

Міністерство освіти і науки України

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

705/2005



ISSN 0453-8048

УДК: 616.1

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 705

МЕДИЦИНА  
Випуск 11

ХАРКІВ  
2005

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

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

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

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

Адреса редакційної колегії: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 20,  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
факультет фундаментальної медицини,  
тел./факс (057) 702-04-55; 707-54-50,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

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

Друкується за рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Протокол № 13 від 25.11.2005 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 4063 від 02.03.2000 р.

# З М І С Т

## Фундаментальні дослідження

<i>Калініченко С.В., Волянський Ю.Л., Бабич Є.М., Колоколова О.Б., Крестецька С.Л.</i> ВПЛИВ МІЛІМЕТРОВИХ ХВИЛЬ НА АКТИВНІСТЬ НЕЙРАМІНІДАЗИ ТОКСИНОУТВОРЮЮЧИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ	5
<i>Мартиненко О.В., Яблучанський М.І.</i> ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: КЛАСИФІКАЦІЯ І АНАЛІЗ ДИНАМІЧНОЇ СИСТЕМИ	10
<i>Олефіренко О.О., Слета І.В., Гальченко С.Є.</i> ЗАСТОСУВАННЯ КСЕНОЕКСТРАКТІВ ПЕЧІНКИ ТА СЕЛЕЗИНКИ У ПОРІВНЯННІ З КРІОДЕСТРУКЦІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЦИРОЗІВ ПЕЧІНКИ	18
<i>Петренко О.Ю., Ковальов Г.О.</i> ВНУТРІШНЬОВЕННЕ ВВЕДЕННЯ КЛІТИН ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЩУРАМ З АЛКОГОЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ	24
<i>Сорокіна І.В., Проценко О.С.</i> ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ У МАТЕРІЙ НА ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОЗУ ГЕПАТОЦИТІВ ПЛОДІВ	30
<i>Яблучанський М.І., Мартиненко О.В.</i> АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ АРИТМІЯХ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНИМ СИНУСОВИМ РИТМОМ	34
<i>Якимова Т.П., Цівенко О.І., Проценко О.С., Томін М.С.</i> ПАТОМОРФОЗ М'ЯКИХ ТКАНИН АНОДЕРМИ ПРИ ГЕМОРОЇДЕКТОМІЇ УЛЬТРАЗВУКОВИМ СКАЛЬПЕЛЕМ ТА МОНОПОЛЯРНИМ ЕЛЕКТРОДОМ	41
<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Бичков С.О.</i> ЛАПАРОСКОПІЧНА СУБТОТАЛЬНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ	46
<i>Біляєвська С.Ю., Чернявський В.І., Смілянська М.В., Мартинов А.В., Перемот С.Д., Давидова С.М.</i> АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА, АСОЦІЙОВАНИЙ З HELICOBACTER PYLORI І ГЕРПЕСВІРУСАМИ	52
<i>Бондаренко І.О.</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНИХ ОЗНАК, ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЙ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ ДО ТА НА ЕТАПІ ТЕРАПІЇ	57
<i>Герасимов Г.М.</i> АУТОДЕРМОПЛАСТИКА У ЛІКУВАННІ ВИРАЗОК І РАН НИЖНІХ КІНЦІВОК, ЩО ДОВГО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ, У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	62
<i>Грищенко О.В., Лахно І.В., Овчаренко А.Т., Дудко В.Л.</i> ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕНОТОНІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	65

<i>Кулик О.Л., Серікова О.І.</i> ДИНАМІКА ОКРЕМИХ ПСИХОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ БОЛЬОВОЮ ФОРМОЮ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З НАЯВНІСТЮ АБО ВІДСУТНІСТЮ ДЕПРЕСІЇ НА ЕТАПАХ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ	70
<i>Лутай М.І., Ломаковський О.М., Гавриленко Т.І., Деяк С.І.</i> ОЗНАКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	74
<i>Пасько О.М.</i> ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ ТА БРОНХОЛІТИКАМИ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ПОЧАТКОВО РІЗНИМ ОБ'ЄМОМ ФОРСОВАНОГО ВИДИХУ ЗА 1 СЕКУНДУ	76
<i>Попов М.М., Огнівенко О.В., Романова О.А.</i> ХАРАКТЕР ІМУННИХ ПЕРЕБУДОВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ	83
<i>Романова О.А., Сидоренко Т.А., Ігумнова Н.І., Гогодзе Л.Г.</i> ГЕМОПОЕТИЧНА ЧУТЛИВІСТЬ ЩУРІВ ДО РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ В АНТЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ	87
<i>Судома І.О.</i> ФОРМУВАННЯ ПІНОПОДІЙ У ЗДОРОВИХ ЖІНОК-ДОНОРІВ ЯЙЦЕКЛІТИН В ЦИКЛАХ КОНТРОЛЬОВАНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ	91
<i>Хворостов Є.Д., Захарченко Ю.Б., Шаповалов О.С.</i> ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ, ЩО УСКЛАДНЕНИЙ МІХУРОВО-КИШЕЧНОЮ ЖОВЧНОЮ НОРИЦЕЮ	95
<i>Чепурна В.С.</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ШКОЛЯРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЕЛЕМЕНТІВ ОЗДОРОВЧОЇ ГІМНАСТИКИ ХАТХА-ЙОГА	99
<b>Огляд літератури</b>	
<i>Падалко В.І., Севаст'янова Т.В.</i> КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ Р-450 МІКРОСОМ ПЕЧІНКИ	104
<b>Нові технології</b>	
<i>Солов'єва Ю.М.</i> ТІЛЕСНО-ОРІЄНТОВАНИЙ НАПРЯМОК У ПСИХОТЕРАПІЇ	116

УДК: 577.343:579.22

## ВПЛИВ МІЛІМЕТРОВИХ ХВИЛЬ НА АКТИВНІСТЬ НЕЙРАМІНІДАЗИ ТОКСИНОУТВОРЮЮЧИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ

*С.В. Калініченко, Ю.Л. Волянський, Є.М. Бабич, О.Б. Колоколова, С.Л. Крестецька*  
Інститут мікробіології та імунології імені І.І.Мечникова АМН України, м. Харків

### РЕЗЮМЕ

Вивчено вплив міліметрових хвиль на активність ферменту нейрамінідази у різних токсиноутворюючих коринебактерій. Встановлено, що різні діапазони міліметрових хвиль неоднаково впливають на активність цього ферменту. Достовірне стимулювання ферменту було відмічено при впливі діапазону 61,0 ГГц. Вплив діапазону 42,2 ГГц, навпаки, пригнічував активність нейрамінідази. Отримані результати можуть бути використані при лікуванні бактеріоносіїв НЗВЧ-терапією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** міліметрові хвилі, токсиноутворюючі коринебактерії, нейрамінідазна активність

Живі організми в процесі еволюції адаптувались до дії електромагнітних полів природних джерел опромінення. Відомо, що в процесах, які відбуваються в біосфері Землі взагалі та окремих організмах частково, активну участь беруть різноманітні бактерії. Штучно створені електромагнітні поля є новим фактором оточуючого середовища, і поки що достатньо не встановлено, як вони впливають (негативно чи позитивно) на метаболізм різних біологічних систем. Тому приділяється підвищена увага дослідженням ступеня і характеру впливу електромагнітних хвиль (ЕМХ) на окремі мікроорганізми, зокрема на різні збудники інфекційних хвороб [1, 2].

Відомо, що патогенні бактерії продукують ферменти, які відіграють дуже важливу роль в патогенезі хвороб. За даними різних авторів до таких ензимів відносяться: лецитіназа, ліпаза, фосфоліпаза, муциназа, нейрамінідаза, гіалуронідаза, колагеназа та ін [3, 4]. Значну увагу привертає один з ферментів мікробної агресії і інвазії – нейрамінідаза (мукополісахарид N-ацетілнейрамінілгідролаза, КФ 3.2.1.18), що обумовлено її різноманітними функціями в зв'язку з широким поширенням сіалових кислот та їх похідних у різних біологічних структурах. Патогенні коринебактерії теж продукують цей фермент. Нейрамінідаза відщеплює N-ацетілнейрамінову кислоту від глікопротеїнів слизу та поверхні клітин, а ліаза розщеплює її на піруват і N-ацетілманозамін. Продукти ферментації, в першу чергу піруват, є джерелом енергії і стимулююче діють на подальший ріст коринебактерій [4, 5].

Активізація епідемічного процесу дифтерійної інфекції в Україні і державах СНД у 90-х роках, існуюча зараз спорадична захворюваність на цю інфекцію, частий розвиток ускладнень її клінічного перебігу викликають цілу низку питань, вирішення яких

пов'язано з необхідністю дослідження найрізноманітніших аспектів проблеми.

Метою роботи стало вивчення впливу міліметрових хвиль різної частоти на нейрамінідазну активність токсиноутворюючих коринебактерій.

Робота виконана в рамках наукової програми Інституту мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України "Вплив електромагнітних полів в широкому діапазоні частот на біологічні властивості збудників дифтерії та кашлюку", № держреєстрації 0103U001403.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 37 штамів токсиноутворюючих коринебактерій: *C.d. gravis tox+* (11), *C.d.mitis tox+* (11), *C.d. belfanti tox+* (10), *C.ulcerans tox+* (5); музейні та вилучені від здорових носіїв у період 2000-2003 рр. (м. Харків). Культури мікробів, що були вирощені на 10% сироватковому агарі, змивали стерильним фізіологічним розчином рН 7,2. Для стабілізації, культури мікробних клітин охолоджували при +4°C протягом двох годин та центрифугували 10 хвилин при 1500 об./хв. Осадок ресуспендували та доводили до оптичного стандарту щільності 1,0 одиниць за McFarland за допомогою приладу Densi-La-Meter (Lachema, Чехія). Опромінення культур проводили в 0,9% розчині NaCl (рН 7,2). Джерелом мікрохвильового випромінювання були стандартні високочастотні генератори Г4-141 і Г4-142. Діапазон частот для Г4-141:  $f_1=37,5-53,57$  ГГц; для Г4-142:  $f_2=53,57-78,33$  ГГц. Опромінення проводили за наведеною нижче методикою: скляні пробірки, що містили клітинну суспензію, при кімнатній температурі, без перемішування, розташовували поблизу від розкриття прямокутного рупора з перерізом 30-40 мм при використанні генератора Г4-141 та 10-20 мм при використанні

генератора Г4-142. Середня щільність у розкриві рупорів досягала значення 0,1 мВт/см<sup>2</sup>. Після чого контрольні (культури, що не піддавались впливу міліметрових хвиль) та досліджені суспензії мікроорганізмів вносили до бульйону з доданням 20% кінської сироватки та 1% глюкози й інкубували 18 годин при 37°C. Культури мікробних клітин охолоджували при +4°C протягом двох годин та центрифугували 15 хвилин при 1500 об./хв. Активність нейрамінідази оцінювали за ступенем розщеплення сіалових кислот у супернатанті [6]. Щодо критеріїв активності нейромінідази, то активність ферменту вважали низьким при концентрації 0-2,0 ммоль/мл; середнім при 2,1-8,9 ммоль/мл; високим при 9,0-16,0 ммоль/мл і дуже високим при концентрації більш ніж 16,0 ммоль/мл в перерахунку на 1 г білка [7].

Кожний експеримент повторювали 3-5 разів. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою комп'ютерних програмних пакетів Microsoft Excel 2000 та "Biostat-4". Для характеристики зміни активності ферменту використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення (M) і його стандартного відхилення ( $\pm m$ ). Оцінку достовірності різниці між порівнюваними

показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Нейрамінідаза (сіалідаза, КФ 3.2.1.18) розщеплює сіалову кислоту, що входить до складу поверхневих рецепторів клітин, завдяки чому останні набувають здатності взаємодіяти з адгезинами мікробів або з їх токсинами. За допомогою цього ферменту мікроби долають перший захисний бар'єр макроорганізму – муциновий прошарок, що вкриває поверхню слизових оболонок та має значну кількість сіалових кислот. Слиз втрачає колоїдні властивості та руйнується, а епітеліальні клітини слизових оболонок, які в нормі вкриті слизом, стають доступними для колонізації. Цей фермент сприяє проникненню мікробів у клітину хазяїна і подальшому їх розповсюдженню.

Було встановлено, що всі досліджені нами штами токсиноутворюючих коринебактерій продукували фермент нейрамінідазу, але в різних концентраціях: музейні штами мали низьку концентрацію цього ферменту, а циркулюючі штами – від середньої до дуже високої (рис. 1).

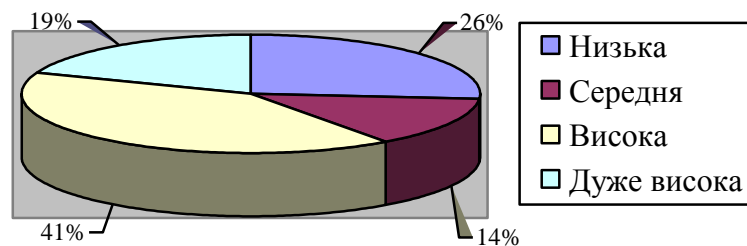


Рис. 1. Розподіл досліджених штамів за активністю нейрамінідази

Серед біоваріантів збудників дифтерії розподіл ензиму за активністю був таким: у *S.d.gravis tox+* - низька активність ферменту була у 27,2%; середня активність – у 18,18%; висока – у 36,36%; дуже висока – у 18,18% досліджених культур. Серед штамів біоваріанту *S.d.mitis tox+* був такий розподіл активності нейрамінідази: низькою активністю володіли 27,3% досліджених культур; високою – теж 27,3%; дуже високою – 45,4%. Ферментативна активність ізолятів біоваріа-

нту *S.d.belfanti tox+* розподілялась таким чином: усі музейні культури мали низьку активність нейрамінідази, а всі циркулюючі штами – високу активність, в той час як всі досліджені культури патогенного дифтероїда - *S.ulcerans tox+* мали середню активність нейрамінідази (табл. 1).

Активність нейрамінідази музейних штамів була від 0,08 ммоль/мл до 1,9 ммоль/мл, залежно від виду та біоваріанту культур (табл. 2.).

Таблиця 1

### Активність нейрамінідази у циркулюючих штамів різних токсигенних коринебактерій (M $\pm$ m), ммоль/мл

Фермент	Токсиноутворюючі коринебактерії			
	<i>S.d.gravis tox+</i>	<i>S.d.mitis tox +</i>	<i>S.d.belfanti tox+</i>	<i>S.ulcerans tox+</i>
нейрамінідаза	12,67 $\pm$ 0,17	14,25 $\pm$ 0,04	12,16 $\pm$ 0,04	5,39 $\pm$ 0,05

Таблиця 2  
Активність нейрамінідази у музейних штамів різних токсигенних коринебактерій  
( $M \pm m$ ), ммоль/мл

Фермент	Біоваріанти токсиноутворюючих коринебактерій			
	<i>C.d.gravis tox+</i>	<i>C.d.mitis tox+</i>	<i>C.d.belfanti tox+</i>	<i>C.ulcerans tox+</i>
нейрамінідаза	0,96±0,04	1,74±0,026	1,39±0,04	0,145±0,025

Таблиця 3  
Зміна активності нейромінідази у *C.d.gravis tox+*, залежно від діапазону впливу міліметровими хвилями ( $M \pm m$ ), ммоль/мл

Фермент	Діапазон частоти впливу (ГГц)	<i>C.d.gravis tox+</i>			
		штами з низькою активністю	штами з середньою активністю	штами з високою активністю	штами з дуже високою активністю
Нейрамінідаза	40,0 ГГц	0,96±0,02	8,19±0,15	11,84±0,19	17,01±0,19
	42,2 ГГц	0,31±0,03**	4,63±0,06**	8,51±0,2**	11,62±0,13**
	50,3 ГГц	0,68±0,05**	8,21±0,14	11,55±0,19*	16,78±0,16*
	58,0 ГГц	0,99±0,03	8,93±0,14*	12,41±0,11	17,5±0,12
	61,0 ГГц	1,45±0,05**	13,1±0,17**	15,78±0,2**	20,02±0,1**
	64,5 ГГц	0,93±0,01	8,76±0,16	12,28±0,18	17,43±0,12
	контроль	0,96±0,04	8,61±0,2	12,14±0,15	17,28±0,17

\* - різниця достовірна,  $p \leq 0,05$ ; \*\* - різниця достовірна,  $p < 0,001$

При вивченні впливу міліметрових хвиль різних діапазонів були отримані такі результати: у всіх досліджених штамів спостерігалась зміна активності нейрамінідази при впливі міліметрових хвиль діапазонів 42,2 ГГц і 61,0 ГГц, а у деяких штамів – при діапазонах 40,0 ГГц, 50,3 ГГц, 58,0 ГГц, 61,0 ГГц і 64,5 ГГц (табл. 3-6.).

Як видно з табл. 3, зміна активності нейрамінідази під впливом діапазону 42,2 ГГц знижувалась у три рази у музейних і в 1,53

рази у циркулюючих штамів. При застосуванні діапазону 50,3 ГГц також відмічали пригнічення активності дослідженого ферменту, але незначне: у музейних штамів активність нейрамінідази пригнічувалась в 1,41 раз, а у циркулюючих штамів – в 1,02 рази. При впливі діапазону 61,0 ГГц нами було відмічено стимуляцію активності ферменту нейрамінідази: серед музейних культур – в 1,51 рази, а серед циркулюючих штамів – в 1,36 рази (в середньому).

Таблиця 4  
Зміна активності нейромінідази у *C.d.mitis tox+*, залежно від діапазону впливу міліметровими хвилями ( $M \pm m$ ), ммоль/мл

Фермент	Діапазон частоти впливу (ГГц)	<i>C.d.mitis tox+</i>		
		штами з низькою активністю	штами з високою активністю	штами з дуже високою активністю
Нейрамінідаза	40,0 ГГц	1,74±0,02	11,23±0,02	17,34±0,03
	42,2 ГГц	1,05±0,07**	8,3±0,06**	14,24±0,05**
	50,3 ГГц	1,45±0,03**	10,5±0,03**	16,79±0,03**
	58,0 ГГц	1,8±0,02	11,32±0,02	17,46±0,03
	61,0 ГГц	3,67±0,06**	13,74±0,04**	19,8±0,06**
	64,5 ГГц	1,74±0,016	11,19±0,03	17,37±0,03
	контроль	1,74±0,026	11,24±0,03	17,27±0,05

\*\* - різниця достовірна,  $p < 0,001$

Таблиця 5  
Зміна активності нейромінідази у *C.d.belfanti tox+*, залежно від діапазону впливу міліметровими хвилями ( $M \pm m$ ), ммоль/мл

Фермент	Діапазон частоти впливу (ГГц)	<i>C.d.belfanti tox+</i>	
		штами з низькою активністю	штами з дуже високою активністю
Нейрамінідаза	40,0 ГГц	1,47±0,03*	12,32±0,035*
	42,2 ГГц	0,81±0,03**	8,61±0,04**
	50,3 ГГц	1,05±0,04**	11,57±0,036**
	58,0 ГГц	2,6±0,04**	13,22±0,042**
	61,0 ГГц	3,33±0,02**	15,13±0,05**
	64,5 ГГц	1,23±0,03*	12,04±0,036*
	Контроль	1,39±0,04	12,16±0,04

• - різниця достовірна,  $p \leq 0,05$ , \*\* - різниця достовірна,  $p < 0,001$



**Зміна активності нейрамінідази у *C.ulcerans tox+*, залежно від діапазону впливу міліметровими хвилями ( $M \pm m$ ), ммоль/мл**

Фермент	Діапазон частоти впливу (ГГц)	<i>C.ulcerans tox+</i>	
		штами з низькою активністю	штами з середньою активністю
Нейрамінідаза	40,0 ГГц	0,075±0,015**	4,1±0,04**
	42,2 ГГц	0,053±0,01**	3,59±0,04**
	50,3 ГГц	0,14±0,02	5,49±0,03
	58,0 ГГц	0,13±0,015	5,37±0,03
	61,0 ГГц	0,33±0,025**	7,67±0,04**
	64,5 ГГц	0,23±0,03*	6,67±0,07*
	контроль	0,145±0,025	5,39±0,05

\* - різниця достовірна,  $p < 0,05$ , \*\* - різниця достовірна,  $p < 0,001$

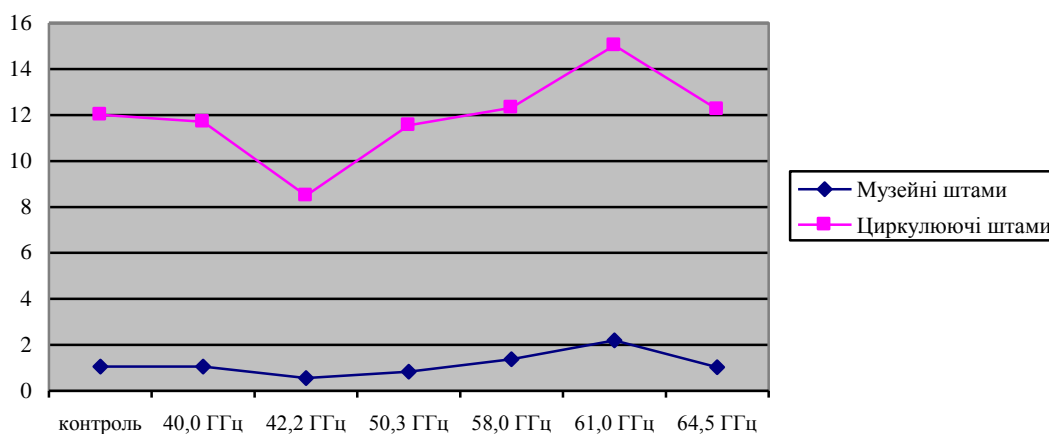
У той же час серед досліджених штамів біоваріанту *C.d.mitis tox+* не було культур з середньою активністю цього ферменту. Культури *C.d.mitis tox+* реагували на діапазони 42,2 ГГц, 50,3 ГГц і 61,0 ГГц. Так у музейних культур відмічено зниження активності нейрамінідази при впливі діапазонів 42,2 ГГц і 50,3 ГГц в 1,65 і 1,2 рази відповідно та підвищення активності цього ензиму в 2,1 рази при впливі діапазону 61,0 ГГц. У циркулюючих культур зниження ферменту було в середньому в 1,28 та 1,05 рази відповідно, а стимулювання при діапазоні 61,0 ГГц – в 1,18 рази.

На відміну від вище приведених даних, усі циркулюючі культури біоваріанту *C.d.belfanti tox* мали дуже високу активність нейрамінідазного ферменту. Вони реагували практично на всі досліджені діапазони міліметрових хвиль. Суттєво достовірну різницю відмічено при впливі діапазонів 42,2 ГГц, 50,3 ГГц, 58,0 ГГц і 61,0 ГГц. Нами було відмічено, що при впливі діапазонів 42,2 ГГц і

50,3 ГГц відбувалось пригнічення нейрамінідази (серед музейних штамів в 1,71 і 1,32 рази; а серед свіжовилучених – в 1,41 і 1,05 рази відповідно), а при впливі діапазонів 58,0 ГГц і 61,0 ГГц, навпаки, стимулювання (серед штамів з низькою активністю – в 1,87 і 2,39 рази, а серед штамів з дуже високою активністю – в 1,08 і 1,24 рази відповідно). Діапазон 40,0 ГГц незначно підвищував, а діапазон 64,5 ГГц незначно знижував активність ферменту, що досліджувався.

Як було відмічено вище, всі циркулюючі штами *C.ulcerans tox+* мали середню активність нейрамінідази та реагували на вплив таких діапазонів: 40,0 ГГц, 42,2 ГГц, 61,0 ГГц і 64,5 ГГц, причому діапазони 40,0 ГГц і 42,2 ГГц пригнічували активність ферменту, а діапазони 61,0 ГГц і 64,5 ГГц – підвищували.

Таким чином, приведені дані показують залежність активності ферменту нейрамінідази від діапазону міліметрових хвиль (рис. 2.).



**Рис. 2.** Залежність зміни активності нейрамінідази у музейних та циркулюючих штамів від діапазону міліметрових хвиль

## ВИСНОВКИ

1. Токсинуотворюючі коринебактерії неоднаково реагують на вплив різного діапазону міліметрових хвиль
2. Вплив діапазону 42,2 ГГц у всіх досліджених культур патогенних коринебактерій викликав пригнічення активності нейрамінідази

3. Вплив діапазону 61,0 ГГц, навпаки, стимулював активність нейрамінідази у всіх досліджених коринебактерій
  4. Було встановлено незначне пригнічування активності нейрамінідази при впливі діапазону 50,3 ГГц, а при впливі діапазону 64,5 ГГц – незначне підвищення активності ферменту у деяких досліджених культур
- Відомо, що фермент нейрамінідаза відіграє важливу роль у розвитку інфекційного

процесу, в багато в чому обумовлюючи колонізаційну здатність мікробів [3]. Тому вивчення змін нейрамінідазної активності під впливом електромагнітних хвиль міліметрового діапазону, які застосовуються при НЗВЧ-терапії, має суттєву перспективу. Це може бути використано для боротьби при носійстві цих збудників, бо, втративши колонізаційну здатність, бактерії, як правило, не спроможні викликати захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бирюкова С.В., Манина Ж.Н., Грабина В.А., и др. // Тез. Междунар. Конгресса «Ликвидация и элиминация инфекционных болезней – прогресс и проблемы», (4-5-сентября 2003 г.) -С.-Петербург. – 2003. - С. 22.
2. Куляш Ю.В., Лепилин А.В., Семенова О.П., и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1998. - № 5. - С. 33-36.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А.А. Воробьева. - М.:МИА. - 2004. - 691 с.
4. Усвятцов Б.Я., Кирилличев А.И., Воронина Л.Г., и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1997. - № 4. - С. 102-105.
5. Ждамарова Л.А. // Дитячі інфекції. - 2001. - № 28. - С. 32-37.
6. Методические указания к лабораторным работам по клин. биохимии. Харьков: УИУВ, каф. мед. биохимии. - 1988. - 116 с.
7. Вишнякова Л.А., Резцова Ю.В. // Журн. микроб., эпидем. и иммунол. - 1999. - № 2. - С. 108-109.

## ВЛИЯНИЕ МИЛЛИМЕТРОВЫХ ВОЛН НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ТОКСИГЕННЫХ КОРИНЕБАКТЕРИЙ

*С.В. Калиниченко, Ю.Л. Волянский, Е.М. Бабич, О.Б. Колоколова, С.Л. Крестецкая*  
 Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України, г. Харків

### РЕЗЮМЕ

Изучено влияние миллиметровых волн на активность фермента нейраминидазы у различных токсинообразующих коринебактерий. Установлено, что различные диапазоны миллиметровых волн неодинаково влияют на активность данного фермента. Достоверную стимуляцию фермента было отмечено при влиянии на культуры диапазона 61,0 ГГц. Влияние диапазона 42,2 ГГц, наоборот, угнетало активность нейраминидазы. Полученные результаты могут быть использованы при лечении бактерионосителей КВЧ-терапией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миллиметровые волны, токсинообразующие коринебактерии, нейраминидазная активность

## THE NEIRAMINIDASES ACTIVITY OF TOXINFORMING CORYNEBACTERIA BEFORE AND AFTER THE MILLIMETER WAVES INFLUENCE

*S.V. Kalinichenko, Yu.L. Voljanski, E.M. Babich, O.B. Kolokolova, S.L. Krestezkay*  
 I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov

### SUMMARY

The influence of the millimeter waves on the enzymatic activity of neiraminidase of different Corynebacteria was studied. It is established, that the effects of different diapasons of millimeter waves on the activity of this enzyme differs. The reliable stimulation of enzyme was remarked under influence of 61,0 HHZ. The influence of 42.2 HHZ diapason, in contrast, inhibited the neiraminidase activity. The obtained data can be used in the extra high frequency therapy of bacteriocarriers of the toxigenic strains of Corynebacteria.

**KEY WORDS:** millimeter waves, toxinforming Corynebacteria, neiraminidases activity

УДК: [577.4+577.1]:519.24

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА: КЛАССИФИКАЦИЯ И АНАЛИЗ ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Мартыненко, Н.И. Яблунчанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Предложена классификация динамических процессов ВСР на основе применения М-индексов:  $|M| < 0.03$  – линейный, стационарный;  $0.3 > |M| > 0.03$  – слабо нелинейный, квазистационарный;  $3 > |M| > 0.3$  – нелинейный, переходной;  $|M| > 3$  – сильно нелинейный, переходной. Знак М-индекса определяет направление изменения динамического процесса ВСР (в интегральном смысле): «+» – с ускорением/повышением ЧСС; «-» – с торможением/понижением ЧСС. М-индексы вводят обобщенный базис для выделения стационарных процессов ВСР: Индексы  $M_0$  – определяют как стационарные весь класс инерционных движений в ВСР, т.е. движения с постоянной скоростью либо стохастические колебания вокруг неизменной частоты; Индексы  $M_1$  – определяют как стационарные весь класс периодических и квазипериодических движений в ВСР, как движений сохраняющих постоянным фазовый поток, что достигается за счет введения стрелы времени; Индексы  $M$  – учитывают всю совокупность определенных выше стационарных процессов в ВСР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма; нелинейный динамический процесс; классификация; М-индексы

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) – один из важнейших функциональных периодических процессов. Она является результатом интегративных влияний регуляторных систем человеческого организма на сердечный ритм (СР) и рассматривается как «окно» в их состоянии [1, 3, 7, 12].

ВСР как процесс и технология очень много дали для медицинской практики и поэтому получили широкое распространение в ее самых разных направлениях. Успешными примерами применения являются космос, кардиология, неврология, пульмонология, и другие отрасли медицины [2, 6, 9, 11].

Многоуровневый нелинейный характер регуляции, однотипность ее реакций при большинстве физиологических и патологических процессов и высокая чувствительность ВСР к этим реакциям обусловили существенные ограничения на стандартные методы исследования и непрекращающиеся попытки поиска новых [4, 5, 8].

Так, спектральные методы ВСР применимы к случаям квазистационарного поведения СР [10]. Это существенным образом ограничивает их использование просто потому, что естественным проявлением жизни есть не квазистационарные, но переходные процессы. При физическом покое в мозге человека, например, совершается множество неконтролируемых психических процессов, «на корню» разрушающих идею «квазистационарности».

Методы хаоса не имеют таких ограничений, но в силу большей степени общности формируемые на основе их результатов выводы точно так же носят общий рекомендательный характер [7].

Именно поэтому, с нашей точки зрения,

от ВСР не удалось получить всего, что ожидалось или может быть получено. На вопрос, существует ли решение проблемы, следует ответить утвердительно. Единственное, что надо сделать, – вернуть ВСР в систему пространства-времени, откуда она искусственно была извлечена.

Действительно, как «нельзя дважды войти в одну реку», методологически неверно рассматривать ВСР вне «стрелы времени». СР есть функция времени, а потому его дериват ВСР – тоже функция времени. Введя «стрелу времени», первый результат, который получаем, есть классификация ВСР.

### Теория

Изучение динамических процессов ВСР делает необходимым рассмотрение последовательности RR-интервалов с позиций нелинейных динамических систем, т.е. наиболее общего математического подхода к описанию сложных явлений, развивающихся во времени. Центральное место в теории нелинейных динамических систем занимает понятие устойчивости системы и его меры – показателей Ляпунова. Показатели Ляпунова ( $\lambda$ ) – количественная мера расхождения первоначально бесконечно близких траекторий ( $X_0$  и  $X_0 + \Delta x_0$ ) в фазовом пространстве (рис. 1.) – были предложены гениальным математиком А.М.Ляпуновым, работавшим в конце XIX начале XX веков в Харьковском университете, для описания устойчивости движения. Эта классическая мера устойчивости прекрасно себя зарекомендовала при оценке устойчивости движения по достаточно гладким траекториям. В случае нелинейной хаотической динамики показатели Ляпунова позволяют оценить степень хаотичности системы, ее предсказуемость и чувствитель-

ность к начальным условиям. Существует тесная взаимосвязь между показателями Ляпунова и другими известными характеристиками нелинейных динамических систем: энтропией Колмогорова-Синя (КС-энтропия), как максимального  $\lambda$  на траектории; фрактальной размерностью в виде ляпуновской

размерности, построенной на упорядоченных значениях  $\lambda$ ; среднему значению дивергенции траектории, как суммы всех показателей Ляпунова. Последний показатель, в частности, является мерой диссипативности и сохранения фазового объема в процессе движения системы.

$$\lambda = \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ |\Delta x_0| \rightarrow 0}} \frac{1}{t} \ln \frac{|\Delta x(X_0, t)|}{|\Delta x_0|}$$

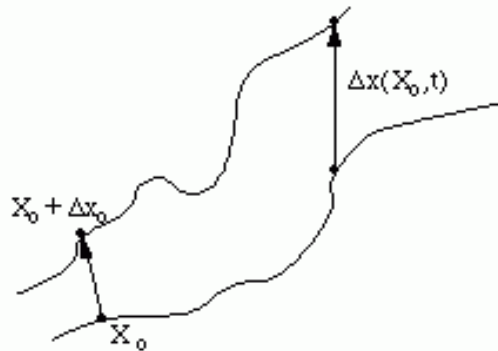


Рис. 1. Показатели Ляпунова

Использование показателей Ляпунова в анализе ВСР сопряжено с рядом трудностей:

- наличие значительной стохастической компоненты в ВСР делает классический алгоритм вычисления статистически незначимым (во всяком случае, на стандартизованных длинах записей ВСР). Пример поточечного вычисления старшего показателя Ляпунова для записи ВСР в 4500 кардиоциклов дан на рис. 2. Для этой записи среднее значение  $\lambda$  составляет 0.7, а дисперсия 1.82, что статистически не достоверно;
- известные аппроксимационные алгоритмы (например [1] как один из самых популярных) являются медленно сходящимися и требуют для своей работы порядка 103-104 кардиоциклов, что также неприменимо для 5-минутных записей и возможно только при анализе результа-

тов Холтеровского мониторингирования; принципиально не применим для анализа переходных процессов ВСР, как относительно коротких участков нестационарности, соединяющих участки стационарных записей.

Для преодоления указанных трудностей был предложен и разработан метод локальных показателей Ляпунова – М-индексов, который позволяет:

- анализировать участки произвольной длины и степени нелинейности;
- дает статистически значимые и устойчивые к стохастической компоненте результаты.

Анализ той же, что и для рис. 2. записи ВСР с помощью М-индексов дает: среднее значение  $\lambda$  - 0.72 при дисперсии 0.17 (рис. 3.), т.е. при том же среднем дисперсия в 10 раз меньше.

