимівка Чернігівської губернії, батьками його були дворянин Валерьян Йосипович Підвисоцький та його дружина Наталія Миколаївна. У родині було ще троє синів. Спочатку батьки самі навчали дітей, але потім у 1863 р. Володимир був направлений до Женевської класичної гімназії, де навчався до 1867 р., завдяки цьому він оволодів французькою та німецькою мовами. Середню освіту Володимир отримав у Житомирській гімназії, яку закінчив у 1877 р. з золотою медаллю та похвальним відгуком Імператорської Академії Мистецтв. У цьому ж році він став студентом медичного факультету Київського університету Св. Воло-

димира [2].

З першого ж курсу молодий В.В. Підвисоцький почав працювати у лабораторії гістології під керівництвом професора Петра Івановича Перемержка і виконав свою першу наукову працю по вивченню тонкої будови підшлункової залози. В матеріалах, що були надруковані у 1883 р., були детально описані острівці тканини підшлункової залози і зроблені перші у світовій літературі малюнки цих острівців, тому деякі гістологи (Б.І. Кардасевич 1958 р.) запропонували називати ці острівці іменем Підвисоцького, а не Лангерганса.

Під кінець навчання студент В. Підвисоцький надрукував невеличку книгу про кефір, який він порівнював із кумисом, але із коров'ячого молока, цю книгу він перевидавав 5 раз, доповнюючи текст. Володіючи іноземними мовами він спробував себе як перекладач і разом з І.А. Лінніченко та під керівництвом професора О.О. Козлова (1831-1900) переклав на російську мову «Историю европейской философии» Георга Вебера (Weber G., 1808-1888 гг.), і самостійно – «О разделении труда в природе» Ернста Геккеля (Haesckel E., 1834-1919), лекцію «О раке с клинической точки зрения» професора Йоганна фон Нуссбаума (Nussbaum J., 1829-1890).

Випускні іспити він здає у Петербурзі відразу з докторантськими іспитами. Конференція Імператорської Військово-медич-

ної академії (ІВМедА) присуджує В.В. Підвисоцькому 19 травня 1884 р. ступінь лікаря з відзнакою та правом представити і захищати дисертацію на ступінь доктора медицини.

Разом з експедицією професора Київського університету Св. Володимира Г.М. Мінха молодий лікар восени цього ж року їде на Кавказ для вивчення прокази. В той же час у селах горнього Карачая він знаходить нові свідчення по приготуванню та використанню кефірної закваски, це було нелегко, тому що горці вважали, якщо порушити таємницю та містичний ритуал виготовлення кефіру, то «пшено пророка или зерна Магомета» втратять силу. Кефірні зерна являли собою симбіоз дріжджів (*Torube kephir*), викликаючих спиртове бродіння, молочнокислих бактерій (*Bact. caucasicum*) та стрептококків (*Str. lactis*), які забезпечували молочнокисле бродіння. Проведені дослідження дали можливість надрукувати п'яте видання монографії про кефір, при чому її об'єм збільшився вдвічі [2, 3].

В червні 1885 року В.В. Підвисоцький одержав стипендію міністерства народної освіти і відбув у дворічне закордонне наукове відрядження. Перший рік він навчався у професора патологічної анатомії Ернста Зіглера (*Ziegler E.*, 1849-1905) у Тюбінгеймі в його лабораторії, слухаючи лекції по фізіології професора Пауля Грютцнера (*Grbtzner P.*, 1847-1919) та фізіологічній хімії професора Карла фон Хафнера (*Hufner K.G. v.*, 1840-1908). Повернувшись до Києва Володимир Валерьянович з успіхом захищає дисертацію у рідному ВУЗі і вчена рада затверджує його в ступені доктора медицини 24 жовтня 1886 р. Докторська дисертація «Возрождение печеночной ткани у млекопитающихся животных», яка була виконана у лабораторії професора Е. Зіглера, зацікавила широку наукову громадськість. Академія наук у 1889 р. за цей науковий твір присудила В.В. Підвисоцькому премію К.М. Бера. В.В. Підвисоцький довів наявність регенерації не тільки печінкової тканини, але й тканини нирок, шлунку, слинних та мейобієвих залоз. Це було дуже важливим для подальшого розвитку медико-біологічних досліджень. Вчений довів, що пошкоджена

тканина залоз відновлюється не тільки завдяки епітелію протоків, але й самих клітин-продуцентів. За його уявленням основа будь-якої регенерації – це мітотичний поділ клітин, а здібність до відродження залежить від функцій клітин та їх специфічної диференціровки [3].

В.В. Підвисоцький (1891 р.) розрізнявав «физиологическое возрождение организованной материи», суть якого у заміщенні втраченої тканини в нормальних умовах, та «патологическое возрождение... вследствие перерождения, омертвления, ушиба, или поражения нарушаются и погибают отдельные клетки и части тканей и органов».

Отримавши на батьківщині визнання своїх наукових успіхів, В.В. Підвисоцький повертається за кордон; в Мюнхені він працює у професора університету, патолога Отто Боллінгера (*Bollingera O.*, 1843-1909); займається клінічною медициною під керівництвом професора Гуго Вільгельма Цімссена (*Ziemssen H.W.*, 1829-1909), у Парижі проходить підготовку по бактеріології (Пастерівський інститут) і патологічної анатомії у Віктора Корніля (*Cornil V.A.* 1837-1909). У Пастерівському інституті він знайомиться з І.І. Мечниковим, з яким на все життя складаються дружні відносини.

1 червня 1887 р. Паризьке анатомічне товариство обирає молодого вченого членом-корреспондентом. Восени 1887 р. повернувшись із закордонного відрядження В.В. Підвисоцький запрошується на посаду приват-доцента, а потім і професора кафедри загальної та експериментальної патології [2].

Київський період діяльності Підвисоцького – це зеніт його наукової діяльності [3].

1 квітня 1888 р. Володимир Валерьянович був затверджений на посаду екстраординарного професора, яку обіймав впродовж одинадцяти років. У спогадах своїх учнів професор В.В. Підвисоцький постає дослідником з чудовими «руками» та художнім даром. Його лекції збирали стільки бажаючих, що не всі вміщувалися в аудиторію, деякі лекції за проханням студентів та лікарів Володимир Валерьянович читав де-

кілька разів. У цьому ж році за працю присвячену регенерації печінкової тканини професор В.В. Підвисоцький був нагороджений премією Російської академії наук.

У 1890 р. поза програмою він почав читати курс бактеріології, а 11 травня 1891 р. був призначений ординарним професором Київського університету Св. Володимира, роком раніше він став дійсним статським радником. В його лабораторії, окрім студентів, працювали над своїми дисертаціями лікарі і ветеринари, серед яких були ті хто згодом будуть працювати з ним на медичному факультеті Імператорського Новоросійського університету та ІЕМ.

Наукові висновки із з'ясуванням ролі найпростіших у розвитку злоякісних пухлин вперше вченим надруковані у 1891-1892 рр. у книзі «Основы общей и экспериментальной патологии. Руководство к изучению больного человека», яка була ілюстрована малюнками автора і перекладена 17 іноземними мовами, навіть грецькою та японською.

У 1893 р. Володимир Валерьянович одружився із Зінаїдою Миколаївною Свірською, 15 березня 1894 р. у них народився син Анатолій.

У 1895 р. Підвисоцький розпочинає видання журналу «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии», а потім стає соредактором нового медичного журналу «Русский Врач».

Слава про В.В. Підвисоцького, його ефективну науково-організаційну та суспільну діяльність привернули увагу державних діячів Росії. Ректор Новоросійського університету професор фізики Федір Никифорович Шведов (1840-1905) запропонував йому восени 1899 р. стати членом комісії по спорудженню будівель медичного факультету Імператорського Новоросійського університету у м. Одеса, а 18 квітня 1900 р. за пропозицією міністра народної освіти професор В.В. Підвисоцький був переведений з Києва в Одесу і 1 травня призначений деканом нового медичного факультету. Київ проводжав Володимира Валерьяновича як видатного вченого і вчителя. Він прочитав прощальну лекцію в аудиторії Київського університету Св. Володимира, яка супровод-

жувалась оваціями.

Період 1900-1905 рр. відзначено як плідний по створенню медичного факультету, В.В. Підвисоцький керував будівництвом споруд, оснащенням кафедр, аудиторій, лабораторій та створенням професорсько-викладацького колективу [1, 2].

Академік Іван Петрович Павлов казав про медичний факультет та роль професора В.В. Підвисоцького в його створенні: «Удачное устройство нового рассадника медицинских сил в нашей, столь бедной медицинской помощью, Родине – его большая заслуга», а також продовжував: «Владимир Валерианович взял на себя труд устроить открывшийся в Одессе медицинский факультет. Надо было добыть достаточные материальные средства (а до Государственной Думы это было очень и очень нелегко) и выполнить в высшей степени сложную строительную задачу, а затем следовал соответствующий подбор профессорского персонала. И то, и другое, и третье было достигнуто Владимиром Валериановичем вполне».

В Одесі проф. В.В. Підвисоцький працював до 1905 р., в цей період розвиток широкого медико-біологічного підходу в його наукових роботах, який відзначився вже в київський період поширювався і набував ще більшої акцентуації. Саме в цей час у лабораторії В.В. Підвисоцького працювали видатні бактеріологи та імунологи Л.А. Тарасевич і С.М. Щасний. Незаперечне значення для формування біологічного напрямку в наукових працях В.В. Підвисоцького мала його співпраця з І.І. Мечниковим [4]. Він повністю поділяв погляди Іллі Ілліча, при чому це було не просто визнання і запозичення фактів та ідей, а утвердження і поширення в галузі медицини, зокрема у загальній патології, нового напрямку наукових досліджень, який базувався на загально-біологічному підході, що припускає порівняльно-історичне («порівняльно-патологічне») вивчення питань, які розглядаються в патології. Наукову роботу Підвисоцький, окрім посади декана, поєднував з багатьма посадами: головою Одеського бальнеологічного товариства, медичних товариств при Новоросійському університеті, був членом

санітарно-епідеміологічної комісії з поліпшення санітарного нагляду міста. З 1902-1905 рр. він - редактор щотижневої газети «Врач» [1, 2].

В.В. Підвисоцький та інші видатні вчені того часу застосовували у розробці наукових проблем два методичних підходи, традиційних для загальної патології. Це старий експериментально-морфологічний і новий медико-біологічний методи. В.В. Підвисоцький та І.І. Мечников першими припустили, що «невидимі» у звичайному мікроскопі екзогенні паразити винні у розвитку пухлин. Володимир Валерьянович назвав їх «бесконечно малые ультрамикроскопические образования», а Ілля Ілліч – «вирусы». Побудований комплекс будівель медичного факультету Імператорського Новоросійського університету В.В. Підвисоцький (1990) описав у своєму журналі; ці споруди, які добре збереглися, в наш час прикрашають Одесу. Сьогодні в них розташований Одеський національний медичний університет [4].

У 1905 р. указом сенату В.В. Підвисоцького переводять до Петербурга на посаду директора ІЕМ, який було створено подібно Пастерівському інституту у Парижі, за пропозицією та особистою участю принца Олександра Петровича Ольденбургського (1844-1930). «Реальная энциклопедия медицинских наук» роз'яснювала причини його створення: «Следя за быстрыми успехами патологии и терапии заразных болезней в последние годы, - успехами, достигнутыми преимущественно при помощи бактериологических методов исследования, Его Высочество решил создать учреждение, специально посвященное разработке вышеупомянутых областей знания, в котором бы научные работники по всем специальностям, соприкасающимся с этой областью, могли, не отвлекаясь преподаванием, и не стесняясь средствами, производить свои исследования при наивозможно благоприятных условиях» [5].

Завдяки зусиллям вчених, серед яких були навіть лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини – академік І.П. Павлов та професор І.І. Мечников, ІЕМ став могутнім науково-дослідницьким виробничим (шлунковий сік, вакцини і сироватки), учбо-

вим (пройшли підготовку 1279 практикантів) і лікувальним закладом (вакцинація проти сказу – допомогу надано 10225 хворим). До 1905 р. в його складі було 6 наукових відділів, 2 практичних відділення і особлива лабораторія на форті Олександр I («Чумной форт»), будувалась клініка [6].

У Петербурзі професор В.В. Підвисоцький багато сил спрямував на розвиток наукової бази ІЕМ і підтримку його міжнародного іміджу. Під час його керівництва у 1906 р. було введено в експлуатацію «клинику кожных болезней». У цьому ж році в ІЕМ було виготовлено протичумну сироватку, холерну лімфу, холерну і тифозну аглютинуючі сироватки у кількостях, які дали змогу згідно з договором у 1909 р. продавати їх у колонії Британії (раніш ці препарати у достатній кількості міг готувати лише Пастерівський інститут у Парижі). У 1910-1911 рр. В.В. Підвисоцький організував російський відділ на міжнародній гігієнічній виставці у Дрездені, а у 1912 р. закінчив будівництво фізіологічної лабораторії, де було 8 спеціальних камер для вивчення умовних рефлексів у собак, вона дістала назву «Башня молчання»

22 січня 1913 р. після короткої хвороби Володимир Валерьянович Підвисоцький помер. Попрощатися з ним прийшло багато науковців і пересічних громадян, які віддали йому шану і поховали на Нікольському кладовищі Олександро-Невської лаври.

### Література

1. Васильев К.Г., Запорожан В.Н., Занчевская Т.А. Владимир Валерианович Подвысоцкий. Историко-биографический очерк. Одесса: Одесский медуниверситет, 2003 – 134с.
2. Васильев К.Г., Гоженко А.И. В.В. Подвысоцкий и его время (к 150-летию со дня рождения). // Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2007, №1 – С.28-29.
3. 150 лет Киевскому медицинскому институту. –К.: Здоровье.1991.
4. Подвысоцкий В.В. Краткое описание зданий медицинского факультета Новороссийского университета // Русский архив патологии, 1900 №10 – С. 316-32.