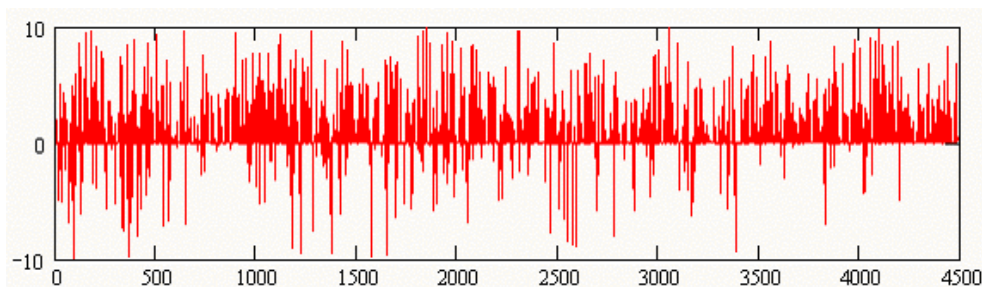


Рис. 2. Пример поточечного вычисления старшего показателя Ляпунова для записи ВСР длиной в 4500 кардиоциклов

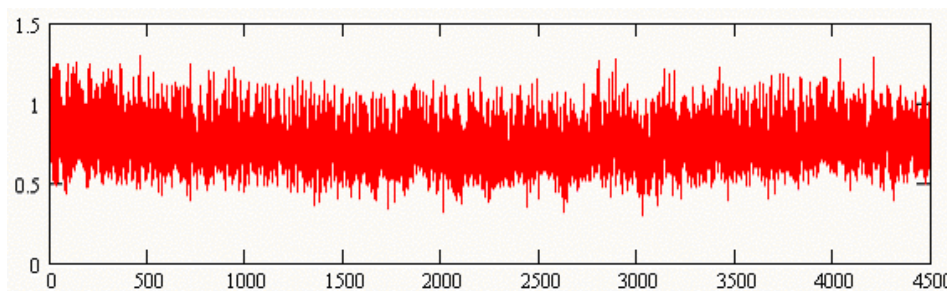


Рис. 3. Поточный анализ той же, что и для рис.2 записи с помощью М-индексов

Для построения М-индексов выделим элемент траектории исследуемого процесса с последовательно наблюдаемыми произвольными точками  $i-1, i, i+1$ . В общем случае траектория рассматривается в N-мерном фазовом пространстве процесса. Например, при

исследовании variability сердечного ритма на коротких записях таким пространством может быть установленное пространство регуляторных воздействий АНС: гуморальное ( $G$ ), симпатическое ( $S$ ) и парасимпатическое ( $P$ ) (рис. 4).

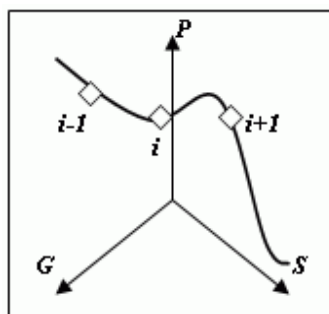


Рис. 4. Установленное пространство регуляторных воздействий АНС

Участок траектории полностью характеризуется собственной координатной матри-

цей  $A$  размера  $N \times N$  или для введенного фазового пространства ВСП

$$A = \begin{pmatrix} G_{i-1} & S_{i-1} & P_{i-1} \\ G_i & S_i & P_i \\ G_{i+1} & S_{i+1} & P_{i+1} \end{pmatrix}. \tag{0}$$

Очевидно, что для этого малого участка траектории (предполагается, что расстояние между ближайшими точками на траектории мало) может быть построена элементарная аппроксимация представляющая участок кривой системой линейных дифференциальных уравнений с матрицей постоянных ко-

эффициентов  $B$  (индекс  $i$  сверху означает принадлежность матрицы к  $i$ -ому участку траектории). Количество дифференциальных уравнений совпадает с размерностью фазового пространства  $N$ .

Решение системы (1) в общем случае имеет вид [2]

$$\frac{dX_j}{dt} = B^i X_j, \quad j=G, P, S, \tag{1}$$

$$X = e^{Bt} X_0,$$

или через показатели Ляпунова  $\lambda$

$$X = \sum (Z_1 + Z_2 t + \dots + Z_k t^k) e^{\lambda t} X_0,$$

где  $X_0$  – вектор начальных значений фазовых переменных,  $Z_k$  – составляющие матрицы или компоненты матрицы  $B$ ,  $t$  – время.

Для 3-х мерного фазового пространства GSP с симметричной матрицей коэффициентов  $B$

$$B = \begin{pmatrix} b_{11} & b_{12} & b_{13} \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} \\ b_{31} & b_{32} & b_{33} \end{pmatrix}, b_{ij} = b_{ji}$$

решение системы один имеет явный вид [3]

$$G = C_1 e^{\lambda_1 t} + C/b_{23} e^{\lambda_2 t}; S = C_2 e^{\lambda_1 t} + C/b_{13} e^{\lambda_2 t}; P = C_3 e^{\lambda_1 t} + C/b_{12} e^{\lambda_2 t}; \quad (2)$$

$$C_1/b_{23} + C_2/b_{13} + C_3/b_{12} = 0.$$

Здесь  $\lambda_1, \lambda_2$  – показатели Ляпунова,  $C, C_1, C_2, C_3$  – постоянные коэффициенты. Для каждой  $i$ -ой точки фазового про-

странства GSP, задаваемой матрицей  $A$ , из (2) могут быть найдены локальные показатели Ляпунова

$$\lambda_1 = 0.5(\ln(2G_{i+1}b_{23} - S_{i+1}b_{13} - P_{i+1}b_{12}) - \ln(2G_{i-1}b_{23} - S_{i-1}b_{13} - P_{i-1}b_{12})), \quad (3)$$

$$\lambda_2 = 0.5(\ln(G_{i+1}/b_{23} - S_{i+1}/b_{13} - P_{i+1}/b_{12}) - \ln(G_{i-1}/b_{23} - S_{i-1}/b_{13} - P_{i-1}/b_{12})).$$

Таким образом, вычисляя показатели для всего исследуемого участка ВСП, мы определим индекс  $M_0$  как среднее значение

наибольшего локального показателя Ляпунова на исследуемом участке ВСП

$$M_0 = m_0 \frac{1}{K} \sum_k (\max(\lambda_i))_k, \quad (4)$$

$K$  – количество исследуемых на участке ВСП RR-интервалов,  $m_0$  – нормировочный коэффициент, который выбирается таким образом, что  $M_0 = 1$  для функции  $\exp(t)$ . Знак индекса  $M_0$  показывает, что преобладает на исследуемом участке ВСП: «+» – ускорение, т.е. движение увеличивающее ЧСС, «-» – торможение – уменьшающее ЧСС. А величина – степень нелинейности участка ВСП в сравнении с функцией  $\exp(t)$ . Если исследуемый участок линеен, то  $M_0 = 0$ . Очевидно, что для стационарных записей ВСП  $M_0$  также будет близко к нулю.

происходит во времени с записью ВСП, т.е. приводит ли движение в фазовом пространстве к расширению или сжатию фазового потока. Для этого необходимо использовать время не просто как скалярный параметр, упорядочивающего следование регистрируемых RR-интервалов, а следует задать его в виде направленного вектора – «стрелы времени». С этой целью домножим ряд значений RR-интервалов на время (с начальной точкой отсчета в начале исследуемого отрезка ВСП), т.е. будем использовать вместо координатной матрицы  $A$  матрицу  $A^t$

Следующий индекс позволит оценить, что

$$A^t = \begin{pmatrix} G_{i-1}t_{i-1} & S_{i-1}t_{i-1} & P_{i-1}t_{i-1} \\ G_i t_i & S_i t_i & P_i t_i \\ G_{i+1}t_{i+1} & S_{i+1}t_{i+1} & P_{i+1}t_{i+1} \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Используя ту же локальную аппроксимацию, но с матрицей коэффициентов  $B$  найдем локальные показатели Ляпунова для

каждой  $i$ -ой точки исследуемого участка ВСП

$$B = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \beta_{13} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \beta_{23} \\ \beta_{31} & \beta_{32} & \beta_{33} \end{pmatrix}, \beta_{ij} = \beta_{ji} \quad (6)$$

$$\lambda_1^t = 0.5(\ln(2G_{i+1}\beta_{23} - S_{i+1}\beta_{13} - P_{i+1}\beta_{12}) - \ln(2G_{i-1}\beta_{23} - S_{i-1}\beta_{13} - P_{i-1}\beta_{12}) + \ln(t_{i+1}) - \ln(t_{i-1})),$$

$$\lambda_2^i = 0.5(\ln(G_{i+1}/\beta_{23} - S_{i+1}/\beta_{13} - P_{i+1}/\beta_{12}) - \ln(G_{i-1}/\beta_{23} - S_{i-1}/\beta_{13} - P_{i-1}/\beta_{12}) + \ln(t_{i+1}) - \ln(t_{i-1})).$$

Аналогично (4) вычисляем индекс  $M_1$

$$M_1 = m_1 \frac{1}{k} \sum_k (\max(\lambda_i^t))_k, \quad (7)$$

$m_1$  – нормировочный коэффициент, который выбирается таким образом, что  $M_1=1$  для функции  $exp(t)$ . Знак индекса  $M_1$  показывает, что происходит в интегральном смысле с ЧСС на исследуемом участке ВСП: «+» – увеличение, «-» – уменьшение. А величина –

степень изменения фазового потока на исследуемом участке ВСП в сравнении с функцией  $exp(t)$ . Если исследуемый участок стационарен, либо изменения носят строго периодический характер, то  $M_1=0$ .

Наконец введем композитный индекс  $M$

$$M = abs(M_0)M_1, \quad (8)$$

характеризующий нелинейность и нестационарность переходного процесса на исследуемом участке записи ВСП. Знак «+» – означает нелинейное движение при переходном процессе в направлении увеличения ЧСС; «-» – означает нелинейное движение при переходном процессе в направлении уменьшения ЧСС. Величина индекса  $M$  показывает степень нелинейности переходного процесса ВСП.

Дадим несколько примеров с пояснениями.

Переход  $exp(t)$ :  $M_0=1$ ;  $M_1=1$ ;  $M=1$  – поло-

жительный ускоряющий переход с выраженными нелинейностью и расширением фазового пространства. Нелинейный неустойчивый переход. Если к основной функции перехода  $exp(t)$  добавить случайную компоненту, например, наложить гауссовский случайный процесс с максимальной амплитудой  $\pm 10\%$  от величины основной функции (рис. 5.), то значения  $M$ -индексов изменятся только в пределах 3-5%, что говорит об устойчивости выбранной меры к шуму. Для рис. 5.:  $M_0=0.97$ ;  $M_1=0.97$ ;  $M=0.95$ .

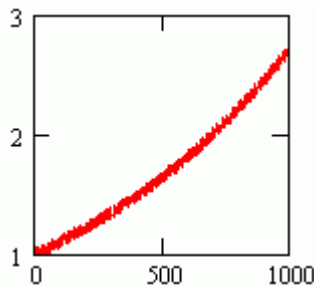


Рис. 5. Переход типа  $exp(t)$  с гауссовым шумом

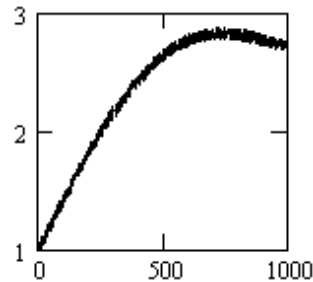


Рис. 6. Пример слабо неустойчивого, но сильно нелинейного переходного процесса

Пример слабо неустойчивого, но сильно нелинейного переходного процесса дан на следующем рисунке рис. 6. Это результат композиции:  $exp(t)+10\%$  случайная компонента+полупериод синусоиды. Для такого переходного процесса  $M_0=-3.5$ ;  $M_1=0.025$ ;  $M=0.1$ , т.е. положительный тормозящий переход со значительной нелинейностью и слабым растяжением фазового пространства

или сильно нелинейный слабо неустойчивый переход.

Далее (рис. 7.) показан переход в виде композиции линейной функции с 10%-ой случайной компонентой, для которого  $M_0=0.004$ ;  $M_1=0.74$ ;  $M=0.0031$  – положительный линейный переход с фазовым расширением. Линейный безразлично устойчивый переход.

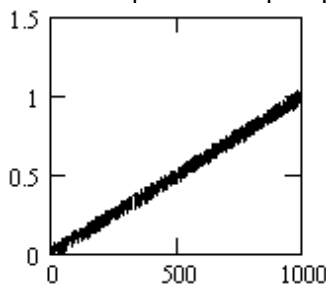


Рис. 7. Переход в виде композиции линейной функции с 10%-ой случайной компонентой, для которого  $M_0=0.004$ ;

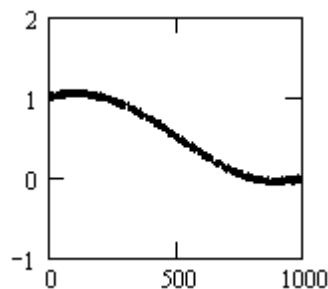


Рис. 8. Линейный переход+10% случайная компонента+полупериод косинусоиды

$M_1=0.74$ ;  $M=0.0031$  – положительный линейный переход с фазовым расширением

Примеры устойчивых переходных процессов даны ниже.

Линейный переход+10% случайная компонента+полупериод косинусоиды (рис. 8.):  $M_0=-0.045$ ;  $M_1=-0.83$ ;  $M=-0.036$  – отрицательный слабо тормозящий и почти линейный переход с фазовым сжатием. Слабо нелинейный близкий к безразлично устойчи-

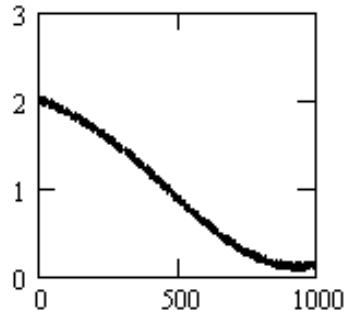


Рис. 9. Линейный переход+  $\exp(-2t)+10\%$  случайная компонента+полупериод косинусоиды

вому переход.

Линейный переход+  $\exp(-2t)+10\%$  случайная компонента+полупериод косинусоиды (рис. 9.):  $M_0=-0.83$ ;  $M_1=-0.67$ ;  $M=-0.57$  – отрицательный тормозящий нелинейный переход с фазовым сжатием. Нелинейный устойчивый переход.

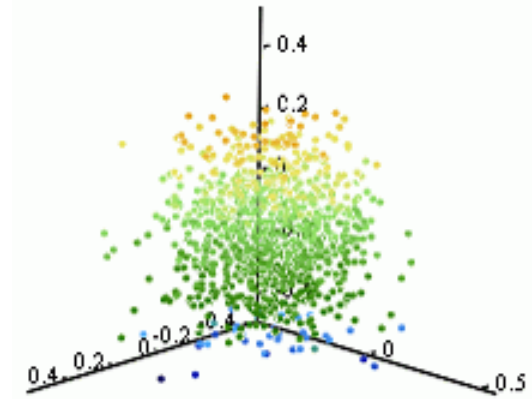


Рис. 10. 3-х мерное распределение случайной величины по Стьюденту

Для того, чтобы представить классификацию динамических процессов ВСР, следует вначале обратиться к исследованию с помощью М-индексов случайных распределений. Для этого моделировались 3-х мерные случайные величины с различными результатами распределения (см. на рис.10 пример распределения Стьюдента), для которых вычислялся М-индекс.

Максимальные абсолютные значения М-индексов сведены в табл. 1.

Таблица 1

**М-индексы для различных случайных распределений**

Случайное распределение	М-индекс (макс.)
Нормальное	0.005
Пуассона	0.005
Стьюдента	0.004
Вейбула	0.007
Биномиальное	0.008
$\chi^2$	0.004
$\Gamma$	0.006

**Классификация**

Получается, независимо от закона распределения случайной величины, мы можем констатировать, что М-индекс хорошо справляется с оценкой стохастического набора данных и позволяет надежно отделить стационарные данные с любым стохастическим шумом на уровне  $\pm 0.008$ .

Тогда, можно предложить следующую классификацию динамических процессов ВСР (учитывая опыт применения М-индексов):

- $|M|<0.03$  – линейный, стационарный;

- $0.3>|M|>0.03$  – слабо нелинейный, квазистационарный;
- $3>|M|>0.3$  – нелинейный, переходной;
- $|M|>3$  – сильно нелинейный, переходной.

Напомним, что знак М-индекса дает следующую интерпретацию для изменений ЧСС на анализируемом участке ВСР:

- $M_0>0$  – ускорение;  $M_0<0$  – торможение;
- $M, M_1>0$  – увеличение;  $M, M_1<0$  – уменьшение.

М-индексы вводят обобщенный базис для выделения стационарных процессов ВСР:

- Индексы  $M_0$  – определяют как стационарные весь класс инерционных движений в ВСР, т.е. движения с постоянной скоростью либо стохастические колебания вокруг неизменной частоты;
- Индексы  $M_1$  – определяют как стационарные весь класс периодических и квазипериодических движений в ВСР, как движений сохраняющих постоянным фазовый поток, что достигается за счет введения стрелы времени;
- Индексы  $M$  – учитывают всю совокупность определенных выше стационарных процессов в ВСР.

Первый уровень классификации делит все разнообразие форм ВСР на два хорошо известные упомянутые выше принципиально разные класса, а именно, квазистационарные и переходные. При этом принципиально



важно осознание исключительного значения «стрелы времени» для ВСР позволяет ввести

Квазистационарными являются эпизоды (эпохи, участки) ВСР, где система остается инерционной в классическом смысле (линейные движения) либо отсутствуют изменения в фазовом потоке (периодические движения). Соответственно, переходными являются эпизоды ВСР, в которых наблюдаются ускоренные движения, выводящие систему, в той или иной степени, из состояния текущего равновесия. То есть, уже на первом шаге мы получаем прецизионно точный инструмент выделения квазистационарных и переходных эпизодов в ВСР.

Любой эпизод ВСР с равной нулю производной от «стрелы времени» независимо от степени варьирования длин RR-интервалов будет квазистационарным. Равная нулю производная означает, что скорость «стрелы времени» для ВСР постоянна. Выделяя три типа постоянной скорости «стрелы времени» – положительную, нулевую и отрицательную, естественно выделять три типа квазистационарных эпизодов ВСР: линейно возрастающий, постоянный, линейно уменьшающийся.

Заметим, что стандартные спектральные методы ВСР применимы только к случаям квазистационарных эпизодов ВСР с постоянным относительно веденной для системы

меру ее квазистационарных и переходных типов.

«стрелой времени», что не трудно показать, довольно редко в обычной жизни. Отчасти они приложимы к эпизодам ВСР с малой (близкой к нулю) постоянной скоростью «стрелы времени». Не в этом ли одна из возможных причин высокой variability показателей ВСР? Задача спектрального анализа квазистационарных эпизодов ВСР с отличной от нуля постоянной скоростью «стрелы времени» решается заменой методов быстрого преобразования Фурье, авторегрессионного, Вейвлета, методом интегральной аппроксимации.

Любой эпизод ВСР, носящий аперриодический характер с отличной от нуля производной от «стрелы времени» ВСР будет переходным (нестационарным).

Очевидно, что подсчет М-индексов для всей записи ВСР позволит установить является ли данная запись стационарной. Если нет, результаты спектрального анализа для всей записи нельзя считать корректными, и в этом случае М-индексы помогут найти участки ритмограммы, где спектральный анализ применим. Пример такого автоматического разбиения ритмограммы дан на рис. 11. для дневного интервала суточной записи ВСР (79% записи квазистационарные; 21% – нестационарные):

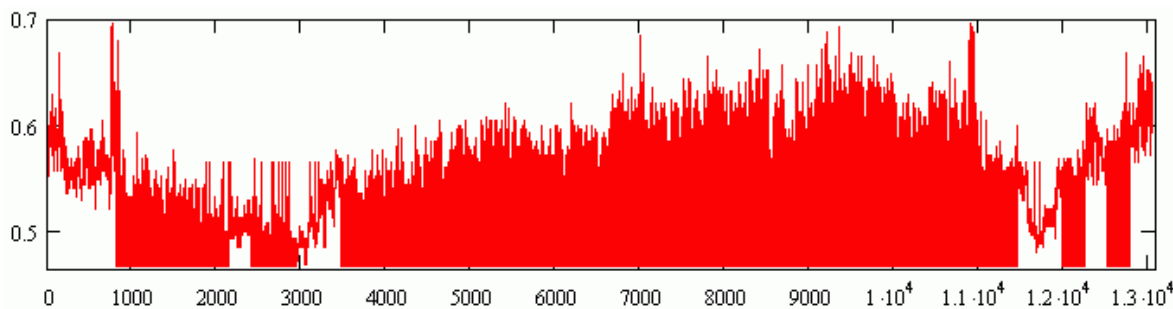


Рис. 11. Выделение стационарных (79%) и нестационарных (21%) участков в дневной записи ВСР

и ночного интервала (95% записи квазистационарные; 5% - нестационарные):

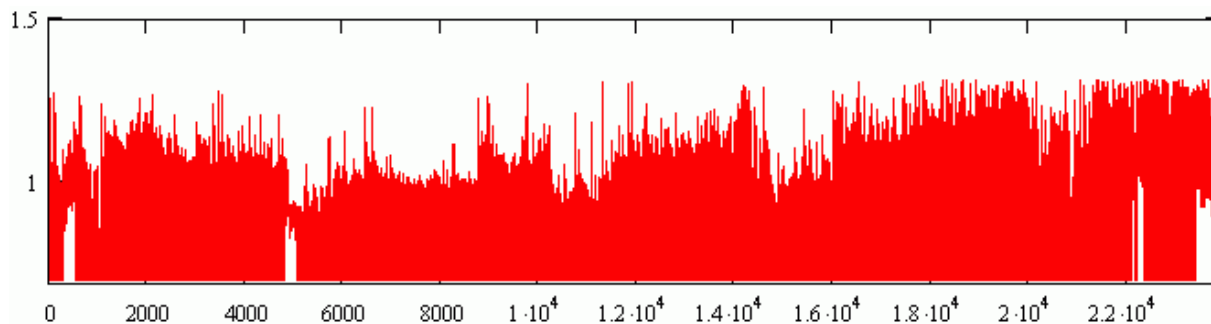


Рис. 12. Выделение стационарных (95%) и нестационарных (5%) участков в ночной записи ВСР

### Выводы

Во-первых, нельзя просто классифицировать эпизоды ВСР на квазистационарные и переходные. Во-вторых, существование подтипов этих процессов предполагает их дифференциацию с изолированным описанием количественных характеристик каждого из них. В третьих, и это едва ли не самое главное, ВСР является функцией «стрелы времени» и не может рассматриваться вне последней.

Предлагаемая классификация построена на естественной философии необратимости времени и по нашему убеждению будет способствовать как росту интереса к исследованиям, так и более весомым научным и практическим результатам в области медицинских применений ВСР.

Мы выделяем два основных направления использования предложенных М-индексов:

- оценка границы применимости стандартного спектрального анализа ВСР и тем самым повышение надежности результатов такого анализа;
- описание переходных процессов в ВСР.

Более детальный анализ методов исследования разных типов эпизодов ВСР – тема специальной статьи.

Авторы были бы слишком скромными, если бы не считали обратить внимание на необходимость распространения изложенных философии и классификации на все множество периодических физиологических процессов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский РМ, Иванов ГГ. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - № 3. - С. 106-127.
2. Добове моніторингування ЕКГ. Рекомендації українського товариства кардіології. - Київ. - 2002. - 76 с.
3. Миронова ТВ, Мионов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). - Челябинск. - 1998. .
4. Рябыкина ГВ, Соболев АВ. Вариабельность ритма сердца. -М.:СтарКо. - 1998. .
5. Яблчанский НИ, Кантор Б.Я, Мартыненко АВ, и др. Вариабельность сердечного ритма в современной клинике. -Донецк:ЧНИПФ "Будень". - 1997. - 108 с.
6. Яблчанский НИ, Мартыненко АВ, Исаева АС. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: Основа. - 2000. - 88 с.
7. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. и др. Исследуем регуляторные процессы. Для настоящих врачей. - Донецк: ЧП Бугасова. - 2005. - 196 с.
8. Хемминг Р.В. Численные методы. -М.:Наука. - 1972.
9. Aubert AE, Ramaekers D. // Acta cardiol. - 1999. - Vol. 5(3). - P. 107-120.
10. Baevskii R.M. // Human Physiology. - 2002. - Vol. 28(2). - P. 70-82.
11. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. - 1996. - № 93. - P. 1043-1065.
12. <http://www.BCPCongress.org>

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: КЛАСИФІКАЦІЯ І АНАЛІЗ ДИНАМІЧНОЇ СИСТЕМИ

*О.В. Мартиненко, М.І. Яблчанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Запропонована класифікація динамічних процесів ВСР на основі застосування М-індексів:  $|M| < 0.03$  – лінійний, стаціонарний;  $0.3 > |M| > 0.03$  – слабо нелінійний, квазістаціонарний;  $3 > |M| > 0.3$  – нелінійний, перехідний;  $|M| > 3$  – сильно нелінійний, перехідний. Знак М-індексу встановлює напрямок змін у динамічному процесі ВСР (у інтегральному значенні): «+» - з прискоренням/підвищенням ЧСС; «-» - з гальмуванням/пониженням ЧСС. М-індекси вводять узагальнений базис для виділення стаціонарних процесів ВСР: Індекси  $M_0$  – визначають як стаціонарні весь клас інерційних рухів у ВСР, тобто рухи з постійною швидкістю або стохастичні коливання навкруги незмінної частоти; Індекси  $M_1$  – визначають як стаціонарні весь клас періодичних і квазіперіодичних рухів у ВСР, як рухів, які зберігають постійним фазовий потік, що досягається за рахунок введення стріли часу; Індекси  $M$  – враховують всю сукупність визначених вище стаціонарних процесів у ВСР.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, нелінійний динамічний процес, класифікація, М-індекси

## HEART RATE VARIABILITY: CLASSIFICATION AND DYNAMIC SYSTEM ANALYSIS

*A.V. Martynenko, M.I. Yabluchansky*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

The proposed classification of dynamic HRV processes is based on M-indexes:  $|M| < 0.03$  – linear, stationary;  $0.3 > |M| > 0.03$  – weakly nonlinear, quasi stationary;  $3 > |M| > 0.3$  – nonlinear, transient;  $|M| > 3$  – strongly nonlinear, transient. The character of M-index gives following interpretation for direction of dynamic HRV process (integrated for analyzing record): «+» – accelerating; «-» – decelerating. Thus M-indexes introduce generalized basis for allocation of HRV stationary processes:  $M_0$  indexes – determine as stationary the whole class on inertial movements in HRV, i.e. movement with constant speed or stochastic vibrations around unchanged frequency;  $M_1$  indexes – determine as stationary the whole class of periodical and quasi periodical movements in HRV, the movements which keep constant phase flow what can be achieved by introducing of time arrow; M indexes – consider the whole system of appointed above stationary processes in HRV.

**KEY WORDS:** heart rate variability, nonlinear dynamic process, classification, M-indexes

УДК: 616.36-004-092.9:615.361.36.013.014.41

## ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОЭКСТРАКТОВ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ В СРАВНЕНИИ С КРИОДЕСТРУКЦИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

*A.A. Олефиренко, И.В. Слета, С.Е. Гальченко*  
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

### РЕЗЮМЕ

В опытах на крысах изучались процессы регенерации ткани цирротически измененной печени после криодеструкции, а также после внутрибрюшинного введения экстрактов печени и селезенки новорожденных поросят. Установлено, что каждый из примененных нами методов действует на разные проявления процесса репарации ткани печени и позволяет процесс цирроза остановить и сделать обратимым.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цирроз печени, ксеноэкстракт, криодеструкция

Цирроз печени – понятие собирательное, объединяющее различные по происхождению и патологоанатомическому выражению изменения печени, общим для которых является процесс диффузного разрастания в ней межлочечковой соединительной ткани с перестройкой нормальной архитектоники и сосудистой системы печени. Цирроз печени бывает исходом дистрофических изменений паренхимы печени, а также воспалительных процессов в ее строме. Различные другие нарушения нормального состояния печени, такие как расстройство кровообращения, заболевание желчных путей, нарушение обмена веществ, разного характера отложения, внедрения паразитов и т.д. также могут иметь следствием развитие цирроза печени. Поиск и совершенствование методов лечения циррозов печени по-прежнему остается актуальной медицинской проблемой.

Экспериментальными и клиническими исследованиями была показана эффективность метода локальной криодеструкции,

направленной на улучшение результатов лечения больных с диффузными воспалительными заболеваниями печени [2, 7]. Недостатком такого подхода является его травматичность [4, 6]. Также в настоящее время активно изучается возможность применения экстрактов ксенотканей для стимуляции процессов репарации и регенерации органов при различных патологиях [1].

К настоящему моменту не было проведено изучение эффективности введения экстрактов ксеноорганов в сравнении с криодеструкцией печени при экспериментальном циррозе.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение степени и скорости репаративных процессов в цирротически измененной печени при стимуляции ее регенерации различными способами – введением ксеноэкстрактов печени и селезенки (КэПС) и локальным криовоздействием.

Работа выполнена в рамках научной программы Института проблем криобиологии и

криомедицины НАН Украины «Использование гипотермии, криотерапии и криоконсервментом научно-исследовательской работы «Изучение влияния и механизма действия криоконсервированных тканевых препаратов из ксеногенных органов на протекание ряда патологических процессов в организме», № госрегистрации 0102U002035.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Эксперимент проведен на 28-ми беспородных крысах-самцах (массой 200-250 г) с циррозом печени. Экспериментальный цирроз печени моделировали введением тетралорметана в течение 2-х месяцев [3], после чего все животные были разделены на 3 группы:

- первой группе животных в течение 3-х суток внутрибрюшинно вводили по 1 мл смеси экстрактов криоконсервированных фрагментов печени и селезенки (КэПС) новорожденных поросят [5]. Экстракт содержал 100 мкг/мл полипептидов;

- животным второй группы проводили операцию по криодеструкции 8-10% печени (локальное криовоздействие на печень осуществляли автономным азотным криоинструментом с диаметром аппликатора 2 мм);

- третья группа животных, которым не проводили лечение цирроза печени, служила контролем.

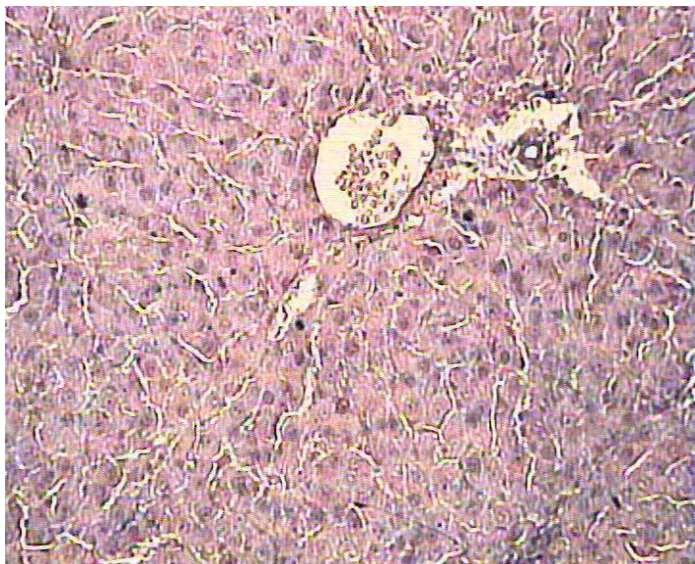
Вся работа с животными велась в соот-

вированных биологических объектов в лечении различных заболеваний». Является ответствии с положениями IV Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS 123), (1986).

Морфологическое изучение состояния печени вышеперечисленных групп животных на 7-е, 14-е и 30-е сутки после окончания экспериментальных воздействий проводилось с помощью гистологических методов. Взятые на исследование участки печени фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин. Полученные из парафиновых блоков срезы толщиной 6-8 микрон окрашивали гематоксилином и эозином для получения обзорных гистопрепаратов и гематоксилин-пикрофуксином по Ван Гизон для выявления коллагеновых волокон.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При микроскопическом исследовании препаратов печени крыс на 7-е сутки – в острой фазе токсического цирроза печени – в 1-ой группе животных, получавших ксенэкстракты печени и селезенки, выявляется дистрофически измененная паренхима печени. Участки печеночной ткани расслоены разросшейся соединительной тканью, образованные ею островки не соответствуют обычным долькам (рис. 1.).



**Рис. 1.** Печень крысы с экспериментальным циррозом на 7-е сутки после введения КэПС. Дилатация вен. Гепатоциты располагаются беспорядочно и плотно (участки некроза). Правильная организация синусоидов отсутствует. Сохранившиеся гепатоциты регенерируют. Гематоксилин и эозин. Ув. 12×20.

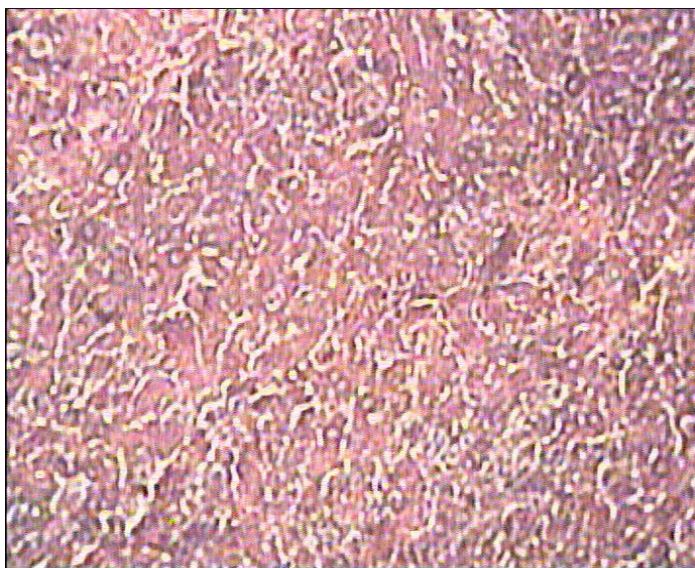
Печеночная ткань построена неправильно – дольчатость нерегулярная или дольки вообще не заметны. Ход трабекул беспорядочный, обнаруживаются некротически измененные гепатоциты неодинаковых размеров с преобладанием баллонной дистрофии. Жи-

ровая дистрофия обнаруживается в зонах с менее выраженным некрозом. Правильная организация синусоидов отсутствует, что свидетельствует об отсутствии необходимых связей с воротным кровообращением. По периферии печень представляет собой пест-

рую картину, напоминающую мускатный орех, где светлые участки соответствуют участкам некротически измененной паренхимы. В соединительной ткани, разрастающейся перипортально, обнаруживаются лимфоидные инфильтраты. Центральные вены сильно дилатированы и заполнены эритроцитами, что свидетельствует о застойных явлениях. Наряду с этим со стороны печеночной паренхимы одновременно наблюдаются и регенеративные проявления. Печеночная ткань в ложных дольках представляет сочетание дегенеративных и регенеративных изменений; видны атрофические, мел-

кие печеночные клетки, группы клеток с ожирением цитоплазмы, некоторые клетки в состоянии некроза без ядер, а наряду с этим наблюдаются крупные клетки с хорошо окрашивающейся цитоплазмой, с крупными ядрами, иногда с двумя и большим числом ядер.

Микроскопическое исследование препаратов печени животных 2-ой группы с криодеструкцией части печени к этому сроку выявляет печеночную ткань с нарушенной архитектоникой, отсутствием истинных долек печени со слабо выраженными соединительнотканскими тяжами (рис. 2.).



**Рис. 2.** Печень крысы с экспериментальным циррозом на 7-е сутки после криовоздействия. Печеночная ткань с нарушенной архитектоникой. Гепатоциты в состоянии некроза без ядер. Трабекулярный рисунок отсутствует, синусоиды расширены, их организация не определяется. Гематоксилин и эозин. Ув. 12×20.

Паренхима печени представляет собой сочетание гепатоцитов с дегенеративными и регенеративными изменениями: определяются атрофические, мелкие печеночные клетки, клетки в состоянии некроза без ядер или с резко пикнотичными ядрами, а наряду с этим периваскулярно обнаруживаются группы крупных клеток с хорошо окрашивающейся цитоплазмой, с крупными ядрами, с двумя и большим числом ядер. Эти гепатоциты находятся на разных стадиях митотического деления. Центральные вены незначительно дилатированы и большей частью со свободным просветом. Трабекулярный рисунок отсутствует, организация синусоидов не определяется.

При гистологическом изучении препаратов печени животных 3-ей контрольной группы с экспериментальным циррозом к этому сроку наблюдается резкая перестройка печеночной ткани, соответствующая атрофическому циррозу и выражающаяся в дегенеративных изменениях гепатоцитов, т.е. повреждении паренхимы печени в виде

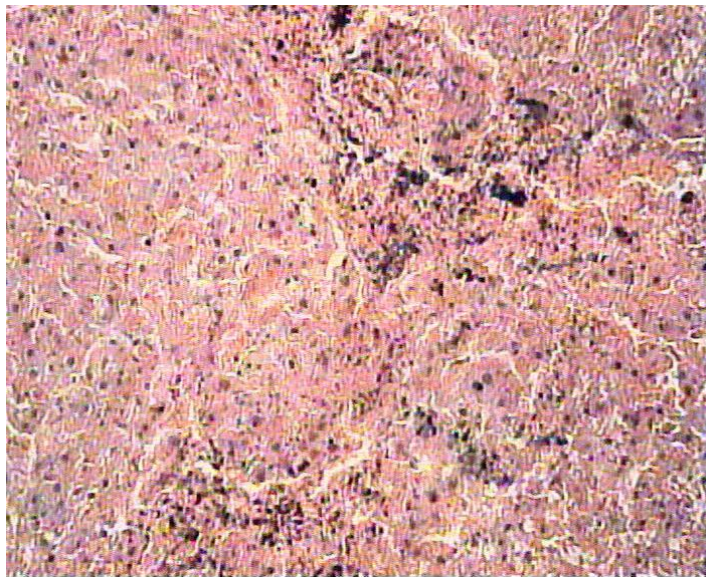
атрофии, перерождения и некроза гепатоцитов в центральной части печеночных долек (рис. 3.). Изредка наблюдается регенерация гепатоцитов в тех участках, где еще сохранены здоровые клетки.

Трабекулярное строение печеночной ткани нарушено. Отсутствует правильная организация синусоидов. Просветов центральных вен в ложных дольках или нет вовсе, или они располагаются эксцентрично у края ложной дольки. Иногда их несколько и они беспорядочно разбросаны в печеночной ткани. Почти везде встречаются желчные протоки и капилляры, заполненные желчью с образованием желчных цилиндров.

Ближе к периферии в разросшейся междуточной соединительной ткани и паренхиме печени часто встречаются отложения гемосидерина, как результат выхода в ткань эритроцитов. Наряду с этим обнаруживается избыточное количество междуточной соединительной ткани, которая, диффузно разрастаясь, образует ложные дольки. Соединительная ткань нежно-фибрилярна, богата

ядрами и инфильтратом. Внутри ложных долек наблюдается образование соединившихся купферовых клеток, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов, в гистиоцитарные и фибробластические элементы. В некоторых участках имеет место неравномерное окрашивание – «мускатность» печеночной ткани, где светлые области соответствуют некротизированным центральным частям ложных долек печени, а

тельнотканых тяжей, которое идет путем коллагенизации аргирофильной сети за счет темные – периферии долек с сохранившимися печеночными клетками. В сохранившихся на периферии долек гепатоцитах обнаруживается выраженная баллонная и жировая дистрофия. Расширенные синусоиды содержат в просвете единичные лимфоциты. Эндотелиоциты определяются в большом количестве.



**Рис. 3.** Печень крысы с экспериментальным циррозом на 7-е сутки. Контроль. Резкая перестройка печеночной ткани. Отложения гемосидерина в разросшейся соединительной ткани и паренхиме печени. Гематоксилин и эозин. Ув. 12×20.

На 14-е сутки у экспериментальных животных оценивались признаки репарации печеночной ткани, качество регенерации, степень развития соединительной ткани, реакция сосудистого русла.

Микроскопическое исследование препаратов печени животных 1-ой группы показало, что к этому сроку формируется мелкоузловой цирроз печени. Регенерирующие узлы паренхимы печени не имеют нормальной дольковой структуры и окружены соединительной (фиброзной) тканью. Повидимому, они образовались как за счет сохранившихся, так и за счет регенерировавших гепатоцитов, а также за счет разделения истинных долек фиброзной тканью. При этом изменяется и сосудистое строение ложных долек. В отдельных узлах-регенератах синусоиды умеренно расширены, тогда как в других – их размеры близки к нормальным, однако везде в синусоидах в большом количестве обнаруживаются эндотелиоциты. Артерии в портальных трактах печени расширены, вокруг центральных вен определяется застой крови с признаками гемосидероза. В отдельных случаях обнаруживается переполнение желчных протоков и капилляров желчью и образование желчных цилиндров.

В гепатоцитах преобладает гидропическая и жировая дистрофия, трабекулярное строение отмечается лишь у 1/3 долек в поле зрения.

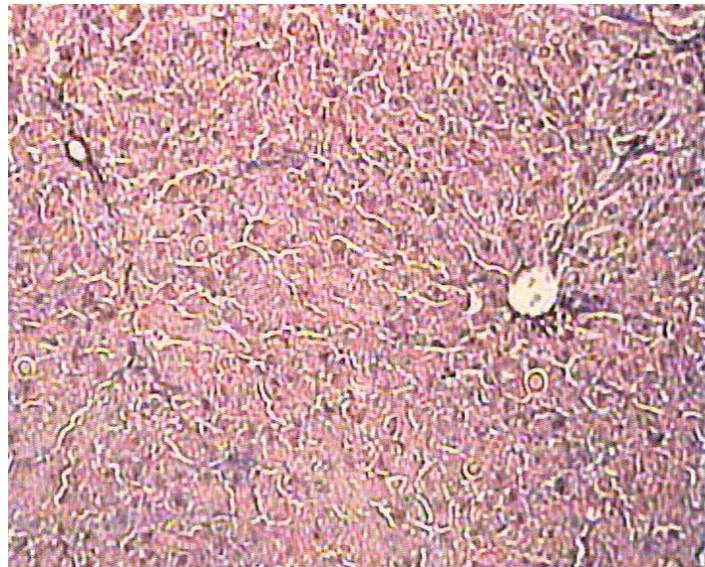
На 14-е сутки эксперимента у животных 2-ой группы микроскопически определяемые узлы-регенераты значительно различаются по своим размерам, при этом дистрофия гепатоцитов носит, в основном, гидропический и баллонный характер и только кое-где обнаруживается жировая дистрофия. Фиброзная ткань, окружающая ложные дольки, достаточно развита, в ней наряду с единичными фибробластами определяются, в основном, фиброциты, что может свидетельствовать об окончании фиброобразования. Синусоиды умеренно расширены. Клетки Купфера обнаруживаются в большом количестве. Признаки портальной гипертензии проявляются умеренной дилатацией центральных вен и артерий портальных трактов. Трабекулярное строение в сохранившихся дольках печени начинает восстанавливаться.

На 14-е сутки эксперимента в печени животных 3-ей контрольной группы при микроскопическом изучении определяются узлы регенерировавшей паренхимы печени, значительно различающиеся по своим размерам. В них обнаруживается, в основном, жи-

ровая и баллонная дистрофия. Балочное строение долек не определяется. Фиброзная ткань, окружающая узлы-регенераты и образующая ложные дольки, сильно развита, в ней определяются фиброциты и фибробласты, что свидетельствует о продолжении процесса фиброобразования. Признаки портальной гипертензии проявляются венозным застоем, дилатацией центральных вен, гемосидерозом, расширением артерий портальных трактов.

К 30-м суткам эксперимента оценивались степень склерозирования цирротической печени, динамика преобразования соединительной ткани и узлов регенерировавшей паренхимы печени, а также выяснялась возможность восстановления нормальной архитектоники и сосудистого русла печени.

К этому сроку в препаратах печени животных 1-ой группы определяется некоторое уменьшение фиброзной ткани вокруг ложных долек (рис. 4). В узлах регенерировавших гепатоцитов последние кое-где выстраиваются радиарно у центральных вен, формируя трабекулы. Наряду с этим еще обнаруживаются гепатоциты с гидропической и жировой дистрофией. Отмечается фиброз портальных трактов в пределах пограничной пластинки. Диаметр артерий и вен портальных трактов, в основном, соответствует нормальному. Синусоиды к этому сроку восстанавливаются, восстанавливается также правильная их организация. Однако, правильная организация синусоидов, за редким исключением, отсутствует.

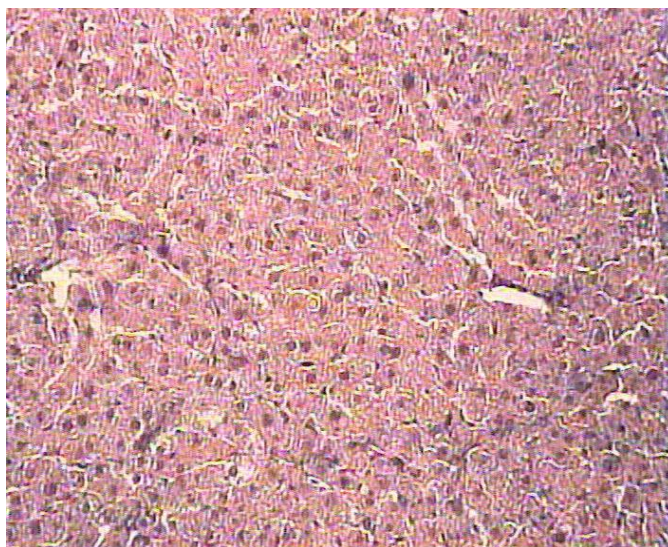


**Рис. 4.** Экспериментальный цирроз печени крыс на 30 сутки после введения КэПС. Уменьшение фиброзной ткани вокруг ложных долек. Диаметр артерий и вен портальных трактов соответствует нормальному. Гепатоциты выстраиваются радиарно у центральных вен, формируя трабекулы. Синусоиды восстанавливают свои размеры. Гематоксилин и эозин. Ув. 12×20.

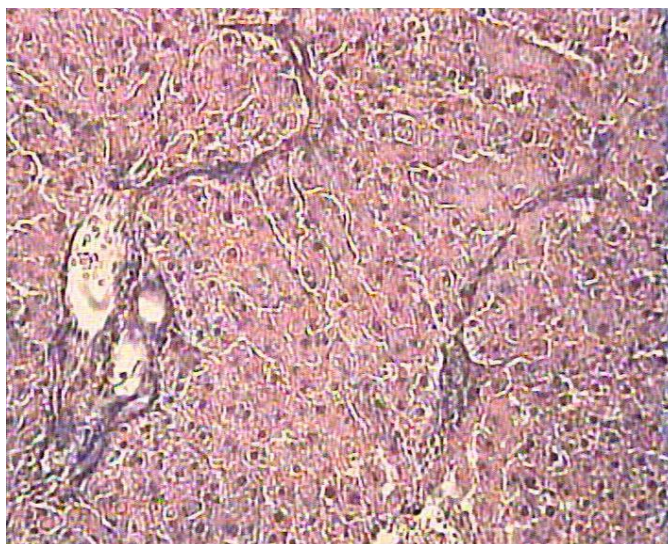
На 30-е сутки эксперимента в препаратах печени животных 2-ой группы обнаруживается истончение фиброзной ткани вокруг островков регенерировавшей паренхимы и в портальных трактах (рис. 5.).

В узлах-регенератах с центральной веной видно, как гепатоциты выстраиваются радиарно, образуя балочный рисунок. Однако кое-где в гепатоцитах обнаруживается баллонная и гидропическая дистрофия, в отдельных зонах сохраняется жировая дистрофия. Диаметр артерий портальных трактов нормализуется. Синусоиды к этому сроку, как и у животных 1-ой группы, восстанавливают свои размеры, однако, правильная организация синусоидов, за редким исключением, отсутствует. Липоциты в перисинусоидальных пространствах не обнаруживаются.

К 30-м суткам эксперимента в препаратах печени животных контрольной группы обнаруживаются морфологические изменения, характерные для цирроза печени, вызванного тетрахлорметаном (рис. 6.). Цирротический процесс стабилизируется, что подтверждается преобладанием фиброцитов в соединительной ткани, образующей ложные дольки. Синусоиды по-прежнему сужены. Артерии и вены остаются дилатированными. При этом отсутствует правильная организация синусоидов. В пределах пограничной пластинки обнаруживается склероз портальных трактов печени. Признаки портальной гипертензии проявляются в виде венозного застоя и отложений в соединительной ткани гемосидерина как результата выхода в ткань эритроцитов.



**Рис. 5.** Экспериментальный цирроз печени крыс на 30 сутки после криовоздействия. Истончение фиброзной ткани вокруг островков регенерировавшей паренхимы. В узлах-регенератах с центральной венной гепатоциты кое-где выстраиваются радиарно, образуя балочный рисунок. Синусоиды восстанавливаются. Гематоксилин и эозин. Ув. 12×20.



**Рис. 6.** Контрольная печень крысы с экспериментальным циррозом на 30 сутки. Разрастание соединительной ткани в виде тяжей. Архитектура паренхимы печени нарушена. Трабекулярное строение отсутствует. Артерии и вены дилатированы. Правильная организация синусоидов не определяется. Гематоксилин и эозин. Ув. 12×20.

## ВЫВОДЫ

Анализируя полученные в эксперименте данные и используя в качестве критериев для оценки эффективности методов лечения циррозов печени сроки стабилизации склерозирования печени, степень развития фиброзной ткани, степень восстановления архитектоники и сосудистого русла печени, можно сделать следующие выводы:

1. Применение КЭПС позволяет стабилизировать процесс склерозирования цирротически измененной печени и стимулировать восстановление ее архитектоники в более ранние сроки.
2. Применение криовоздействия позволяет уменьшить объем соединительной ткани, снизив степень ее развития, а также в бо-

лее ранние сроки нормализовать сосудистое русло печени.

3. Каждый из примененных нами методов действует на разные проявления процесса репарации ткани печени и позволяет процесс цирроза остановить и сделать обратимым.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимо изучить совместное влияние криовоздействия и экстрактов ксенотканей на процессы регенерации паренхимы печени при лечении циррозов в эксперименте.

Настоящая работа является начальным этапом цикла исследований, направленных на определение оптимального воздействия при лечении циррозов печени, а также на выявление вклада каждого из изученных воздействий в процесс регенерации цирро-



тически измененной печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гальченко С.С., Тининика Л.М., Слета І.В., ін. // Проблемы медицинской науки та освіти. - 2005.- №1. - С.58-61.
2. Сандомирский Б.П., Сигал Н.С., Дубровский К.В. и др. Низкие температуры при лечении хронических диффузных заболеваний печени. -К.:Наукова думка. - 1992. -134 с.
3. Рубецкой А.С.,Короткина Р.Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1960. - Т. 6. - № 7. - С. 122-124.
4. Шафранов В.В., Цыганов Д.И., Виссарионов В.А. и др. // Медиц. криология: Сб.науч.тр. Вып.1. - Н.Новгород. - 2001. - С.183-192.
5. Пат. 64381 А Україна, МПК<sup>7</sup> А61К35/12. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів; С.С. Гальченко, Н.Ю. Шкодовська, Б.П. Сандомирський, В.І. Грищенко; ІПКіК НАН України.-№ 2003054649; Заявл. 22.05.2003; Опубл. 16.02.2004; Бюл. Промисл. власність № 2.
6. Sikma M.A., Coenen J.L., Kloosterziel C., et. al. // Surg. Endosc. - 2002. - Vol. 16 (5). - P. 870.
7. Clavien P.A., Kang K.J., Selzner N., et. al. // J.Gastrointest Surg. - 2002. - Vol. 6 (1). - P. 95-101.

## ЗАСТОСУВАННЯ КСЕНОЕКСТРАКТІВ ПЕЧІНКИ ТА СЕЛЕЗІНКИ У ПОРІВНЯННІ З КРІОДЕСТРУКЦІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЦИРОЗІВ ПЕЧІНКИ

*О.О. Олефіренко, І.В. Слета, С.С. Гальченко*

*Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, м. Харків*

---

### РЕЗЮМЕ

У дослідях на щурах вивчалися процеси регенерації тканини печінки, що циротично змінена, після кріодеструкції, а також після внутрішньочеревного введення екстрактів печінки та селезінки новонароджених поросят. Встановлено, що кожний з використаних нами методів діє на різні прояви процесу репарації тканини печінки й дозволяє процес цирозу зупинити та зробити його оберненим.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цироз печінки, ксеноекстракт, кріодеструкція

## LIVER AND SPLEEN XENOEXTRACTS APPLICATION IN COMPARISON WITH CRYODESTRUCTION IN EXPERIMENTAL CIRRHOSIS TREATMENT

*O.O. Olefirenko, I.V. Sleta, S.E. Galchenko*

*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine NAS of Ukraine, Kharkov*

---

### SUMMARY

Processes of regeneration of the cirrhotic liver after cryodestruction and intraperitoneal injection of the extracts of liver and spleen from new-born piglets to rats have been studied. It has been shown that either applied methods acts on the reparation process in liver tissue. The studied methods can stop and reverse the cirrhotic process.

**KEY WORDS:** cirrhosis, xenoextract, cryodestruction

УДК: 615.361.36.013.014.41.032:616.36-004.4.092.9

## ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ КЛЕТОК ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ КРЫСАМ С АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

*А.Ю. Петренко<sup>1</sup>, Г.А. Ковалёв<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, г. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

---

## РЕЗЮМЕ

Исследовали действие криоконсервированных клеток эмбриональной печени (КЭП) на модели алкогольного поражения печени (АПП) у крыс. Показано, что внутривенное введение КЭП улучшает общее состояние организма (увеличивает прирост массы тела, улучшает состояние шерсти) и восстанавливает функциональное состояние печени (нормализует продолжительность гексеналового сна и протромбинового времени, повышает содержание альбумина в плазме крови). Указанные результаты, получены на фоне продолжающегося приёма алкоголя.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эмбриональные клетки печени, криоконсервирование, внутривенное введение, алкогольное поражение печени, модель, крысы

Ещё несколько лет назад проблемой применения стволовых клеток (СК) всерьёз интересовались немногие биологи и врачи, а теперь СК – символ новой медицины XXI века [9]. Сегодня мало кто не знает о регенеративно-пластической или клеточной терапии, основанной на применении СК. Её появление позволило совершенно по-новому взглянуть на терапевтические концепции при широком круге заболеваний, вывело их разработку на качественно новый уровень [8, 10, 14]. Однако отношение к этому направлению в практической медицине не однозначно. По мнению [3] государственные и общественные институты оказались явно не готовыми к скорости перехода СК из чашек Петри в системы для внутривенного введения [3]. С одной стороны притягивает огромный потенциал стволовых клеток, дающий надежду на принципиально новый уровень лечения, а с другой – существует здоровая настороженность, поскольку прежде чем говорить о внедрении какого-либо нового терапевтического подхода в клиническую практику, он должен быть подвергнут всестороннему изучению. Эксперименты по трансплантации тотипотентных СК дали отрицательные результаты – возникновение у подопытных животных тератокарцином. Поэтому в настоящее время с терапевтическими целями применяются более продвинутые СК [16, 20]. Одним из наиболее богатых источников таких клеток являются эмбриональные органы и ткани [1, 12, 18], в частности печень. Исходя из вышесказанного, изучение свойств и механизмов действия КЭП является крайне актуальной областью исследования в современной биологии и медицине.

Одним из важнейших и обязательных этапов исследований свойств КЭП является изучение их действия *in vivo*. С этой целью используются различные экспериментальные модели, дающие возможность воспроизводить ту или иную патологию человека на подопытных животных. Большинство последних экспериментальных исследований посвящённых изучению эффективности и механизмов действия КЭП выполнены либо на модели регенерации печени [4, 11, 19],

либо на модели её цирротического перерождения [1, 3, 5].

Учитывая широкую распространённость и доступность спиртных напитков, и беря во внимание тот факт, что регулярное чрезмерное употребление этанола является главной причиной, приводящей к развитию терминальных стадий заболеваний печени [13], выяснение влияния КЭП при патологии печени алкогольного генеза представляется крайне важным. При этом анализ научных публикаций показывает явную нехватку экспериментальных данных о влиянии КЭП в условиях АПП.

Цель работы – изучение действия внутривенного введения криоконсервированных КЭП на модели АПП у крыс.

Работа выполнена в рамках плановой темы НИР Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины: №7 «Изучение морфо-функциональных особенностей регионарных стволовых клеток эмбрионов их криочувствительности и механизмов реализации биологической активности в условиях культивирования и на моделях некоторых патологических состояний», № госрегистрации 0102U002026.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли на 3-х месячных самках белых беспородных крыс ( $n=36$ ). Эксперименты проводили в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2001) и согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, Франция, 1985). Моделирование АПП проводили в три этапа [2]:

1 – отбор животных, склонных к алкоголизации;

2 – привыкание животных к алкоголю;

3 – интенсивная алкоголизация. На этом этапе вместо обычной диеты крысы получали 96% раствор этанола на стандартных кусочках белого хлеба, два раза в неделю – по беги овса. Потребляемая каждым животным доза алкоголя составляла 14-18 г/кг массы

тела в сутки. После развития АПП крысы продолжали получать алкоголь в виде 15% раствора этанола как единственного источника жидкости.

Эмбрионы человека 9-12 недель гестации были получены в результате планового прерывания беременности после письменного разрешения донора. Все эмбриональные клетки выделяли неферментативным методом и криоконсервировали, под защитой 5% ДМСО по трёхэтапной программе замораживания, включающей охлаждение до  $-40^{\circ}\text{C}$  со скоростью  $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ ; от  $-40$  до  $-80^{\circ}\text{C}$  со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  и погружение в жидкий азот. Пробы отогревали на водяной бане при  $40^{\circ}\text{C}$  непосредственно перед внутривенным введением.

Были сформированы следующие группы (n=9):

- 1 – интактные животные;
- 2 – крысы после формирования АПП;
- 3 – внутривенное введение криозащитной среды (КЗС), 0,3 мл/100 г массы тела;
- 4 – введение криоконсервированных КЭП ( $10^7$  клеток/0,3мл КЗС на 100 г массы тела).

В качестве исследуемых параметров были выбраны показатели общего состояния организма (масса тела, состояние шерсти), и функционального состояния печени (продолжительность гексеналового сна, протромбиновое время, содержание альбумина в плазме крови).

Для оценки состояния шерсти применя-

лась пятиуровневая шкала [7]:

- первый – блестящая, лоснящаяся шерсть, волосы не выпадают, не ломаются;
- второй – шерсть тусклая, без выпадения и ломкости волос;
- третий – шерсть тусклая, ломкая, умеренно выраженное выпадение волос;
- четвёртый – шерсть тусклая, ломкая, выраженное выпадение волос;
- пятый – шерсть тусклая, ломкая, наблюдается выраженное выпадение волос, присутствует гнездовая алопеция (одиночные или множественные очаги).

Оценка действия КЭП производилась спустя семь дней после внутривенного введения.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи компьютерного пакета программ «Statistica v.5.5» с использованием U критерия Манна-Уитни ( $P < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масса тела интактных животных составляла  $221,1 \pm 5,7$  г, животных после развития АПП –  $146,0 \pm 4,5$ , после введения КЗС –  $144,0 \pm 4,2$  (рис. 1.). По сравнению с предыдущей группой внутривенное введение КЭП приводило к увеличению массы тела в 1,4 раза ( $166,7 \pm 4,7$ ).

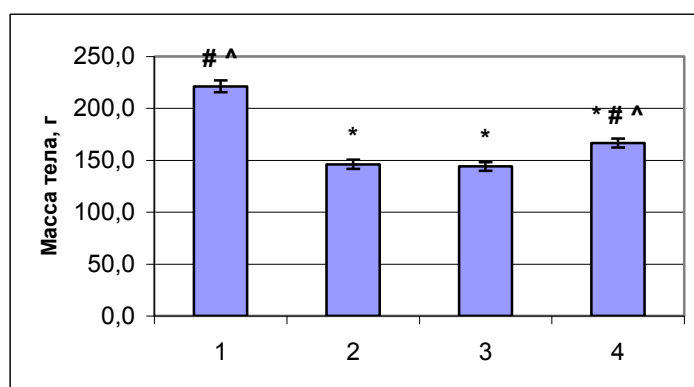


Рис. 1. Изменение массы тела животных: 1 – интактные животные, 2 – крысы после формирования АПП, 3 – КЗС, 4 – КЭП.  
\* -  $P < 0,05$  по отношению к интактным животным, # -  $P < 0,05$  по отношению к животным после развития АПП,  
^ -  $P < 0,05$  по отношению к животным, которым вводили КЗС.

По состоянию шерсти крысы распределялись следующим образом:

- I категория (шерсть без признаков патологии) – все животные в интактной группе, 5 животных в группе с КЭП;
- II категория (шерсть тусклая, выпадения и ломкости волос нет) – 1 жи-

вотное в КЗС-группе и 2 – в группе с КЭП;

- III категория (шерсть ломкая, выпадение волос выражено умеренно) – 2 животных после формирования АПП, 3 животных в КЗС-группе, 2 – в группе с КЭП;
- IV категория (наблюдается выраженное выпадение волос) – 5 животных

после формирования АПП, 5 животных в КЗС-группе;

- V категория (имеются выраженное выпадение волос, гнездная алопеция)

– 2 животных после формирования АПП.

Таким образом, КЭП приводили к значительному улучшению состояния шерсти животных (рис. 2.).

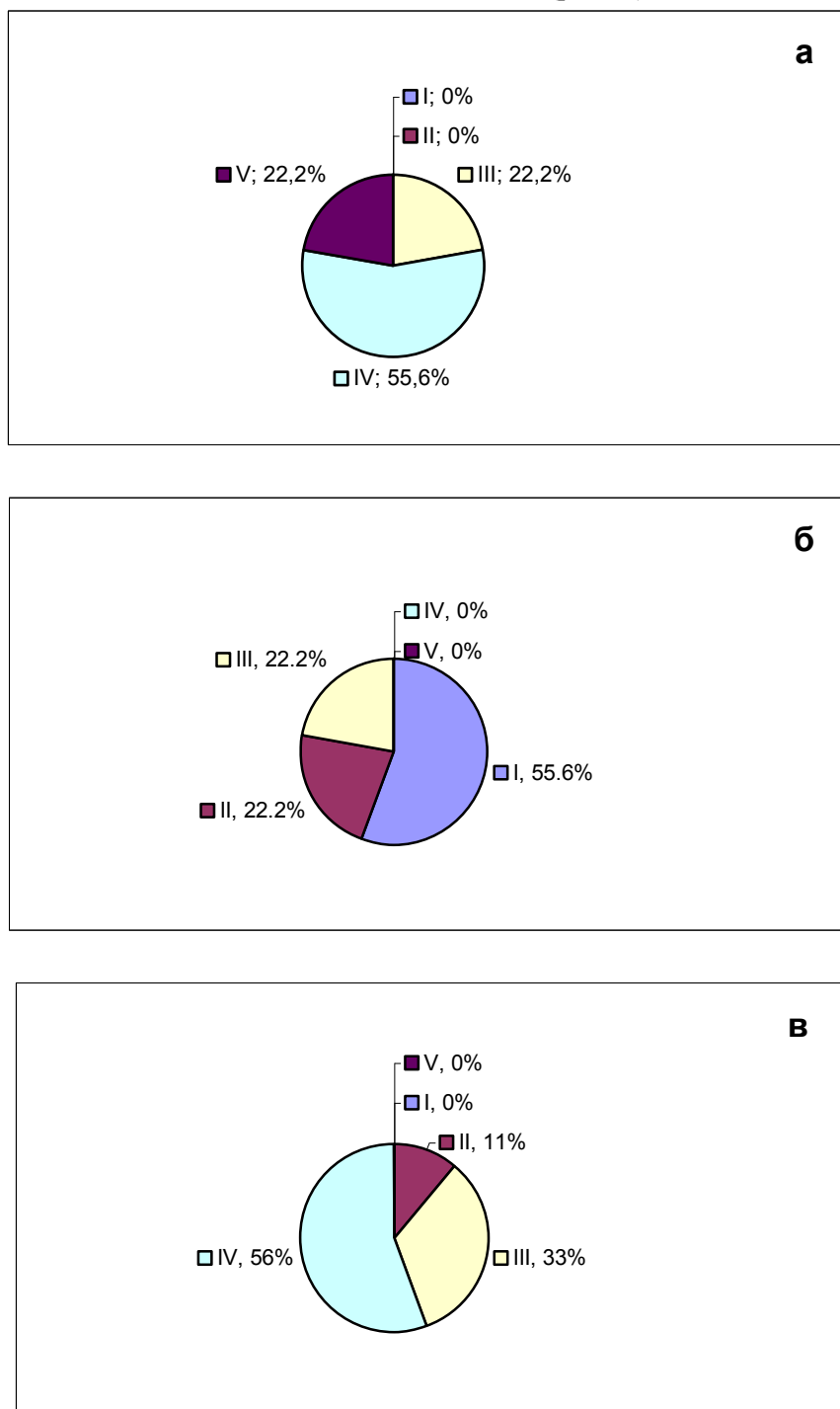


Рис. 2. Распределение животных по категориям состояния шерсти: а – крысы после формирования АПП, б – КЭП, в – КЗС.

Продолжительность гексеналового сна интактных животных составляла  $8,0 \pm 0,4$  мин, после развития АПП –  $28,4 \pm 0,9$ . Внутривенное введение КЭП уменьшало продолжительность гексеналового сна до  $9,5 \pm 0,5$ , что в 3,8 раза меньше значений в КЗС-

группе ( $36,4 \pm 1,1$ ) и не отличается от показателей в интактной группе (рис. 3.).

Протромбиновое время у интактных животных составляло  $25,2 \pm 0,4$  с, после развития поражения печени –  $51,1 \pm 1,6$  (рис. 4.). По сравнению с КЗС-группой, применение КЭП снижало этот показатель в 1,9 раза

( $45,1 \pm 1,7$  и  $24,1 \pm 0,7$  соответственно), что соответствует значениям в группе интактных животных.

Содержание альбумина в плазме крови интактных животных составляло  $2,9 \pm 0,09$  г/дл, после развития модели –  $0,95 \pm 0,02$  (рис. 5.). По сравнению с КЗС-группой примене-

ние КЭП повышало содержание альбумина в плазме крови в 1,8 раза ( $2,26 \pm 0,07$  и  $1,25 \pm 0,04$  соответственно).

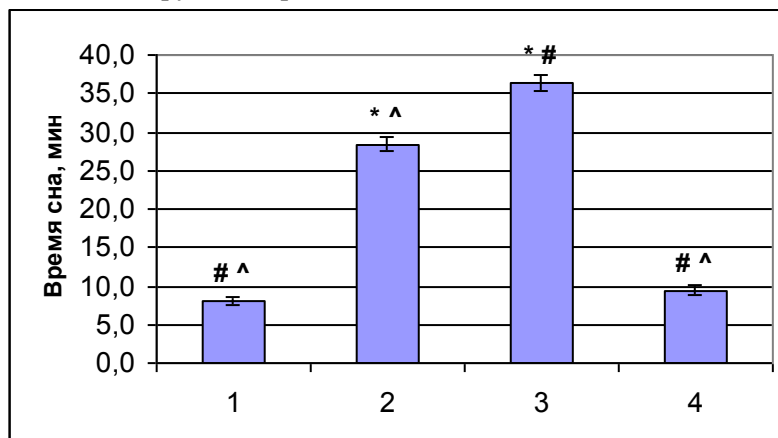


Рис. 3. Изменение продолжительности гексеналового сна животных: 1 – интактные животные, 2 – крысы после формирования АПТ, 3 – КЗС, 4 – КЭП.

\* -  $P < 0,05$  по отношению к интактным животным, # -  $P < 0,05$  по отношению к животным после развития АПТ, ^ -  $P < 0,05$  по отношению к животным, которым вводили КЗС.

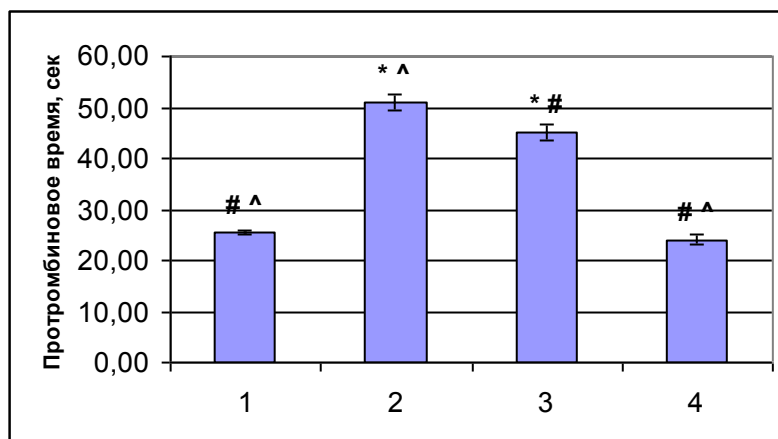


Рис. 4. Изменение протромбинового времени животных: 1 – интактные животные, 2 – крысы после формирования АПТ, 3 – КЗС, 4 – КЭП.

\* -  $P < 0,05$  по отношению к интактным животным, # -  $P < 0,05$  по отношению к животным после развития АПТ, ^ -  $P < 0,05$  по отношению к животным, которым вводили КЗС.