5. Мазинг Ю.А. Владимир Валерьянович Подвысоцкий в Институте экспериментальной медицины. СПб, 2008 – 56 с.
6. Институт экспериментальной медицины (1890-1900) –Л.: Изд-во АМИ СССР, 1990. (1984)

### Резюме

СОБЫТИЯ ЖИЗНИ, НАУЧНОЙ, ОРГАНИЗАЦИОННОЙ И ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССОРА ВЛАДИМИРА ВАЛЕРЬЯНОВИЧА ПОДВЫСОЦКОГО. К 155-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ.

*Якименко Е.А., Тягай О.Я., Гукович А.Г., Жеребко Г.А.*

Создание новых научных направлений в медицине связано с успешным развитием физиологической науки в начале XX века. Физиологические исследования постоянно находились в связи с проблемами клиники. В.В. Подвысоцкий начал свою научную, педагогическую, организационную деятельность зав. кафедрой общей и экспериментальной патологии Киевского университета Св. Владимира (1988-1900 гг), продолжил его деканом медицинского факультета зав. каф. общей патологии Императорского Новороссийского университета (1900-1905 гг), а завершил в должности директора Императорского института экспериментальной медицины (1905-1913 гг.)

Профессор Владимир Валерьянович Подвысоцкий создал уникальную научную школу из которой вышли патофизиологи, патологоанатомы, клиницисты, бактериологи, иммунологи, эпидемиологи.

Профессор В. В. Подвысоцкий первый в мире доказал возможность регенерации печени, провел первые исследования по химиотерапии опухолей, создал один из лучших учебников по общей патологии.

Его идеи можно найти у истоков современных исследований в области патологической физиологии, эндокринологии, онкологии, микробиологии и иммунологии.  
*Ключевые слова:* В.В. Подвысоцкий, фи-

*зиологическая наука, Императорский Новороссийский университет, Киевский университет св. Владимира, Императорский институт экспериментальной медицины (ИИЕМ).*

### Summary

LIFE EVENTS, SCIENTIFIC, ORGANIZATIONAL AND PEDAGOGICAL ACTIVITY PROFESSOR VLADIMIR VALERIANOVICH PODVYSOTSKY. TO 155-ANNIVERSARY OF THE BIRTH.

*Yakimenko A.A., Tiagay O.Ya., Hukovych O.H., Zherebko G.O.*

Physiological researches constantly were in interrelation with clinic problems.

V.V. Podvysotsky began the scientific, pedagogical, organizational activity by the head of the department of the general and experimental pathology of the Kiev university of St. Vladimir (1988-1900), continued it the dean of medical faculty, the manager of chair of the general pathology of Imperial Novorossiysk university (1900-1905), and finished to positions of the director of Imperial institute of experimental medicine (1905-1913).

Professor Vladimir Valeryanovich Podvysotsky created unique school from which there were a pathophysiologicals, pathologists, clinicians, bacteriologists, immunologists, epidemiologists.

The professor V.V. Podvysotsky first-ever proved possibility of regeneration of a liver, carried out early studies on a chemotherapy of tumors, framed one of the best textbooks on the general pathology.

His ideas can be found at sources of modern researches in the field of pathological physiology, endocrinology, an oncology, microbiology and an immunology.

*Keywords:* VV Podvysotsk, physiological science, Imperial Novorossiysk University, Kyiv University of St. Vladimir, Imperial Institute of Experimental Medicine (IEM).

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.438

## ИСТОРИЯ ЗОБА

**Строев Ю.И., Чурилов Л.П.**

*Кафедра патологии медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург*

Рассмотрена история развития представлений о патогенезе и методы лечения эндемического зоба.

*Ключевые слова: эндемический зоб, история*

Зоб описывался еще в глубокой древности. Сведения о нем имеются в Аюрведах (за 1500 лет до Р.Х.), в трудах Гиппократов, считавшего в V веке до Р.Х., что это результат употребления талой воды [1-2]. Эндемический зоб (ЭЗ) раньше встречался столь часто, что «толстая шея» принималась скорее за норму, чем за патологию. Его и не ассоциировали с болезнями, а в некоторых культурах даже считали признаком красоты. В отдельных районах Африки девушек без зоба не брали в жены [3]. Естественно, что зоб воспет не только деятелями медицины, но и поэтами, и писателями, изображался архитекторами, скульпторами и художниками, в частности, на древнеегипетских фресках божества Тота, в средневековых «Житиях святых». Зобом обладают персонажи на многих картинах и портретах художников Эпохи Возрождения, особенно, творивших в приальпийских регионах (Пьетро делла Франческа, Рафаэль д'Урбино, Леонардо да Винчи, Франческо Мельци, Сандро Боттичелли, Брамантино, Микеланджело Буонаротти). Последний изобразил с зобом себя самого в 39 лет и прокомментировал это как в прозе («мой зоб от моих трудов»), так и в стихах, где он сравнивает себя с «кошками, наживающими зоб от ломбардской воды». Интересна явно геохимическая основа гипотезы Микеланджело о природе зоба. Не был ли он провозвестником представлений о йодном и профессиональном зобе? Впрочем, художник прожил после этого бурно и творчески еще полвека, так что, по всей вероятности, его зоб был полностью компенсированным. Зоб мы находим и вне итальянской школы живописи – на полотнах П.-П. Рубенса, А. Дюрера, А. Ван-Дейка, Рембрандта, Х. Гольбейна, Х. де Рибера и других мастеров реалистической школы, где мужчины, либо чаще – женщины изображены с увеличенной ЩЖ [2]. Даже святые на иконах средневековых сербских церквей (а в швейцарской часовне Сан-Мартино ди Дито – Иуда на фреске «Тайная вечеря») изображались с зобом. До XII в. заболевание называлось «гонгрона»,

затем – «ботиум», а с XVIII в. – «струма». ЭЗ в России в 1731 г. впервые научно описал на реке Киренга (Восточная Сибирь) врач, натуралист и этнограф 2-й камчатской экспедиции И.Г. Гмелин (1709–1755). На тот момент адъюнкту Петербургской Академии наук не исполнилось и 24 лет. Рассматривая историю ЭЗ в искусстве итало-американские ученые Фернандо Весциа и Лоренцо Бассо [2] делают интересное замечание, которое мы вполне разделяем: на картинах XV-XVIII столетий точно и ярко изображен ЭЗ, наиболее сходный с видом йододефицитного. Но нигде у наблюдательнейших свидетелей – великих живописцев этого периода – нет изображений патологии ЩЖ при ее аутоиммунном заболевании – аутоаллергической тиропатии, крайними проявлениями которой служат болезнь фон Базедова и аутоиммунный тиреоидит (АИТ – см. ниже) [4]. А ведь лица и шеи таких пациентов тоже очень характерны. Не потому ли их нет на картинах, что в Европе до открытия и введения в обиход йода (1811) эти болезни встречались крайне редко, а современная их распространенность знаменует эпоху высокого потребления йода? [3].

В развитии ЭЗ имеют значение период полового созревания (пубертат), беременность и болезни, когда растет потребность в гормонах ЩЖ, определенную роль играет наследственность [5]. На частоту ЭЗ оказывает влияние состояние экономики страны. Так, дефицит йода может возникать в популяциях, не имеющих доступа к привозным продуктам питания. Экологические сдвиги, неблагоприятные демографические процессы, загрязнение радионуклидами, плохо поставленная йодная профилактика – привели в постсоветской России к росту пораженности ЭЗ, по сравнению с 70-80-ми годами XX века. Районы, где частота ЭЗ превышает 10% населения, например, белорусское Полесье, считаются эндемическими.

ЩЖ располагается поверхностно, вблизи перекреста дыхательных путей и

пищеварительного тракта, она легко достижима для инфекционных и неинфекционных природных и антропогенных патогенных факторов окружающей среды. Вот почему в настоящее время даже общее социально-экологическое состояние конкретного региона оценивают по состоянию ЩЖ у его населения как важному интегральному критерию.

Еще Гиппократ [1] указывал на целебные свойства морской губки и водорослей при ЭЗ. В древнекитайской литературе (Цуй Шицы, 85 год от Р.Х., цит. по: [2]) уже вводится понятие о «солидном, неизлечимом» и «мягком, излечимом» зобах и содержатся рекомендации по употреблению при последнем морской капусты в целях сохранения здоровья жителей, а позже император Цинского Китая Канси (1654–1722) – просвещенный устроитель жизни своего народа – на научных началах повелел каждому жителю Мукдена съесть по 2 кг морской капусты в год. И вот уже триста лет в Мукдене неукоснительно выполняется этот императорский указ. Благодаря ему, жители Мукдена, несмотря на дефицит йода, в основном не страдают ЭЗ. Древнегреческий патолог Клавдий Гален (Galenus Claudius, 129/131–200/210 от Р.Х.) во II веке н.э. отождествлял зоб с расширением бронхов, а его византийский коллега Павел Эгинский (625 – 690) считал зоб жировым разрастанием. Позже хирург английского короля Чарльза II Ричард Уайзмен (1622-1672) связал ЭЗ с «чахоточной золотухой», то есть туберкулёзным шейным лимфаденитом. Гюи де Шольяк из Монпелье (1300-1370) придерживался при ЭЗ хирургической тактики лечения [2]. В XIII в. в Испании врач Касамида успешно применял при зобе золу морской губки [6]. А позже врач-алхимик и философ Арнальд Бачероне де Вилланова (Arnau de Vilanova, 1235/40–1311), с именем которого связывают знаменитый «Салернский кодекс здоровья», описал лечебный эффект морских губок при свежем зобе у молодых лиц, но его отсутствие при застарелом зобе в зрелом возрасте, чем предвосхитил первым в европейской медицине современное понимание множественности причин и форм зоба [7]. Полагают, что ему же принадлежит и приоритет в применении йодидов при сифилисе [6]. Кресс-салат, белую водяную кувшинку и другие богатые йодом пресноводные растения еще в Средние века эмпирически применяли при ЭЗ.

Первым доказал, что ЭЗ – это гиперплазия именно и только ЩЖ швейцарский врач, натуралист и поэт Альбрехт фон Гал-

лер (von Haller A., 1708 – 1777), не оставивший, впрочем, гипотез о его причинах [2].

Уже через 4 года после открытия Бернардом Куртуа (1777-1838) йода [8] английский врач и религиозный философ Уильям Праут (Prout William, 1785–1850), обнаруживший, в частности, соляную кислоту в желудочном соке, испытал на себе йодид калия и, убедившись в отсутствии у него острой токсичности, применил его раствор для лечения зоба [3]. А в 1820 г. швейцарский врач Жан-Франсуа Куанде (Coindet J.-F., 1774–1834), который с 1813 г. полагал гипотетически, что действующим началом губкотерапии при зобе служит йод, провел в Женеве (вопреки скептикам, предрекавшим пациентам острое отравление, а врачу – самосуд) настоящие клинические испытания спиртовой настойки йода на 150 пациентов с зобом. Он показал, что хотя лекарство в дозе от 165 мг/сутки помогает не всем, но и ухудшения не вызывает [9]. Аналогичный метод лечения тогда же применил Иоганн Штрауб (Johann Straub), первым (1819) доказавший, что губки богаты йодом [10]. В 1829 г. французский химик Жан Люголь (Lugol Jean Guillaume Auguste, 1786–1851) предложил 3% раствор йодида калия, ныне носящий его имя, однако, для лечения не зоба, а... туберкулеза. Эмпиризм порой идет далеко впереди теории, но вслепую. Пендрин и его роль в бронхах были неизвестны в то время, и обостряющее воспаление действие раствора было расценено, как ухудшение течения чахотки. Но именно подавление экспрессии хлорид-йодидного противопереносчика пендрина в бронхах йодидом калия лежит в основе доныне используемого отхаркивающего действия люголевского раствора. Вместе с тем, уже Куанде столкнулся со случаями «йодизма», то есть реакцией на токсические дозы йода и первым описал их [10].