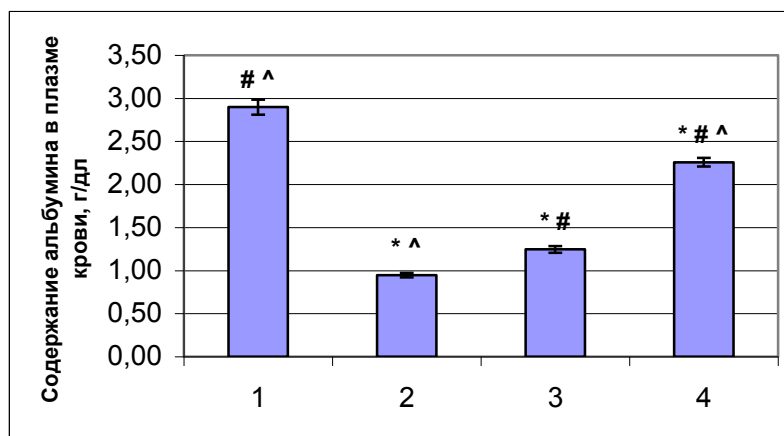


Рис. 5. Изменение содержания альбумина в плазме крови животных: 1 – интактные животные, 2 – крысы после формирования АПП, 3 – КЗС, 4 – КЭП.

\* -  $P < 0,05$  по отношению к интактным животным, # -  $P < 0,05$  по отношению к животным после развития АПП, ^ -  $P < 0,05$  по отношению к животным, которым вводили КЗС.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном положительном влиянии КЭП на общее состояние организма и процессы репарации печени.

Способность КЭП активизировать восстановительные процессы в печени на модели АПП выявлена впервые, но, тем не менее, не является неожиданной. Имеются данные о положительном влиянии КЭП на регенерацию печени при частичной гепатэктомии [4]. Улучшение общего состояния, в некоторой степени, может быть связано с повышением функциональной активности печени, которая, как известно, является «главной лабораторией» организма и регулирует разнообразные метаболические процессы. Наши результаты согласуются с данными [5], доказывающими способность криоконсервированных КЭП в значительной степени восстанавливать функции печени при её цирротическом перерождении. Через две недели после трансплантации КЭП в пульпу селезёнки авторы наблюдали улучшение энергетического состояния печени, снижение уровня билирубина, повышение содержания альбумина в сыворотке крови. Однако может существовать и другой путь – неспецифическое стимулирующее влияние на различные органы, спровоцированные хроническим поступлением этанола в организм, что, в свою очередь, создаёт более благоприятные условия для протекания процессов саногенеза в печени. Известно, что СК внутренних органов существуют не только во время внутриутробного развития, но и в постнатальном периоде. Постнатальные СК регулируют гомеостаз в большинстве органов на протяжении всей жизни организма [17]. Несмотря на отсутствие единого мнения об иерархии СК печени и роли различных претендентов в восстановлении её функций [6, 15], их вклад в регенеративные и репаративные процессы

не вызывает сомнений. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что СК, введённые в организм способны оказывать модулирующее влияние на активность собственных «взрослых» СК. Таким образом, эффект от введения экзогенных СК может быть опосредован постнатальными СК внутренних органов. В пользу такой трактовки свидетельствуют исследования, проведённые нами ранее [7], где на модели хронического отравления алкоголем показано, что внутривенное введение эмбриональных нервных клеток оказывает положительное влияние на общее состояние организма и улучшает функциональное состояние печени. Каковы механизмы указанного влияния и насколько оно тканеспецифично пока не ясно, и требует проведения дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

На основании полученных данных можно утверждать, что внутривенное введение криоконсервированных КЭП человека крысам с АПП улучшает общее состояние организма и стимулирует процессы репарации печени. Об улучшении общего состояния свидетельствует увеличение прироста массы тела и улучшение состояния шерсти. Стимуляция репаративных процессов проявляется в восстановлении функциональной активности органа, а именно в нормализации продолжительности гексеналового сна и протромбинового времени, повышении содержания альбумина в плазме крови.

Важно, что указанный терапевтический эффект применения КЭП человека в условиях АПП у крыс получен при продолжении приёма этанола, то есть без полной абстиненции.

Результаты настоящего исследования могут выступать в качестве экспериментального обоснования для разработки принципов

ально новых терапевтических концепций за, построенных на использовании КЭП.  
при заболеваниях печени алкогольного гене-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко В. И. // Журн. АМН України. - 2004. - Т. 10. - № 2. - С. 253-258.
2. Ковалёв Г. А., Петренко А.Ю. // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія Медицина. - 2004. - № 617. - Вип. 8. - С.14-18.
3. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки. -Черновцы: Золоті литаври. - 2004. - 505 с.
4. Оченашко О.В., Божков А.И., Петренко А.Ю. // Укр. біохім. журн. - 2002. - Т. 74. - № 3. - С. 25-30.
5. Оченашко О.В., Волкова Н.А., Петренко А.Ю. // Проблемы криобиологии. - 2002. - № 3. - С. 87-89.
6. Петренко А. Ю., Грищенко В. И., Оченашко О.В., и др. // Межд. мед. ж. - 2003. - № 3. - С. 121-126.
7. Петренко А.Ю., Ковалёв Г.А., Грищенко В.И. // Пробл. криобиол. - 2005. - Т. 15. - № 1. - С. 71-78.
8. Ben-Hur T., Idelson M., Khaner H., et. al. // Stem Cells. - 2004. - Vol.22. - № 7. - P. 1246-1255.
9. Bongso A., Richards M. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2004. - Vol.18.- № 6. - P. 827-842.
10. Carnevale-Schianca F., Ricchiardi A., Capaldi A., et. al. // Transplant Proc. - 2005. - Vol. 37.- № 6. - P. 2664-2666.
11. Di Campi C, Piscaglia A.C, Rutella S., et. al. // Transplant Proc. - 2005. - Vol.37. - № 6. - P. 2707-2710.
12. Douglas A., Jero`nia L., Michael J, et. al. // The Journal of Neuroscience. - 2003. - Vol. 23. - № 12. - P.5131-5140.
13. Hoek J.B. // Hepatology. - 1999. - Vol. 29. - № 5. - P. 1602-1604.
14. Hovatta O., Meri S. // Ann Med. 2005. Vol.37. - № 7. - P. 466-468.
15. Hussain S.Z., Strom S.C., Kirby M.R., et. al. // Dig Dis Sci. - 2005. - Vol. 50. - № 10. - P. 1755-1763.
16. Jantunen E., Luosujarvi R. // Ann Med. - 2005. Vol.37. - № 7. - P.533-541.
17. Kindler V. // J. Leukoc Biol. - 2005. - Vol. 78. - № 4. - P. 836-844.
18. Liew C., Moore H., Ruban L., et. al. // Ann Med. - 2005. - Vol. 37. - №. - P. 7521-7532.
19. Shafritz D.A., Dabeva M. D. // Einstein Quart. J. Biol. Med. - 2002. - № 19. - P. 20-32.
20. Young H., Duplaa C, Katz R., et. al. // J Cell Mol Med. - 2005. - № 9. - P. 753-769.

## ВНУТРІШНЬОВЕННЕ ВВЕДЕННЯ КЛІТИН ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЩУРАМ З АЛКОГОЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

*О.Ю. Петренко<sup>1</sup>, Г.О. Ковальов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Досліджували дію криоконсервованих клітин ембріональної печінки (КЕП) на моделі алкогольного ураження печінки у щурів. Показано, що внутрішньовенне введення КЭП покращує загальний стан організму (збільшує приріст маси тіла, покращує стан шерсті) і відновлює функціональний стан печінки (нормалізує тривалість гексеналового сну і протромбінового часу, підвищує вміст альбуміну в плазмі крові). Вказані результати одержані на тлі прийому алкоголю, що продовжується.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ембріональні клітини печінки, криоконсервування, внутрішньовенне введення, алкогольне ураження печінки, модель, щури

## INTRAVENOUS INJECTION OF CELLS OF EMBRYONIC LIVER TO RATS WITH ALCOHOL INDUCED HEPATIC INJURY

*A.Yu. Petrenko<sup>1</sup>, G.A.Kovalyov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of the Ukraine, Kharkov.

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

The action of cryopreserved cells of embryonic liver (CEL) on the model of alcohol induced hepatic injury at rats was explored. It is shown that intravenous injection of CEL improves the organism's general state (enlarges the increase of body weight, improves the hair state) and restores the functional state of liver (normalizes duration of hexenal sleep and prothrombin time, increases albumin content in blood plasm). Indicated results, got on a background of continued alcohol intake.

**KEY WORDS:** cells of embryonic liver, cryopreservation, intravenous injection, alcohol induced hepatic injury, model, rats

## ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА У МАТЕРЕЙ НА ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА ГЕПАТОЦИТОВ ПЛОДОВ

И.В. Сорокина<sup>1</sup>, Е.С. Проценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский государственный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Изучены морфологические особенности апоптоза гепатоцитов плодов от матерей с сахарным диабетом (СД) I типа по материалам перинатального центра г. Харькова и детского патологоанатомического отделения г. Сумы. Установлено, что степень выраженности апоптоза гепатоцитов плодов зависит от тяжести СД I типа у матери. Апоптотный индекс достоверно выше в печени плодов при СД I типа у матери по сравнению с плодами от здоровых матерей. Найдена тесная отрицательная корреляционная связь между степенью выраженности апоптоза и потерей гликогена в цитоплазме гепатоцитов. Основная задача эндокринологов и акушеров должна сводиться к обеспечению стабильной компенсации углеводного обмена на всех этапах развития плода – от зачатия до рождения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет I типа, плод, апоптоз, гепатоцит

Сахарный диабет (СД) – хроническое экстрагенитальное заболевание, представляющее угрозу возникновения нежелательных последствий во время беременности как для матери, так и для будущего ребенка. Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности, делят на две большие группы: предгестационный сахарный диабет (ПГСД) и гестационный сахарный диабет (ГСД). СД I типа входит в первую группу.

Перинатальная смертность при беременности, осложненной СД I типа, остается крайне высокой и составляет от 3 до 15% [4]. При СД I типа возрастает опасность возникновения спонтанных аборт, врожденных пороков развития у плода, диабетического кетоацидоза, тяжелых гипогликемий, диабетической фетопатии и других нарушений со стороны плода [7, 8].

В современной литературе широко отражены вопросы этиологии и патогенеза СД I у беременных, представлена информация о влиянии СД I на будущее потомство и возможный процент перинатальных потерь [1, 3, 12]. Доказана необходимость профилактики и своевременного лечения возможных осложнений у новорожденного от матери с СД I [9, 11].

Представляет интерес изучение влияний СД I типа на особенности апоптоза гепатоцитов плодов, что позволит установить ранние морфологические критерии вовлечения в патологический процесс ткани печени новорожденных и своевременно начать патогенетически обоснованную терапию.

Цель настоящего исследования – изучить особенности апоптоза гепатоцитов плодов от матерей с СД I типа в зависимости от степени тяжести заболевания.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой

кафедры патологической анатомии Харьковского государственного медицинского университета «Влияние патологии матери на патологическое состояние отдельных систем плода и новорожденного» и в соответствии с национальной программой Украины «Улучшение положения женщин, охрана материнства и детства» (государственный регистрационный № 0195 ИО 2062).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на препаратах печени 24 интранатально погибших доношенных плодов от матерей с СД I типа различной степени тяжести. Группа контроля – интранатально погибшие плоды (десять) соответствующего срока гестации от здоровых матерей. Смерть плодов группы контроля наступила вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения или родовой травмы. Вскрытие плодов и новорожденных проводилось в перинатальном центре г. Харькова и патологоанатомическом отделении г. Сумы.

Морфологическое исследование печени проводилось на парафиновых срезах толщиной 0,5 мкм при окраске гематоксилином-эозином и ШИК-реакции (контроль с амилазой). Иммуногистохимическое исследование проводилось непрямым методом Кунса в модификации Brosman (1979) с МКА CD95 (Novocastra Laboratories Ltd. UK).

Количественная оценка степени выраженности апоптоза осуществлялась по оптической плотности ШИК-позитивного вещества в цитоплазме гепатоцитов путем подсчета светящихся клеток в поле зрения  $\times 400$ , плотности гепатоцитов в серийных срезах, окрашенных гематоксилином-эозином при вышеуказанном увеличении микроскопа с последующим вычислением апоптотного



индекса (%). Апоптозный индекс высчитывался по формуле:

$$AI = \frac{\sum CD95 \cdot 100}{\sum \Gamma},$$

где  $\sum CD 95$  – среднее количество светящихся клеток после обработки препаратом МКА CD95 в поле зрения  $\times 400$ ;  $\sum \Gamma$  – среднее количество гепатоцитов в поле зрения  $\times 400$  при окраске гематоксилином – эозином.

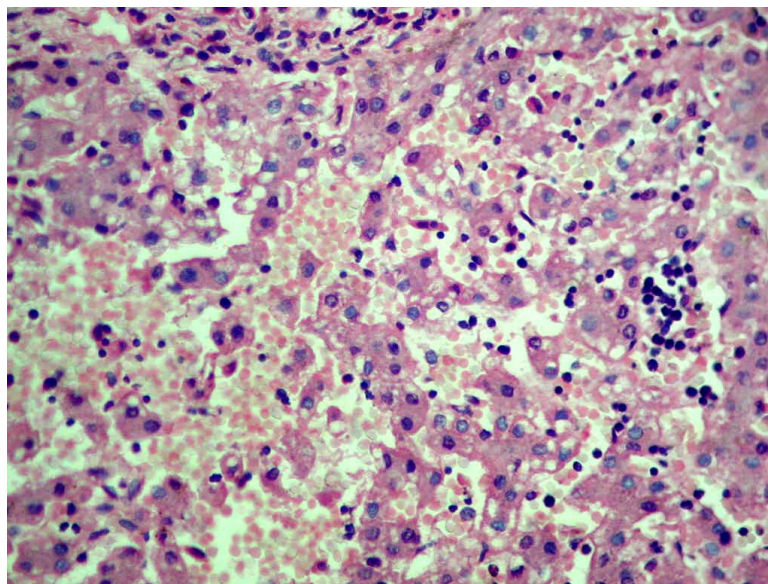
Данные обработаны методом вариационной статистики с применением двухфазного корреляционного анализа.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

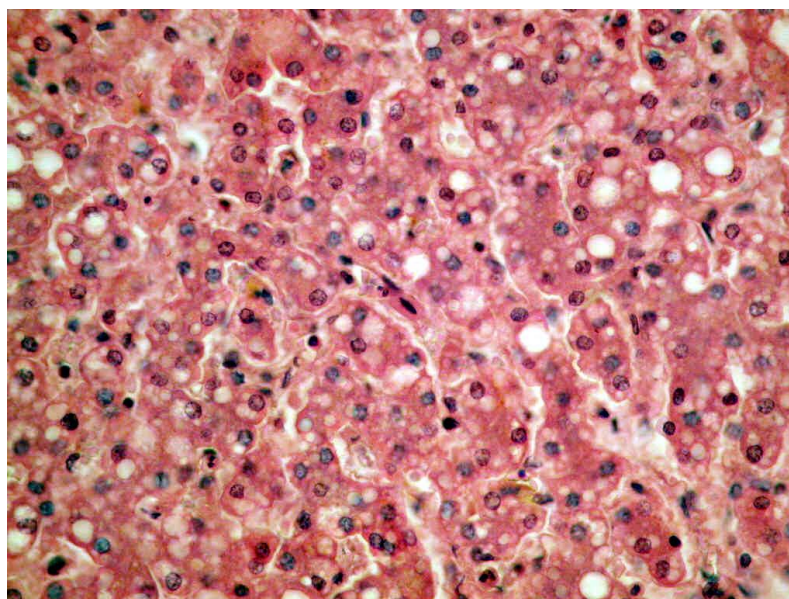
В печени плодов от матерей с СД I типа легкой степени тяжести существенных мор-

фологических особенностей по сравнению с группой контроля не выявлено. При среднетяжелом и особенно тяжелом СД матери в печени плодов обнаружены следующие морфологические изменения: дисконкомплексация балочного строения, выраженное полнокровие центральных вен долек и межбалочного пространства, лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов (рис. 1.).

По мере продвижения к зоне перипортальных трактов обнаруживаются гепатоциты, в цитоплазме которых локализовались мелкокапельные жировые включения в виде оптических пустот при окраске гематоксилином-эозином (рис. 2.).



**Рис. 1.** Дисконкомплексация балочного строения, лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов в печени плода от матери с СД I типа тяжелой степени (окраска гематоксилином-эозином,  $1 \times 400$ ).



**Рис. 2.** Жировая дистрофия гепатоцитов плода от матери с СД I типа тяжелой степени

(окраска гематоксилином-эозином, 1 x 400).

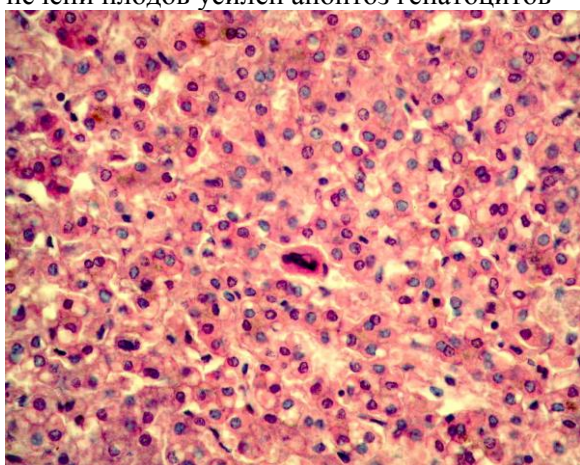
ШИК-реакция позволила констатировать некоторое обеднение гликогеном гепатоцитов плодов от матерей с СД I типа (по сравнению с группой контроля). Вышеуказанное отмечалось как при средних, так и при тяжелых формах СД матери. По данным [1] это может быть обусловлено фетальной гипергликемией и гиперинсулинемией, что приводит к снижению гликогенсинтетической функции печени, которая морфологически проявляется обеднением гепатоцитов гликогеном.

Во всех наблюдениях, принадлежавших к основной группе исследований, вне зависимости от степени тяжести СД у матери, в печени плодов усилен апоптоз гепатоцитов

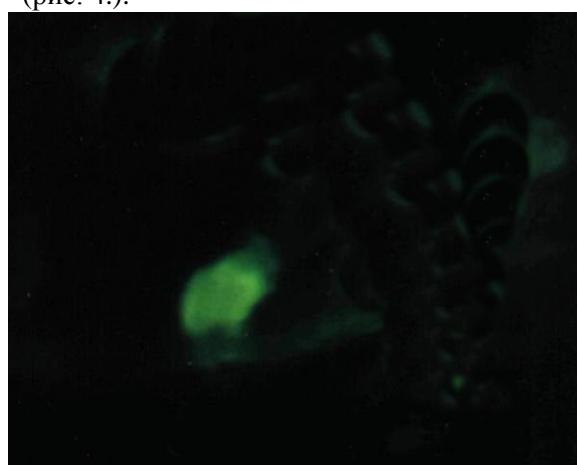
(рис. 3.).

При количественной оценке степени выраженности апоптозного индекса установлено: в группе контроля  $0,05 \pm 0,03\%$ ; в группе плодов от матерей с СД апоптозный индекс оказался достоверно выше и в среднем составил  $0,44 \pm 0,33\%$  ( $p < 0,05$ ).

При этом его амплитуда составила  $0,15 - 0,89\%$  в зависимости от степени тяжести СД у матери и степени обеднения гепатоцитов гликогеном. Корреляционный анализ выявил тесную отрицательную корреляционную зависимость между степенью выраженности апоптоза и степенью потери гликогена в цитоплазме гепатоцитов ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 4.).



А



Б

Рис. 3. Гепатоцит с явлениями апоптоза в печени плода от матери с СД средней тяжести (А – окраска гематоксилином-эозином, х 400; Б – непрямой метод Кунса с МКА CD95, х 600).

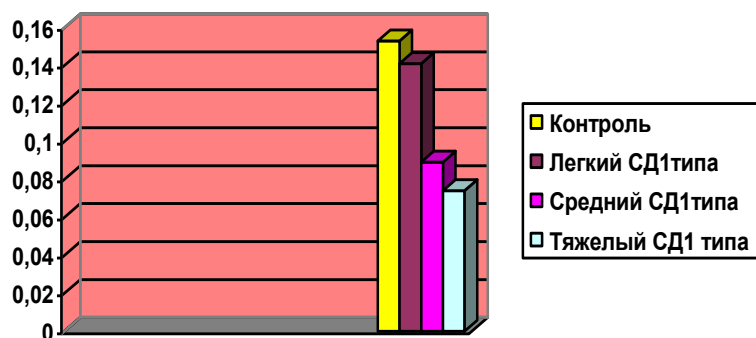


Рис. 4. Оптическая плотность ШИК-позитивного вещества в цитоплазме гепатоцитов плодов от матерей с СД I типа.

Как известно, апоптоз усиливается при многих патологических процессах [2, 5, 6]. Этому фундаментальному биологическому явлению, которое определяет наряду с митозом, пролиферацию, рост и дифференцировку всех тканей организма, в настоящее время придается большое значение. Показано, что апоптоз (генетически запрограммированная смерть клетки) является следствием действия на клетки различных эндогенных и экзогенных факторов под контролем генети-

ческих и нейро-иммунно-гормональных механизмов [5]. При относительной или абсолютной недостаточности синтеза инсулина нарушается утилизация глюкозы, усиливается дефосфорилирование и переход глюкозы в жиры, что резко снижает продукцию гликогена гепатоцитами [7, 10]. По-видимому, снижение продукции гликогена гепатоцитами способствует апоптозу.

## ВЫВОДЫ

1. СД матери I типа неблагоприятно отражается на морфологическом состоянии печени плода, вызывая развитие дистрофических и некробиотических процессов в паренхиматозном компоненте печени.
2. Вне зависимости от тяжести СД матери апоптоз в гепатоцитах плода усиливается. Степень выраженности апоптоза гепатоцитов находится в прямой зависимости от степени выраженности дефицита гликогена в цитоплазме гепатоцитов. Перспективным является изучение морфологических особенностей печени от матерей с гестозами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю. // Consilium medicum. - 2003. - Т. 5. - № 9.
2. Бобков В.М. // Проблемы эндокринологии. - 1991. - № 5. - С.16-19.
3. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. -М.: - 1997. - С. 75-78.
4. Иваников И.О., Сюткин В.Е., Говорун В.М. Общая гепатология. -М.: - 2002. - 111 с.
5. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). -М.: Медицина. - 2001. - 189 с.
6. Серов В.В., Пальцева М.А. Патогистологическая анатомия. -М.: - 1998. - С. 493-494.
7. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. -М.: Медицина. - 2001. - 288 с.
8. Brosnan M. // Cs. patol. - 1979. - Vol. 15.- № 4. - P. 215-220.
9. Cowett R., Oh W., Schwartz J. J. // Clin. Invest. - 1983. - № 71. - P. 467-73.
10. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, 1998.
11. Reece E.A., Hobbins J.S. // Obstet. Gynecol. Surv. - 1986. - № 41. - С. 325-35.
12. Verhaeghe J, Van Bree R., Van Herck E., et. al. // Am. J. Obstet. Gynecol., - 1993. - №169. - С. 89-97.

## ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ У МАТЕРІЙ НА ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОЗУ ГЕПАТОЦИТІВ ПЛОДІВ

*I.V. Sorokina<sup>1</sup>, O.S. Protsenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

#### РЕЗІЮМЕ

У статті вивчені морфологічні особливості апоптозу гепатоцитів плодів від матерів з цукровим діабетом (ЦД) I типу за матеріалами перинатального центру м. Харкова і дитячого патологоанатомічного відділення м. Суми. У результаті проведеного дослідження встановлено, що ступінь вираженості апоптозу гепатоцитів печінки плодів залежить від тяжкості ЦД I типу у матері. Апоптозний індекс достовірно вище в печінці плодів при ЦД I типу у матері в порівнянні з плодами від здорових матерів. Встановлений тісний негативний кореляційний зв'язок між ступенем вираженості апоптозу і втратою глікогену в цитоплазмі гепатоцитів. Отже, основне завдання ендокринологів і акушерів повинно зводитись до забезпечення стабільної компенсації вуглеводного обміну на всіх етапах розвитку плоду – від зачаття до народження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет I типу, плід, апоптоз, гепатоцит

## INFLUENCE OF MOTHER'S DIABETES TYPE I ON PARTICULARITIES OF HEPATOCYTES APOPTOSIS IN FETUSES

*I.V. Sorokina<sup>1</sup>, E.S. Protsenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kharkiv State Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

#### SUMMARY

Morphological particularities of hepatocytes apoptosis in fetuses from mothers with diabetes type I were investigated on the basis of data of Kharkiv perinatal center and Sumy children pathologoanatomic department. As a result of performed study it was discovered that grade of fetal liver apoptosis depends on severity of mother's diabetes I. Apoptosis index is reliably higher in liver of fetuses from mothers with I type diabetes comparing to fetuses from healthy mothers. Strong negative correlation has been established between grade of apoptosis and glycogen loss in hepatocytes' cytoplasm. Therefore main task for endocrinologists and obstetricians must be the supply of stable compensation of carbohydrates exchange on all fetal development stages – from conception to birth.

**KEY WORDS:** diabetes type I, fetus, apoptosis, hepatocyte

УДК: [577.4+577.1]:519.24

## АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ АРИТМИЯХ С СОХРАНЕННЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ

Н.И. Яблчанский, А.В. Мартыненко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Предложен метод, расширяющий границы приложений технологии вариабельности сердечного ритма (ВСР) с ее распространением на аритмии при сохраненном синусовом ритме. В основу разработанного метода положена центральная теорема спектрального анализа, связывающая интеграл от квадрата функции с мощностью спектра (ТР) ВСР, открытая А.М.Ляпуновым в 1896 г. Предложенный метод точно и достоверно разделяет смешанную модельную запись на независимые источники; при разделении на независимые источники реальных записей ВСР удастся выделить гармонические и стохастические независимые источники, что подтверждает точность процедуры и адекватность ее результатов физиологическим представлениям о природе ВСР; вычисленные для разделенных источников величины общей мощности хорошо коррелируют с ожидаемыми величинами ТР ВСР для данных возрастных групп. Метод расширяет приложения технологии ВСР в медицинской практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма; аритмии сердца

Технология вариабельности сердечного ритма (ВСР) из разряда теоретических в последние годы перешла в практические и все шире используется в самых разных разделах медицины [4, 5].

При этом на практические приложения технологии ВСР накладываются серьезные ограничения, а именно, приложением к сердечным интервалам с сохраненным синусовым ритмом и частотой экстрасистол не более 3 за 1 мин. [6].

Известно, что не только при патологических, но и в условиях физиологической нормы, синусовый ритм в чистом виде больше правило, чем исключение [1, 2]. По данным суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) у здоровых наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы находят у каждого второго, а в пожилом и старческом возрасте частота их обнаружения увеличивается до 100%. С возрастом возрастает также частота сложных желудочковых аритмий, которая в общей популяции составляет 10-15% случаев. Кратковременные, до 5 комплексов, наджелудочковые тахикардии при АЭКГ наблюдаются у каждого пятого. Если более 5, только у каждого двадцатого. При ЧСС до 120 уд/мин приступы остаются незамеченными или, по крайней мере, легко переносятся. Кратковременные желудочковой тахикардии с частотой до 180 уд/мин в 5% случаях можно встретить во всех возрастных группах.

Все изложенное требует разработки методов, расширяющих границы приложений

технологии ВСР с ее распространением на аритмии при сохраненном синусовом ритме. В настоящей статье решена данная задача.

### Теория

Формально проблема разделения исходной ритмограммы (временного ряда) ЭКГ на кластеры легко решается современными методами кластерного анализа. В наибольшей степени для последующего анализа подходит метод К-средних, где для наперед заданного числа кластеров  $K$  отыскивается такое распределение членов кластеров, которое минимизирует вариабельность внутри кластера и максимизирует вариабельность между кластерами. Степень кластеризации характеризуется величиной  $F$ . Однако, проблема состоит в том, что анализ величины  $F$  при различном количестве заданных кластеров не позволяет установить количество независимых источников, формирующих исходную ритмограмму. Для выделения независимых источников используется предлагаемый в статье алгоритм, позволяющий найти решение указанной проблемы не во временной, а в спектральной области.

Центральная теорема спектрального анализа, связывающая интеграл от квадрата функции с мощностью спектра (ТР) ВСР, была открыта А.М. Ляпуновым в 1896 г. и впервые опубликована в Известиях математического общества Харьковского университета. Дискретный аналог указанной теоремы для  $N$  значений функции  $f_N$  при сохранении первых  $M$  гармоник имеет вид [3]:

$$\sum_N \epsilon_n^2 = \frac{N}{2} \left( \frac{1}{2} A_0^2 + \sum_M (A_m^2 + B_m^2) \right) + \epsilon(M), \quad (1)$$

где,  $A_m, B_m$  – коэффициенты Фурье функции  $f_N$ ;  $\epsilon(M)$  – ошибка разложения функции.

Представляя исходную функцию  $K$  кластерами перепишем (1) в виде:



$$\sum_N \epsilon_n^2 = \frac{N}{2} \sum_K \left( \frac{1}{2} a_0^2 + \sum_M (\epsilon_m^2 + b_m^2) \right) + \sum_K \epsilon_k(M), \quad (2)$$

где,  $a_m, b_m$  – коэффициенты Фурье для каждого из  $K$  кластеров, объединение которых представляет функции  $f_N$ ;  $\epsilon_k(M)$  – ошибка

разложения для  $k$ -ого кластера.

Тогда минимум функционала

$$K = \min \left\{ \sum_K \epsilon_k(M) \right\}, \quad (3)$$

будет решающим правилом для выделения  $K$  независимых источников в исходной ритмограмме, т.к. минимальная ошибка  $\epsilon(M)$  реализуется только при собственном разложении гармонического сигнала и максимизируется при произвольном объединении сигналов от гармонических источников.

#### Модельная задача

Проиллюстрируем изложенный метод на простейших примерах: объединение 2 и 3 гармонических сигналов.

Объединение двух сигналов представляет собой перемежающийся сигнал от 2-х разночастотных гармонических источников (рис.

1.):  $1+0.2\sin(10\pi t)$  и  $2+0.2\sin(20\pi t)$ .

Разделение на 2 независимых сигнала показано на рис. 2. Спектральное разложение в этом случае дает минимальную ошибку  $\epsilon=0.2\%$  и соответствует точному представлению независимых источников.

Попытка разделение исходного сигнала (рис. 3.) на 3 независимых источника представляет комбинацию действительных сигналов, формирующих исходный, и дает ошибку  $\epsilon=22.8\%$ , т.е. максимизирует ее.

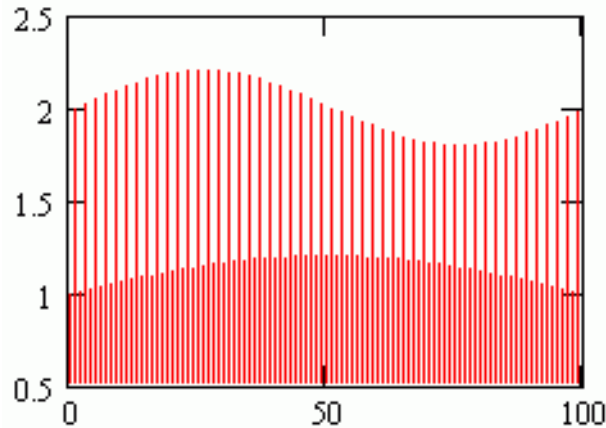


Рис. 1. Объяснения в тексте

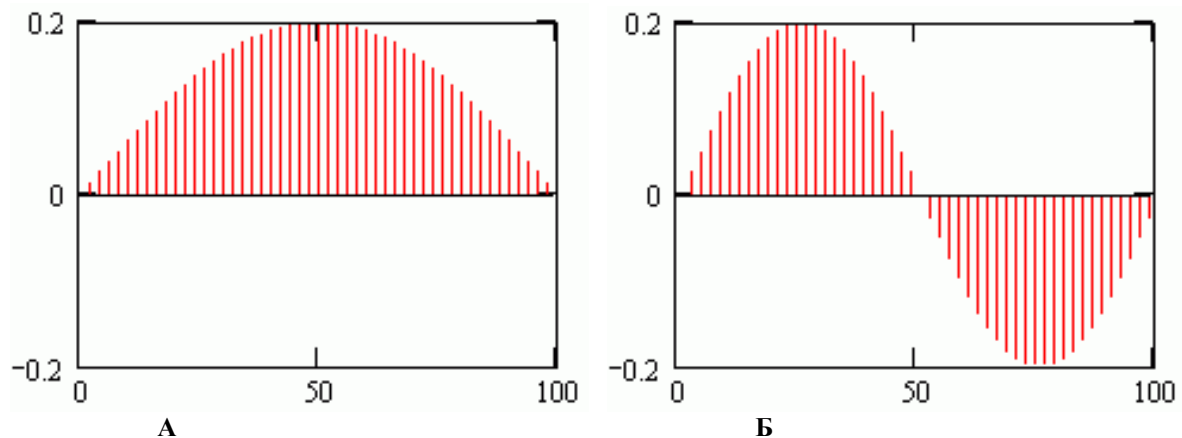


Рис. 2. (а, б). Объяснения в тексте

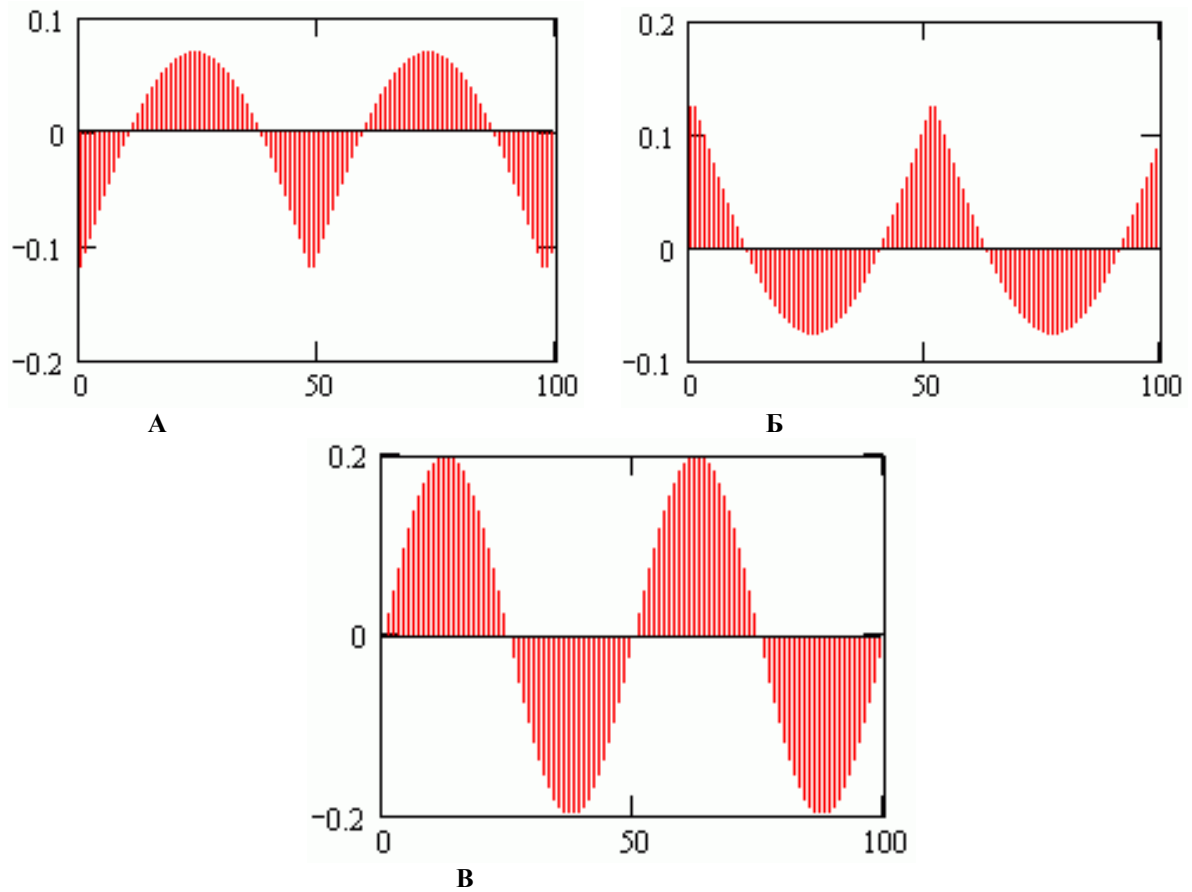


Рис. 3. (а, б, в). Объяснения в тексте

Легко видеть, что разделение объединения 2-х независимых источников производится достоверно и точно.