Присутствие йода в дождевой воде и даже в росе и его летучесть привели пытливого французского ботаника, фармацевта и миколога Гаспара Адольфа Шатена (Chatin G.A., 1813–1901) к мнению о том, что йод должен находиться и в атмосфере. Так, он впервые обнаружил йод в воздухе Парижа (1/500 мг в 4 м<sup>3</sup>). Содержание йода изменялось в зависимости от влажности, температуры и многих других условий, в том числе от количества элемента в верхних слоях почвы и в водоемах. Анализы воздуха и воды на содержание йода позволили Г.А. Шатену в 1850–54 гг. установить несомненную связь между распространением ЭЗ и содержанием йода в ок-

ружающей среде: он открыл замечательный факт – чем выше в горы, тем меньше йода в воде и воздухе горных долин, а в горных селениях Альп и Пиренеев все больше распространённость ЭЗ и... кретинизма. Так появилась гипотеза о йододефицитном происхождении ЭЗ [11-14]. Французская Академия наук признала исследования Г.А. Шатена важными и для их проверки создала комиссию из виднейших химиков Франции, которая подтвердила его данные о повсеместном распространении йода, но связь дефицита йода с зобом была ею подвергнута сомнению. К тому времени полагали, что ЭЗ могут вызвать 42 причины, но в этом перечне, к сожалению, не фигурировал дефицит йода [15]. И все же французское правительство, несмотря на сомнения «бессмертных», разрешило пилотную программу по борьбе с ЭЗ в Савойе (1869), основанную на применении йодных таблеток и йодировании соли, полагая, что йод как дезинфектор поможет бороться с плохими гигиеническими условиями, которые и считались тогда главной причиной ЭЗ. Хотя программа была успешной (из 5000 детей у 80% отметили улучшение течения болезни) и стала предметом статьи «Искоренение зоба» в престижном журнале «Ланцет» за 1869 г., но ее закрыли. Крестьяне, опасаясь, что излеченные от ЭЗ дети станут рекрутами французской армии, программу саботировали, к тому же применялись «лошадиные» дозы йода (от 100 до 500 мг на кг соли), основанные на неверных расчетах Г.А. Шатена. Это спровоцировало осложнения, в частности, йодизм и «йод-базедовизм». В 1855 г. А. Хирш (Hirsch A.) заключил, что йодотерапия чревата побочными эффектами и помогает не при всяком зобе. Исследования Г. А. Шатена были, затем, окончательно забыты вплоть до переоткрытия найденных им закономерностей в работах T. von Fellenberg в Швейцарии [16] и W.M. Ord в Англии [17]. Г. А. Шатен не дождался торжества своей идеи, но славное его имя навсегда будет связано с важнейшей главой медицины – патологией йодной недостаточности, ведь именно он первым доказал, что ЭЗ развивается в результате йодного дефицита. Однако еще до Г. А. Шатена французский горный инженер и агрохимик, первооткрыватель кругооборота азота в природе и соавтор понятия «азотистый баланс» Ж.-Б. Буссиньоль (Boussingault J.B., 1802–1887) [18], изучая в 1833 г. природу ЭЗ в Колумбийских Андах, установил, что ЭЗ проходит у тех, кто рано меняет место жительства и, наоборот, возникает у

мигрантов в эндемичные районы после 5–6 лет проживания там, причем отметил его присутствие не только у жителей эндемичного района, но даже у животных (кролики), а также выдвинул рабочую гипотезу, что причиной ЭЗ служит нехватка кислорода в горном воздухе. Несмотря на «нейодную» рабочую гипотезу, Буссиньоль и его соавтор Ф.-Д. Рулен успешно попытались лечить ЭЗ, завозя поваренную соль «с морским запахом» из неэндемичных приморских провинций. Это было первое в истории предложение пользоваться йодированной солью для профилактики ЭЗ, далеко опередившее фундаментальные исследования ЩЖ.

Тем временем последние тоже продвигались. Честь первого анатомического описания ЩЖ (1510 г.) принадлежит гению человечества Леонардо да Винчи (1452 - 1519). Известен его рисунок, сделанный в период занятий анатомией в больнице Санта Мария Нуова. На полях комментариев автора гласит, что данная железа призвана заполнять безмышечное пространство впереди трахеи, отделяя последнюю от грудины [2]. Позже «ларингеальную железу» описывают Андрей Везалий (1543) и Бартоломео Евстахий (1520 –1574), отдавая ей увлажняющую вдыхаемый воздух роль. Но уже легендарный голландский анатом Фредерик Рюйш (Ruysch Frederik, 1638–1731), дававший уроки анатомии Петру Великому, высказал революционную по тем временам идею, что ЩЖ выделяет некий секрет не в трахею, а в кровь. В 1841 г. на заре гистологии немецкий хирург Гейнрих-Адольф Барделебен (Bardleben H.-A., 1819–1885) установил наличие в ЩЖ несообщающихся фолликулов, заполненных коллоидом. Но представления о функциях ЩЖ веками оставались на уровне гипотез: о её слизиобразующей роли (античный медик Клавдий Гален –см. выше); участии в лимфообразовании (английский хирург и анатом Эшли П. Купер – Cooper A.P., 1768–1841) и даже о её пластико-косметической роли (знаменитый анатом Томас Вартон – Wharton Thomas, 1610–1673), впервые назвавший железу щитовидной [19].

Любопытно, что безвременно умерший талантливый английский врач Томас Кинг (King T.W., 1809–1847) стоял на верном пути к эпохальному открытию в эндокринологии: он высказал абсолютно верную догадку, что должна существовать железа, выделяющая в кровь жизненно важные вещества в экстраординарной аварийной

ситуации. И это почти за 100 лет до открытия роли надпочечников и стресса! И на роль «королевы» стресса Т. Кинг выдвигал именно щитовидную железу [20]. Но смерть прервала его поиски, опубликованные, к тому же, с большим опозданием. В стране ЭЗ – Швейцарии, где еще медики Наполеона в кантоне Валё на 70 000 обитателей выявили 4000 кретинотрофов – интерес к ЩЖ был самым большим. Именно Наполеон Бонапарт первым приказал исследовать наличие зобов у подданных, так как большое число новобранцев из горных районов стардало тугоухостью и слабоумием. Не зная природы недуга, медики часто имели лишь одну возможность справиться с уродующим больных зобом – удаляли его. Так поступал еще в X в. арабский хирург из Кордовы Абу-аль-Касима аз-Захрави (Альбукасис, 936–1013), а позже – и вышеупомянутый Гюи де Шольяк. Но именно в Берне в 1856 г. Морицем Шиффом (Schiff M., 1823–1896) [21] было показано, что тотальная тироидэктомия смертельна для собак и морских свинок. Однако в 1891 г. француз Эжен Глей (Gley E., 1857–1930) открыл околощитовидные железы и доказал, что именно их удаление вместе со щитовидной железой ведет к судорогам и быстрой гибели. А в чем же проявляется поражение собственно ЩЖ?

В 1850 г. британский хирург Томас Близард Кёрлинг (Curling T.V., 1811–1888) заметил и описал связь отсутствия «щитовидного тела» с отеками и нарушением развития мозга у двух больных [22]. Любопытно, что как и Т. Кинг (см. выше), это был еще один врач, стоявший на пороге открытия стресса: ведь он наблюдал стрессорные язвы желудочно-кишечного тракта при тяжелых травмах, хотя и не догадывался о природе этого явления. В 1873 г. у 5 взрослых пациенток маститый клиницист той эпохи лейб-медик сэр Уильям Уитни Галл (Gull William, 1816–1890) обнаружил и впервые развернуто описал болезнь, при которой сочетались системный слизистый отек, снижение умственных способностей и увеличение ЩЖ [23]. Через 5 лет Уильям Орд (Ord W.M., 1834–1892), обнаружив при аутопсии в тканях подобных больных скопление слизистых веществ, предложил для болезни У. Галла название «миксоэдема» (буквально – «слизистый отек») [17]. Тем временем, в Швейцарии разгорелась острая практическая полемика. Хирург Жак-Луи Реверден (Reverdin J.L., 1842–1929) заподозрил, что у лиц с удаленной ЩЖ возможна аналогичная «миксоэдема» [24]. Но ему энергично возражал корифей опе-

ративного лечения зоба Теодор Кохер (Kocher Th., 1841–1917), который истолковал свои 30 случаев микседемы после струмаэктомии на 100 операций как совершенно иной недуг, вызванный «хронической асфиксией от долго существовавшего зоба». Т. Кохер дал болезни название «струмипривная кахексия» и настаивал на необходимости удалять зобы [25]. Специальная комиссия, опираясь на экспериментально-клинические данные британского патолога Виктора Хорсли (Horsley Victor, 1857–1919) и немецкого хирурга Ф. фон Хофмайстера (von Hofmeister F., 1867–1926) подтвердила, что «чистое» удаление ЩЖ при сохранных околощитовидных железах дает у животных картину «миксоэдемы», и что «миксоэдема», «струмипривная кахексия» и эндемический кретинизм детей, ранее описанный шотландским врачом Чарльзом Хилтоном Фэгге (Fagge Ch.H., 1838–1883) суть проявления одной и той же болезни, связанной с утратой функций ЩЖ. Это этапное для медицины заключение первым обосновал ЛОР-врач королевы Виктории сэр Феликс Семон (Semon Felix, 1849–1921). Тогда же М. Шифф вернулся к опытам по тироидэктомии и доказал, что подсадка ЩЖ под кожу лишенным ее животным достаточна, чтобы обратить у них вспять картину развития микседемы, до той поры, пока подсаженная железа не отторгнется (1884). Это было веское косвенное доказательство выделения ЩЖ какого-то «антимиксидематозного» начала [21]. В 1896 г. Е. Бауман (Baumann E., 1846–1897) [26] установил, что йод входит в состав полученного им концентрата йодотиринина – гормонального начала ЩЖ, и что ее коллоид у больных ЭЗ беден йодом. Стоит отметить и ранний (1883–1884 гг.) вклад в выделение йодированных белков из коллоида ЩЖ нашего соотечественника: петербургского ученого Н.А. Бубнова [27]. В 1896 г. английский педиатр Роберт Хатчисон (Hutchison R., 1871–1960), продемонстрировал, что йод накапливается именно в тироидных фолликулах [28]. Большое значение имели работы Адольфа Магнуса-Леви (Magnus-Levy A., 1865–1955) [29], показавшего роль еще невыделенных тогда тироидных гормонов в энергетическом обмене и предложившего объективный принцип оценки функции ЩЖ *in vivo* по уровню энергозатрат в условиях, приближенных к минимальной для бодрствующего организма жизнедеятельности («основной обмен»). Он обнаружил, что йодотирин воспроизводит эффекты ЩЖ. В 1899 г. А. Освальд (Oswald A.) [30] выделил коллоида

ЩЖ гомогенный йодсодержащий белок – это и был тироглобулин.

Следует отметить, что, хотя в определенный период дискуссий о микседеме (см. выше) знаменитый швейцарский хирург Теодор Кохер занимал ошибочную позицию, именно он провел 7000 струмэктомий, снизив смертность с 13% до 1% и обеспечив развитие хирургии ЩЖ [25]. Между прочим, в 1914 г. он оперировал Н.К. Крупскую. Его эпидемиологические исследования ЭЗ на школьных контингентах окончательно доказали эффективность йода при гипотирозе. Значимость проблемы «йод - ЩЖ» подтвердил Нобелевский комитет, удостоивший в 1909 г. Т. Кохера самой престижной премии именно за работы об ЭЗ. В 1914 г. Эдвард Кендалл (Kendall E.C., 1886–1970) [31-32] получил щелочной гидролизом из ткани ЩЖ и очистил перекристаллизацией её йодсодержащий гормон, дав ему название – «*тироксин*». Через 12 лет (1927), установив его формулу, химики Чарльз Хэррингтон (Harrington Ch., 1878–1965) и Джордж Барджер (Barger G., 1878–1939) его синтезировали [32]. Но лишь существенно позже (1952) Дж. Гроссом и Р. Питт-Риверс (Gross J. and Pitt-Rivers Rosalind) [33] было установлено, что в ЩЖ вырабатывается и поступает в кровь и другой гормон – трийодтиронин, как уже подчеркивалось выше, значительно превосходящий тироксин по гормональной активности. По отношению к трийодтиронину тироксин – лишь прогормон.

Все новое – хорошо забытое старое. Почти 75 лет спустя после колумбийского опыта Ж.-Б. Буссиньоля и Ф.-Д. Рулена и около полувека – после правительственной французской программы 1869 г. швейцарский врач Г. Хунцикер-Шильд (Hunziker-Schild H.) в 1915 г. вновь предложил использовать йодированную соль для профилактики ЭЗ [35]. Он отверг инфекционную теорию ЭЗ и показал, что потребление йодированной соли ведет к дозозависимому регрессу заболевания. Замечательный швейцарский сельский врач общей практики О. Байярд (Bayard O.) в 1918 г. [36] провел в своей деревне первое в мире полугодовое клиническое контролируемое исследование, установившее зависимость дозы и эффекта при лечении ЭЗ йодированной солью и предложил оптимальные дозы. В те же годы (1917–1920) опыт йодной профилактики был широко внедрен в США Д. Мэрайном и О.П. Кимбелом (Marine D., Kimball O.P.) [37]. В начале 20-

х годов прошлого века в Швейцарии появились первые правительственные программы йодной профилактики ЭЗ (кантон Аппенцель) и был принят первый закон о йодировании поваренной соли (1922) [15]. Но лишь в 1951 году в Аргентине окончательно установили связь между количеством йода, попавшего в организм, и наличием ЭЗ [38].

В СССР первые работы и патенты по получению йода из морских водорослей для медицинских целей, принадлежат выдающемуся отечественному мыслителю и естествоиспытателю Павлу Александровичу Флоренскому (1882–1937), и были выполнены им в заключении на Соловецком лагерном заводе йодной промышленности в 1934–1936 гг., причем авторское свидетельство, полученное незадолго до гибели Флоренского стало его последним вкладом в науку [39]. Между 20-ми и 80-ми годами прошлого века во всем мире, в том числе – в нашей стране, были достигнуты большие успехи в борьбе с йоддефицитными заболеваниями. Так, в СССР в 30-е годы были организованы комплексные экспедиции в эндемические районы, проведено обследование населения, разработана и успешно реализована государственная программа адресной дифференцированной йодопрофилактики. Огромный вклад в этот процесс внесли один из основоположников советской эндокринологии О.В. Николаев, руководивший пилотной программой искоренения ЭЗ в Кабардино-Балкарии [40-41], и известный детский гигиенист М.Г. Коломийцева, предложившая специальные методы количественной оценки пораженности ЭЗ [42]. Наследие, оставленное в этой области советской медициной, не должно быть утрачено. Страны бывшего СССР нуждаются в продуманной дифференцированной и геохимически избирательной районированной йодной профилактике ЭЗ.

#### Литература

1. Гиппократ. Избранные книги (пер. с греч.). – М.: Биомедгиз, 1936. – 736 с.
2. Vescia F.G., Basso L. Goiters in the Renaissance // Vesalius. - 1997. – v. III. - N 1. – Pp.23 – 32.
3. Ahmed A.M., Ahmed N.H. History of disorders of thyroid dysfunction // East Mediterr. Health J. – 2005. – v.11 . – N3. – Pp. 459–469.
4. Su Xe Wang, Baker J.R. Immunopathogenesis of thyroiditis. Chapter 27. /

- G.S.Eisenbarth (ed.), *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects, Contemporary Endocrinology*. N.Y. a.e. : Springer, 2011. – 443 – 455.
5. Талантов В.В. Эндемический зоб. Сущность. Экология и генетика в этиологии. Дефиниция // Пробл. эндокринологии. – 1989. – № 4. – С. 43–46.
  6. Мохнач В.О. Иод и проблемы жизни. – Л.: Изд-во «Наука», Лен. отд., 1974. – 254 с.
  7. Merke F. History and iconography of endemic goitre and cretinism. – Berne: Hans Huber, 1984. 292 P.
  8. Courtois B. Découverte d'une substance nouvelle dans le Vareck // Ann. chim. – 1813. – V. 88. – P. 304.
  9. Coindet J.F. Découverte d'un nouveau remède contre le goitre // Ann. chim. phys. – 1820. – V.15 (Ser. 2). – Pp. 49–59.
  10. Darmstaedter E. Aus der Geschichte des Jods und der Jodtherapie // Schweiz. Med. Wschr. – 1932. – N 62. – S. 98.
  11. Chatin A. Existence de l'iode dans les plantes d'eau douce. Conséquences de ce fait pour la géologie, la physiologie végétale, la thérapeutique et peut-être pour l'industrie // C. r. Acad. sci. – 1850. – V. 30. – P. 352.
  12. Chatin A. Recherches sur l'iode des eaux douces; de la présence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres // C.r. Acad. Sci. – 1851. – V.31. – P. 280–283.
  13. Chatin A. Recherches de l'iode dans l'air, les eaux, le sol et les produits alimentaires des Alpes de la France et du Piémont // C.r. Acad. Sci. 1852. – V. 34. – P. 51.
  14. Chatin A. Presence de iode dans les eaux pluviales, les plantes des Antilles et des côtes de la Méditerranée //C. r. Acad. Sci. – 1853. – V. 37. – P. 723–724.
  15. Zimmermann M.B. Research on Iodine Deficiency and Goiter in the 19th and Early 20th Centuries // J. Nutr. – 2008. V. 138. – Pp. 2060–2063.
  16. Fellenberg T. Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in der Natur, I. // Biochem. Ztschr. – 1923. – N 139. – S. 371
  17. Ord W.M. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the cretinoid affection occasionally observed in the middle-aged women // Medico-chirurgical transact. – 1878. – V. 61. – Pp. 67–78.
  18. Boussingault J.B. Recherches sur la cause qui produit le goitre dans les Cordillères de la Nouvelle-Grenade // Ann. Chim. Phys. – 1833. – V. 48. – Pp. 41–69.
  19. Wharton T. Adenographia sive glandularum totius corporis description. – Londini : typ. J.G. Impens, 1656.- 287 P.
  20. King T.W. Observations on the thyroid gland // Guy's Hosp. report. – 1856. – V. 1. – Pp. 429–447.
  21. Schiff M. Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes // Rev. méd. Suisse rom. (Genève). – 1884. – V. 4. – P. 436.
  22. Curling T.B. Two cases of absence of the thyroid body, and symmetrical swellings of fat tissue at the sides of the neck, connected with defective cerebral development // Medico-chirurgical transact. – 1850. – V. 33. – Pp. 303–306.
  23. Gull W.O. On a cretinoid state supervening in adult life in women // Transact. Clin. Soc. Lond. – 1873. – Bd. 7. – S. 180–185.
  24. Reverdin J.L. Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre // Rev. méd. Suisse rom. (Genève). – 1882. – V. 2. – P. 539.
  25. Kocher Th. Über Kropfextirpation und ihre Folgen // Arch. f. klin. Chirurg. – 1883. – Bd. 29. – S. 254.
  26. Baumann E. Über das normale Vorkommen von Jod in Thierkörper. // Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chemie. – 1895. – Bd. 21. – S. 319–30.
  27. Bubnow N.A. Beitrag zu der Untersuchung der chemischen Bestandtheile der Schilddrüse des Menschen und des Rindes // Z. Phys. Chem. – 1884. - Bd. 8. - S.1.
  28. Hutchison R. The chemistry of the thyroid gland and the nature of its active constituents // J. Physiol. – 1896 – V. 20. – Pp. 474–496.
  29. Magnus-Levy A. Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. // Berl. klin. Wochenschr. - 1895. – N 32. S. 650–652.
  30. Oswald A. Die Eiweißkörper der Schilddrüse // Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chemie. – 1899. – V. 27. – S. 14–21.

31. Kendall E.C. The isolation of a compound containing iodine in the thyroid // JAMA. – 1915. – V. 64. – Pp. 2042–2043.
32. Kendall E. Thyroxine. – N.Y., 1928.
33. Harrington C.R., Barger G. Constitution and synthesis of thyroxine // Biochem. J. – 1927. – V. 21. – Pp. 169–181.
34. Gross J., Pitt-Rivers Rosalind. 3:5:32 - Triiodothyronine. 1. Isolation from thyroid gland and synthesis // Biochem. J. – 1953. – v.53. – N4. – Pp. 645–652.
35. Hunziker-Schild H. Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. – Bern: A. Franke Verlag, 1915.
36. Bayard O. Ueber das Kropfproblem // Schweiz. med. Wschr. – 1923. – Bd. 53. – S. 732–737.
37. Marine D., Kimball O.P. The prevention of simple goitre in man // Arch. Internal Med. – 1920. – V. 25. – Pp. 661–674.
38. Stanbury J.B. Исследования по эндемическому зобу в странах Латинской Америки / Хроника ВОЗ. – 1971. – т. 25. – вып. 4. – С. 151.
39. Флоренский П.А., Литвинов Р.И., Брянцев И.Я. Способ комплексной переработки водорослей. А/с СССР / Заявлено 27 марта 1935 г. за № 190231. Опубликовано 31 мая 1937 г. // Филиал РАНТД. Ф. Р-1. Оп. 13-5. Д. 4036.
40. Николаев О.В. Эндемический зоб. – М.: Медгиз, 1949. – 180 с.
41. Николаев О.В., Ремиз А.М. Итоги изучения эндемического зоба и борьба с ним в Кабардино-Балкарской АССР. – Нальчик: Кабард.-Балкарск. кн. изд-во, 1968. – 171 с.
42. Коломийцева М.Г., Неймарк И.И. Зоб и его профилактика. – М.: Изд-во мед. лит., 1963. – 298 с.

### Резюме

#### ІСТОРІЯ ЗОБУ

*Строев Ю.І., Чурилов Л.П.*

Розглянуто історію розвитку уявлень про патогенез і методи лікування ендемічного зобу.

*Ключові слова: ендемічний зоб, історія*

#### Summary

#### THE HISTORY OF THE GOITER

*Stroev Yu.I., Churilov L.P.*

History of ideas about the pathogenesis and treatment methods of endemic goiter has been considered.

*Keywords: endemic goiter, history*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-091 (477, 74-25) (092)

## ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА УСПЕНСКОГО (К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

**Чеканов Л.Д.**

*Одесский Национальный медицинский университет*

Материалы биографии профессора Е.А. Успенского – основоположника Одесской школы патоморфологов, полковника медицинской службы, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой патологической анатомии ОГМИ им. Н.И. Пирогова с 1956 по 1973 год, почетного члена Всесоюзного научного общества патологоанатомов.

*Ключевые слова: биография профессора Е.А. Успенского, патологическая анатомия, патоморфология.*

Основоположник Одесской школы патоморфологов профессор Е.А. Успенский родился 25 ноября 1901 года в семье школьного учителя, получил среднее образование и Борисоглебской Александровской гимназии и в 1920 году был зачислен на 1 курс медицинского факультета Московского государственного университета.

Прослушав на IV курсе лекции профессора Григория Ивановича Россолимо и на V курсе, пройдя специальную экстернатуру под руководством профессора Ивана Николаевича Филимонова, Евгений Александрович избирает для своей будущей врачебной деятельности специальность невропатолога.

По распределению он был назначен на

работу тогда в маленький провинциальный городок Липецк, но в котором уже много десятилетий функционировало бальнеологическое отделение по лечению заболеваний периферической нервной системы. Пребывая здесь в качестве специалиста, он в течение 1928-1929 гг. дважды получал командировки в Ленинградский институт усовершенствования врачей, где под руководством профессора Леонида Васильевича Блюменау он значительно пополнил свои знания по специальности.

Осенью 1930 года по предложению администрации больницы им. Мечникова в Ленинграде Евгений Александрович был переведен на должность ординатора неврологического отделения этой больницы, которым руководил профессор Михаил Иванович Аствацатуров. С этого времени начинается научная деятельность Евгения Александровича под руководством Михаила Ивановича.

Первая работа, выполненная Евгением Александровичем в Мечниковской больнице, называлась «К вопросу о лечении церебрального эпидемического менингита», напечатанная в 5 номере «Советской врачебной газеты» в 1932 году. В этом же году по настоянию М.И. Аствацатурова Е.А. переходит на работу в Институт экспериментальной медицины, в отдел нормальной и патологической морфологии нервной системы, руководимый учеником Бориса Ивановича профессором Борисом Семеновичем Дойниковым. Предложенная здесь научная тема была выполнена Евгением Александровичем, и в сентябре 1935 года под названием «О топографическом распределении гистопатологических изменений в нервной системе человека при уличном бешенстве» была доложена на заседании Ученого Совета института, где члены Совета ее высоко оценили. Евгению Александровичу была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук без защиты диссертации.

Глубоко изучая патологическую анатомию нервной системы, Евгений Александрович, естественно, должен был изучить общие и частные вопросы патологической анатомии.

С этой целью он командировается на кафедру патологической анатомии в институт усовершенствования врачей, где под руководством профессора Федора Николаевича Чистовича и Владимира Георгиевича Гаршина он успешно закончил курс специализации, и далее его квалификация стала рассматриваться как патолога, поэтому он далее избирает тему своей докторской диссертации по проблеме «Метастазирование рака различ-

ных органов в нервную систему».

С большим энтузиазмом приступив в разработке этой темы, Евгений Александрович, к сожалению, должен был прервать ее, так как в сентябре 1939 года был призван в ряды Советской Армии и к началу войны с белофиннами (30 ноября 1939 года) он уже выступает как военный прозектор и руководит специальной группой военных прозекторов на Карельском фронте.

Здесь под руководством первого организатора военной прозектуры профессора Александра Александровича Васильева Евгений Александрович приступает в полевых условиях к тщательному изучению причин летального исхода при огнестрельных ранениях, которые он затем продолжает самостоятельно уже в годы Великой Отечественной войны, так как профессор А.А. Васильев был убит под Сталинградом 27 января 1943 года.

По окончании боевых действий с белофиннами Евгений Александрович переводится на должность старшего преподавателя кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

С первых дней начала Великой Отечественной войны Евгений Александрович был назначен заместителем начальника, а затем начальником патологоанатомической лаборатории Ленинградского фронта. Здесь в условиях тяжелой блокады, голода, артиллерийских обстрелов и авиабомбежек он начал свою плодотворную работу по огнестрельным повреждениям.

Однако, несмотря на трудные условия блокады, он как ученый не оставляет мысли о своей докторской теме, и такой важный раздел ее как «Диффузные метастазы рака в нервной системе» в 1943 году публикует в журнале «Экспериментальная невропатология» в Чикаго, США.

Весну и лето 1943 года, а затем ноябрь-декабрь того же года Евгений Александрович проводит в условиях прозекторской работы на Западном, Белорусском и 1 Украинском фронтах, где по приказу Главного санитарного управления Красной Армии вместе с приданной ему бригадой врачей выполняет очень ответственное задание – патологоанатомические вскрытия на полях сражений. В этих условиях Е.А. собрал большую коллекцию уникальных препаратов.

28 ноября 1942 года Ставкой Верховного Главнокомандования Красной Армии было дано приказание по организации военно-медицинского музея, где полностью должна быть отображена работа советских медиков в годы Великой Отечественной войны.

Ответственными за организацию музея были назначены корпусный врач, начальник Главного медицинского управления Ефим Иванович Смирнов, генерал-лейтенант Шевкуненко Виктор Николаевич и профессор Алексей Николаевич Максименков. Вначале музей дислоцировался в г. Москве, где была организована доставка всевозможнейших материалов медицинской службы по отдельным боевым операциям, новейшие методы, принятые для массового лечения раненых и больных воинов.

В организации музея был также предусмотрен специальный отдел по разработке патологоанатомических материалов, поступающих с фронтов и отдельных армий. Начальником этого отдела в январе 1944 года был назначен Евгений Александрович. Здесь он проработал 10 лет.

В стенах музея он сосредоточил свою огромную коллекцию патологоанатомических препаратов огнестрельных ранений в различных сроках, начиная от поля боя и кончая поздними осложнениями боевой травмы. Коллекция была уникальной как по количеству составу, так и по разнообразию патологоанатомических картин, надо было все описать и систематизировать.

Командование музея с большим вниманием отнеслось к плану подобного рода разработки, и Евгений Александрович приступил к оформлению на каждый препарат паспорта и необходимой каталогизации. Всего было собрано к концу войны около 6 тысяч препаратов, которые до настоящего времени хранятся в Военно-медицинском музее (г. С. Петербург, Лазаретный пер., 2).

В дальнейшем была привлечена группа выдающихся художников, которая с натуры препаратов создала уникальные медицинские рисунки. Эти рисунки в количестве 500 и послужили основными иллюстрациями для многотомного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.».

Евгений Александрович, по предложению редактора IV тома академика Владимира Николаевича Шамова, изложил основы патологической анатомии огнестрельных ранений головного мозга, а академик Александр Николаевич Бакулев, редактор XI тома, пригласил Евгения Александровича изложить патологическую анатомию огнестрельных ранений позвоночника и спинного мозга.

Выполняя столь ответственную задачу, Евгений Александрович не забывал и о своей докторской диссертации, которую успешно защитил в апреле 1953 года под названием «О метастазах рака в нервную систему».

В 1956 году Евгений Александрович был избран на должность заведующего кафедрой патологической анатомии Одесского медицинского института.