Объединение трех сигналов представляет собой комбинацию сигналов от 3-х различа-

емых гармонических источников, полученную с помощью их последовательной циклической перестановки (рис. 4):  $1+0.2\sin(10\pi t)$ ,  $2+0.2\sin(20\pi t)$  и  $3+0.2\sin(30\pi t)$ .

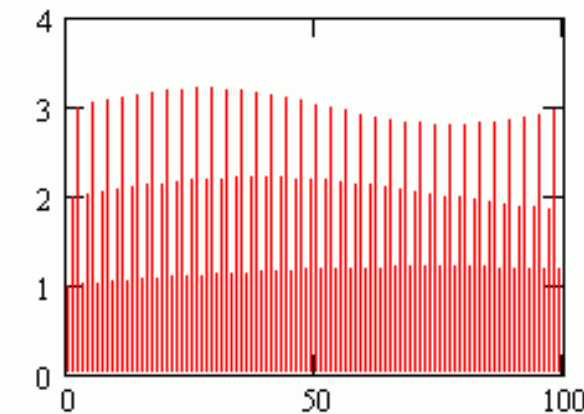


Рис. 4. Объяснения в тексте

Попытка разделения на 2 независимых сигнала показана на рис. 5. Ошибка спектрального разложения в этом случае макси-

мальна  $\epsilon=22.3\%$ , т.к. в разложении получена комбинация сигналов от независимых источников.

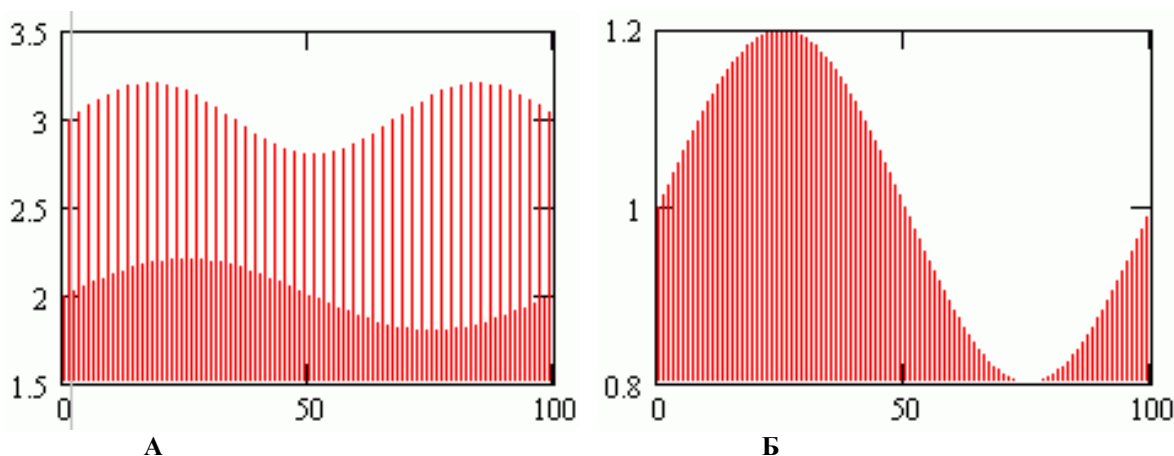


Рис. 5. (а, б). Объяснения в тексте

Разделение исходного сигнала (рис. 4.) на 3 независимых источника позволяет точно определить истинные составляющие и минимизирует ошибку  $\epsilon=0.2\%$ . Разделение на кластеры и в этом случае выполняется абсолютно точно.

Попытка разделения на 4 независимых сигнала снова максимизирует ошибку спектрального разложения  $\epsilon=18.6\%$ , т.к. в разложении получена комбинация сигналов от независимых источников.

Видим, что разделение объединения 3-х независимых источников также производится достоверно и точно.

Реальная задача

Рассмотрим случай юношеской аритмии: 5-минутная запись здорового мальчика 12 лет (рис. 6.).

Последовательное разделение исходного сигнала (рис.6) на 2-5 кластеров дает следующие ошибки разложения: 2 кластера –  $\epsilon=2.9\%$ ; 3 кластера –  $\epsilon=1.7\%$ ; 4 кластера –  $\epsilon=1.0\%$ ; 5 кластеров –  $\epsilon=18.2\%$ . В соответствии с этим можно утверждать, что мы наблюдаем 4 независимых источника, формирующих ритмограмму (рис.6). Анализ скатерограммы этой записи подтверждает вывод (рис. 7.).

Интересно проанализировать характер сигналов, формирующих ритмограмму ЭКГ. Для этого рассмотрим спектры независимых источников. Например, при разделении ритмограммы на 2 независимых источника, их спектры выглядят сильно зашумленными случайной компонентой ВСП (рис. 8.).

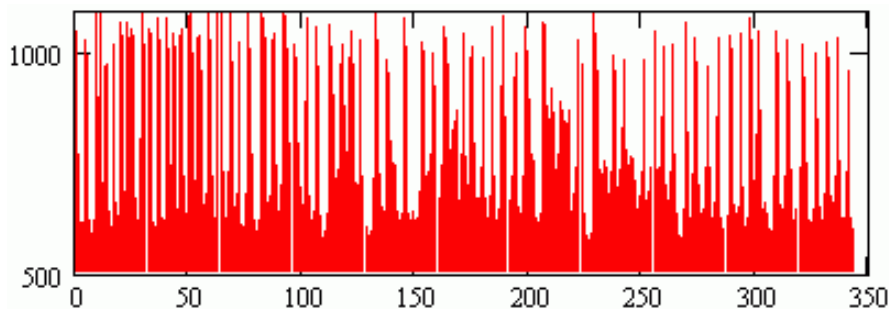


Рис. 6. Объяснения в тексте

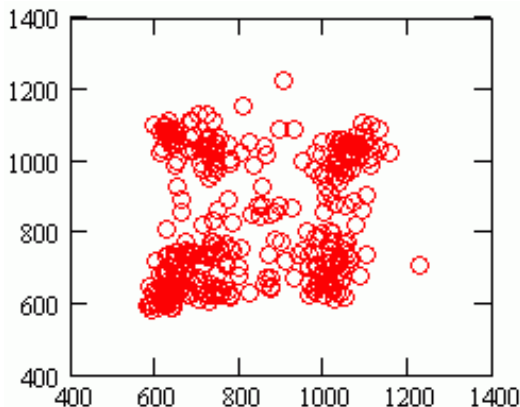


Рис. 7. Объяснения в тексте



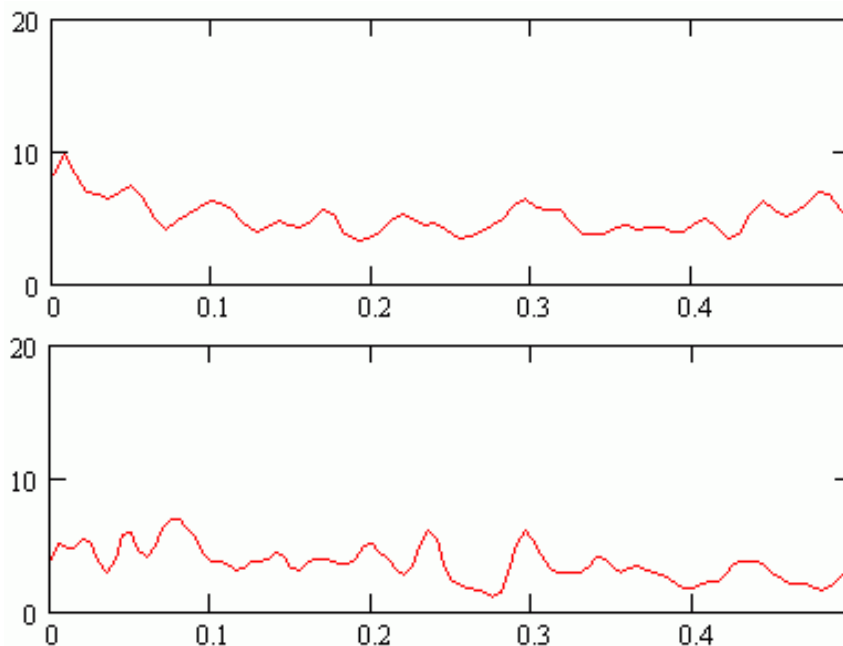


Рис. 8. Объяснения в тексте

Тоже в случае разделения на 3 и 5 сигналов. Только при выделении 4 независимых сигналов удается идентифицировать 1 гармонический источник и 3 стохастические компоненты формирующие ритмограмму ЭКГ. На рис. 9. представлены спектры 1 гармонического источника (синусового узла) и суммарный спектр от 3-х стохастических компонент.

На рис. 10. для сравнения показан спектр от стохастического источника с нормальным законом распределения.

Благодаря указанным разложениям может быть корректно подсчитана и общая мощность спектра для ритмограммы рис.6: ТР было уменьшено от 15290 мс<sup>2</sup> для спектра исходной ритмограммы до 4930 мс<sup>2</sup> при делении на 4 независимых источника. Последнее значение ТР гораздо ближе к среднему значению ТР для данной возрастной категории.

Аритмия. Пациентка Л. 60 лет, аритмия. Ритмограмма дана на рис. 11.

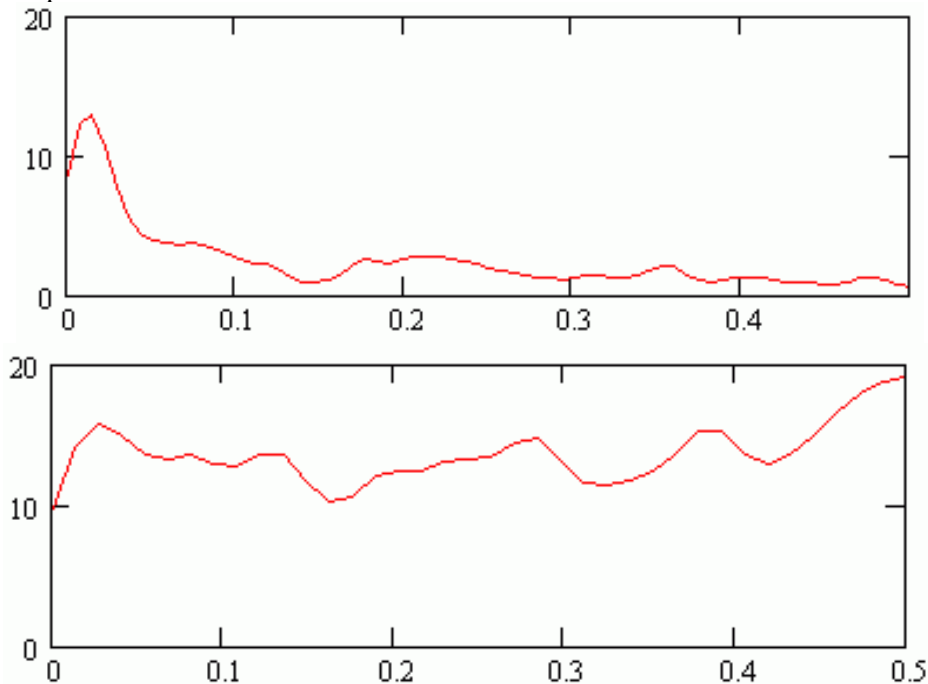


Рис. 9. Объяснения в тексте

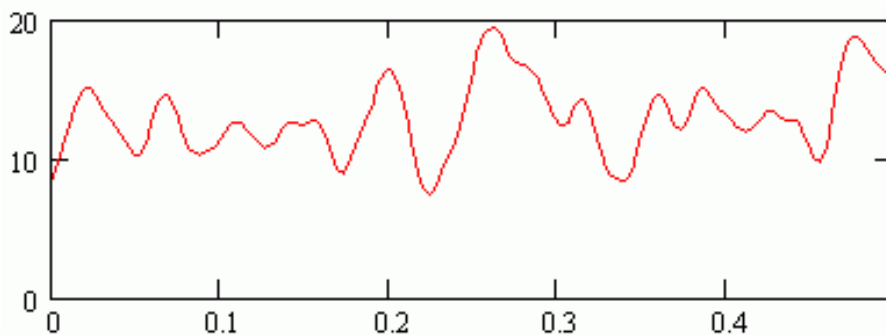


Рис. 10. Объяснения в тексте

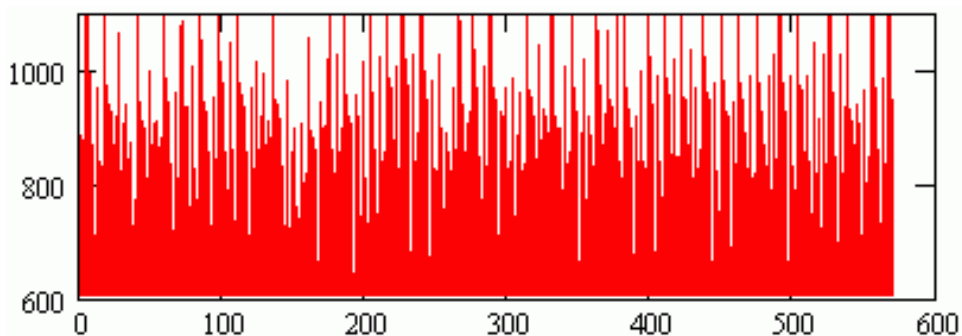


Рис. 11. Объяснения в тексте

Анализ скатерограммы (рис. 12.) не позволяет выявить количество независимых источников.

Последовательное разделение исходного сигнала (рис.11) на 2-4 кластеров дает следующие ошибки разложения: 2 кластера –  $\epsilon=2.2\%$ ; 3 кластера –  $\epsilon=16.0\%$ ; 4 кластера –  $\epsilon=21.1\%$ . Можно утверждать, что мы наблюдаем 2 независимых источника, формирую-

щих ритмограмму ЭКГ (рис. 11). Спектры при 2-х сигнальном делении свидетельствуют о наличии одного гармонического и одного стохастического источников (рис. 13.).

Подсчет ТР при двухсигнальном разложении позволяет существенно скорректировать его значение от  $14750 \text{ мс}^2$  в первоначальном варианте до  $2020 \text{ мс}^2$  при двухсигнальном разложении.

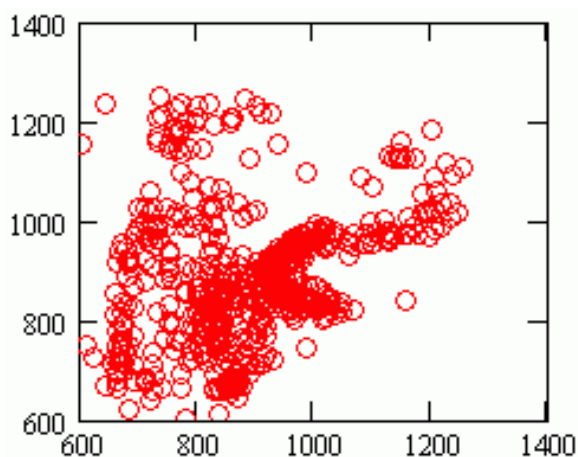


Рис. 12. Объяснения в тексте

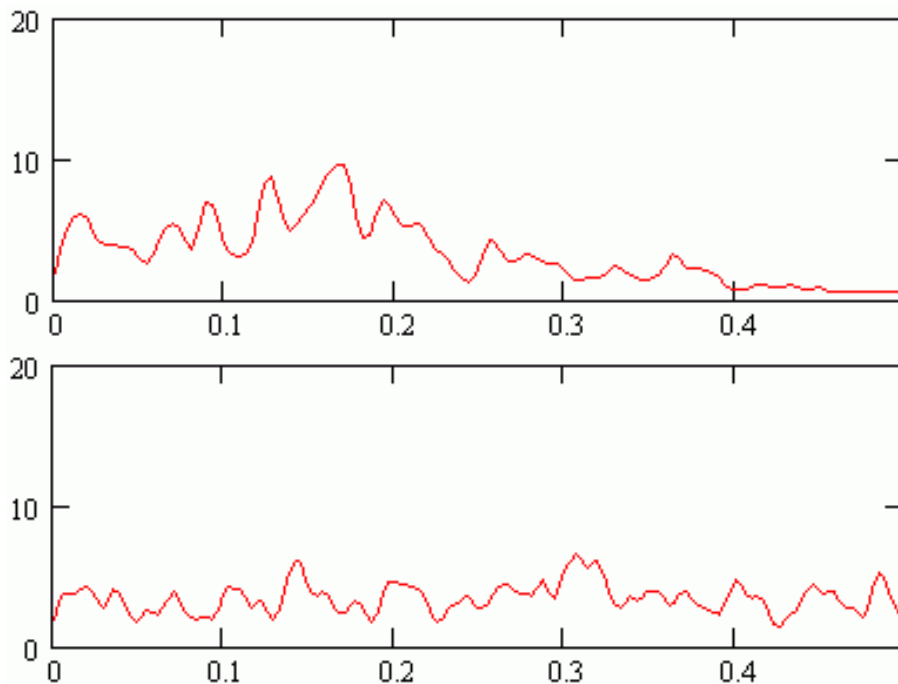


Рис. 13. Объяснения в тексте

#### Выводы

Предложен математический метод, позволяющий использовать спектральные методы ВСП для анализа записей с аритмиями.

В статье показано, что:

1. предложенный метод точно и достоверно разделяет смешанную модельную запись на независимые источники;
2. при разделении на независимые источники реальных записей ВСП удастся выделить гармонические и стохастические независимые источники, что подтверждает точность процедуры и адекватность ее результатов физиологическим представлениям о природе ВСП;
3. вычисленные для разделенных источников величины общей мощности хорошо коррелируют с ожидаемыми величинами

ТР ВСП для данных возрастных групп;

4. дополнительное исследование требует вопрос о целесообразности включения стохастической компоненты спектра в оценку ТР ВСП.

Так как в анализе ВСП рассматривается регуляторное воздействие на источник гармонического сигнала – синусовый узел, можно попытаться ограничиться только гармонической частью спектра. Тогда ТР ВСП в первом случае будет  $2550 \text{ мс}^2$ , а во втором –  $1400 \text{ мс}^2$ , что хорошо совпадает со средними значениями этого показателя для указанных возрастных категорий.

Разработанный метод может быть использован и для корректной оценки ТР ВСП и детального анализа спектральных характеристик синусового узла при аритмиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Добове моніторингування ЕКГ. Рекомендації українського товариства кардіології. -К.: - 2002. - 76 с.
2. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С., и др. Исследуем регуляторные процессы. Для настоящих врачей. - Донецк: ЧП Бугасова. - 2005. - 196 с.
3. Хемминг Р.В. Численные методы. - М.:Наука. - 1972. - 400 с.
4. Aubert AE, Ramaekers D. // Acta cardiol. - 1999. - Vol. 5(3). - P. 107-120.
5. Baevskii R.M. Human Physiology. - 2002. - Vol. 28(2). - P. 70-82.
6. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.

## АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ АРИТМІЯХ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНИМ СИНУСОВИМ РИТМОМ

*М.І. Яблучанський, О.В. Мартиненко*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

Запропоновано метод, що розширює межі застосування технології варіабельності серцевого ритму (BCP) з її розповсюдженням на аритмії при збереженому синусному ритмі. В основу розробленого методу покладена центральна теорема спектрального аналізу, що зв'язує інтеграл від квадрата функції з потужністю спектру (TP) BCP, відкрита А.М.Ляпуновим у 1896 р. Запропонований метод точно і достовірно розділяє змішаний модельний запис на незалежні джерела; при розділенні на незалежні джерела реальних записів BCP вдається виділити гармонійні і стохастичні незалежні джерела, що підтверджує точність процедури і адекватність її результатів фізіологічним уявленням про природу BCP; обчислені для розділених джерел величини загальної потужності добре корелюють з очікуваними величинами TP BCP для даних вікових груп. Метод розширює застосування технології BCP в медичній практиці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, аритмії серця

## HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS AT ARRHYTHMIA WITH SAVED SINUS RHYTHM

*M.I. Yabluchansky, A.V. Martynenko*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

The method extending spectral analysis of heart rate variability (HRV) application for patients with sinus arrhythmia was proposed. The method is based on Lyapunov's central theorem of spectral analysis that bands together total power (TP) and integral from quadratic of function. Proposed method exactly split mixed model signal on true independent sources; that we obtain stochastic and harmonic sources when we split real HRV records; that TP of harmonic source good correlated with expected TP value for patients' age group. Thus method extends HRV technology for medical practice.

**KEY WORDS:** heart rate variability, arrhythmia

УДК: 616.147.17

## ПАТОМОРФОЗ МЯГКИХ ТКАНЕЙ АНОДЕРМЫ ПРИ ГЕМОРРОИДЭКТОМИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ СКАЛЬПЕЛЕМ И МОНОПОЛЯРНЫМ ЭЛЕКТРОДОМ

*Т.П. Якимова<sup>1</sup>, А.И. Цивенко<sup>2</sup>, Е.С. Проценко<sup>2</sup>, М.С. Томин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

## РЕЗЮМЕ

В статье авторы приводят опыт выполнения 24 геморроидэктомий с применением ультразвукового скальпеля Ultracision (Ethicon). Полученные данные свидетельствуют о снижении послеоперационного болевого синдрома и минимальном повреждении тканей в группе больных, которым производилась геморроидэктомия с помощью ультразвукового скальпеля.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** геморрой, геморроидэктомия, ультразвуковой скальпель, электронож

По современным данным геморрой является патологически измененной геморроидальной тканью. Это кавернозные сосуды, представляющие собой артериовенозные коммуникации, где в просвет вен открываются артерии. Геморроидэктомия остается одной из наиболее часто выполняемых операций в проктологической практике в связи со значительной частотой геморроя: в среднем 120 человек на 1000 взрослого населения [1, 2].

Современное оперативное лечение геморроя включает ряд хирургических методов, таких как склеротерапия, инфракрасная фо-

токоагуляция, электрокоагуляция, криотерапия, лазерная коагуляция. В публикациях последних лет встречаются работы посвященные применению ультразвукового скальпеля для выполнения геморроидэктомии [3, 4, 5, 6].

Вместе с тем, практическое использование ультразвукового скальпеля еще не достаточно распространено, не изучены достоинства и преимущества этого аппарата при данной патологии. Недостаточно изучены морфологические и репаративные изменения, происходящие в тканях в зоне ультразвукового воздействия.

Цель работы – оценить степень травмирования мягких тканей анального канала и прямой кишки при удалении геморроидальных узлов ультразвуковым скальпелем и электроножом.

Исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры хирургических болезней ХНУ имени В.Н. Каразина посвященной применению ультразвукового скальпеля в абдоминальной хирургии.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В работе проведено клинико-морфологическое исследование у 52 больных с комбинированным геморроем, у которых для удаления узлов использовали скальпели с различным типом физического воздействия. У 24 человек была выполнена геморроидэктомия с использованием ультразвукового скальпеля (УЗС) Ultracision (Ethicon). В ходе операции УЗС работал в двух режимах: «резания» и «коагуляции». У 28 больных геморроидальные узлы были удалены стандартным методом по Миллигану-Моргану с помощью электроножа. Клиническое обследование включало клинический анализ крови, мочи, коагулограмму; ультразвуковое исследование почек, печени, поджелудочной железы и мочевого пузыря; рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ректосигмоскопию, осмотр и пальпацию измененных тканей геморроидального узла и окружающих тканей.

После иссечения геморроидальных узлов из различных их отделов брали кусочки, подвергали их парафиновой проводке, после чего изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизон. При микроскопическом исследовании учитывали весь спектр патологических изменений во всех структурах тканей.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

слабой и даже умеренной дисплазии. В таких участках эпителий окрашивался в базофильные тона, имел крупные гиперхромные ядра с изменениями ядерно-цитоплазматического соотношения и явлениями дискератоза. На поверхности отдельных узлов у 25% больных (13 человек) плоский покровный эпителий утолщен до 200,4 мкм, что клинически соответствовало лейкоплакии. В таких случаях под слоем гипертрофированного плоского эпителия обнаруживалась активация соединительной ткани, пролиферация крупных фибробластов с крупными ядрами и широкой цитоплазмой. У половины больных в плоском покровном эпителии выявлялась

Клинические исследования патологического процесса выявили наличие увеличенных кавернозных образований прямой кишки, имеющих различную величину от 0,5 до 3,5 см, образующих гроздевидные синюшно-красные образования. Некоторые участки геморроидальных узлов имели различной величины эрозии и мацерации, покрытые сероватыми или серовато-буроватыми наложениями. У некоторых больных имели место резко болезненные трещины с сукровичными или кровянистыми выделениями.

Больные жаловались на зуд, чувство жжения, ощущение давящего инородного тела, щемящую боль, иногда невыносимую. Некоторые больные указывали на появление кровотечения в виде нескольких капель крови или маленькой кратковременной струйки при гигиенической обработке или при акте дефекации.

После клинико-лабораторного инструментального обследования больным проводили сначала консервативное лечение, а при хроническом рецидивирующем течении с наличием острого воспаления, выпадений узлов и кровотечений проводили хирургическое удаление геморроидальных узлов. При гистологическом исследовании удаленных геморроидальных узлов обнаружили полиморфную морфологическую картину патологических изменений всех структур узла и прямой кишки. Плоский покровный эпителий анальной части прямой кишки имел разную ширину как у разных больных, так и в пределах одного узла у одного больного. Высота плоскоэпителиального покрытия колебалась от 15 мкм до 180 мкм с наличием акантотических тяжелей эпителия в толщу кишки. Средняя толщина эпителиального покрова над геморроидальными узлами равнялась  $16,7 \pm 1,2$  мкм. В широких слоях средняя величина равнялась  $56,4 \pm 3,2$  мкм. У всех больных в некоторых отделах геморроидального узла покровный эпителий находился в состоянии пролиферации с явлениями гидропическая дистрофия с наличием вакуольной дегенерации и образования пустот в цитоплазме, в результате чего ядро отодвигается к периферии. Соединительнотканная основа слизистой оболочки прямой кишки представлена рыхлой волокнистой тканью из тонких светло-розовых коллагеновых волокон при окраске гематоксилином и Розинном, а по методу Ван-Гизон – красного цвета. Волокна свободно и рыхло лежат в основном веществе, имеют рыхлую структуру из мелких фибрилл, которые параллельно лежат по отношению друг к другу, извиты и перебиты тонкими эластическими волокнами. В основном веществе зрелой стромы анодермы

содержится небольшое количество фибробластов вытянутой формы с заостренными концами и узким овальным ядром.

Собственная соединительная ткань прямой кишки содержит различное количество сосудов преимущественно венозного типа с небольшим количеством артериальных и множеством капиллярных сосудов. Размер сосудов чаще варьирует от 19 до 37,5 мкм. Однако, с учетом кавернозно-расширенных сосудов прямой кишки, размер которых достигал 210,6 мкм, средний диаметр кавернозно-расширенных образований достигал  $120,4 \pm 4,6$  мкм.

В одном поле зрения выявляли от 24 до 60 сосудов кавернозного типа. В среднем их количество равнялось  $38,25 \pm 2,14$  экземпляра одном поле зрения микроскопа на площади  $0,04 \text{ см}^2$ . Мелкие кавернозные образования наполнены кровью в различном объеме: имелись сосуды, наполненные частично, наполовину, и имелись совсем малокровные. Широкие кавернозные образования были переполнены кровью, образуя объемные сладжи эритроцитов и агрегаты. Местами вокруг крупных кавернозных образований были большие и более крупные диапедезные кровоизлияния. Эндотелий сосудов местами отсутствовал. Некоторые кавернозные образования прямой кишки были штопорообразно извиты, расширены и в 50% случаев (у 26 человек) в них обнаружен хронический продуктивный флебит с разрастанием грануляционной ткани в стенках сосудов, распространением ее как периваскулярно, так и образуя подобие клапанов. Периваскулярные разрастания грануляционной ткани образуют широкие многоклеточные муфты. Встречались явления острого и хронического воспаления с инфильтрацией стенок сосудов и периваскулярных пространств нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. У 25% больных выявлены организующиеся тромбы с явлениями реканализации. Практически во всех 100% случаев имели место участки мацерации и изъязвления ткани с наличием гнойного проктита. На поверхности изъязвленных участков отсутствовал плоский эпи-

телий и были или острые воспалительные изменения, или разрастания грануляционной ткани.

Гистологическое исследование удаленных геморроидальных узлов выявило патологические изменения во всех его элементах. Эти изменения характеризуются наличием язвенных дефектов на поверхности, хронического гнойного проктита, истончением и утолщением эпителиального покрова с наличием слабой или умеренно выраженной дисплазии, лейкоплакии. В соединительнотканной основе слизистой оболочки прямой кишки очаги острого и хронического воспаления организуются с разрастанием грануляционной ткани с последующей пролиферацией крупных фибробластов. В самих кавернозных образованиях геморроидального узла выявлено истончение и повреждение стенок и десквамацию эндотелия, диапедезные кровоизлияния, флебиты с организацией некоторых кавернозных полостей и тромбов. Естественно, что такой широкий спектр патологических хронических процессов в геморроидальных узлах диктует необходимость хирургического их удаления.

При гистологическом исследовании края резекции геморроидального узла на месте его иссечения различными видами скальпелей выявлены различия в изменениях мягких тканей слизистой оболочки прямой кишки в зависимости от вида воздействия.

При иссечении геморроидального узла ультразвуковым скальпелем в режиме «резания» край разреза имеет самые минимальные повреждения (рис. 1.). Соединительнотканый компонент слизистой оболочки подвергся коагуляции на незначительную глубину от 45,25 до 86 мкм, в среднем  $75,4 \pm 3,1$  мкм, тогда как ширина зоны коагуляции при использовании электрического скальпеля равнялась  $115,4 \pm 6,22$  мкм. Соединительнотканые волокна несколько уплотнены, выпрямлены, однако пучковая структура волокон хотя и слабо, но просматривается. В уплотненных соединительнотканых волокнах видны спавшиеся сосуды и выстилающий их эндотелий.

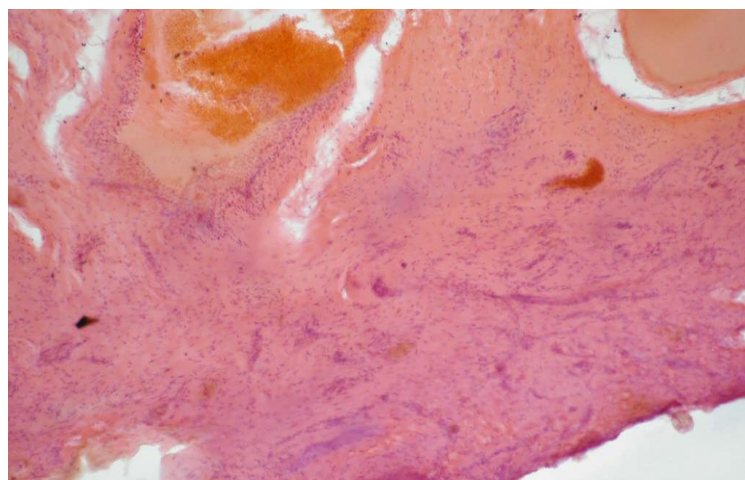


Рис. 1. Ультразвуковая диссекция (x56)

Рядом с зоной коагуляции находятся практически неизменные ткани и сосуды. Эти очень важные признаки сохранности окружающих зону коагуляции тканей имеют хорошее прогностическое значение в силу того, что они дадут возможность быстрого заживления послеоперационного разреза. Эта, еще весьма существенная, щадящая особенность воздействия ультразвукового скальпеля на ткани имеет большое значение и в связи с тем, что в слизистой оболочке нижнего отдела прямой кишки при геморрое имеет место хронический флебит и тромбоз, хронический гнойный проктит со склеротическими изменениями, разрастаниями грануляционной ткани, нарушениями стромально-эпителиальных взаимоотношений с появлением слабо и умеренно выраженной дисплазии.

При иссечении геморроидальных узлов ультразвуковым скальпелем в режиме коагуляции дистрофические изменения и дезорганизация элементов более значительны. Ширина зоны коагуляции соединительной ткани у края разреза равна  $180 \pm 3,4$  мкм, то есть в 2,4 раза толще, чем при использовании ультразвукового скальпеля в режиме «резания».

Мягкие ткани в состоянии коагуляционного некроза плотно спрессованы и имеют вид однородной розово-красной массы, в которой замурованы спавшиеся сосуды в виде округлых или вытянутых тяжей. Эндотелий, отслоившийся от базальных мембран, свободно лежит в сдавленных просветах сосудов. В подвергшихся коагуляции коллаген-

новых волокнах образовались многочисленные полости от разрывов. Имеются даже участки фибриноидного некроза. Дезорганизация и коагуляция коллагеновых волокон приводит к изменению функциональных свойств коллагеновых волокон, которые как при окраске гематоксилином и эозином, так и по Ван-Гизону более интенсивно накапливают краску и становятся ярко-красными. Следовательно, использование ультразвукового скальпеля в режиме «резания» оказывает щадящее действие на мягкие ткани слизистой оболочки прямой кишки при иссечении геморроидальных узлов, а при настройке скальпеля на режим коагуляции приводит к более глубоким тяжелым повреждениям.

При применении электроножа (рис. 2.) для удаления геморроидального узла ширина зоны коагуляции умеренно широкая и равняется 80-175 мкм. Местами мягкие ткани из состояния коагуляции переходят в фибриноидный некроз. Коллагеновые волокна спрессованы в гомогенные плотные конгломераты с потерей пучковой структуры шириной  $115,45 \pm 6,2$  мкм, что в 1,5 раза шире, чем при использовании ультразвукового скальпеля в режиме «резания», но меньше, чем при использовании ультразвукового скальпеля в режиме коагуляции. В зоне фибриноидного некроза волокна превращаются в гомогенные зернистые бесструктурные массы, стенки сосудов расширены за счет набухания и также подвергаются распаду. Структуры клеток и ядер не визуализируются.