Евгений Александрович Успенский опубликовал 55 научных работ, среди которых исследования по военной патологии и работы монографического характера, посвященные изменению нервной системы при раке, патологической анатомии эпилепсии (Руководство по неврологии т. VI), некоторым вопросам патогенеза атеросклероза, патологической морфологии аппендицита, холецистита и язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возраста. Кроме того, Евгений Александрович Успенский совместно с П.В. Сиповским издал учебник по патологической анатомии для студентов стоматологических факультетов. За этот период сотрудниками кафедры и другими учениками под его руководством выполнены 120 работ, защищены 18 кандидатских и 3 докторских диссертации.

Обладая большим педагогическим мастерством и опытом, высокой эрудицией и творческой инициативой, Евгений Александрович постоянно уделял внимание совершенствованию учебного процесса. За годы заведования кафедрой им подготовлено 7 специалистов патологоанатомов, которые работают в Одессе, Одесской и Николаевской областях.

Евгений Александрович Успенский многие годы являлся областным патологоанатомом, в течение 18 лет бессменно избирался председателем Одесского научного общества патологоанатомов, членом редакционного совета журнала «Врачебное дело», вместе с сотрудниками кафедры в этот период принимал активное участие в работе отечественных и международных конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов.

Наряду с работой и руководством Одесским научным обществом патологоанатомов Евгений Александрович с 1956 года является членом Одесского научного общества невропатологом и психиатров, где он активно участвовал в работе, выступая с докладами и сообщениями по вопросам сосудистой патологии головного мозга, инфекционных заболеваний нервной системы, в том числе и ботулизма, знакомил членов общества с новыми данными о метастазировании опухолей в нервную систему, а также делал интересные сообщения о роли нервной системы в геронтологических проблемах.

Евгений Александрович в своих научных работах уделял очень большое внимание изучению патоморфологии нервной системы при различных ее поражениях.

Он был близким и дружил с известными невропатологами своего времени С.М. Давиденковым, И.Я. Раздольским, Б.И. Шаповаловым, Д.И. Панченко, Ю.Л. Курако и многими другими. К группе младших друзей и настоящих почитателей позволяет себя отнести и ученик Евгения Александровича автор этой статьи.

Родина высоко оценила боевые и трудовые заслуги профессора Евгения Александровича Успенского, наградив его 10 орденами и медалями, значком «Отличнику здравоохранения». На V Всесоюзном съезде патологоанатомов Евгений Александрович был избран почетным членом Всесоюзного научного общества патологоанатомов и ему был вручен почетный диплом.

С сентября 1973 года Евгений Александрович находился на заслуженном отдыхе, однако его неутомимая деятельность требовала работы по специальности, которой он посвятил 50 лет жизни. Он едет в обычную районную больницу и организует там патоморфологическую лабораторию, оказывает тем самым большую помощь сельскому практическому здравоохранению, где и работал до последнего времени своей жизни.

Евгений Александрович был любимцем студентов, хлебосольным хозяином и чудесным собеседником, его рассказы о встречах с интересными личностями – академиком И.П. Павловым, который был членом Ученого Совета без защиты присвоившего степень кандидата медицинских наук Евгению Александровичу, деканом, профессором А.И. Абрикосовым, особенно с У. Пенфилдом, которого он принимал в Ленинграде в своей лаборатории, с ректором Московского государственного университета академиком А.Я. Вышинским и многими другими оставляют незабываемое впечатление.

Евгений Александрович очень любил природу, леса, охоту, животных, особенно волков, блестяще имитировал их вой на охоте; был музыкальным человеком, любил Бетховена и сам хорошо музицировал на виолончели; знал и любил литературу, особенно русскую классику, щедро дарил радость человеческого общения.

Умер Евгений Александрович после тяжелой болезни 31 января 1977 года, похоронен с воинскими почестями, как полковник Советской Армии, в Одессе на центральной аллее 2-го Христианского кладбища в непосредственной близости от Дмитровской церкви.

Профессорско-преподавательский состав Одесского национального медицинско-

го университета, среди которого многие – бывшие студенты Евгения Александровича, многочисленные ученики, среди которых сотрудники кафедр патологической анатомии, судебной медицины, топографической анатомии с оперативной хирургией, все, кто знал Евгения Александровича, чтут его большой труд, ценят его неизменную благожелательность, создаваемую им обстановку взаимного понимания и уважения, постоянное стремление к новому, передовому.

Жизнь Евгения Александровича – пример самоотверженного служения Родине, медицинской науке.

Светлая и благодарная память о Евгении Александровиче Успенском сохранится навечно в сердцах его учеников и друзей.

### Резюме

#### ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ЄВГЕНА ОЛЕКСАНДРОВИЧ УСПЕНСЬКОГО (К110-РІЧЧЮ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

*Чеканов Л.Д.*

Матеріали біографії професора Е.А. Успенського - основоположника Одеської школи патоморфології, полковника медичної служби, доктора медичних наук, завідувача кафедрою патологічної анатомії ОГМІ ім. Н.І. Пирогова з 1956 по 1973 рік, почесного члена Всесоюзного наукового товариства патологоанатомів.

*Ключові слова: біографія професора Е.А. Успенського, патологічна анатомія, патоморфологія.*

### Summary

#### MEMORI ABOUT PROFESSOR USPENSKY E.A. (TO 110 – ANNIVERSARY OF BIRTHDAY)

*Chekanov L.D.*

Biography of professor Uspensky E.A., founder of scientific Odesa school of pathomorphology, D.M., head of the department pathological anatomy (1956-1973) of Odesa's state medical institute by name after Pirogov N.I., of honorary member all – union scientific society of pathology anatomy/

*Keywords: biography of Professor Ye.A. Uspensky, pathological anatomy, pathomorphology.*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 546.15:612.821.3

## ЙОД И ИНТЕЛЛЕКТ (К 200-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ЙОДА)

**Строев Ю.И., Чурилов Л.П.**

*Кафедра патологии медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург*

По случаю двухсотлетия открытия йода рассматриваются история этого открытия, саногенная и патогенная роль йода и медико-социальное значение его правильного использования в медицине [библ.: 19 ист.].

*Ключевые слова: йод, интеллект*

Знакомство человека с йодом начинается с первых ссадин на коленках, после чего в памяти ребенка надолго остается жжение и даже страх перед возможным очередным смазыванием йодом. Йод настолько прочно вошел в наш обиход, что многие полагают, будто его используют с лечебными целями с незапамятных времен.

Но лишь 200 лет назад, в 1811 году, французский химик Б. Куртуа (1777–1838) заметил, что выпаренный щёлок, получаемый из ламинарии, быстро разъедает медные котлы. Б. Куртуа прилил к выпаренному осадку серную кислоту и получил «великолепного фиолетового цвета пары», которые при выпаривании в стеклянной посуде оседали ее на стенках в виде блестящих темных кристаллов. При нагревании они вновь превращались в фиолетовый пар [1]. Этот «эффект возгонки йода» ныне известен каждому школьнику. Так практически случайно было открыто вещество, которое в 1813 году признал химическим элементом и назвал йодом выдающийся французский ученый Ж.Л. Гей-Люссак (1778-1850) за фиолетовый цвет (по-гречески – йодос) его паров. Кстати, Б. Куртуа принадлежит, частично, и честь открытия морфия.

Йод относится к элементам, атомы которых рассеяны, почему к нему «неприменимы наши обычные представления о газообразном, жидком или твердом состоянии материи», за что В.И. Вернадский [2] назвал йод «микrokосмической смесью». Поэтому йод присутствует всюду. Академик А.Е. Ферсман [3] писал: «Нет ничего в окружающем нас мире, где тончайшие методы анализа в конце концов не открыли бы несколько атомов йода». В организме человека содержится всего 25 мг йода. Трудно даже представить, какую форму приняла бы жизнь позвоночного животного, если бы в природе отсутствовал йод [4]. «Великую, поистине космическую роль йода в появлении, развитии и сохранении жизни на Земле не мог и не может взять на себя никакой другой элемент» [5].

Йод входит в состав древнейших гормонов человеческого организма – гормонов щитовидной железы (ЩЖ) – трийодтиронина ( $T_3$ ) и тетрайодтиронина или тироксина ( $T_4$ ). Поэтому его большая часть содержится в ЩЖ. На втором месте после ЩЖ железы по потреблению йода стоят лейкоциты. Присущие им дезинфицирующие функции по отношению к очагам воспаления не могут быть реализованы без интенсивной продукции эндогенных окислителей, то есть свободных галоген-кислородных радикалов, обеспечивающих бактерицидное действие при фагоцитозе и экзoцитозе. Среди этих радикалов важна роль йодидов и оксийодидов. Лишний, не адсорбированный тироксинами йод утилизируется макрофагами и нейтрофилами, что и оказывают бактерицидное действие на объекты фагоцитоза. Это «атомное оружие» фагоцитов является обоюдooпасным и при чрезмерном применении может вызвать вторичную аутоальтерацию тканей, вплоть до анафилактического шока, что бывает при отравлении йодом [6].

Содержание йода в крови человека с сентября по январь незначительно снижается, а с февраля начинается новый его подъём, достигая максимума в мае–июне. Эти колебания до недавнего времени оставались загадкой. По нашему мнению, это связано с сезонными колебаниями продукции гормонов ЩЖ. Так, нами впервые было показано, что функция ЩЖ регулируется не температурой окружающей среды, а длиной светового дня [7]. То есть с укорочением светового дня (осень-зима) синтез тиреоидных гормонов нарастает, следовательно, йод используется более активно, а с удлинением светового дня (весна-лето) синтез тиреоидных гормонов снижается, что и сопровождается соответствующим повышением уровня неиспользуемого йода в крови. Кстати, не с саногенным ли действием йода (а значит, и с повышением иммунной функции организма) связана более высокая заболеваемость инфекциями зимой и более низкая заболеваемость («хороший» имму-

нитет) летом?

Человеческий организм довольно чувствителен к йоду и йодистым солям. Йод является гаптеном и при взаимодействии с белками и нуклеиновыми кислотами организма способен вызвать иммунный ответ и даже аллергию. Часто встречается идиосинкразия к йоду и его препаратам. У склонных к аллергии лиц при продолжительном приеме средних доз йодидов наблюдаются признаки йодизма: больные жалуются на бессонницу, мучительные боли в области тройничного нерва, на сердцебиения, повышенную возбудимость, иногда – на похудение. Могут возникать лихорадка, диспепсия, протеинурия, весьма характерны различные кожные сыпи, угри – йододерма [8].

Очень пагубно йод воздействует на больную ЩЖ. Йодизм – один из важных факторов развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ), что доказано в эксперименте и эпидемиологическими исследованиями [9, 10]. Показано, что примерно у 10 % населения мира избыточное поступление йода в организм приводит к развитию АИТ. Не удивительно, что АИТ был впервые выявлен и описан Х. Хасимото ровно 100 лет назад на острове Кюсю, где потребление йода рекордно. У особо восприимчивых лиц йод может провоцировать острый йод-индуцированный гипотироз (эффект Вольфа-Чайкова) [11]. Провоцирующим событием может быть вирусная инфекция или применение интерферонов (ИФН), особенно альфа-ИФН и бета-ИФН, а также интерлейкина-2. Нами было показано, что у лиц с АИТ, подвергшихся йодной нагрузке, йод подавлял продукцию тиреоидных гормонов. При этом нарушался принцип обратной связи – физиологическое взаимоотношение между аденогипофизом и ЩЖ. У больных прогрессировали симптомы гиподисфункции ЩЖ, вплоть до микседемы. Исключение из употребления препаратов йода и йодсодержащих продуктов постепенно (иногда в течение нескольких месяцев) приводило к нормализации уровней ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и к эутиреоидному состоянию [12]. Доказано, что поголовное (порой “ декретированное”) употребление в Европе и Китае йодированной соли без учета региональных особенностей и индивидуальной реактивности организма уже привело к росту пораженности патологией ЩЖ. Бесконтрольное употребление йодидов после аварии на ЧАЭС оказалось в перспективе столь же вредным для ЩЖ, как и воздействие радионуклидов йода [13].

Гормоны ЩЖ необходимы для нормального функционирования ЦНС. Они об-

ладает двойкой функцией: у эмбрионов контролируют развитие мозга, а после рождения – основной обмен, трансляцию ряда быстрообмениваемых белков нейронов и биоэлектrogenез. Их недостаточность в эмбриональном и начале постнатального периода вызывает задержку дифференцировки коры мозга в критической стадии его формирования и, соответственно, психики ребенка вплоть до кретинизма, с необратимыми нарушениями нервного, психического и соматического развития. В мозге нарушается генез короткоживущих белков, связанных с формированием энграмм памяти, а также образование синаптических связей. Кретинизм – термин, образованный от старофранцузского «chretien» (христианин). Термин «кретин», введенный в 1614 г. Ph. Platter, соответствует русскому – «божий человек» (юродивый, чудаковатый, убогий). Однако кретинизм может проявляться как в легкой форме, так и в форме тяжелой идиотии. В обиходе слово «кретин» значительно утратило изначальный смысл.

Давно замечено, что заболеваемость кретинизмом носит эндемический характер, то есть он распространен неравномерно, в определенных регионах. Так возник термин «эндемический кретинизм». Было установлено, что он обычно сочетается с эндемическим зобом и, несомненно, связан с патологией ЩЖ. Средние показатели IQ в регионах с выраженным дефицитом йода на 15–20 % ниже, чем в местности без йодного дефицита. По данным ВОЗ (1998), в 1997 году в мире насчитывалось 16,5 млн. случаев кретинизма с рождения.

Гипотеза о йододефицитном происхождении эндемического зоба появилась в середине XIX в. Французский химик А. Chatin установил: чем выше в горы, тем меньше йода в воздухе и в воде и тем больше эндемического зоба и кретинизма. Именно он первым предположил, что в этом виноват йодный дефицит [14]. Лечебный эффект йода при зобе и микседеме доказал Th. Kocher [15], что подтвердил Нобелевский комитет, удостоивший его в 1909 г. этой премии.

В настоящее время в России населению навязывают чрезмерное потребление йода без учета в нем истинной потребности. Всем лицам с патологией ЩЖ рекомендуют йодированную соль и морскую капусту (ламинарию). Это может явиться причиной роста частоты АИТ и, соответственно, гипотироза со школьного возраста, когда особенно злоупотребляют «Йодомарином» или «Йод-активом». Вызывает озабочен-

ность мода среди нашей молодёжи на посещение японских ресторанов со злоупотреблением водорослями. Высокая частота аутоиммунного тиреоидита, который в наше время поражает до 10–15% женского населения планеты, требует особого отношения к рекомендациям поголовного йодирования населения России. Особенно чувствительны к зобогенному действию йода человеческие плоды. Решение выпускать в России лишь йодированную соль было бы крайне удивительно [16].

У лиц, принимающих амиодарон (в 1-ой его таблетке – годовая потребность человека в йоде), часто возникает АИТ. В 3,2–3,7 раза повышена вероятность АИТ у носителей гаплотипа ГКГС с антигенами DR<sub>3</sub>, DR<sub>5</sub>, В<sub>8</sub>. В районах без дефицита йода АИТ встречается чаще, чем в йоддефицитных, особенно у лиц предрасположенных [17], так как иммуногенность насыщенного йодом тироглобулина растёт [18]. По Р. Вольпе [9], возросшее в наше время потребление йода почти наверняка играет основную роль в росте частоты АИТ. Лица с тиропатиями, а также члены их семей – носители антигенов DR<sub>3</sub>, DR<sub>5</sub>, В<sub>8</sub> не должны злоупотреблять йодом, так как последствия этого непредсказуемы. Врачи должны назначать пациентам йод только с учетом их аллергического анамнеза.

Неоспорима эффективность лечения йодом больных эндемическим зобом. Однако далеко не вся Россия эндемична по зобу, как это изображают фирмы, рекламирующие йодсодержащую продукцию. Приморские зоны и Санкт-Петербург, в частности, к таким местностям вряд ли относятся. Природный цикл йода мало изменяется в течение столетий. Основная его масса – в воде океанов. Развитие эндемического зоба невозможно в приморских районах, где почва и воды более богаты йодом. Почему вдруг возникла такая умопомрачительная потребность всей российской популяции, в частности, жителей Санкт-Петербурга – в йодированной соли, «Йод-активе», «Йодомарине», морской капусте (ламинарии), щитовиде, фейхоа, киви, хурме? Минимум потребности подростка в йоде – 30–50 мкг/сут., что обеспечивает норму синтеза Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>. Кстати, такое количество йода содержится в семечках одного яблока. Еще О.В. Николаев [19] отмечал: «...следует указать на очаги эндемического увеличения ЩЖ в отдельных районах Ленинградской области (Тихвин и др.)...». Не поминется, чтобы в «застойные годы» (с тщательно отлаженной йодной профилактикой в эндемических по-

зобу регионах!) поголовно всех жителей СССР, в частности, так называемых организованных (дети), потчевали бы антиструмином и рекомендовали бы всем употреблять только йодированную соль. К сожалению, после распада СССР у нас практически разрушена нормативно-законодательная база проведения йодной профилактики, а усердную «заботу» о ликвидации эндемического зоба по существу взяли на себя расторопные фирмы, бесконтрольно рекламирующие йодированные продукты и ими торгующие.

В эпоху бурного роста частоты АИТ с его закономерным исходом в гипотироз погоня за йодиндуцированным интеллектом может обернуться приумножением не интеллекта, а гипотироидного слабоумия. Поэтому в средствах массовой информации недопустимо огульно рекомендовать всем и каждому, особенно, детям йодную профилактику с благими намерениями «улучшить умственные способности» подрастающего поколения.

#### Литература

1. Courtois B. // Ann. Chim. – 1813. – v. 88. – p. 304.
2. Вернадский В.И. Химические элементы, их классификация и формы нахождения в земной коре. Избр. соч. Т.1. – М., 1954.
3. Ферсман А.Е. Избранные труды. – М., 1955.
4. Перлмен А., Сиборг Г.Т. / Новая химия. – М., 1959.
5. Мохнач В.О. Иод и проблемы жизни. – Л.: Изд-во «Наука», ленингр. отд., 1974. – 254 с.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. Т.1. – СПб.: ЭлБи-СПб, 2001.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Фотопериодизм, щитовидная железа и здоровье / Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. Труды Всеросс. научн.-практич. конф. с международным участием 25–27 ноября 2008 года. – СПб.: Изд-во Политехнического Университета. – С. 272–280.
8. Николаева В. Йод. / БМЭ. Т. 11. – М.: АО «Сов. энциклопедия», 1930. – Стб. 670–690.
9. Вольпе Р. / Браверман Л.И. (ред.). Болезни щитовидной железы (пер. с англ.). – М.: «Медицина», 2000. – С. 140–172.

10. Bournaud C., Orgiassi J.J. // J. Endocr. Invest. – 2003. – v. 26. – Suppl. 2. – P. 49–56.
11. De Wolf D. et al. // Acta Paediatr.Scand. – 1988. – v. 77. – p. 616–618.
12. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. О диагностическом значении определения тиреотропного гормона: всегда ли уровень тиреотропного гормона служит объективным критерием функции ЩЖ? // Медицина XXI век. – 2006. – № 4(5). – С. 58–66.
13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эхо Чернобыля в России: проблемы йодопрофилактики и йодотерапии / Чернобыль: 25 лет спустя. Социально-правовые и медицинские проблемы граждан, пострадавших в радиационных авариях и катастрофах (материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 8 апреля 2011 г.). – СПб.: «Агентство «ВиТ-принт», 2011, - С. 320-322.
14. Chatin A. // C. r. Acad. sci. – 1876. – v. 82. – p. 128.
15. Kocher Th. // Korrespond. Zbl. Schweiz. Drzte. - 1895. – Bd. 25. – S. 3.
16. Герасимов Г.А., Фиге Дж. Чернобыль-20 лет спустя. Роль дефицита йода в развитии заболеваний ЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС / под ред. Мельниченко Г.А. – М., 2006. – 32 с.
17. Smithson M.J. // Diabet. Med. – 1998. – v. 15. – N 2. – p. 148-150.
18. Simescu M. et al. // The Thyroid Gland. – 1998. – N 2. – p. 35-43.
19. Николаев О.В. Эндемический зоб. – М.: Медгиз, 1949. – 180 с.

**Резюме**

**ЙОД І ІНТЕЛЕКТ (ДО 200-РІЧЧЯ ВІДКРИТТЯ ЙОДУ)**

*Строев Ю.И., Чурилов Л.П.*

З нагоди двохсотріччя відкриття йоду розглядаються історія цього відкриття, саногенні і патогенні ролі йоду і медико-соціальне значення його правильного використання в медицині [бібл.: 19 іст.].

*Ключові слова: йод, інтелект*

**Summary**

**IODINE AND INTELLECT (TO BICENTENNIAL OF IODINE DISCOVERY)**

*Stroev Yu.I., Churilov L.P.*

On the occasion of the bicentennial of iodine discovery, history of this discovery, sanogenic versus pathogenic roles of iodine and medical-social significance of its correct medical use are reviewed [bibl.:19 refs].

*Key words: iodine, intelligence*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-091

**ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ДОКТОРА В.П.СМОЛЕНСКОГО В ВАРНЕ**

**Стоянова Т. Д.<sup>1</sup>, Ставрев Д. Г.<sup>2</sup>, Гержик В. М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Музей истории медицины. г. Варна, Болгария

<sup>2</sup>Медицинский Университет “Проф. д-р П. Стоянов”, г. Варна, Болгария

Статья посвящена освещению деятельности доктора В.П.Смоленского, выпускника Новорусского медицинского университета в Одессе, который в начале 20 века заложил основы системы современного родовспоможения в Варне.

*Ключевые слова: история медицины, акушерство и гинекология*

Владимир Петрович Смоленский родился в 1886 году в селе Солончене, Бессарабской губернии. Его отец был русским офицером, участником русско-турецкой войны 1877-1878 г. у болгарских ополченцев. Владимир Смоленский закончил классическую гимназию в г. Кишиневе в 1905, а в 1911 г. Новорусский медицинский университет в Одессе. Обучение его было связано с материальными трудностями и поэтому он был вынужден работать учителем, са-

нитарным фельдшером и массажистом. После окончания университета работал врачом в селе. Специализировался в акушеро-гинекологической клинике в Одессе. Д-р Смоленский был ассистентом профессора Орлова в Новорусском университете. Постепенно он вырастает до должности директора городского родильного дома в г. Одессе на 100 коек.

Во время гражданской войны в России, пытался вернуться в свою деревню,



д-р Вл. Смоленски

через Болгарию. В 1920 году прибывает в Варну, но не успевает получить визу, из-за оккупации Бессарабии Румынией и останавливается в городе. Его пригласили возглавить акушеро-гинекологическое отделение Варненской государственной Мариинской больницы, где он работал до 1926 года [1].

Доктор Смоленский был уволен из больницы и был вынужден занять должность "Городской врач". Он использовал эту позицию, чтобы убедить властей в необходимости создания городского родильного дома. Мэр города Петр Стоянов соглашается с идеей, обещает содействовать в ее реализации. 11.01.1927 комиссия в составе трех человек городского совета принимает решение открыть «специализированную больницу для гинекологических больных и консультацию для беременных» в здании больницы «Параскева Николау» и назначает д-ра Вл. Смоленского на должность заведующего лечебницей. 17.01.1927 он приступает к своим обязанностям и открывает амбулаторию для акушеро-гинекологической помощи. Характер работы и сама жизнь навязывают создание стационара для более сложных случаев. Идея реализовалась. и 23.02.1927 г. создается Варненский городской Родильный дом. Постепенно он превращается в одно маленькое хорошо организованное полезное и необходимое для города родильное учреждение.

В 1930 году доктор В. Смоленский был освобожден от должности на том основании, что является иностранцем, несмотря на то, что он 10 лет жил в Болгарии и работал на государственной службе. В своем стремлении быть полезным он открыл частную клинику в г. Варне. Она была закрыта коммунистической властью в 1946 г., а д-р Смоленский и его жена были выселены в Тырговиште. Здесь он организует



Д-р Смоленски сред пациентки

уже существующий родильный дом, и становится его руководителем от 10.08. 1946 г. Д-р Вл. Смоленский умирает 10.08.1956, от рака толстой кишки.

В Варне доктор Смоленски уже являлся утвержденным врачом гинекологом с очень хорошей теоретической подготовкой и большим практическим опытом. Современная, для его времени, рациональная акушерская помощь, по словам доктора Смоленского, достигается двумя путями: строительством специальных родильных учреждений и организацией правильной родильной помощи дома. В Варне он работал в двух направлениях. Его профессиональная деятельность включает в себя все аспекты акушеро-гинекологической помощи - консультации для беременных, помощь при родах, профилактика и лечение гинекологических болезней, обучение акушерству, создание паталого-анатомического музея, научной и популярной публицистической деятельности и др.

Свои знания и опыт доктор Смоленский применял в Варненских акушеро-гинекологических заведениях, в которых он работал. Занимая должность заведующего акушеро-гинекологического отделения в Варненской государственной Мариинской больнице он стремился привлечь больше женщин для родов. Благодаря его усилиям рождаемость там в среднем на 50 в 1920 г. увеличивалась до 258 в 1926 г. /фиг. 2/. Однако, доля родов в больницах мала. Основные причины, с одной стороны, невежество и, с другой стороны высокая оплата, которая должна быть оплачена в государственной больнице.

С открытием Варненского городского Родильного дома в 1927 г. общее количество родов в больницах достигает 319 чел. Относительная доля рождаемости в медицинских учреждениях увеличивается в шесть раз. Рождаемость без медицинской помощи стала быстро уменьшаться от 935 в 1920 до 344 в 1927 г.

В отчетах о деятельности Варненского городского родильного дома в 1927, 1928, 1929 г. подробно описаны различные аспекты его деятельности. Отчеты расположены в четырех главах: 1. Отчет хозяйственной части; 2. Отчет фармацевтической части; 3. Отчет финансовой части; 4. Отчет медицинской части. В каждой части подробно д-р Смоленски представляет деятельность Родильного дома. Текст ясен, разбираем и доступен для всех пользователей.

Как отдельный раздел, Смоленский публикует в конце заключение своих наблю-



Акушерски курс

дений во время работы в Родильном доме. Анализ является объективным, обоснованным и представляет самые важные моменты из целого отчета. Отчет медицинской части включает: 1. амбулаторную деятельность; 2. консультация для беременных; 3. лабораторные исследования; 4. деятельность родильного отделения; и заканчивается выводами.

Амбулаторная деятельность в Родильном доме имеет исключительное значение, так как обеспечивает бесплатную помощь бедным. Она осуществляется первоначально три раза в неделю, а потом ежедневно. Амбулаторно больные и беременные обеспечиваются амбулаторными картами, в которых отражаются все необходимые сведения. Амбулаторное обслуживание включает кроме стандартных акушеро-гинекологических практик и новаторские методы, использованные доктором Смоленским еще в государственной больнице, как молочные уколы для консервативного лечения от гинекологических заболеваний и приложения теплых морских бань.

Специфичное направление амбулаторной деятельности является консультация для беременных, которую д-р Смоленский проводит по примеру Западных стран и Америки. Начало охраны материнства возникло в Варненском родильном доме с помощью Великобританской мисси. Работа консультации заключается в систематическом наблюдении в период беременности и наставления о предыдущих родах.