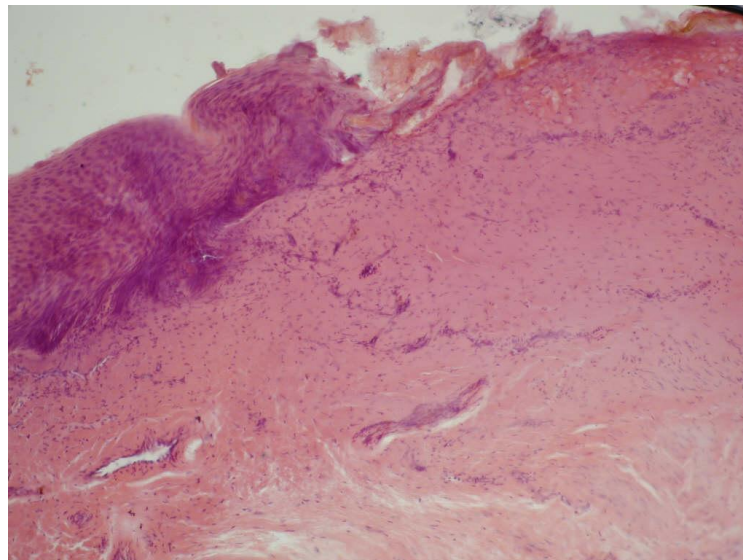


Рис. 2. Електродиссекція (x56)

## ВИВОДИ

1. На фоні геморроїдальних вузлів розвиваються різноманітні патологічні процеси, такі як лейкоплакія – 25%; хронічний гнійний проктит – 75%; слабо і помірно виражена дисплазія – 100%; ерозії – 25%.
2. В кавернозно-розширених утвореннях прямої кишки в 25% випадків виявили гострий флебіт, в 25% флеботромбоз з організацією і реканалізацією тромбів і хронічний продуктивний флебіт – 75%.
3. Використання електрода для хірургічного видалення геморроїдального вузла призводить до виникнення великої зони пошкодження тканин у вигляді фібринозного некрозу з'єднаної тканини основи, судин і нервових волокон.
4. Використання ультразвукового скальпеля в режимі «коагуляції» викликає пошкодження з'єднаної тканини, судин і нервових волокон у вигляді великої зони пошкодження колагенових волокон, схожих змін, викликає електричною коагуляцією при використанні електричного скальпеля.
5. Застосування ультразвукового скальпеля в режимі різання викликає мінімальні пошкодження м'яких тканин, судин і нервової слизової оболонки прямої кишки, що призводить до значущого скорочення термінів госпіталізації і реабілітації хворих.  
Дане напрямлення є дуже актуальним і перспективним у малоінвазивному лікуванні геморроя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Благодарний Л.А., Воробьев Г.И., Камаева Д.К. и др. Основы колопроктологии. - Ростов на Дону, Феникс. - 2001. - С. 78-99.
2. Генри М., Свош М. Колопроктология и тазовое дно. - М.: Медицина. - 1988. - С. 232-56.
3. Chung C.C., Ha J.P.Y., Tai Y.P. // J. Dis Colon and Rectum. - 2002. - №. 45. - P. 789-794.
4. Dreznik L., Romadan E. // J. Dis Colon and Rectum. - 2001. - №. 44. - P. 21-29.
5. David N., Charles Frankum, Marion E. Schertzer. // J Dis Colon and Rectum. - 2002. - №. 45. - P. 354-359.
6. Воробьев Г.И. Клиническая оперативная колопроктология. - М.: Медицина. - 1994. - С. 328-333.

## ПАТОМОРФОЗ М'ЯКИХ ТКАНИН АНОДЕРМИ ПРИ ГЕМОРОЇДЕКТОМІЇ УЛЬТРАЗВУКОВИМ СКАЛЬПЕЛЕМ ТА МОНОПОЛЯРНИМ ЕЛЕКТРОДОМ

Т.П. Якимова<sup>1</sup>, О.І. Цівенко<sup>2</sup>, О.С. Проценко<sup>2</sup>, М.С. Томін<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

У статті автори знайомлять з досвідом виконання 24 гемороїдектомій із застосуванням ультразвукового скальпеля Ultracision (Ethicon). Отримані дані свідчать про зниження післяопераційного більового синдрому й мінімальне ушкодження тканин у групі хворих, яким виконувалась гемороїдектомія за допомогою ультразвукового скальпеля.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** геморой, гемороїдектомія, ультразвуковий скальпель, електронож

## PATHOMORPHOSIS SOFT TISSUE OF ANODERM IN HEMORRHOIDECTOMY WITH ULTRASONICALLY ACTIVATED SCALPEL AND ELECTROCOAGULATOR

T.P. Yakimova<sup>1</sup>, A.I. Tsivenco<sup>2</sup>, E.S. Prosenko<sup>2</sup>, M.S. Tomin<sup>2</sup>

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



## SUMMARY

In the article authors presents the expirience of making 24 hemorrhoidectomy with ultrasonic scalpel Ultracision (Ethicon). Findings show reduction postoperative pain syndrom and minimal tissue damage in the patients that has hemorrhoidectomy with ultrasonic scalpel.

**KEY WORDS:** hemorrhoids, hemorrhoidectomy, ultrasonic scalpel, electrocoagulator

УДК: 616.381-089.191.1

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ СУБТОТАЛЬНАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

*С.А. Бычков*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

## РЕЗЮМЕ

Разработан новый способ лапароскопической субтотальной холецистэктомии, эффективность которого подтверждена экспериментально на 30 кроликах породы Шиншилла. Автором приведен опыт выполнения лапароскопической субтотальной холецистэктомии у 34 больных острым холециститом. Анализ результатов экспериментальных исследований и оперативных вмешательств показал безопасность и эффективность использования лапароскопической субтотальной холецистэктомии с криодеструкцией слизистой оболочки оставшейся части задней стенки желчного пузыря.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый холецистит, лапароскопическая субтотальная холецистэктомия, криодеструкция

Новой вехой в развитии хирургии вообще и желчнокаменной болезни в частности стала разработка и широкое внедрение в клиническую практику лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). Особенностью выполнения ЛХЭ при остром калькулезном холецистите является затрудненное из-за воспалительного процесса и выраженных рубцово-инфильтративных изменений отделение желчного пузыря от ложа, что диктует необходимость использования электрокоагуляции, которая нередко вызывает значительные повреждения ткани печени. Используемые моно- и биполярные электроды в лапароскопической хирургии вызывают грубые повреждения паренхимы печени, что приводит к образованию коагуляционных некрозов и возможности отторжения некротизированной ткани с развитием вторичного кровотечения и желчеистечения. [1, 2, 8]. Чрезмерная агрессивность электрокоагуляции и отсутствие других доступных и надежных лирует местные иммунологические реакции, способствующие ускорению регенерации. Действие низких температур на ткани приводит к спазму сосудов и образованию в них тромбов, что обеспечивает надежный гемостаз [6, 7, 10]. Известны работы о лапароскопическом использовании криометодов при лечении циррозов печени и деструкции метастатических поражений печени, в которых исследователи наряду с выраженным клиническим эффектом наблюдали положительное влияние криовоздействия на функ-

методов остановки кровотечения и желчеистечения из ложа желчного пузыря при ЛХЭ требует поиска новых решений этой проблемы.

В литературе имеются публикации, посвященные изучению воздействия электрокоагуляции на ткань печени в области ложа желчного пузыря при ЛХЭ. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии электрокоагуляции на паренхиму печени: в зоне воздействия отмечаются выраженные деструктивные изменения, приводящие к нарушению нормального клеточного строения печени, замедлению процессов регенерации поврежденной печеночной ткани и формированию грубого соединительнотканного рубца [5, 10]. В отличие от электрокоагуляции криовоздействие не приводит к гибели печеночной паренхимы, а наоборот, стиму-

циональное состояние печени, усиление репаративных процессов и иммуностимулирующее действие [3, 6].

Нами в литературе не найдено работ, посвященных изучению возможностей использования низких температур для деструкции слизистой оболочки задней стенки желчного пузыря при ЛХЭ. Имеющиеся сведения об успешном использовании криовоздействия с гемостатической целью при открытых операциях на печени требуют научного обосно-

вания его применения при лапароскопических операциях.

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте гистоморфологических и ультраструктурных изменений печени при воздействии монополярной электрокоагуляции и низких температур на заднюю стенку желчного пузыря и разработка методики криодеструкции слизистой оболочки задней стенки желчного пузыря при ЛХЭ.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении больных желчнокаменной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки», номер госрегистрации 0100U005308.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Экспериментальное исследование проведено на 30 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3-3,5 кг, которым выполнена с помощью монополярного электрокрючка холецистэктомия с оставлением задней стенки желчного пузыря. Задачей эксперимента являлось изучение в сравнительном аспекте повреждающего действия на печень монополярной электрокоагуляции и криовоздействия на заднюю стенку желчного пузыря после холецистэктомии. В зависимости от метода обработки задней стенки желчного пузыря животные были разделены на 2 группы по 15 кроликов в каждой: в I группе мукоклазия оставшейся части желчного пузыря выполнялась монополярной электрокоагуляционной пуговкой, во II группе - с помощью криоаппликатора.

Температура активного наконечника криоаппликатора составляла – 89°C, источником хладагента являлась закись азота. Криовоздействие на слизистую оболочку задней стенки желчного пузыря выполняли с экспозицией 5 минут, что соответствовало снижению температуры тканей до – 56±1°C и приводило к деструкции слизистой оболочки желчного пузыря. Контроль температуры осуществлялся при помощи автоматического потенциометра АКС-4-003 с использованием медно-константовой термопары.

Гистологическое и электронно-микроскопическое исследования ткани печени из ложа желчного пузыря проводили непосредственно после операции, на 1, 3, 7 и 14 сутки после операции.

Для электронно-микроскопического исследования биопсийные ткани после предварительной фиксации и промывки в буферном растворе переносили на 3-4 часа в забу-

ференный 1% раствор четырехокси осмия. По окончании фиксации ткани обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в смесь эпоксидных смол. Полимеризацию блоков осуществляли в термостате при температуре 60°C в течение двух суток. На ультрамикротоме УМТП-6 изготавливали ультратонкие срезы, которые после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом ЭВМ-100БР при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Обследовано 34 больных с острым гангренозным холециститом, из них 29 женщин и 5 мужчин. Возраст больных варьировал от 25 до 69 лет. Всем больным была выполнена субтотальная холецистэктомия (в связи с трудностью отделения задней стенки желчного пузыря от ложа из-за рубцовых изменений) по разработанной нами технологии лапароскопического удаления желчного пузыря с сохранением подслизисто-мышечного слоя в фиксированной к печени стенке желчного пузыря (патент Украины №5893 от 15.03.2005). Сущность метода состоит в следующем: если после выделения, клипирования и пересечения пузырного протока и артерии убеждались в невозможности отделения желчного пузыря от ложа без значительного повреждения паренхимы печени, то переднюю и часть задней стенок желчного пузыря иссекали с помощью электрохирургического крючка или ножниц в режиме резания и коагуляции как можно ближе к интимно сращенной с тканью печени части задней стенки желчного пузыря. Иссеченную часть желчного пузыря вместе с его содержимым помещали в контейнер. Далее производили мукоклазию оставшейся части желчного пузыря. Мукоклазия проводилась шаровидным электродом в режиме коагуляции (10 больных) и криоаппликатором (24 больных).

По завершении операции подпеченочное пространство тщательно санировалось физиологическим раствором с антибиотиками. Затем в правом подреберье в месте расположения троакара несколько расширялась рана, через которую удалялся контейнер и устанавливался дренаж в подпеченочном пространстве.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Экспериментальные исследования показали, что при холецистэктомии с оставлением задней стенки желчного пузыря использование электродеструкции слизистой оболочки у животных I группы вызывало некротические и дистрофические изменения паренхимы печени в пределах 2-3 печеночных долек с минимальными разрушениями капсулы печени. Балочное строение печени

нарушалось за счет дистрофии, которая носила характер гидропической и баллонной. К 14-м суткам эксперимента наблюдались дистрофические изменения клеток печени в виде набухания митохондрий и вакуолизации цистерн зернистой эндоплазматической сети, образование грубого соединительнотканного рубца на оставшейся части желчного пузыря (рис. 1-4).

Криогенная деструкция слизистой оболочки задней стенки желчного пузыря у животных II группы вызывает минимальные дистрофические изменения паренхимы печени. Уже на 3-и сутки происходит включе-

ние механизмов внутриклеточной репарации, структурно проявляющейся гиперплазией зернистого эндоплазматического ретикулума и гипертрофией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. На 7-е сутки восстановление баллонного строения дольки произошло в полном объеме, ультраструктура гепатоцитов приобретала типичное строение. К 14-м суткам на оставшейся части желчного пузыря отмечалось наличие сформировавшегося нежного соединительнотканного рубца (рис. 5-7).

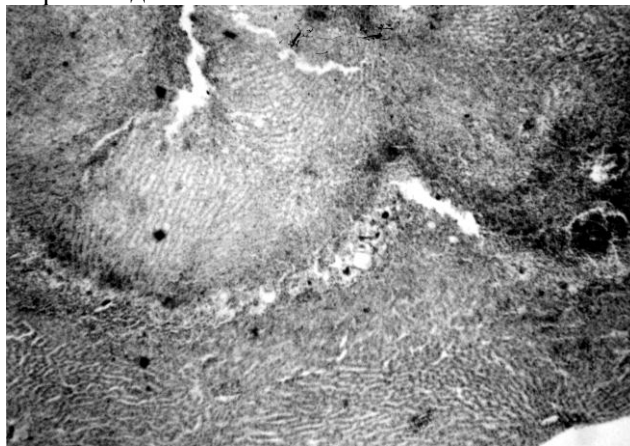


Рис. 1. „Лентовидный” некроз гепатоцитов вдоль желчного протока у животных I группы неосредственно после холецистэктомии. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 80$ .

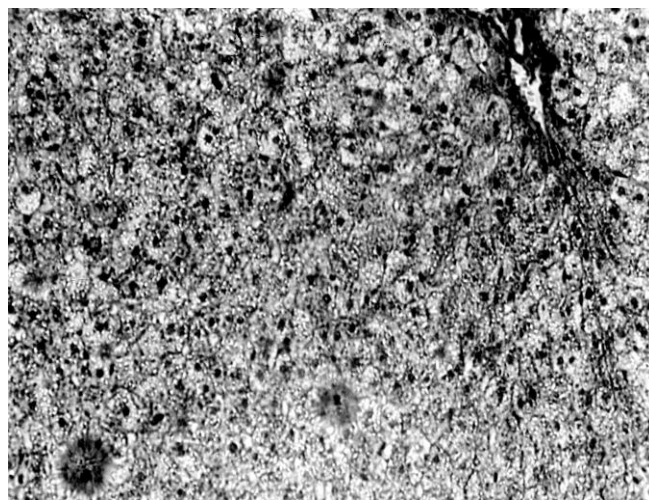
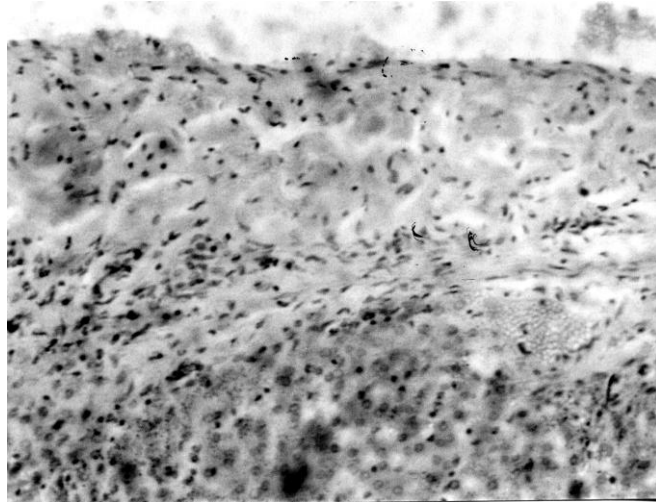
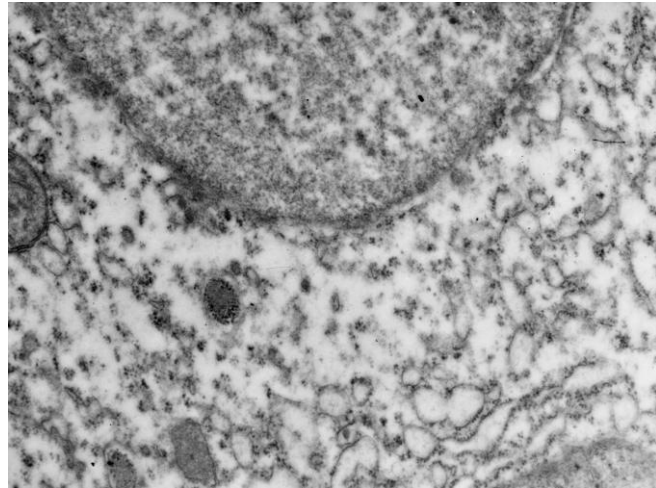


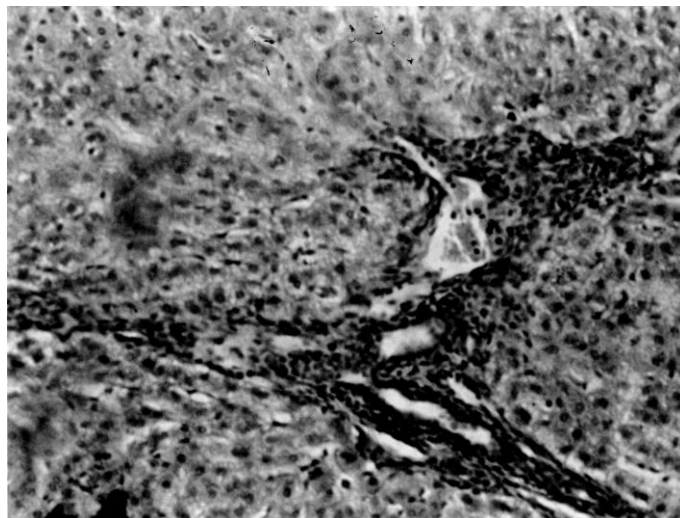
Рис. 2. 1-е сутки после холецистэктомии у животных I группы. Баллонная дистрофия гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 160$ .



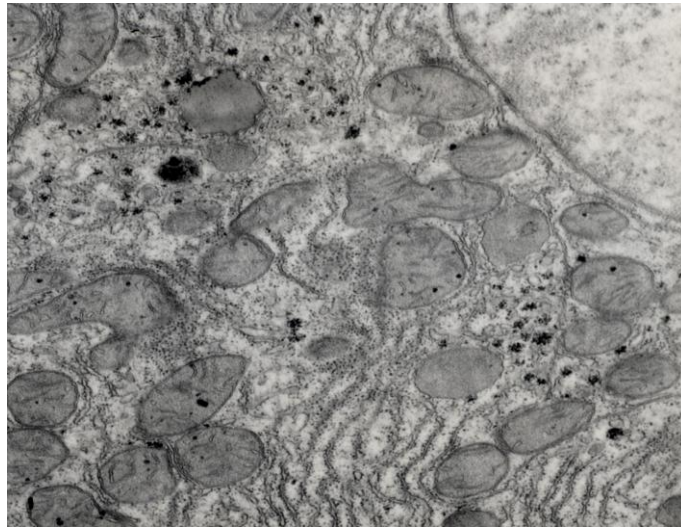
**Рис. 3.** 14-е сутки после холецистэктомии у животных I группы. Сформированный соединительнотканый рубец с плотно расположенными волокнами. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 160$ .



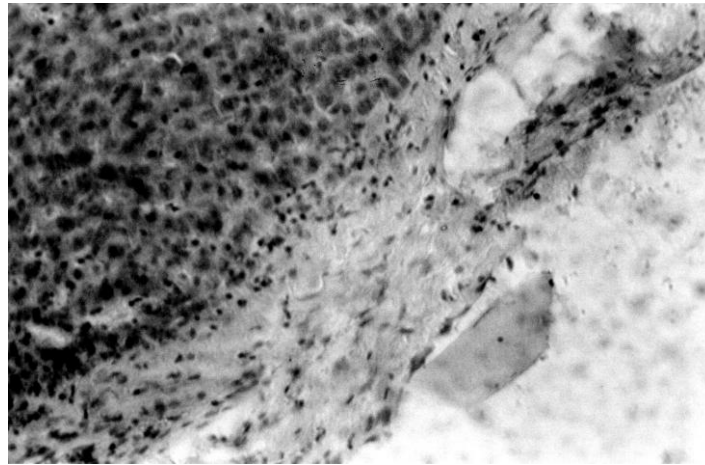
**Рис. 4.** Ультраструктура гепатоцитов печени на 14-е сутки после холецистэктомии у животных I группы. Разрыхление мембран и расширение цистерн зернистого эндоплазматического ретикулума. Контрастировано цитратом свинца,  $\times 38000$ .



**Рис. 5.** 1-е сутки после холецистэктомии у животных II группы. Гидропическая дистрофия гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 160$ .



**Рис. 6.** Ультраструктура гепатоцитов печени на 3-е сутки после холецистэктомии у животных II группы. Гиперплазия зернистой эндоплазматической сети. Контрастировано цитратом свинца,  $\times 32000$ .



**Рис. 7.** 14-е сутки после холецистэктомии у животных II группы. Сформированный соединительнотканый рубец с рыхло расположенными волокнами. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 160$ .

Таким образом, результаты экспериментального исследования показали, что при холецистэктомии с оставлением задней стенки желчного пузыря использование электродеструкции слизистой оболочки вызывает некротические и дистрофические изменения паренхимы печени с минимальными разрушениями капсулы печени, а также образование грубого соединительнотканного рубца на оставшейся части желчного пузыря, тогда как криогенная деструкция вызывает минимальные дистрофические изменения паренхимы печени с более коротким сроком их восстановления и приводит к формированию нежного соединительнотканного рубца.

После обоснования криодеструкции слизистой оболочки задней стенки желчного пузыря при холецистэктомии в эксперименте данный метод был использован при ЛХЭ.

После электрокоагуляционной деструкции слизистой оболочки оставшийся участок части задней стенки желчного пузыря представлял собой сплошной участок коагуляци-

онного некроза. Особенностью течения послеоперационного периода у больных, которым мукоклазия проводилась электрокоагуляционным методом, являлось повышение температуры вечером до  $37,8-38,3^{\circ}\text{C}$  и значительное раневое отделяемое по дренажу в течение 4-х первых послеоперационных дней.

В последующем для исключения неблагоприятных последствий высокотемпературного воздействия нами у 24 больных была применена криодеструкция слизистой оболочки оставшейся части желчного пузыря. К оставшейся части задней стенки желчного пузыря подводился криоаппликатор собственной конструкции. В качестве хладагента также использовали закись азота. Температура на рабочей поверхности аппликатора составляла  $-89^{\circ}\text{C}$ , время достижения рабочей температуры не более 10 сек., конструкцией аппарата предусмотрен электроотогрев наконечника криоаппликатора в течение 10-

20 сек. При топографо-анатомическом исследовании установлено, что наиболее оптимальной для введения криоапликатора в брюшную полость и проведения криовоздействия на заднюю стенку желчного пузыря является точка, расположенная на 4-5 см ниже мечевидного отростка по средней линии живота.

Криовоздействие проводили в течение 5 минут, что соответствовало снижению температуры тканей до  $-56 \pm 1^\circ\text{C}$  и приводило к деструкции слизистой оболочки. При больших размерах оставшейся части задней стенки желчного пузыря криовоздействие повторяли.

У больных после криодеструкции слизистой оболочки оставшегося участка желчного пузыря течение послеоперационного периода значительно отличалось в сравнении с пациентами, которым была проведена электрокоагуляционная деструкция. Болевой синдром и гипертермия были менее выражены, практически отсутствовало отделяемое из дренажа.

Средняя продолжительность ЛХЭ с криодеструкцией слизистой оболочки задней стенки желчного пузыря составила  $58,4 \pm 6,6$  мин. Послеоперационных осложнений не было.

следо-

## ВЫВОДЫ

При экспериментальном исследовании установлено, что воздействие монополярной электрокоагуляции заднюю стенку желчного пузыря приводит к некротическим изменениям печеночной паренхимы в области ложа желчного пузыря и образованию грубого соединительнотканного рубца. Криодеструкция слизистой оболочки задней стенки желчного пузыря вызывает минимальные изменения гепатоцитов в ложе желчного пузыря в пределах физиологической компенсации.

Лапароскопическая субтотальная холецистэктомия с криодеструкцией слизистой оболочки оставшейся части задней стенки желчного пузыря расширяет возможности ЛХЭ при остром калькулезном холецистите и выполняется когда из-за рубцовых изменений возникают технические трудности отделения задней стенки желчного пузыря от ложа.

Перспективы развития исследований в данной области хирургии состоят в расширении использования криометодов в лапароскопической хирургии, что позволит улучшить результаты хирургического лечения больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брехов Е.И., Башилов В.П., Бобровский М.Ю., и др. // Хирургия. - 1995. - № 5. - С. 11-13.
2. Егоров В.И., Цвилик С.М. // Эндоскопическая хирургия. - 1997. - Т. 3. - № 2. - С. 20-22.
3. Запорожченко Б.С., Міщенко В.В., Шишлов В.І. та ін. // Одеський медичний журнал. - 2002. - № 6(74). - С. 49-52.
4. Кригер А.Г., Горский В.А., Шуркалин Б.К. и др. Внутривнутрибрюшное желчеистечение после холецистэктомии // Хирургия. - 2002. - №11. - С. 44-46.
5. Лапароскопические технологии и их интеграция в билиарную хирургию / А.В. Малоштан, В.В. Бойко, А.М. Тищенко, И.А. Криворучко. - Харьков: СИМ. - 2005. - 367 с.
6. Литвиненко А.А. // Клінічна хірургія. - 1994. - № 10. - С. 51-54.
7. Парамонова Л.М. // Достижения криомедицины. - Санкт-Петербург. - 2001. - С. 47-50.
8. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. - М.: Медицина. - 1998. - 351 с.
9. Черкова Н.В. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. - Медицина. - 2004. - № 614. - Вип. 7. - С. 9-13.
10. Saliken J.C., McKinnor G., Gray R.R. et. al. // Can. Assoc. Radiol. J. - 1999. - Vol.50. - № 5. - P.295-297.

## ЛАПАРОСКОПІЧНА СУБТОТАЛЬНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

*С.О. Бичков*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

Розроблено новий спосіб лапароскопічної субтотальної холецистектомії, ефективність якого підтверджена експериментально на 30 кроликах породи Шиншила. Автором наведено досвід виконання лапароскопічної субтотальної холецистектомії у 34 хворих на гострий холецистит. Аналіз результатів експериментальних досліджень і оперативних втручань показав безпеку і ефективність використання лапароскопічної субтотальної холецистектомії з криодеструкцією слизової оболонки частини задньої стінки жовчного міхура, що залишилася.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий холецистит, лапароскопічна субтотальна холецистектомія, криодеструкція

## LAPAROSCOPIC SUBTOTAL CHOLECYSTECTOMY AT ACUTE CHOLECYSTITIS

*S.A. Bychkov*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

A new method of the laparoscopic subtotal cholecystectomy it is developed. Its efficiency is confirmed on 30 experimental rabbits of the sort Chinchillas. Author offers his experience of laparoscopic subtotal cholecystectomy execution at 34 patients with acute cholecystitis. The analysis of results of experimental researches showed safety and efficiency of the laparoscopic subtotal cholecystectomy application with the cryodestruction of mucous membrane of remaining part of back wall of gall-bladder.

**KEY WORDS:** acute cholecystitis, laparoscopic subtotal cholecystectomy, cryodestruction

УДК: 57.047:616.33-006.03/04

## АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА, АСОЦІЙОВАНИЙ З HELICOBACTER PYLORI І ГЕРПЕСВІРУСАМИ

*С.Ю. Біляєвська, В.І. Чернявський, М.В. Смілянська, А.В. Мартинов, С.Д. Перемот,*

*С.М. Давидова*

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

---

### РЕЗЮМЕ

Вивчався стан імунної системи у хворих на рак шлунка. Виявлені системні імунологічні порушення, що зумовлені бактеріально-вірусними асоціаціями. Найвищою мірою це стосується групи хворих на РШ з наявністю НР та ВГ в пухлині та лейкоцитах. Цій групі властиві такі порушення: значно підвищений імуно-регуляторний індекс та рівень ЦІК, достовірне зниження CD16, РБТЛ та цитокінів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** імунологічні порушення, рак шлунка, герпесвіруси, helicobacter pylori

Не викликає сумніву факт, що розвиток пухлинного процесу супроводжується порушеннями імунної системи. Проте досі остаточно не вирішене питання про первинність імунних порушень у розвитку пухлини – імунологічні вади створюють умови для розвитку, чи розвиток пухлинного процесу зумовлює дефекти в імунній системі. Ймовірно, між цими явищами існує причинно-наслідковий зв'язок [2, 11].

Одним з актуальних розділів сучасної онкології є імунологія злоякісного росту, представлена цілим рядом напрямків. Одне з них складається з вивчення механізмів «вислизнення» пухлини з-під імунного контролю й оцінка інформативності методів клінічних імунологічних досліджень для характеристики стану пацієнтів з неопластичною патологією [1, 11]. Однією з умов, що визначають неефективність імунного захисту при злоякісних захворюваннях, є низький рівень експресії антигенів пухлинною клітиною. Це значною мірою стосується й експресії вірусних антигенів на клітинній поверхні. У цих умовах навіть при наявності відповідних

ефекторних клітин пухлинний антиген може бути не розпізнаний і, як результат, імунна відповідь не буде індукована [10].

Серед обставин, що дозволяють пухлині уникати дії захисних імунних механізмів, найбільш очевидним є припущення, що пухлина не імуногенна. Однією з причин неімуногенності є не відсутність пухлинноспецифічних антигенів, а невиразність їхньої експресії на пухлинних клітинах. І, нарешті, відповідно до припущення [10, 16], імунний нагляд діє більшою мірою, імовірно, проти онкогенних вірусів, а не самих пухлин. Очевидно, саме неефективність противірусного імунного захисту є тим фактором, на тлі якого відбувається реактивація безсимптомно персистуючих в організмі вірусів. Усе це дозволяє погодитись з відомими даними [3] про активацію вірусів при багатьох патологічних станах, зв'язаних з порушенням функціонування імунної системи, але це не виключає і можливості реактивації вірусів під впливом інших інфекційних агентів, зокрема, helicobacter pylori, інфікованість яким, як правило, зв'язана з імунним дисбалансом.

Імовірно, однією з умов виникнення імуносупресії здатність вірусів інфікувати лімфошлунка. Так, HCMV виявлявся в 42 % випадків, ДНК HSV-1, 2 виявляли в 50 % зразків суспензії мононуклеарів [3], а EBV у моноцитах, Т- і В-лімфоцитах, причому останні є субстратом для вірусної реплікації [14]. Крім того, інфіковані вірусами лімфоцити і клітини мієлоїдного ряду можуть стати мішенями для власних клітин, що володіють кілінговим ефектом [16]. Також слід мати на увазі той факт, що імунні зміни у хворих з одними формами пухлин відрізняються від змін при інших новоутвореннях. Це пов'язано з різною антигенною структурою окремих пухлин та різними можливостями впливати на систему імунітету.

Отже, дані літератури не дають чіткого уявлення про те, які саме ланки системи імунітету є найбільш ураженими у хворих на РШ з асоційованою вірусно-бактеріальною інфекцією. Одним з основних напрямків сучасної онкоімунології є пошук інформативних методів імунологічних досліджень як критеріїв оцінки стану хворих онкологічного профілю та ефективності імунотерапії, а також розробка нових підходів до імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення на підставі результатів фундаментальних досліджень.

Метою нашого дослідження було вивчення стану імунної системи та виявлення системних імунних порушень, що зумовлені бактеріально-вірусними асоціаціями у хворих на рак шлунка.

Робота виконана у рамках НДР «Роль бактеріально-вірусних асоціацій та системних імунних порушень в концепції етіопатогенезу онкологічних захворювань шлунку» № держреєстрації 0103U001400, що виконується в лабораторії імунореабілітології Інституту мікробіології та імунології імені І.І.Мечникова АМНУ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього обстежено: 123 чоловіків і жінок від 45 до 75 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Інституті медичної радіології ім. Григор'єва АМН України та Інституті загальної та невідкладної хірургії АМН України м. Харкова (90 осіб) та контрольна група донорів (33 особи).

Контрольну групу (контроль) склали 33 здорових донори. Основних було три групи пацієнтів (90 осіб): з раком шлунка та наявністю НР (РШ+НР) – перша група – 32 особи; 30 пацієнтів з раком шлунка та ГВ (РШ+ГВ) – друга група; 28 пацієнтів з раком шлунка, НР та ГВ (РШ+НР+ГВ) – третя група. Стадії та гістологічний тип пухлин

цити і клітини мієлоїдного ряду, що було неодноразово показано, зокрема, при виразці визначали за класифікацією по системі TNM (Міжнародний протираковий союз, ВООЗ).

Матеріалом для дослідження були: кров хворих і здорових людей, імунокомпетентні клітини, біоптати пухлини та позапухлинної тканини у хворих на рак шлунка. Тканину пухлини та тканину поряд з пухлиною отримували після оперативного втручання і доставляли в лабораторію протягом двох годин в транспортному середовищі. Кров для імунологічних досліджень брали до оперативного втручання.

Наявність *H.pylori* у біоптатах визначали викладеними вище методами:

- пряма мікроскопія фрагментів біоптату з визначенням кількості мікроорганізмів в полі зору;

- бактеріологічний метод засівання біоптату слизової оболонки шлунку на диференційно-діагностичне середовище (*Pylori* агар, шоколадний агар, тіогліколеве середовище, які включали селективні добавки антибіотиків);

- тести на визначення уреазної активності штамів та інших біохімічних показників (оксидазної, каталазної, фосфотазної) здійснювали згідно з методичними рекомендаціями.

Для виявлення антигенів ВПГ, ЦМВ, ВЕБ застосовували реакцію імунофлюоресценції. Реакцію проводили у відповідності з інструкцією до тест-системи (“ГерпесМоноСкан”, “ЦМВМоноСкан” “Лабдіагностика”(Москва, Росія). Антиген ВЕБ встановлювали в реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням специфічних моноклональних антитіл виробництва Інституту молекулярної діагностики (м. Москва, Росія). Також обчислювали індекс флюоресценції, що становив відсоток інфікованих лімфоцитів на 100 клітин. Для підтвердження персистенції вірусів в крові, дослідження пацієнтів проводились двічі на місяць протягом року.