Лабораторная деятельность выполняется в сотрудничестве с Бактериологической станцией, которая расположена в этом же здании и благодарение на безвозмездной помощи ее директора – д-р Петър Скорчев. Кроме стандартов, утверждены лабораторные исследования, д-р Смоленский начинает и новые для того времени, которые имеют научную обоснованность. У каждой роженицы при разрезе пуповины, бе-

рется анализ крови для исследования по Васерману. Обработанные результаты показывают несколько случаев положительной реакции на сифилис, которые ни анамнез, ни объективные исследования не допускали. Это на практике доказывало необходимость этих исследований. Д-р Смоленский следил за актуальными тогда научными достижениями и применял их в практике “Матуринова проба” /за раннюю диагностику беременности/, реакция на Ботело /определение на онкозаболевание/ и реакция на Маноилов /раннее определение пола плода по крови/.

В стационаре принимаются беременные для родов и для лечения в случае патологического состояния во время беременности. Гинекологически-больные принимаются только для оказания скорой помощи, а инфекционные и другие заболевания отправляются для лечения в Варненскую государственную больницу. В городском родильном доме в основном поступают рожать женщины с осложнениями, по мере необходимости, из-за невозможности родить в домашних условиях. Это объясняет высокий уровень аномальных рождений – / 51 женщин – 33, 5 % в 1927 г., 46 женщин – 18, 06 % в 1928 г., 37 женщин – 13 % в 1929 г./ . Данные этих отчетов указывают на постепенное уменьшение числа женщин с аномальными рождениями. Это мы можем объяснить ролью консультации. Сокращение доли аномальных рождений наблюдалось из-за увеличения общего числа новорожденных в родильном отделении /148 - 1927 г.; 248 - 1928 г.; 279 - 1929 г. В своих отчетах д-р Смоленский подробно описывает все патологии при беременности и рождении и указывает методы лечения и наблюдения в послеродовый период. Итог лечения, как матери, так и новорожденного показывает относительно низкую смертность: 1 роженица и 5 детей в 1927 г., 2 роженицы и 4 детей в 1928 году, 4 роженицы и 7 детей в 1929 г. Д-р Смоленский делает сравнение с высоко котируемыми учреждениями Западной Европы и Америки и показывает, что % у нас меньше, нежели у них [2-4].

Благодаря успехам Родильного дома и деятельности д-ра Смоленского постепенно меняется сознание людей. Больше женщин осознают преимущество прохождения родов в учреждениях и предпочитают рожать в Родильном доме, а не в домашних условиях.

Но ещё многие женщины не имеют возможности рожать в учреждении. Возни-



кает необходимость обеспечить им рациональную акушерскую помощь домой. Это обязывает увеличить количество акушерок. С этой целью д-р Смоленский организывает акушерские курсы. Первый десятимесячный курс открыт 11.10.1922 г. при Варненской государственной больнице. Подобные курсы он проводит и в последующие годы. /фиг. 3/. Акушерки, прошедшие курсы, работают частной практикой. При создании Родильного дома д-р Смоленский приглашает их давать бесплатное дежурство в родильном доме по 2-3 раза на месяц. На просьбу д-ра Смоленского отзываются 12 акушерок, которые дежурят в Родильном доме и содействуют обеспечению родильного дома персоналом.

Д-р Вл. Смоленский следит за новостями медицинской литературы, применяет критически в своей практике и потом анализирует результаты своих наблюдений и делает заключения. Д-р Смоленский был точным перфекционистом во время исследования случаев и при их документальном отражении. Использует полноценно возможности фотодокументирования. Результаты своих наблюдений и исследований читал на конференциях и опубликовывал в медицинских изданиях за границей. [5,6]. За популяризацию своих знаний и опыт по проблемам беременности и рождаемости ведет беседы в школах и женских консультациях, говорит по радио Варна. Специальным докладом перед Докторским конгрессом

доказывает практическое значение серологического контроля за радикалами и беременными и дает практические советы по приложению.

Свои научные исследования публикует в "Терапевтическом обозрении", "Therapeutische Berichte", "Revue des Progres Therapeutiques", "Русский врач в ЧСР", "Терапевтически месечник", "Дальневосточный Врачебный вестник. [7]. В каждой публикации д-р Смоленский обосновывается теоретическим с богатой библиографией и практическим с примерам из своей практики. Он сотрудничает с журналам "Нашата майка" и "Добро народно здраве", где пишет научно-популярные статьи. Его советы беременным издаются отдельными брошюрами. [8]. С большой стойности для истории медицины являются его Отчёты о деятельности родильного дома в 1927, 1928, 1929 г.

Д-р Смоленский интересуется вопросами патологии беременности и родов. Весьма интересным является его публикация "К вопросу о слиянии двух детей" [9]. В статье, кроме чисто медицинской, она поднимает социальные вопросы, касающиеся защиты детей уродов. Призывает к созданию общественных комитетов взять под свою опеку этих детей.

Особенно интересна его деятельность как создателя патологоанатомического музея в г. Варне. На данный момент нет информации о существующей раньше другой в Варне. Сведения есть только об отдельных анатомических препаратах, закупленных для обучения по естественной истории и антропологии в Варненских гимназиях. Д-р Вл. Смоленский обрабатывает и сохраняет биологический материал от произведенных им операций. В этой деятельности с ним сотрудничают коллеги – из акушеро-гинекологического отделения – д-р Константин Иванов, Бердж Хаджолян и др. Препараты находятся в подходящих для цели колбах, ориентированные для хорошей демонстрации. Экспонаты подписаны и расположены для оформления полноценной коллекции. Создается «Музей патолого-анатомических препаратов при акушерско-гинекологическом отделении заведующий В. П. Смоленский», который расположен в акушеро-гинекологическом отделении Варненской государственной больницы. /фиг. 4/. У нас нет информации, как именно они были обработаны и сохранены, ни то, что дальнейшая судьба коллекции, но она вряд ли создана случайно. Вполне вероятно, что эти препараты были использованы для обучения акушерок и молодых врачей в отделении. Но,

прежде всего, были исследованы, чтобы найти причины этих патологий, чтобы предотвратить рождение детей-инвалидов.

Профессиональная и общественная деятельность доктора Вл. Смоленского в Варне является примером самоотверженной заботой о жизни и здоровья женщин-матерей и их детей. В знак признательности сегодня одна из улиц Варны носит его имя.

### Литература

1. Коларов, Н. Акушеро-гинекологичната помощ в град Варна. Непубликуван материал. Фонд на Музей по история на медицината Варна.
2. Смоленски, Вл. Отчет за деятелността на Варненския общински майчин дом през 1927 г. и пътищата на рационалната акушерска помощ. Варна, 1928.
3. Смоленски, Вл. Отчет за деятелността на Варненския общински майчин дом през 1928 г. Варна, 1929.
4. Смоленски, Вл. Отчет за деятелността на Варненския общински майчин дом през 1929 г. Варна, 1930.
5. Смоленски, Вл. К вопросу ранней диагностики беременности. Дальневосточный Врачебный вестник. 1939. № 46. с. 805-808 и № 47.
6. Смоленский, Вл. Современный взгляд на ранний разрыв пузыря во время родов и его практическое применение. Русский Врач в ЧСР. 1037, № 7-8;
7. Терапевтическо обозрение. 1910, № 8 и 1914, № 8-9; Therapeutische Berichte. 1931, № 12; Revue des Progres Therapeutiques. 1932, № 6; Терапевтически месечник. год. 1, 1938, бр. 6;
8. Смоленски, Вл. Практически съвети по хигиена през време на бременността. Варна, 1929.
9. Смоленски, Вл. По въпроса за срастване на две деца. Добро народно здраве. Год. 1, 1929, кн. 5, с. 68-70.

### Резюме

ДІЯЛЬНІСТЬ ДОКТОРА  
В.П.СМОЛЕНСЬКОГО У ВАРНІ

Стоянова Т. Д., Ставр Д. Г.,  
Гержік В. М.

Стаття присвячена висвітленню діяльності доктора В.П.Смоленського, випускника Новоросійського медичного університету в Одесі, який на початку 20 століття заклали основи сучасної системи допомоги при пологах у Варні.

*Ключові слова: історія медицини, акушерство та гінекологія*

### Abstract

THE ACTIVITIES OF DR. V.P.SMOLENSKY  
IN VARNA

Stoyanova, T. D., Stavrev, D. G.,  
Gerzhik, V. M.

Dr. Vladimir P. Smolensky was born in 1886 in the village Solonchene - Bessarabia. His father was a Russian officer, a participant in the Russian-Turkish War of Liberation 1877-1878., Served in the detachment of volunteers. In 1905, Dr. V.P.Smolensky graduated from the classical gymnasium in Kishinev, and in 1910 the Faculty of Medicine Imperial Novorossiysk University in Odessa. His education was associated with financial difficulties, so he also was a teacher and later health nurse and massage therapist. After graduation from medical school was a doctor in the village and later went to specialize in obstetrics - gynecology clinic in Odessa, where the path of the hierarchy has reached an assistant and then became director of the municipal hospital in Odessa.

In 1920. Dr. V.P.Smolensky arrived in Varna, in order to go to his native village in Bessarabia, however, Bessarabia was occupied by Romania, and he could not get a visa for departure. In Varna, he was asked to lead an obstetrician - gynecology department, which referred to the state hospital. When, in 1920 in Varna, Dr. V.P.Smolensky settled, he was appointed chief physician in obstetrics - gynecology department at the hospital, the work of this department has increased. In addition to gynecological cases, there were admitted pregnant women giving birth. Just for 5 years, the birth cases increased from 50 to 300 births per year. Everyone understands that this success has been achieved thanks to the theoretical and practical training of a doctor who headed the department.

It is not surprising that the name of Dr. V. Smolensk is associated with the first sure steps in obstetric - gynecological care in Varna. Due to his active work was created Municipal Maternity Hospital in the city. Here he worked until 1927.

Especially important are the publications of Dr. S.P.Smolenskogo in Bulgaria and in the international press: "Современный взгляд ранний разрыв пузыря во время родов и его практическое применение.", "Къ вопросу ранней диагностики беременности", "Практически съвети по хигиена презъ време на бременността".

УДК 616-091

## СТО ЛЕТ ЕДИНСТВЕННОЙ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ХАКАРУ ХАСИМОТО, ОБЕССМЕРТИВШЕЙ СВОЕГО АВТОРА

*Строев Ю.И., Чурилов Л.П.*

*Санкт-Петербургский государственный университет*

Статья по истории медицины посвящена изложению биографии Хакару Хасимото и истории открытия аутоиммунного тиреоидита.

*Ключевые слова:* аутоиммунный тиреоидит, история

В 2012 г. патологи и эндокринологи всего мира отмечают столетие открытия одной из самых социально значимых болезней – аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Удивительна личность и судьба ее первооткрывателя, японского сельского врача, который опубликовал одну лишь эту, бессмертную научную работу.

Хакару Хасимото (Hakaru Hashimoto) родился 5 мая 1881 года в деревне Мидаи Нишицуге (префектура Миё, близ города Уэно). Эти места – родина великого поэта Мацуо Басё и вотчина известного в истории клана ниндзя Ига. Хакару был третьим из пяти детей в семье потомственного врача и старшим сыном. Уже в то время в Японии медицинская профессия ценилась очень высоко. Поэтому, когда он еще учился в 1-й средней школе города Тсу (1894-1903), подумывая было о карьере политика, он в итоге решил посвятить себя медицине. В выборе профессии на него значительно повлиял дед – Гэндзи Хасимото – известный в Японии врач, который изучал европейскую (голландскую) медицину и получил от феодального правителя право носить меч за врачебное искусство. Хакару поступил в медицинскую школу только что основанного, третьего в Японии Императорского Университета Кюсю в городе Фукуока (1903) и был первым её выпускником. Окончив в 1907 году университет, Хасимото в 1908–1912 гг. совершенствовал свое медицинское образование на 1-й кафедре хирургии под руководством ее основателя, первого японского нейрохирурга Хаяри Миякэ (1867–1945), ученика Яна Микулича-Радецкого (1850-1905) и Юлиуса Карла Скриба (1848-1905). Последний основал европейскую хирургию в Японии, а в 1891 г. оказывал помощь раненому саблей полицейского Цуда Сандзо цесаревичу



Рис. 1. Хакару Хасимото (1881–1934), фото 1912 г.