Дослідження імунного статусу людей здійснювалося відповідно до звичайних методів і методичних рекомендацій: підрахунок загального числа лімфоцитів (відносний вміст у крові); визначення кількості Т- і В-лімфоцитів; оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів; НСТ-тест; визначення активності системи комплементу визначали методом 50% гемолізу з еритроцитами барана; лізоциму; визначення основних класів сироваточних імуноглобулінів (IgA, IgM, IgM та IgA); визначення субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25), в реакції МФА за допомогою моноклональних антитіл, мічених ФІТЦ (ОО «Сорбент ЛТД», Москва); визначення IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$



в реакції ІФА з використанням комерційного набору «Цитокин», Санкт-Петербург; визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різної молекулярної маси проводили фотометричним методом їх селективної преципітації ПЕГ 6000; реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютинином (ФГА);

Всі вимірювання проводили не менше, ніж в трьох паралелях. Дані приводили у вигляді ( $M \pm sd$ ), де  $M$  – середня,  $sd$  – середньоквадратичне відхилення. При порівнянні середніх значень використовували  $U$  – критерій Уїлкоксона.

Результати дослідження з метою переві-

ки вірогідності були піддані статистичній обробці. Розрахунки були виконані з використанням статистичних пакетів StatGraphics (США), Statistica («StatSoft») (США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів крові у НР-позитивних хворих, які отримані нами та представлені у таблиці 1, свідчать про те, що загальна популяція Т-лімфоцитів (СД3) достовірно знижена у всіх обстежених хворих, в порівнянні з контрольною групою, однак найвищою мірою у хворих третьої групи ( $52,1 \pm 4,0$ )%.

Таблиця 1

Відносний вміст Т-лімфоцитарних субпопуляцій у крові хворих на РШ залежно від ураження ВГ і НР ( $M \pm sd$ )

Показник	Здорові донори (n=33) <i>Контроль</i>	РШ+НР (n=32) <i>1 група</i>	РШ + ВГ шл (n=30) <i>2 група</i>	РШ+ВГ шл+ВГ л+ НР (n=28) <i>3 група</i>
Лімфоцити, %	29,8±3,8	25,6±2,0	24,5±1,7	18,5±1,7 *
СД3, %	71,5±4,2	62,8±4,1	60,4±3,9 *	52,1±4,0 *
СД4, %	51,5±3,8	40,1±3,2 *	34,6±5,4	35,1±3,7 *
СД8, %	23,6±1,8	16,1±1,6 *	18,4±1,5	13,5±1,0 *
СД4/СД8	2,2±0,06	2,5±0,3 *	1,8±0,01	2,5±0,02 *
СД16, %	14,3±2,3	11,1±1,4	8,1±1,8 *	8,0±0,9 *
СД25, %	31,7±3,1	15,3±3,2 *	16,3±3,5 *	12,1±3,1 *
РБТЛ спонт., імп./хв.	1211±125	1100±209	1109±203	850±128 *
РБТЛ індук. ФГА, імп./хв.	35670±3965	29220±3000	30111±3786	27514±3152 *

\* - позначені дані, у яких  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою

Відмічено також зниження кількості СД4, однак, найвищою мірою у хворих третьої групи. Звертає увагу суттєве зниження рівня СД8 у хворих першої та третьої груп. Низький рівень СД8 визначив і зміну імунорегуляторного індексу. Значення цього показника збільшилося у третій групі до 2,5 в порівнянні з 1,2 в контрольній групі. Чітка тенденція до зниження показників СД25 реєструвалась і у хворих усіх груп. Що стосується природних кілерів (СД16), то вони є одним із основних елементів природної цитотоксичності, що виконують важливу роль в патогенезі РШ на стадії ранньої індукційної відповіді. Дані, отримані нами, свідчать про достовірне зниження рівня цієї популяції у хворих усіх груп. Функціональна активність лімфоцитів у реакції БТЛ достовірно знижена також у хворих усіх груп, але більшою мірою у хворих третьої групи.

Все це свідчить про те, що стан клітинної системи імунітету у хворих на РШ суттєво знижений, особливо в групі хворих з асоціацією НР та ВГ (в пухлині та лімфоцитах крові). На нашу думку, саме така вірусно-бактеріальна асоціація викликає дисбаланс імунітету у хворих на РШ. У концепціях патогенезу РШ роль імунологічних механізмів неодноразово обговорювалась [11, 16], і, перш за все, це пов'язано з існуванням особливої імунної системи слизових оболонок. При

цьому резистентність слизової оболонки і, зокрема, до НР визначалася комплексом факторів, серед яких sIg A і лізоцим займають особливе місце. Результати, отримані нами, при визначенні цих двох показників місцевого імунітету в пристінній слизі гастродуоденальної зони у хворих на РШ показали, що рівень sIg A у хворих усіх груп достовірно ( $P < 0,05$ ) знижений у порівнянні з контрольною групою ( $5,59 \pm 0,44$ ) мг/мл, причому цей показник у хворих усіх груп суттєво не відрізнявся і складав ( $1,46 \pm 0,16$ ) мг/мл (перша група), ( $1,79 \pm 0,23$ ) мг/мл (друга група), ( $2,2 \pm 0,31$ ) мг/мл (третья група). Аналогічні результати були отримані при визначенні рівня лізоциму, показники яких у хворих усіх груп були в два і більш разів нижче (від 3,5 до 4,9 мкг/мл) контрольного ( $10,7 \pm 1,4$ ) мкг/мл. Також при визначенні титру комплекменту виявлена тенденція до зниження його рівня у хворих усіх груп, але в першій та третій групах ця тенденція більш виражена. Ці фактори ранньої індукційної відповіді, поряд з іншими, є первинними захисними механізмами на інвазію патогену і їх дефіцит суттєво знижує резистентність слизової, тим самим, сприяючи її колонізації НР та ВГ.

Не менш важливим фактором на першому етапі імунної відповіді є клітинний компонент захисту, який характеризується значною акумуляцією нейтрофільних лейкоцитів,

макрофагів і лімфоцитів в СО [12]. Результати вивчення мононуклеарно-фагоцитуючої

системи у хворих на РШ подані в табл. 2.

Таблиця 2

## Показники неспецифічної резистентності у хворих на РШ залежно від ураження ВГ і НР (M±sd)

Показник	Здорові донори (n=33) <i>Контроль</i>	РШ+НР (n=32) <i>1 група</i>	РШ + ВГ шл (n=30) <i>2 група</i>	РШ + ВГ шл + ВГ л+НР (n=28) <i>3 група</i>
Фагоцитарна активність лейкоцитів:				
- фагоцитарне число, %	65,0±5,9	30,5±2,8 *	32,2±1,55 *	28,1±1,65 *
- фагоцитарний індекс	7,6±0,2	2,5±0,2 *	4,5±0,33	1,1±0,41 *
- НСТ-тест, %	18,9±1,44	6,3±0,9 *	9,1±0,8 *	7,2±0,6 *
Лізоцим, мкг/мл	10,7±1,4	4,9±0,3 *	4,2±0,1 *	3,5±0,8 *
Титр комплементу, СН50	51	34	42	31

\* - позначені дані, у яких  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою

Характерною імунологічною ознакою хворих на РШ, за нашими даними, є значне зниження фагоцитарної активності, ступінь вираженості якої залежав від наявності НР і ВГ в пухлині та лейкоцитах крові. Ці показники мають особливе значення при НР-асоційованих захворюваннях, оскільки вони характеризують придатність мононуклеарних клітин до деструкції патогену. Зниження значення цих показників, в значній мірі, визначає незавершений характер фагоцитозу, що може супроводжуватися внутрішньоклітинним виживанням інфекційного агента. Цей етап важливий ще і тому, що з ним пов'язана індукція специфічної відповіді, яка розвивається унаслідок повноцінного розщеплення мікроорганізму та створення мікробних пептидів, які макрофаг в комплексі з антигенами МНС II представляє Т-лімфоцитам і без чого не можлива ініціація адаптивного імунітету.

Отримані нами дані при оцінці В-системи імунітету у хворих на РШ показали, що

вміст В-лімфоцитів (СД19) в крові хворих усіх груп мав значну тенденцію до збільшення (табл. 3.). Разом з тим відмічено суттєве ( $P < 0,05$ ) збільшення рівня сироваткових імуноглобулінів А та G.

Вміст у слині секреторного IgA у хворих на РШ всіх груп було достовірно нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у нормі. Крім цього, у всіх хворих спостерігалось підвищення вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і збільшення серед них частки середньо- і дрібномолекулярних комплексів.

У хворих третьої групи відмічалось підвищення рівня загальних ЦІК (11,22±1,1) г/л в порівнянні з контрольною групою (1,76±0,13) г/л. Також майже на порядок підвищено рівень середньо- та дрібномолекулярних ЦІК. Беручи до уваги результати попередніх досліджень виявлення специфічних імуноглобулінів (антихеликобактерних та антигерпесвірусних Ig), можна припустити, що ЦІК, у переважній більшості, мають специфічний вміст.

Таблиця 3

## Показники В-системи імунітету у хворих на РШ залежно від ураження ВГ і НР (M±sd)

Показник	Здорові донори (n=33) <i>Контроль</i>	РШ+НР (n=32) <i>1 група</i>	РШ + ВГ шл (n=30) <i>2 група</i>	РШ + ВГ шл + ВГ л+НР (n=28) <i>3 група</i>
СД19, %	18,8±2,8	28,0±2,1*	27,1±2,1*	28,2±2,4*
Ig A, г/л	2,4±0,1	3,4±0,3*	3,5±0,3*	3,8±0,3*
Ig M, г/л	1,3±0,2	1,7±0,1	1,9±0,2	1,9±0,2
Ig G, г/л	12,6±1,3	20,1±2,2*	18,7±1,1	22,6±2,1*
Sig A, г/л (слина)	0,27±0,02	0,09±0,01*	0,11±0,02	0,08±0,01*
ЦІК, г/л	1,76±0,13	8,31±1,1*	5,25±0,2*	11,22±1,4*
ЦІК середньо- та дрібномолекул., г/л	0,86±0,07	7,21±0,7*	4,24±0,15*	12,14±1,2*

\* позначені дані, у яких  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою

Інтерлейкіни й інші цитокіни включаються в усі етапи різних форм системної і локальної імунологічної відповіді, у тому числі і на пухлинні антигени. Такими етапами є: розпізнавання пухлинних антигенів; активація антигенпрезентуючих клітин; міграція імунокомпетентних клітин до ділянки розвитку пухлини; генерація практично всіх клонів цитотоксичних клітин; індукція апоптозу пухлинних клітин та ін. Під час розвитку

злякисного процесу завжди мається загроза порушення кожного з перерахованих вище етапів, що, на жаль, нерідко призводить до того, що при взаємодії пухлина – імунологічна система остання досить часто програє. У загальному переліку різноманітних причин, що сприяють цьому, одне з центральних місць належить розвитку і дисбалансу в системі цитокінів з неоднозначною реалізацією їхніх біологічних функцій. До групи цитокі-

нів, що є основними індукторами цитотоксичної активності різних килерних клітин, у першу чергу можуть бути віднесені ІЛ-2, ІЛ-12, ІNF, ФНО.

При вивченні цитокинпродукуючої здатності мононуклеарів крові хворих на РШ було виявлено достовірне зниження спонтанної продукції перерахованих вище цитокінів. Зниження продукції досліджених цитокінів корелює зі зниженням кількості килерних клітин у всіх хворих на РШ. Отже, виявлено, що у хворих на РШ відзначають однотипні зміни цитокинової системи незалежно від присутності НР, ВГ або їх асоціацій. Найбільш «імунологічно скомпроментованою» слід вважати групу пацієнтів, у яких спостерігалася більш виражена нестача кількості НК, фагоцитарної функції, Т-лімфопенія, підвищення вмісту В-лімфоцитів, знижена активність цитокінів.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на РШ виявлена, порівняно з показниками контрольної групи донорів, відносна нестача CD8, CD16, CD25 – лімфоцитів. Ці показники найбільшою мірою знижені в групі хворих на РШ з наявністю НР та ВГ в пухлині та лейкоцитах.
2. За результатами аналізу показників системи неспецифічної резистентності у хво-

рих на РШ встановлено зниження активності фагоцитуючих клітин, рівня лізоциму, титру комплементу. Причому ці показники були знижені в два, три та більш ніж в півтора рази відповідно.

3. В оцінці В-системи імунітету у хворих на РШ встановлено, що рівень CD19-лімфоцитів та сироваткових ІgА та ІgG в крові хворих усіх дослідних груп мав значну тенденцію до збільшення. А збільшення рівня загальних ЦІК у 10 разів відмічено в групі хворих на РШ з асоціацією НР та ВГ.
4. При вивченні цитокинпродукуючої здатності мононуклеарів крові хворих на РШ було встановлено достовірне зниження спонтанної продукції ІЛ-2, ІЛ-12, ІNF, ФНО незалежно від наявності НР та ВГ.

Таким чином, системні імунологічні порушення значною мірою виявлені в групі хворих на РШ з наявністю НР та ВГ в пухлині та лейкоцитах. Формула імунологічних розладів для цієї групи пацієнтів така: **ІРІ↑, CD16↓, ЦІК↑, РБТЛ↓, цитокіни↓.**

Одержані результати відкривають перспективу в розробці підходів до обґрунтування подальшого використання в комплексній протираковій терапії імуномодуючих та специфічних (антихелікобактерних та противірусних) препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт. - 1999. - № 1. - С. 72-78.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф // Онкология. - 2003. - Т. 5. - № 2. - С. 84-89.
3. Бахов Н.И., Майгун Ю.Ф., Корнев А.В. // Успехи совр. биол. - 1999. - Т. 119. - С. 428-439.
4. ВИЧ-Инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под ред. В.В. Покровского -М.:ГЭОТАР МЕДИЦИНА. - 2000. - 490 с.
5. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д.Столярова. -С.-Петербург. - 1999. - 170 с.
6. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лаб. диагн. -С.-Петерб.- 1999. - 190 с.
7. Клиническая иммунология/Под ред. Е.И.Соколова. -М.:Медицина. - 1998. - 270 с.
8. Клиническая иммунология/Под ред. А.В.Караулова. -М.:МИА. - 1999. - 603 с.
9. Кононов А.В. // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт. -1999. - № 2. - С. 715-722.
10. Кологривова Е.Н., Шишков А.А., Черемисина О.В. и др. // Вопросы онкологии. - 2003. - Т.49. - №2. - С. 156-159.
11. Лыков А.П., Басс А.А., Морозов Д.В. и др. // Вопросы онкологии. - 2003. - Т. 49. - № 1. - С. 41-43.
12. Новиков Д.К. Новикова В.И Оценка иммунного статуса. -Москва-Витебск. - 1996. - 281 с.
13. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт. - 1998. - № 3. - С. 41-44.
14. Рахманова Л.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД. -Л. - 1990.- 64 с.
15. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. -М.: Из-во «Мир». - 2000. - 581 с.
16. Севостьянова Н.В., Исаева Т.М., Уразова Л.Н.//Вопросы онкологии. - 2001.-Т.47.- №4.- С. 446-448.

## АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА АССОЦИИРОВАННОГО С HELICOBACTER PYLORI И ГЕРПЕСВИРУСАМИ

*С.Ю. Биляевская, В.И. Чернявский, М.В. Смелянска, А.В. Мартынов, С.Д. Перемот, С.Н. Давыдова*

Институт микробиологии и иммунологи имени И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков

## РЕЗЮМЕ

Изучалось состояние иммунной системы у больных раком желудка. Выявлены системные иммунологические нарушения, обусловленные бактериально-вирусными ассоциациями. В большей мере это касается группы больных с РЖ и наличием НР и ВГ в опухоли и лейкоцитах. Этой группе присущи такие нарушения: значительно повышенный иммунно-регуляторный индекс, уровень ЦИК, достоверное снижение CD16, РБТЛ и цитокинов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммунологические нарушения, рак желудка, герпесвирусы, helicobacter pylori

## **ANALYSIS OF THE BASIC PARAMETERS DESCRIBING THE CONDITION OF IMMUNE SYSTEM IN STOMACH CANCER PATIENTS ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI AND HERPESVIRUSES**

*S.Yu. Bilyaevskaya, V.I. Cherniavsky, M.V. Smelianskaya, A.V. Martynov, S.D. Peremot, S.N. Davydova  
I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov*

### **SUMMARY**

The condition of immune system at patients with a stomach cancer (SC) was studied. System immunological infringements caused by bacterial-virus associations are revealed. In the greater measure it concerns group of patients with SC and presence HP and HHV in a tumour and in leukocytes. Such infringements are inherent in this group: considerably increased immune-rehulation index, a level of the circulation immune complex, authentic decrease of CD16, index of reaction of a blasttransformation of leucocytes.

**KEY WORDS:** immunological infringements, stomach cancer, herpesviruses, helicobacter pylori

УДК: 616.2:616.12-07

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ДО И НА ЭТАПЕ ТЕРАПИИ**

*И.А. Бондаренко*

*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина*

### **РЕЗЮМЕ**

Проведена сравнительная оценка изменений клинических признаков, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) до и через 1 месяц терапии. Амбулаторно обследовано 74 пациента с ХОЗЛ II-IV стадии. Оценивались данные анамнеза, объективного осмотра и лабораторно – инструментальных методов обследования (клинический анализ мочи, крови, мокроты; флюорография, оценивались показатели ФВД (частота дыхания, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) и вариабельности сердечного ритма (ЧСС, общая мощность спектра (TP) и ее составляющие в доменах очень низких частот (VLF), низких частот (LF), высоких частот (HF), отношение показателей в области низких и высоких частот (LF/HF)). Результаты показали улучшение клинических признаков ХОЗЛ с достоверным ростом показателей ФВД и повышением мощности TP ВСР при некотором понижении отношения LF/HF на этапе терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронические обструктивные заболевания легких, функция внешнего дыхания, вариабельность сердечного ритма, терапия

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) являются важной медико-социальной проблемой. Характеризуясь неуклонно прогрессирующим течением, они представляют сложную и до сих пор до конца нерешенную проблему в плане терапии. Существующие международные и отечественные рекомендации [2, 6], описывающие

течение процесса и регламентирующие подходы к диагностике и лечению ХОЗЛ в целом подтверждают, что диагностические тесты отражают нарушения только лишь на местном уровне, а терапия заболевания остается во многом симптоматической. Диагностика базируется на совокупности клинических симптомов и показателей функции вне-

шного дыхания (ФВД), отражающих нарушения бронхиальной проводимости. При этом практически не учитываются механизмы нарушений автономной нервной регуляции (АНР), играющих важную роль в патогенезе, особенностях течения и исхода заболевания и отсутствуют данные о влиянии препаратов базисной терапии на системные регуляторные механизмы. Данные нарушения могут быть оценены с помощью технологии вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1]. Существующие пробелы в плане диагностики и терапии ХОЗЛ требуют создания новых методов и подходов для их решения.

Известно, что ХОЗЛ являются постоянно прогрессирующим процессом, характеризующимся постепенным необратимым ухудшением бронхиальной проводимости с развитием хронического легочного сердца и сердечной недостаточности по правожелудочковому типу. Стандартная терапия ХОЗЛ во многом остается симптоматической и не оказывает значимого влияния на прогноз заболевания [2]. Кроме того, по имеющимся данным базисные препараты терапии ХОЗЛ оказывают лишь местное действие и не влияют на системные реакции патогенеза. Уже на ранних стадиях заболевания у пациентов с ХОЗЛ находят признаки нарушения автономной регуляции в виде снижения общей мощности (ТР) спектра ВСР [4], которые усугубляются на более тяжелых стадиях ХОЗЛ, характеризующихся нарастанием гипоксии и гиперкапнии [4, 5].

При этом, несмотря на полученные четкие данные об изменении показателей ВСР при ХОЗЛ до настоящего момента не было попыток проанализировать взаимосвязь клинических признаков, показателей ФВД и параметров ВСР на фоне терапии ХОЗЛ.

Нерешенными являются практически все вопросы связей клинических признаков, показателей ФВД и параметров ВСР при ХОЗЛ на этапах терапии.

Цель работы – установление зависимостей между клиническими признаками, показателями ФВД и параметрами ВСР при ХОЗЛ на этапах терапии с целью повышения качества диагностики, прогнозирования и терапии заболевания.

Работа выполнена в рамках НИР Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Исследование нелинейных динамических эффектов в автономной регуляции сердечной биомеханики» Министерства науки и образования Украины, № госрегистрации 0103U004222.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Амбулаторно на базе поликлиники №6 г. Харькова обследовано 74 пациента (30 женщин и 44 мужчин в возрасте  $59,8 \pm 11,2$  лет) со II, III и IV стадиями ХОЗЛ, оцениваемыми в соответствии с приказом №499 Минздрава Украины [1]. Средняя продолжительность заболевания на момент обследования составила  $11,5 \pm 5,8$  лет. В обследуемой группе преобладали лица со II стадией ХОЗЛ (71%), пациенты с III и IV стадиями ХОЗЛ составили 19 и 9%, соответственно. У большинства пациентов (66%) заболевание обострялось раз в год, у 24% – 2 раза в год и у 9% чаще 2 раз в год. Тяжесть обострения, оцениваемая согласно критериям приказа №499 Минздрава Украины у 69% пациентов была легкой и у 23% – расценивалась, как средне-тяжелая. У 34% пациентов отмечалась 0 стадия легочной недостаточности (ЛН), у 52% – I, а у 13,5% – II стадии ЛН. Учитывались данные анамнеза, объективного осмотра и лабораторно – инструментальных диагностических исследований (клинический анализ мочи, крови, мокроты; флюорография, ЭКГ).

Всем пациентам проводилась базисная терапия ХОЗЛ соответственно стадии заболевания (ингаляционные бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), метилксантины, антибиотикотерапия в период обострения), согласно рекомендациям, оговоренными приказом №499 Минздрава Украины.

Исследование проводилось в базальных условиях, до и через 15-40 минут после острой фармакологической пробы с ингаляционными бронхолитиками короткого действия (сальбутамол в дозе 200-800 мкг) и повторно через 1 месяц терапии.

Группу контроля оставили 20 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения – пациенты с изолированным ХОЗЛ (II-IV стадиями), или на фоне артериальной гипертензии 1-2 стадии, легкой и умеренной степени тяжести, ИБС: стабильная стенокардия напряжения I-II ФК, сердечная недостаточность I-II А стадии, I-II ФК.

Критерием исключения являлись артериальная гипертензия III стадии, тяжелого течения, ИБС: стабильная стенокардия напряжения III-IV ФК, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность II-III стадии, III-IV ФК.

ФВД оценивалась на компьютерном спирографе Spirosom (ХАИ-медика). Учитывались частота дыхания (ЧД), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отно-

шение  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ), мгновенные объемные скорости форсированного выдоха в момент выдоха 25, 50, 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{25,50,75}$ ).

ВСП определялась с использованием компьютерной диагностической системы Cardio-lab+ (ХАИ-медика) на средних пятиминутных интервалах ЭКГ. Первая и последняя минуты 7-минутной записи ритмограммы не учитывались. Оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), абсолютные значения общей мощности спектра (TP) и ее составляющие в доменах очень низких частот (VLF), низких частот (LF), высоких частот (HF) и отношение показателей в области низких и высоких частот (LF/HF).

За 24 часа до исследования ФВД и ВСП пациенты не принимали медицинских препаратов, отменялась проводимая терапия бронхолитиками короткого действия за 6 ч, пролонгированного действия – за 12 ч, метилксантинами – за 24 ч до начала теста. В течение суток до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов,

влияющих на показатели ВСП, за 30 минут – ограничивалась физическая нагрузка.

Данные заносились в базу Microsoft Excel и обрабатывались пакетом статистики Microsoft Excel. Рассчитывались – среднее значение (M) и стандартное отклонение (sd). Достоверность различий между группами оценивалась с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительной характеристики  $ОФВ_1$  и клинических проявлений у пациентов с ХОЗЛ до и после терапии представлены в табл. 1. Базисная терапия у пациентов с ХОЗЛ в первую очередь улучшила показатели ФВД ( $ОФВ_1$ ) Группа пациентов с  $ОФВ_1 < 30\%$  от должного уменьшилась на 14%, с  $ОФВ_1 30-50\%$  на 25%, с  $ОФВ_1 50-80\%$  – увеличилась на 7%). Уменьшилась степень тяжести обострения, стадия легочной недостаточности (на 8% увеличилось число пациентов без признаков ЛН и на 30% меньше стало пациентов с явлениями ЛН II стадии).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов ХОЗЛ до и через 1 месяц терапии (M, n (%))

Показатели	Группа пациентов		
	До терапии	1 месяц терапии	
$ОФВ_1$ , % от должного	80-50	53 (72)	61 (82)
	50-30	14 (18)	8 (10)
	<30	7 (10)	5 (8)
Тяжесть обострения	Легкая	55 (74)	60 (82)
	Средней тяжести	19 (26)	14(18)
Легочная недостаточность, стадия	0	25 (34)	27(37)
	I	39 (52)	41(54)
	II	10 (14)	7(9)

Показатели ФВД пациентов ХОЗЛ и лиц контрольной группы в ОФП и на этапе терапии приведены в табл. 2. Пациенты ХОЗЛ в сравнении с лицами контрольной группы характеризовались достоверно более высокой ЧД и сниженными показателями ФВД. ОФП практически не повлияла на ЧД и привела к повышению  $ОФВ_1$  при практически не изменившемся  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Основной бронходилатирующий эффект при этом наблю-

дался на уровне бронхов крупного и среднего калибра (повышение  $МОС_{25}$  и  $МОС_{50}$ ). Базисная терапия также не оказала влияния на ЧД. При этом степень повышения  $ОФВ_1$  через месяц терапии была несколько выше (на 3%) по сравнению с ОФП и повысилась на 6% в сравнение с исходным значением. Бронходилатация наблюдалась на уровне бронхов всех калибров и была равномерной.

Таблица 2

Показатели ФВД у пациентов ХОЗЛ и лиц контрольной группы в ОФП и через 1 месяц терапии (M, sd)

Условие анализа	Показатели ФВД					
	ЧД, дв/мин	$ОФВ_1$ , % от должного	$ОФВ_1/ФЖЕЛ$	$МОС_{25}$ % от должного	$МОС_{50}$ % от должного	$МОС_{75}$ % от должного
До терапии	18,6 3,5	58,3 16,6	73,4 10,8	48,4 22,9	45,0 23,1	55,6 26,8
ОФП	18,8 2,6	60,0 16,8	74,3 13,9	57,0 28,8	51,6 20,0	55,0 18,9
1 месяц терапии	18,3 2,8	61,6 16,7	75,5 10,3	53,5 22,8	46,3 20,7	58,0 32,5
Контроль	17 2	89 8	86 11	82 4	1542 145	446 67



Параметры ВСП пациентов ХОЗЛ и лиц контрольной группы в ОФП и на этапе терапии приведены в табл. 3. У пациентов ХОЗЛ они в отличие от лиц контрольной группы характеризовались более низкими значениями ТР, преимущественно за счет LF и HF при практически одинаковой ЧСС. Преобладающее более низкое HF обусловило более высокое значение отношения LF/HF. ОФП

привела к недостоверному снижению ЧСС и ТР ВСП преимущественно за счет VLF при некотором повышении LF и HF с соответствующим достоверным снижением LF/HF. По итогам терапии ЧСС не изменилась. Отмечалось повышение ТР ВСП преимущественно за счет роста LF и HF. Более сильное повышение HF имело следствием понижение LF/HF.

Таблица 3

**Параметры ВСП пациентов ХОЗЛ и лиц контрольной группы в ОФП и через 1 месяц терапии (M, sd)**

Условие анализа	Показатели ВСП					
	ЧСС, уд/мин	ТР, msec <sup>2</sup>	VLF, msec <sup>2</sup>	LF, msec <sup>2</sup>	HF, msec <sup>2</sup>	LF/HF
До терапии	79,7	637,3	313,5	168,0	122,5	3,7
	9,5	379,6	217,3	125,8	199,0	2,9
ОФП	75,3	597,7	266,0	170,6	139,7	2,4 <sup>†</sup>
	8,8	344,7	142,3	129,4	153,9	2,5
1 месяц терапии	78,5	696,1	313,8	183,1	145,9	2,9
	9,9	382,8	168,2	119,3	151,7	1,8
Контроль	82	1542	446	710	386	1,8
	4	145	67	63	26	0,2

<sup>†</sup> Статистически значимые различия  
p < 0,005 в группе при ОФП

Базисная терапия благоприятно повлияла на ОФВ<sub>1</sub> ФВД, степень тяжести обострений и стадию ЛН. Однако, учитывая хроническое и прогрессирующее течение ХОЗЛ, для более точного мониторинга основных клинических показателей необходим более длительный период наблюдения. Полученные результаты подтверждают снижение показателей ФВД у пациентов с ХОЗЛ как в базисных условиях, так и на фоне терапии. [2, 3]. Отсутствие достоверного повышения показателей ФВД на фоне ОФП и терапии является закономерным для ХОЗЛ и обусловлено лежащим в основе бронхообструктивного синдрома структурного ремоделирования бронхопульмонарного дерева. При этом нами установлено более благоприятное влияние препаратов базисной терапии в сравнении с ОФП на бронхи мелкого калибра.

Нами подтверждаются данные о более низких показателях ВСП у лиц с ХОЗЛ в сравнении с лицами контрольной группы [2]. Отсутствие влияния ОФП и терапии на ЧД, ЧСС подтверждают отсутствие значимых системных эффектов ингаляционных бронхолитиков короткого действия, используемых для проведения ОФП и составляющих основу базисной терапии [6]. Нами не выявлена описанная в литературе активация симпатического звена вегетативной нервной системы в ответ на применение бронхолитиков короткого действия в ОФП. Установленное нами некоторое повышение ТР ВСП при

снижении отношения LF/HF ВСП через месяц терапии можно расценивать, как положительное влияние препаратов на АНР в связи с активацией парасимпатических влияний.

Выявленные связи клинических признаков, показателей ФВД и параметров ВСП при ХОЗЛ требуют дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. ХОЗЛ характеризуются снижением показателей ФВД и ВСП
2. Базисная терапия ХОЗЛ приводит к улучшению клинических показателей ХОЗЛ, не достоверно повышает показатели ФВД и оказывает положительное модулирующее влияние на параметры ВСП через повышение ТР и снижение LF/HF, которое можно расценивать, как активацию парасимпатического звена АНР
3. Совместный мониторинг показателей ФВД и параметров ВСП может быть использован в диагностике, оценке прогрессирования и контроля качества лечения ХОЗЛ.

Найденная связь клинических проявлений, параметров ФВД и ВСП на этапе терапии являются основанием для дальнейшего изучения ее возможных приложений в поиске новых подходов к ведению пациентов ХОЗЛ.





**ЛИТЕРАТУРА**

1. Яблчанский НИ, Мартыненко АВ, Исаева АС. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: Основа. - 2000. - 88 с.
2. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень
3. Anzueto A., Tashkin D. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 18 (2005) 75-81 Годовой анализ показателей спирометрии у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, на протяжении длительного времени получающих тиотропиум
4. Volterrani M., Scalvini S., Mazzuero G. // Chest. - 1996. - № 106(5). - P. 1432-7
5. Bartels M.N., John M.G., Kim W. // Chest. - 2000. - № 118. - P. 691-696
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, NIH publication. Updated July. - 2003.

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНИХ ОЗНАК, ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЙ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ ДО ТА НА ЕТАПІ ТЕРАПІЇ**

*I.O. Bondarenko*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

**РЕЗЮМЕ**

Проведена порівняльна оцінка змін клінічних ознак, показників функцій зовнішнього дихання (ФЗД) і параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) до та через 1 місяць терапії. Амбулаторно обстежено 74 пацієнта з ХОЗЛ II - IV стадії. Оцінювались дані анамнеза, об'єктивного огляду і лабораторно – інструментальних методів обстеження (клінічний аналіз сечі, крові, мокрот; флюорографія, оцінювались показники ФЗД (частота дихання, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) та ВСР (ЧСС, загальна міцність спектру (ТР) та її складові у доменах дуже низьких частот (VLF), низьких частот (LF), високих частот (HF), відношення показників в області низьких і високих частот (LF/HF). Результати показали поліпшення клінічних проявів ХОЗЛ з недостовірним ростом показників ФЗД та підвищенням міцності ТР ВСР при деякому зниженні відношення LF/HF на етапі терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічні обструктивні захворювання легень, функція зовнішнього дихання, варіабельність серцевого ритму, терапія

## **THE RELATION BETWEEN CLINICAL SIGNS, PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY AND FUNCTION OF EXTERNAL BREATHING IN THE PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BEFORE AND AFTER THERAPY**

*I.A. Bondarenko*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

**SUMMARY**

The relation between clinical signs, parameters of the heart rate variability (HRV) and function of an external breathing (FEB) was studied in the patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) before and in 1 month of therapy. 74 patients with II-IV stages of COPD were investigated. The health history, the data on physical examination, laboratory and instrumental data were examined. The estimated parameters of FEB were next: respiration rate (RR), forced exhalation volume per 1 second (FEV<sub>1</sub>), relation of FEV<sub>1</sub> to forced vital capacity. Among the HRV parameters, we estimated heart rate (HR), total power (TP) and its components in domains of very low frequencies (VLF), low frequencies (LF), high frequencies (HF) and LF/HF relation. The results shows clinical symptoms of COPD improved with inauthentic increase of FEB parameters and TP HRV increase in the presence of LF/HF decrease on therapy stage.

**KEY WORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, heart rate variability, function of an external breathing, therapy

УДК: 616.379-008.64-06+616.13/14

## АУТОДЕРМОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ ЯЗВ И РАН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Г.Н. Герасимов*

Дорожная клиническая больница станции Харьков Южной железной дороги, Украина

### РЕЗЮМЕ

В статье приведен анализ эффективности аутодермопластики в лечении язв и ран нижних конечностей у 52 больных сахарным диабетом при разных способах местного лечения и подготовки к операции. На примере трёх групп больных доказана большая эффективность аутодермопластики (98,4±1,2%) при использовании препаратов простагландина Е, 5% раствора  $\Sigma$ -аминокапроновой кислоты и геля солкосерила перед операцией у данной категории больных.

**Ключевые слова:** аутодермопластика, длительно незаживающие язвы и раны, нижние конечности, сахарный диабет, простагландин Е1

Увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом ведет к росту числа пациентов, страдающих осложнениями диабета. Лечение терминальной стадии диабетических ангиопатий – гнойно-некротических поражений нижних конечностей – является одной из актуальных проблем хирургии и диабетологии [1-4, 6].

Если нарушения обменных процессов можно нормализовать проведением соответствующей консервативной терапии, то анатомические изменения можно исправить только оперативным путем.

Длительное время методом выбора лечения длительно незаживающих ран и язв считалась ранняя свободная аутодермопластика. Однако нередко подобная тактика не приносила успеха из-за отторжения или некроза кожного лоскута.