чу Николаю Александровичу (будущему царю Николаю II) после нападения на него в городе Отсу. Учитель Хасимото Миякэ был европейски образованным ученым, личным другом Альберта Эйнштейна. Великий физик переписывался с Миякэ, бывал у него в гостях и впоследствии создал трогательную эпитафию на могиле погибших от американской бомбардировки города Окаяма Х. Миякэ и его супруги Михо. Зоб был широко распространен на острове Кюсю, богатом йодными минералами и славящемся приверженностью жителей к морепродуктам. Молодой хирург в 1907-1910 гг. принимал участие в гистологических исследованиях пре-

паратов частично резецированной ЩЖ (ЩЖ). Именно тогда у 4 женщин среднего возраста, 2 из которых страдали гипотирозом, Хасимото изучил срезы ЩЖ, открыв в ней неизвестные дотоле патоморфологические признаки [7]. Он обратил внимание на то, что в отличие от обычных проявлений коллоидного зоба, в образцах тканей ЩЖ выявлялись локальные скопления лимфоидных клеток, причем формирование лимфоидных фолликулов начиналось с зародышевого центра. Вокруг лимфоидных фолликулов обнаруживались заметные изменения в тироцитах с выраженным диффузным развитием соединительной ткани. Хасимото тщательно зарисовал характерные для данной патологии гигантские эозинофильные клетки и образовавшиеся в железе лимфатические сосуды. Такая патоморфологическая картина не укладывалась в диагнозы базедовой болезни, хронического тиреоидита Риделя, болезни Микулича, либо инфекционных поражений ЩЖ. Кстати, в её паренхиме в норме лимфоциты отсутствуют [1]. Прежде о таких наход-

ках никто не сообщал. Поэтому Хасимото был уверен, что открыл новое заболевание и назвал его «лимфоцитарным зобом» (*struma lymphomatosa*). В статье он детально и со знанием предмета обсуждает имевшуюся на тот период тироидологическую литературу, прозорливо указывает на возможное родство новой формы патологии с болезнями фон Базедова и Микулича, при которых отмечают сходную «круглоклеточную инфильтрацию» различных желез. Это тем более ценно, что много лет спустя все эти формы патологии были признаны аутоиммунными. Хасимото даже заключил, что должен существовать некий внешний фактор, провоцирующий накопление лимфоцитов в ЩЖ. Не удивительно, что результаты своих исследований в 1912 году молодой врач опубликовал в виде статьи в солидном немецком журнале «Архив клинической хирургии» [9]. В то время ему исполнился 31 год. Практически немедленно вслед за публикацией, для продолжения своих исследований Хасимото отправился в Германию, где совершенствовал свое образование в Университете Георга-Августа в Гёттингене, под руководством крупного немецкого патолога, профессора и директора Гёттингенского института патологии Эдуарда Кауфмана (1860–1931), который написал широко известный и переведенный на несколько языков учебник – «Частная патологическая анатомия». Первая и единственная научная работа Х. Хасимото, состояла из 30 страниц и 5 авторских рисунков. Больше заниматься наукой талантливому автору не пришлось. Разразилась I Мировая война, в которой Япония и Германия были противниками. Хакару переехал в союзную Великобританию, где в 1914–1916 гг. завершил свое медицинское образование. К тому времени в Японии умер его отец и тяжело заболела мать. Семья была материально стеснена и очень нуждалась в финансовой поддержке. Старшим мужчиной в роду при многочисленных племянниках и племянницах остался 35-летний Хакару. Успеть вернуться на родину до дня кончины матери ему было не суждено. Повинуясь долгу, сын и внук сельского врача по возвращении проводит в университете всего несколько недель, навсегда оставляет академическую карьеру, которая в самом начале принесла ему столь блестящее открытие, и в апреле 1916 г. принимает на себя отцовскую практику в родных местах. Уже через год он перестроил отцовскую больницу в городке Игамити и открыл в своей деревне хирургическое отделение, став практиковать вместе с помощником – терапевтом и несколькими медсестрами как семейный врач. Пациентов и работы было много. Не-

редко Хакару Хасимото выезжал на рикше на далекие расстояния, чтобы помочь больному, однажды был сбит проезжавшим авто, но все обошлось. Как врач, учившийся за границей, он пользовался особым уважением, односельчан, называя медицину доброжелательным искусством. По свидетельству современников, ему были свойственны спокойствие, чувство юмора, любовь к традиционному японскому образу жизни и большая ответственность. В возрасте 39 лет Хасимото женился на учительнице японской литературы Йошико и имел трех сыновей и одну дочь. Сын Хакару, профессор гигиены Университета Канадзава Кадзуо Хасимото свидетельствует, что за все годы его отец всего дважды слегка повысил голос – один раз, распекая опоздавших к постельным больным сиделок и второй – беседуя с виновником упомянутого выше дорожно-транспортного происшествия, которое едва не стоило ему и его рикше жизни [10]. В возрасте 52-х лет с Хакару случилось непоправимое. Доктор Хасимото курировал пациента, страдавшего брюшным тифом, заразился от него и скончался дома 9 января 1934 года, так и не получив при жизни научного признания. Японские медики, в большинстве не владевшие немецким, с его статьёй были почти не знакомы, хотя в Германии её уже цитировали такие авторитеты как М. Симмондс (1913) и В.-Г. Хейнеке (1914). Не был знаком с немецкой литературой и британский врач Дж.С. Уильямсон, описавший «лимфаденоидный зоб» в своей дипломной работе 1925 г. Ни он, ни канадский хирург Э.М. Эбертс (который, правда, цитировал Хасимото в своей работе 1929 г.) не отграничивали лимфоматозный зоб от тироидита Риделя, что сделал уже в 1912 г. Хасимото. Как полагают [11], на то были субъективные причины: большинство врачей под впечатлением развернувшейся в те годы эпопеи по успешному введению массовой йодной профилактики эндемического зоба (Дэвид Мэрайн и др.) настолько сближались в профессиональном мышлении зоб с дефицитом йода, что не уделяли внимания возможным иным причинам зоба. Сказывалось и пренебрежение немецкоязычной литературой, распространившееся в англо-американской медицине после первой мировой войны.

Но уже в 30-е годы справедливость возсторжествовала. Аллен Грэхем, хирург из Кливленда (США), в двух статьях 1931–32 гг. в авторитетных англоязычных журналах подтвердил точку зрения Хасимото и доказал, что лимфоматозный зоб с исходом в фиброз ЩЖ – не зоб Риделя, а самостоятельная форма патологии. Более того, он и предло-

жил называть ее «зоб Хасимото» [12]. Только после этого имя Хакару Хасимото стало регулярно упоминаться сначала в Америке, а затем и в Британии в статьях и учебниках по хирургии и эндокринологии. На III Международном тиреодологическом конгрессе в Вашингтоне (1938) эксперты посвятили болезни специальную сессию и пришли к единому мнению о том, что она была впервые описана именно Х. Хасимото и должна носить его имя. Однако эпоним «болезнь Хасимото» в Японии был внедрен значительно позже: поистине, нет пророка в своем Отечестве! Лишь спустя годы его работа была по достоинству оценена, а описанное им заболевание было признано как самостоятельная нозологическая единица, но все еще считалось редким и никак не увязывалось с массовыми случаями «спорадического» гипотироза. В 1956 году корифеи иммунологии Эдвард Витебский и Ноэль М. Роуз, получив путем иммунизации тироглобулином модель болезни Хасимото на кроликах, доказали саму возможность развития аутоиммунных болезней в принципе, а Айвен Ройтт и Дебора Дониак обнаружили у пациентов с болезнью Хасимото аутоантитела к тироцитам [13]. Лишь в 1962 последняя предложила считать это заболевание аутоиммунным и впервые привлекла внимание к его широчайшему распространению, особенно – среди женщин, оперируя данными аутопсии у англичанок, погибших от случайных причин, которая фиксировала картину болезни Хасимото в 15% наблюдений [14]. В мировой медицинской литературе заболевание получило название АИТ. В литературе оно имеет ряд синонимов: лимфоматозный зоб, лимфоидноклеточный тиреоидит, лимфоаденозный тиреоидит, хронический неспецифический тиреоидит, аутоаллергический тиреоидит, хронический негнойный тиреоидит, зоб Хасимото, болезнь Хасимото [5]. В настоящее время описан вариант хронического тиреоидита с преобладанием фиброза и менее выраженной лимфоидной инфильтрацией («фиброзный»). В наиболее авторитетном справочнике медицинских эпонимов ещё только болезни Такаясу и Кавасаки, да узел Ашоффа – Тавара носят столь же знаменитые в мире японские имена [15]. Почему же обычный семейный врач из глубинки приобрел мировую известность? Дело в том, что заболеваемость АИТ со 2-й половины 60-х годов XX века неуклонно увеличивается и составляет львиную долю всей тиреоидной патологии, которая, как и сахарный диабет, стала уже не только медицинской, но и глобальной социальной проблемой. В настоящее время АИТ – самая распространенная причина гипотироза в мире, далеко «обо-

гнавшая» эндемический йодный дефицит.

При АИТ антитироидные аутоантитела могут нарушать синтез и секрецию ее гормонов, а Т-лимфоциты и их цитокины – вызывать апоптоз тироцитов, что приводит к снижению продукции тироидных гормонов [16]. Неизбежно происходит постепенная убыль тироцитов. При этом железа инфильтрируется пришедшими из крови клетками, образующими в ней скопления (микрогранулёмы, выглядящие при ультразвуковом исследовании как маленькие узелки). В ответ на формирующийся гипотироз выделяется тиротропный гормон (ТТГ) гипофиза, что заставляет оставшиеся тироциты размножаться, но неравномерно, в зависимости от особенностей каждого клона и его микроокружения. Поэтому ЩЖ начинает увеличиваться с формированием нередко видимого на глаз «зоба». Из-за неравномерности пролиферации тироцитов зоб будет неоднородным по структуре: к микрогранулемам, связанным с хроническим аутоиммунным воспалением, добавляются истинные микроузелки регенерирующих тироцитов. По характерной лимфоидной инфильтрации Хасимото и назвал этот тиреоидит «лимфоматозным зобом». Антитироидные аутоантитела встречаются и при АИТ, и при других аутоиммунных тиропатиях, а в низких титрах они представляют собой проявление физиологического регуляторного аутоиммунитета здорового человека [17]. Некоторые из подобных аутоантител служат, по-видимому, лишь свидетелями иммунопатологических процессов, но они вносят весомый вклад в развитие тиреоидной патологии. В 60-х годах болезнь Хасимото упоминалась в мировой литературе 292 раза, в 90-е – уже 1792 [11], а сегодня такой запрос в PubMed дает 5218 ссылок, из которых 3028 – только за последнее десятилетие. Такое внимание связано с настоящей пандемией АИТ, одной из причин которой новейшие источники [16] прямо признают злоупотребление йод-содержащими соединениями. Остров Кюсю, где Хасимото совершил свой научный и врачебный подвиг, стал местом «рождения» АИТ не случайно, а из-за рекордного потребления йода населением. В Японии свято чтут память о враче, сделавшем столь важное открытие. В Ига Уэно установлен его бюст, на месте рождения – памятный знак, а на территории Университета Кюсю в Фукуоке, на улице его имени сооружен памятник-стела (Рис. 2).

#### Литература

1. Виноградова Ю.Е., Шинкаркина А.П., Поверенный А.М. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови. // Тер. Архив. – 2003. – Т. 75. – № 12. – С. 83–



Рис. 2. Авторы статьи у памятника Хакару Хасимото в кампусе Университета Кюсю (Япония, 2009).

- 92.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. I. Основы общей патофизиологии. – СПб.: ЭЛБИ- Спецлит, 1999. – 624 с.
  3. Калашникова А.В., Муджикова О.М., Нода М., Сесь Т.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Роль аутоагглютининов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. – 2009. – Вып. 4. – С. 3–25.
  4. Петунина Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Пробл. эндокринол. – 2002. - № 6. – С. 16–21.
  5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб.: ЭлБи-СПб., 2004. – С. 119–207. – 384 с.
  6. Фелиг Ф., Бекстер Дж.Д., Бродус А.Е., Промен Л.А. (ред.). Эндокринология и метаболизм. т. 1-2. - М.: Медицина, 1985.
  7. Amino N., Tada H., Hidaka Y. and Hashimoto K. Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto // Endocrine J. – 2002. – 49 (4). – Pp. 393–397.
  8. Churilov L.P., Stroeve Yu.I., Kalashnikova A.V., Noda M. Neurodegenerative Disorders, Somatotype, Microglia and Thyroid Function / International Conference "Prevention of age-related diseases". Abstract book. Fudan university, Shanghai, China October 28–31, 2009. – Pp. 87–88.
  9. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Archiv f. klin. Chir. (Berlin). – 1912. – Bd. 97.

– S. 219–250.

10. Hashimoto K. Hakaru Hashimoto – a family memory. In: 80 years of Hashimoto disease (Eds: Nagataki S. et al.) Amsterdam a.e. : Elsevier Sci, Publ. B.V., 1993. – Pp. 7 – 9.
11. Sawin C.T. The Heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934)// Endocrine J. - 2002. – V. 49. – N 4. – Pp. 399 – 403.
12. Graham A. Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto)// est J. Surg. – 1931. – V. 39. – Pp. 681 – 689.
13. Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N., Hudson R.V. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter) // Lancet. – 1956. – N 2. – Pp. 820–821.
14. Williams E.D., Doniach I. The post-mortem incidence of focal thyroiditis // J. Path. Bact. – 1962. – V. 83. – Pp. 255–264.
15. Whonamedit? A dictionary of medical eponyms. Ed. O.-D. Enersen. Available from: <http://www.whonamedit.com/>
16. Se He Wang, Baker J.R. Immunopathogenesis of thyroiditis. In: Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects (Ed.: G.S. Eisenbarth). N.Y. a.e. : Springer Humana Press. – 2011. – Pp. 443 – 455.
17. Poletaev A.B., Churilov L.P. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health // 'SiГІ± (ANOSIA-IMMUNITY), 2010. — Vol. 6, — № 1. — P. 11-18.

### Резюме

СТО РОКІВ ЄДИНОЇ НАУКОВОЇ СТАТТІ  
ХАКАРУ ХАСИМОТО, ЯКА ОБЕЗСМЕРТИЛА  
СВОГО АВТОРА

*Строев Ю.И., Чурилов Л.П.*

Стаття з історії медицини присвячена викладу біографії Хакару Хасимото та історії відкриття аутоімунного тироїдиту.

*Ключові слова: аутоімунний тироїдит, історія*

### Summary

HUNDRED YEARS THE ONLY SCIENTIFIC  
ARTICLES HAKARI HASHIMOTO, WHO  
IMMORTALIZED ITS AUTHOR

*Stroyev Yu. I., Churilov L.P.*

An article on the medicine history devoted to the biography Hakari Hashimoto presentation, and history of the discovery of autoimmune thyroiditis.

*Key words: autoimmune thyroiditis, history*

*Впервые поступила в редакцию 04.05..2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (желательно указывать адрес электронной почты), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках после текста статьи — **обязательно!**
3. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
4. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. «БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.», все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила».
5. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
6. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (\*.doc, \*.rtf) (на носителях либо по электронной почте — journal-medtrans@rambler.ru). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
7. Правила оформления текста общекультурного характера:
  - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
  - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
  - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
  - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
  - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
  - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
  - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
  - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
  - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например:  $t = 2,3$  (но не  $t=2.3$ ); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
  - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
8. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
9. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.