Неудачи кожнопластических вмешательств могут быть обусловлены многочисленными причинами, главными из которых считают недостаточную подготовку воспринимающего ложа, снижение репаративных возможностей организма, в том числе и из-за диабета, пожилой возраст больных. Весьма существенную роль играет и состояние региональной гемодинамики в пораженной конечности, без улучшения которой не возможно рассчитывать на положительный результат.

В научных хирургических публикациях последних лет большое внимание уделяется проблеме лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. В связи с этим, рассматриваются вопросы восстановления региональной гемодинамики, сроки и объём оперативных вмешательств. Одним из методов ликвидации раневых дефектов нижних конечностей у больных сахарным диабетом является аутодермопластика расщеплённым кожным лоскутом.

Остаются до конца не решенными вопро-

сы о сроках проведения аутодермопластики, обоснованности и длительности проведения предоперационной подготовки, улучшения региональной гемодинамики, подготовки к аутодермопластике воспринимающего ложа и донорского участка кожи.

Целью настоящего исследования является изучение эффективности аутодермопластики в лечении длительно незаживающих ран и язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом при различных способах подготовки к ней.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 52 больных сахарным диабетом I и II типов в возрасте от 57 до 69 лет (средний возраст 63,4±4,78 лет). Длительность сахарного диабета составила от 5 до 27 лет, в том числе от 5 до 10 лет – 32 больных, от 10 до 15 – 11 больных и более 15 лет – 9 больных. Сахарный диабет I типа был у 43 больных, II типа – у 9 больных. Инсулинотерапию до поступления в стационар получали 48 человек (92,3%), пероральные сахароснижающие средства – 4 человека (7,7%). Мужчин было 25, женщин 27.

Размеры ран и язвенных дефектов колебались от 1 до 12 см в диаметре. Они локализовались у 20 больных в средней и нижней трети голени (в основном по наружной поверхности), у 18 больных – на тыльной стороне стопы.

У 12 больных длительно незаживающие раны сформировались после санирующих оперативных вмешательств (по поводу вскрытия флегмоны – 4 больных, некрэктомий – 8 больных); после ранее выполненных «малых» ампутаций: ампутация пальцев – 1 больной, трансметатарзальная ампутация стопы – 1 больной. Язвенные и раневые дефекты не имели тенденции к регенерации в сроки более 2-4 недель.

У всех больных исследовали региональ-

ный кровоток с помощью реовазографии, термометрии, доплерографии. При этом снижение регионального кровотока было обнаружено в 100% случаев, в основном за счет сочетанного поражения магистрального и дистального сосудистого русла. Реографический индекс на голени не превышал  $0,3 \pm 0,024$  ( $p < 0,001$ ), а снижение кожной температуры достигало  $3-5^\circ\text{C}$ .

Всем больным проводилась комплексная терапия, включающая постоянную адекватную коррекцию углеводного обмена посредством инсулинотерапии, введение дезагрегантов, антитромботических препаратов под контролем коагулограмм, витаминов, препаратов альфа-липоевой кислоты. Для уменьшения воспалительных и болевых явлений в области раны внутрь назначали производные пирозомона (анальгин). Для устранения отеков ножной конец кровати поднимали на 20-25 см. С этой же целью назначали бессолевую диету, применяли мочегонные средства (гипотиазид – 25 мг, фуросемид – 40 мг, урегит – 50 мг) 2-3 раза в неделю в сочетании с приемом солей калия в виде 10% раствора хлорида калия или драже панангина по 2 драже 3 раза в день.

В целях улучшения региональной гемодинамики и микроциркуляции 10 больным (1-я группа) в комплекс лечения были включены препараты простагландина E внутривенно в течение 10 суток перед проведением аутодермопластики. Во 2-ю группу (22 больных) вошли больные, в схему лечения которых препараты простагландина E не входили. Но и в 1-й, и во 2-й группах воспринимающее ложе готовили, используя через день 5% раствор  $\Sigma$ -аминокапроновой кислоты (АКК) и гель солкосерила также через день местно на рану. В 3-й группе (20 больных) для очищения язв и ран от гнойных и некротизированных тканей применялись гипертонические растворы поваренной соли, фурацилин, 5-10% метилурациловая мазь.

При этом использовались исключительно марлевые повязки, т.к. марля, в отличие от ваты, обеспечивает хороший дренажный эффект, высушивает язвенную поверхность, исключает мацерацию и раздражение тканей вокруг язв и ран, уменьшает запах. Повязки менялись ежедневно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных 1-й и 2-й групп уже после 3-4 перевязок характер язв менялся. Появлялись ярко-розовые, сочные грануляции. Кровоточивость их уменьшалась, появлялась характерная сетчатость рисунка марли после снятия повязок. В течение 10-12 дней чередования повязок с 5% АКК и геля солкосерила

удавалось у всех больных подготовить раневую поверхность к аутодермопластике. У больных 1-й группы, где применялись препараты простагландина E, этот процесс ускорялся на 2-3 дня. В 3-й группе подготовка воспринимающего ложа занимала обычно больше 12 дней, в среднем  $14,2 \pm 1,3$  дня.

Техника аутодермопластики была одинаковой во всех группах. Свободный расщепленный кожный лоскут в виде островковой пластинки толщиной 0,3-0,4 мм брали с одной из поверхностей бедра больной ноги, реже использовали кожу здоровой конечности. Взятые лоскуты перфорировали скальпелем по ходу силовых линий кожи (1:1-1:3), затем укладывали на подготовленные грануляции на расстоянии 0,5-1 см от края раны, при больших ранах – в шахматном порядке. Затем язвенную поверхность покрывали повязкой с димексидом или диоксицином.

Донорскую рану закрывали одним слоем сухой стерильной марли, поверх которой накладывали многослойные марлевые повязки и затем фиксировали их бинтом. На следующий день повязки снимали до предпоследнего слоя марли. Рану подсушивали спиртовым раствором бриллиантовой зелени, края марли подрезали по контуру заживающей раны и вновь накладывали стерильную повязку. Процедуру повторяли ежедневно до образования крепкого струпа, состоящего из марлевого слоя, кровяных сгустков и фибрина. Повязку не снимали до полного заживления, которое у всех больных наступало в течение 5-10 дней, при этом нагноение не отмечено ни в одном случае.

Первую перевязку после аутодермопластики проводили через 2 дня на третий. Во время первой же перевязки размеры пересаженных аутодермальных лоскутов наносили на прозрачную пленку. Аналогичные изменения повторяли каждые 5 суток. Площадь пересаженных аутодермальных лоскутов определяли по методике [5]. Сравнивая площади пересаженных аутодермальных лоскутов, каждые 5 дней вычисляли процент их приживления.

Процент приживления в течение 15 дней составил в 1-й группе  $98,4 \pm 1,2$ , во 2-й группе –  $96,7 \pm 0,87$ , в 3-й группе –  $88,6 \pm 1,3$ . У двух больных 2-й и трех больных 3-й групп через 10-15 дней проводились повторные этапы пересадки кожи с положительными в течение года наблюдениями результатами. Одной больной из 3-й группы в последующем была выполнена ампутация конечности.

В настоящее время медикаментозную коррекцию нарушений микроциркуляции и регионарного кровообращения нижних конечностей при сахарном диабете рассматри-

вают как необходимый этап комплексного лечения больных, которое должно быть непрерывным и пожизненным. Одним из наиболее эффективных вазоактивных препаратов является простагландин E1. Многофакторное действие препарата имеет пролонгированный эффект, который сохраняется в течение 6-9 месяцев. Гемореологическое действие простагландина E1 результируется в улучшении микроциркуляции и периферического кровообращения нижних конечностей при диабетической ангиопатии, что создаёт благоприятные условия для заживления ран при гнойно-некротических поражениях мягких тканей на фоне сахарного диабета. Ещё одна точка приложения простагландина E1 – влияние на липопротеиды с оказанием гиполипоротейдемического действия.

## ВЫВОДЫ

1. Местное применение чередующихся повязок 5% раствора АКК и геля солкосерила позволяет активизировать очищение язв и ран, ускорить процессы регенерации и подготовить длительно незаживающие раны к аутодермопластике в течение 10-12 дней как с препаратами про-

стагландина E, так и без их.

2. У больных, страдающих сахарным диабетом, применение препаратов простагландина E перед аутодермопластикой по поводу длительно незаживающих ран и язв нижних конечностей повышает процент приживления трансплантата в первые две недели после операции до  $98,4 \pm 1,2\%$ .
3. В лечении длительно незаживающих язв и ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом улучшение регионального кровотока следует считать обязательным этапом в подготовке к аутодермопластике.

Перспективы развития исследований в данной области хирургии состоят в усовершенствовании методики подготовки как донорского участка так и воспринимающего ложа при выполнении аутодермопластики у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими поражениями мягких тканей нижних конечностей. Не менее важным является разработка способов улучшения регионального кровотока в нижних конечностях, чему способствует применение препаратов простагландина E1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский Я.Й., Антонов В.Р., Кульбака В.С. // Клінічна хірургія. - 2003. - № 11. - С. 50.
2. Ивашенко В.В. // Клінічна хірургія. - 2003. - № 11. - С. 48.
3. Астахова И.Н. // Хирургия. - 2001. - № 12. - С. 34-37.
4. Никитин Г.Д., Карташев И.П., Рак А.В., и др. Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв. -С.-Петербург:Русская графика. - 2001. - 191 с.
5. Попова Л.Н. Как изменяются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран. Дисс. канд. - Воронеж. - 1942.
6. Шор Н.А., Чумак Ю.Ф., Реука В.П., та ін. // Клінічна хірургія. - 2003. - № 9. - С. 20-22.

## АУТОДЕРМОПЛАСТИКА У ЛІКУВАННІ ВИРАЗОК І РАН НИЖНІХ КІНЦІВОК, ЩО ДОВГО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ, У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Г.М. Герасимов*

Дорожна клінічна лікарня станції Харків Південної залізниці, Україна

### РЕЗЮМЕ

У статті надано аналіз ефективності аутодермопластики у лікуванні виразок і ран нижніх кінцівок, що довго не загоюються, у 52 хворих на цукровий діабет при різних засобах місцевого лікування і підготовки до операції. На прикладі трьох груп хворих доведена більша ефективність аутодермопластики ( $98,4 \pm 1,2\%$ ) при використанні простагландину E1, 5% розчину  $\Sigma$ -амінокапронової кислоти і гелю солкосерилу перед операцією у цієї категорії хворих.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** аутодермопластика; виразки і рани, що довго не загоюються; нижні кінцівки; цукровий діабет, простагландин E1

## AUTODERMOPLASTIC IN MEDICAL TREATMENT OF PROLONGED NOT HEALING ULCERS AND WOUNDS OF LOWER EXTREMITIES AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

*G.N. Gerasimov*

Railway Clinical Hospital st. Kharkov South Railway, Ukraine

---

### SUMMARY

The analysis of autodermoplasty efficiency in treatment of prolonged not healing ulcers and wounds of the lower extremities at 52 patients with diabetes mellitus using miscellaneous local treatment facilities and preparing to operations are presented in the article. On example of three groups of patients is proved higher efficiency of autodermoplasty (98.4±1.2%) when use Prostaglandin E1, a 5%  $\Sigma$ -aminocaproic acid solution and gel of Solcoseryl before the operation at this category of patients.

**KEY WORDS:** autodermoplastic; ulcers and wounds, prolonged not healing; lower extremities; diabetes mellitus, Prostaglandin E1

УДК: 618.36-082:612.129:615:272

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕНОТОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*О.В. Грищенко<sup>1,2</sup>, И.В. Лахно<sup>2</sup>, А.Т. Овчаренко<sup>1</sup>, В.Л. Дудко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университете имени В.Н.Каразина, Украина

---

### РЕЗЮМЕ

Венозная недостаточность во время беременности зачастую носит прогрессирующий характер, что сопровождается ухудшением венозного оттока из интервиллезного пространства, синусов миометрия и параметральных вен. Эти изменения имеют универсальный характер, являясь проявлениями ФПН на фоне системного воспалительного ответа организма беременной. Также известно, что системный воспалительный ответ вызывает нарушение функции соединительнотканых структур и клеточных мембран фетоплацентарной системы. Нами была изучена терапевтическая эффективность стимулятора синтеза хондроитинсульфатов экстракта черники и веноτονика флебодиа у беременных с ФПН. Для этого было обследовано 64 пациентки с ФПН в сроках 34-36 недель, 34 из которых дополнительно к традиционному лечению назначали экстракт черники по 1 капсуле 2 раза и флебодиа по 1 таблетке 1 раз в сутки. Для контроля использовали 32 беременных в тех же сроках с физиологическим течением процесса гестации. Всем обследованным пациенткам было проведено определение активности процессов перекисного окисления липидов методом биофлюориметрии, а также изучение функционального состояния плода по данным доплерометрии и оценки биофизического профиля плода. Нами показано, что ФПН сопровождается состоянием оксидативного стресса, приводящего к дегенерации основного вещества соединительной ткани венозных сосудов. Это проявляется в снижении уровня гемодинамических процессов и хронической внутриутробной гипоксии плода. Использование экстракта черники и флебодиа улучшает кровообращение в сосудах малого таза, плаценты и плода и его функциональное состояние в большей мере, чем традиционное лечение ФПН.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ФПН, оксидативный стресс, венозная гемодинамика, хроническая внутриутробная гипоксия плода

Варикозная болезнь во время беременности характеризуется ухудшением венозного оттока из интервиллезного пространства, синусов миометрия и параметральных вен [1, 2, 5]. Эти изменения носят универсальный характер, являясь проявлениями фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Известно, что физиологическая беременность и различные гестационные осложнения (синдром задержки роста внутриутробного плода, невынашивание и преэклампсия) сопровождаются системным воспалительным ответом организма, который может быть вы-

ражен в большей или меньшей степени [4, 5]. Точкой приложения медиаторов воспаления является соединительная ткань – посредник воспалительного и иммунного механизмов.

В последние годы были получены данные, указывающие на нарушение синтеза структурных веществ соединительной ткани при синдроме задержки внутриутробного роста плода. При этом отмечено снижение уровня естественного антиоксиданта – глюкозамина в мембранах синцитиотрофобласта [6].

По-видимому, активация перекисного окисления липидов также играет роль в разрушении соединительнотканых структур. Принимая во внимание прогрессирующие на фоне ФПН признаки венозной недостаточности сосудов малого таза, можно предположить, что процесс деградации венозной стенки обусловлен недостаточным уровнем хондроитинсульфатов и глюкозамина [2, 3]. Следовательно, для лечения ФПН необходимо применение препаратов, улучшающих синтез гликозаминогликанов, и венотоников системного действия.

Флебодиа активизирует микроциркуляцию благодаря нормализации проницаемости и резистентности капилляров, улучшению реологических свойств крови. По химической структуре она представляет собой диосмин, обладающий антикомплементарной активностью, угнетающим влиянием на синтез лейкотриенов и простагландинов [1, 2]. Черника, содержащая антоцианоиды, стабилизирует фосфолипиды эндотелиальных клеток, стимулируя синтез коллагена и мукополисахаридов, а также подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов. В Украине получила широкое распространение натуральная пищевая добавка с витаминным компонентом – экстракт черники (*bilberry vita complex*). Помимо антоцианоидов в ней использованы цитрусовые биофлавоноиды, бета-каротин и рибофлавин. Эта биодобавка обладает мощными антиоксидантными свойствами, способствует защите гликокаликса слизистых оболочек [3].

Целью работы было изучение терапевтической эффективности венотонического препарата флебодиа и натуральной пищевой добавки с витаминным компонентом – экстракта черники у беременных с ФПН.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В работе было обследовано 96 пациенток в сроках беременности 34-36 недель, которых разделили на три клинические группы. К первой (контрольной) группе было отнесено 32 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестации. Пациенткам I группы назначали поливитамины для беременных. Во второй группе (сравнения) было 30 пациенток с ФПН, которые получали традиционное лечение: пентоксифиллин 5 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки, актовегин 160 мг внутривенно капельно через день на 200 мл 5% раствора глюкозы, метаболические препараты (хофитол, тотема, поливитамины). В третьей (основной) группе наблюдались 34 беременные с ФПН,

которым помимо общепринятой терапии дополнительно назначали экстракт черники по 1 капсуле 2 раза и флебодиа по 1 таблетке (600 мг) 1 раз в сутки.

Диагноз ФПН основывался на данных ультразвуковой плацентометрии и доплерометрического изучения кровотока в маточных артериях беременной. При наличии признаков истинной гипоплазии или гиперплазии плаценты, дикротической выемки в фазу ранней диастолы при изучении кривой скорости кровотока устанавливали диагноз ФПН.

Для изучения состояния клеточных мембран, характеризовавшееся выраженностью процессов перекисного окисления липидов, был применен метод биохемиллюминисценции сыворотки крови. Проведено определение следующих показателей до и в динамике проводимого лечения обследованных пациенток: спонтанной хемиллюминисценции (СХЛ), индуцированной перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) биохемиллюминисценции (ХЛ  $H_2O_2$ , светосумма и вспышка) и индуцированной двухвалентным железом ( $Fe^{2+}$ ) биохемиллюминисценции (ХЛ  $H_2O_2$ , светосумма и вспышка). В работе использована методика люмино-зависимой биохемиллюминисценции с помощью хемиллюминиметра ХЛМ1Ц-01 [6].

Состояние фетоплацентарного комплекса оценивали путем ультразвуковой доплерометрии и изучения биофизического профиля плода (БПП) по Vintzileos et al. [2]. Для этого применяли ультразвуковой аппарат "Easote Biomedica" AU 4 (Италия) и кардиотокограф IFM "Biosys Co Ltd" (Корея).

Результаты обработаны методами параметрической, непараметрической статистики в соответствии критерием Уилкоксона-Манна-Уитни (W) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе проведенных исследований нами было установлено возрастание показателей спонтанной биохемиллюминисценции и биохемиллюминисценции, индуцированной перекисью водорода и двухвалентным железом у беременных с ФПН во второй и третьей группах по сравнению с контролем (табл. 1). Поэтому можно считать, что ФПН сопровождается состоянием оксидативного стресса, повреждающего клеточные мембраны. Под влиянием проведенного лечения отмечалась нормализация показателей биохемиллюминисценции в основной группе, которые достоверно не отличались от значе-

ний первой группы (табл. 1). Указанных изменений не было зарегистрировано в группе сравнения, где уровень мембранодеструктивных процессов оставался высоким. Улучшение состояния антиоксидантной защиты в основной группе было связано со стабильностью обмена структурных веществ и отсутствием иммунной агрессии, а также нормализацией

водородсодержащих структур мембран клеток, играющих ключевую роль в их энергообеспечении. Следовательно, применение экстракта черники и флебодиа в комплексном лечении ФПН способствует восстановлению структуры и функции биомембран клеток организма беременной.

Таблица 1

Показатели биохемолуминисценции у обследованных пациенток (M±m)

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СХЛ, имп./сек	2,74±0,1	-	6,80±0,2*	5,94±0,2*	7,05±0,1*	2,85±0,1
ХЛ Н <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , имп./сек Вспышка	2970,0±55,2	-	3850,3±60,2*	3598,3±57,4*	3940,1±60,8*	2995,4±58,4
ХЛ Н <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , имп./сек Светосумма	605,8±20,5	-	804,3±18,2*	796,5±19,4*	809,6±20,4*	612,7±20,6
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп./сек Вспышка	509,4±11,5	-	601,6±16,8*	594,2±12,2*	603,1±14,6*	511,4±12,4
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп./сек Светосумма	90,1±5,0	-	165,8±7,2*	152,7±7,9*	164,9±8,0*	95,1±6,2

\* - различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Из изученных нами доплерометрических характеристик наиболее значительной динамике подверглись показатели систоло-диастолического отношения (СДО) в маточных, пуповинной и плодовой средней мозговой артериях у пациенток основной группы (табл. 2). Это можно объяснить улучшением процессов венозного оттока и закономерным снижением диастолической составляющей в сосудах фетоплацентарной системы. Поскольку состояние гемодинамики в пуповинной артерии представляет собой наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного русла, то нормализация СДО в третьей группе могла быть обусловлена и расширением плацентарных сосудов без "ущерба" для плода. По-видимому, флебодиа обладает значительными возможностями по улучшению микрогемодикуляции в плаценте.

Таблица 2

Показатели СДО у обследованных пациенток (M±m)

Название сосуда	№ группы	Значение СДО	
		до лечения	после лечения
Маточная артерия	1	1,6±0,1	-
	2	2,3±0,2*	2,0±0,1*
	3	2,3±0,2*	1,6±0,1
Артерия пуповины	1	2,7±0,2	-
	2	4,1±0,3*	2,1±0,1
	3	4,2±0,3*	2,5±0,1
Средняя мозговая артерия	1	4,4±0,2	-
	2	3,0±0,1*	3,4±0,1*
	3	2,9±0,1*	4,3±0,1

\* - различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Изучение параметров БПП наводит на мысль от общности механизмов регуляции

сердечной деятельности плода, его дыхательной, двигательной активности, а также тонуса. Центральными звеньями регуляторных механизмов являются стволовые структуры мозга плода, кровоснабжение которых ухудшается на фоне гипоксии. В тех случаях, когда отмечалась нормализация СДО в средней мозговой артерии плода (пациентки третьей группы, получавшие флебодиа), была зарегистрирована наиболее выраженная динамика суммарной оценки БПП (табл. 3.). Из данных таблицы 3 следует, что после проведенного лечения плода пациенток III группы были нормоксическом состоянии, а у беременных II группы сохранялась хроническая внутриутробная гипоксия плода.

Можно считать, что пусковая роль в многоуровневом сценарии гемодинамических расстройств в фетоплацентарной системе принадлежит ухудшению кровообращения в бассейне маточных артерий. Эти изменения развиваются на фоне нарушенного обмена структурных веществ соединительной ткани при наличии дефицита эндогенного стимулятора синтеза хондроитинсульфатов – глюкозамина. Гемодинамические реакции плода возникают вторично. Примером является компенсаторное повышение кровотока в средней артерии мозга плода.

Таблица 3

Динамика суммарной оценки и показатели регрессии суммарной оценки БПП (M±m) под влиянием лечения у обследованных беременных

Клиническая группа	Суммарная оценка БПП		W	P
	до лечения	после лечения		



I	11,2±0,5	-	-	-
II	7,0±0,3	7,9±0,4	+ 1,4	< 0,05
III	6,9±0,3	10,2±0,6	+ 5,1	< 0,01

Проведенные нами исследования позволили разработать собственную схему патогенеза ФПН (рис.). Пусковым моментом является венозный застой в малом тазу, который приводит к ухудшению кровоснабжения плаценты на фоне повышенного тонуса миометрия. Продукты ишемического распада синцитиотрофобласта индуцируют системный воспалительный ответ организма беременной. Это снижает продукцию мукополисахаридов и хондротинсульфатов, что нарушает функциональные свойства биомембран, уменьшает эндотелиопротекторные свойства эндогенных вазодилататоров и дезагрегантов. Функциональная недостаточ-

ность венозных стволов малого таза усугубляет застой крови в миометрии и плаценте. Переполнение венозных синусов миометрия кровью вызывает дополнительное растяжение миоцитов и повышение тонуса матки, то есть симптоматику угрозы преждевременных родов. Таким образом, формируется "порочный" круг, ухудшающий состояние фетоплацентарного комплекса. Тем не менее, применения экстракта черники и флебодиа в комплексе терапии ФПН позволило нивелировать проявления всех описанных патологических феноменов. Таким образом, улучшение венозной гемодинамики оптимизирует сложный каскад гемоциркуляторных реакций, оптимизирующих состояние внутриутробного плода.

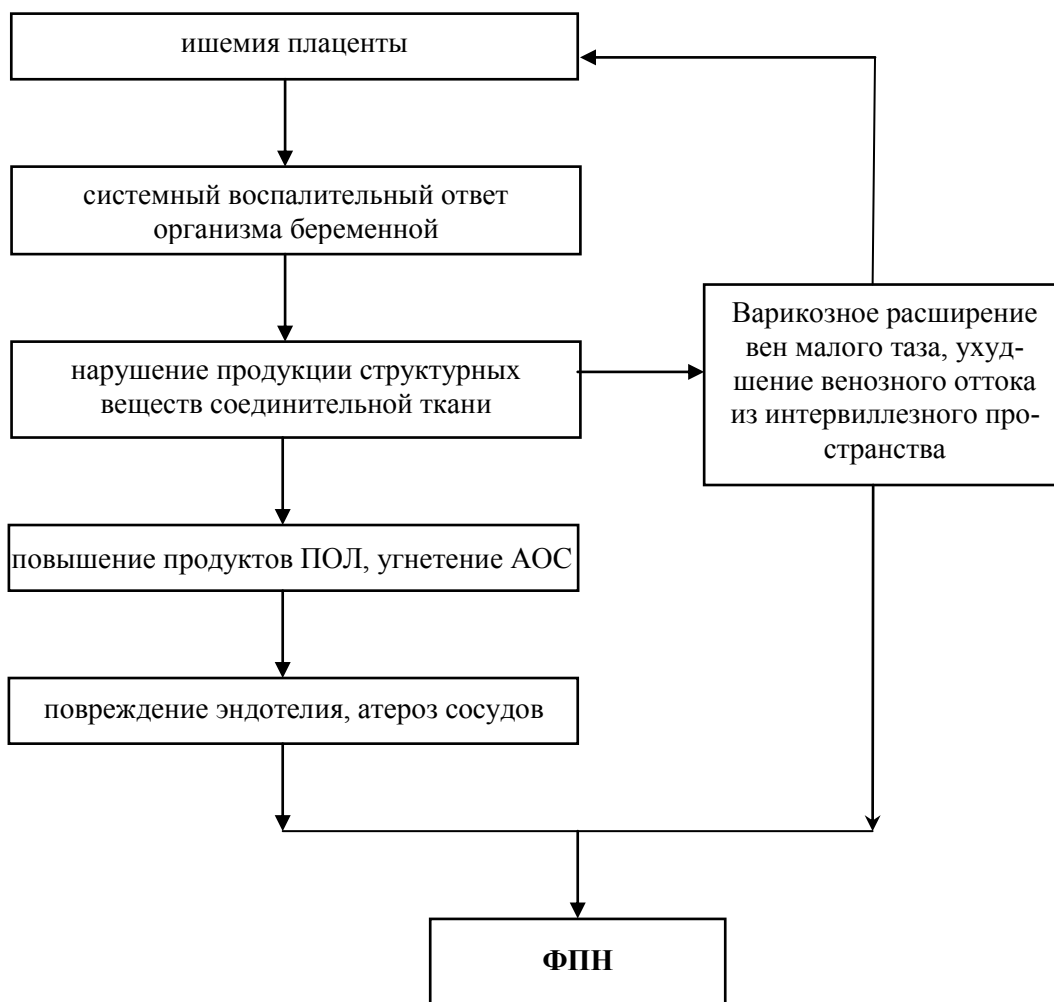


Рис. Патогенез ФПН

### ВЫВОДЫ

1. ФПН сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, что неблагоприятно отражается на состоянии клеточных мембран, соединительнотканых структур фетоплацентарной системы.
2. Венозная недостаточность сосудов мало-

- го таза и фетоплацентарного комплекса приводит к снижению уровня гемодинамических процессов и хронической внутриутробной гипоксии плода.
3. Применение стимулятора синтеза гликозаминогликанов экстракта черники и веноτονика системного действия флебодиа улучшает показатели кровообращения в сосудах малого таза, плода и плаценты,

функціональне состояние внутрі- традиційна терапія ФПН.  
утробного плода в більшій мірі, ніж

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко О.В., Лахно И.В. // Проблеми медичної науки та освіти. - 2004. - № 3. - С. 88-90.
2. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. - Харьков: Торнадо. - 2001. - 116 с.
3. Учение о питании / Под ред. Ванханена В.Д. - Донецк: Донеччина. - 2003. - 620 с.
4. Gude N.M., King R.G., Brennecke S.P. // Semin. Perinatol. - 2001. - № 3. - P. 196-201.
5. Redman C. W., Sargent I.L. // Gynecol. Obstet. - 2001. - Vol. 29. - № 7-8. - P. 518-522.
6. Sgambati E., Biagiotti R., Marini M., et. al. // Placenta. - 2002. - Vol. 23. - № 6. - P. 503-515.

## ОБґРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕНОТОНІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*О.В. Грищенко<sup>1,2</sup>, І.В. Лахно<sup>2</sup>, А.Т. Овчаренко<sup>1</sup>, В.Л. Дудко<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

Венозна недостатність під час вагітності часто має прогресуючий характер, що супроводжується погіршенням венозного відтоку з інтервільозного простору, синусів міометрія та параметральних вен. Ці зміни є універсальними проявами ФПН на тлі системної запальної відповіді організму вагітної. Також відомо, що системна запальна відповідь порушує функцію сполучної тканини, кліткових мембран фетоплацентарної системи. Нами була вивчена терапевтична ефективність індуктора синтезу глікозаміногліканів екстракта черники та вентоніка флебодія у вагітних з ФПН. Для цього було обстежено 64 пацієнтки з ФПН в строках 34-36 тижнів, 34 з яких додатково до традиційного лікування приймали екстракт черники по 1 капсулі 2 рази та флебодія по 1 таблетці 1 раз на добу. Для контролю використовували 32 вагітних у тих же термінах з фізіологічним перебігом процесу гестації. Усім обстеженим пацієнткам було проведено визначення активності процесів перекисного окислення ліпідів методом біохемілюмінесценції, а також вивчення функціонального стану плода за даними доплерометрії та оцінки біофізичного профілю плода. Нами показано, що ФПН супроводжується станом оксидативного стресу, що призводить до деструкції загальної субстанції сполучної тканини венозних судин. Це проявляється у зниженні рівня гемодинамічних процесів і хронічній внутрішньоутробній гіпоксії плода. Використання екстракта черники і флебодія покращує кровообіг у судинах малого таза, плаценти та плода і його функціональний стан більшою мірою, ніж традиційна терапія ФПН.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ФПН, оксидативний стрес, венозна гемодинаміка, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода

## VENOTONIC DRUGS APPLICATION BASEMENT IN PATIENTS WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

*O.V. Grishchenko<sup>1,2</sup>, I.V. Lakhno<sup>2</sup>, A.T. Ovcharenko<sup>1</sup>, V.L. Dudko<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

## SUMMARY

Venous vessels incompetence during pregnancy is associated with decreased venous drainage from intervillous space, myometrial sinuses and parametrial veins. These changes are connected with fetoplacental insufficiency which is due to the systemic inflammatory response. The inflammation induces disorders of connective tissue and cell membranes of fetoplacental system. We have investigated the therapeutical effectiveness of bilberry vita complex and venotonic drug phlebofia in pregnant women with fetoplacental insufficiency. We have observed 64 patients with fetoplacental insufficiency at term of pregnancy 34-36 weeks and 37 of them were taken bilberry vita complex 1 capsule twice per day and phlebofia 1 pill once daily. In all investigated patients were determined the activity of lipid peroxidation with biochemiluminescence of blood serum method and intrauterine fetus well-being assessment. We have proved that fetoplacental insufficiency was accompanied with oxidative stress that have promoted to the destruction of connective tissue structures in venous vessels. It was characterized with low uteroplacental hemodynamics and chronic fetal distress. The application of bilberry vita complex and phlebofia have improved hemocirculation in the vessels of small pelvis, placenta and fetus and fetal well-being in higher degree than traditional therapy.

**KEY WORDS:** fetoplacental insufficiency, oxidative stress, venous hemodynamics, chronic fetal distress

УДК: 612.821.1:616.12-005.4+616.12-008.331.1

## ДИНАМИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ БОЛЕВОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ДЕПРЕССИИ НА ЭТАПАХ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

А.Л. Кулик<sup>1</sup>, О.И. Серикова<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>НИИ неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

### РЕЗЮМЕ

Проведено изучение изменений уровня депрессии и тревоги в сравнении с КЖ и клиническими показателями у больных болевой формой хронической ИБС с наличием или отсутствием депрессии на этапах терапии. Всего наблюдали 103 пациента в возрасте 48,6±7,5 года.

Пациенты, в зависимости от наличия депрессии, были разделены на 2 группы. Исходно в группе пациентов с депрессией отмечались повышение уровня тревоги, снижение ОИКЖ, повышение средних значений ФК стенокардии и сердечной недостаточности, частоты и тяжести АГ, по сравнению с группой без депрессии. Стандартная терапия ИБС улучшает клиническое состояние пациентов обеих групп, повышая КЖ, снижая функциональные классы СК и СН и уменьшая уровень депрессии и тревоги. При этом у пациентов ИБС с сопутствующей депрессией по результатам стандартной терапии изменения депрессии, тревоги, КЖ и клинического статуса выражены в меньшей степени, не достигая показателей, полученных в группе пациентов без депрессии. Сохраняющиеся различия между группами свидетельствуют о необходимости дополнения стандартной терапии антидепрессивными препаратами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, депрессия, тревога, качество жизни

По данным [1] частота депрессии у кардиологических пациентов составляет от 18 до 32%. С нею связывают повышение риска развития и более тяжелое течение ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. В связи с этим наиболее остро стоят вопросы адекватной терапии депрессии. Считается, что всесторонняя оценка психической сферы и ее оптимизация позволит повысить качество терапии пациентов.

Мы не нашли работ, в которых бы исследовалась динамика клинических, психометрических и инструментальных показателей в группах пациентов болевой формой хронической ишемической болезни сердца с наличием или отсутствием депрессии на этапах стандартной терапии. Имеющиеся работы касаются изучения эффективности антидепрессантов у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), оставляя без внимания пациентов с хронической ИБС. Так, в работе [2] изучалось воздействие флуоксетина у пациентов с тяжелой депрессией после перенесенного ИМ. У большинства испытуемых улучшение психоэмоционального состояния наблюдалось после 16 недель приема препарата. При этом не отмечалось изменений в уровне артериального давления, фракции выброса левого желудочка, нарушений проведения и образования импульса. В мультицентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SADHART (Ser-

traline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) была подтверждена безопасность сертралина в лечении депрессии у пациентов, перенесших ИМ [8]. При этом было показано улучшение состояния у пациентов с повторными эпизодами депрессии. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изучался эффект флуоксетина у 44 пациентов, перенесших ИМ [7]. Для оценки эффективности препарата использовали HDRS-17. Ответ на лечение в группе флуоксетина был значительно выше, чем в группе плацебо – баллы HDRS существенно различались в группах ( $\Delta$  – 5,6 баллов).

Исследования динамики клинических, психометрических и инструментальных показателей в группах пациентов болевой формой хронической ИБС с наличием или отсутствием депрессии на этапах стандартной терапии не проводились.

Целью настоящей работы является оценка изменения уровня депрессии в сравнении с КЖ и клиническими показателями у больных болевой формой хронической ИБС на этапах стандартной терапии для разработки предложений по повышению ее эффективности.

Работа выполнена в рамках НИР «Дослідження не лінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» ХНУ имени В.Н. Каразина МОН Украины, № гос. регистрации 0103U004222.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

левой формой хронической ИБС I-III функциональных классов (ФК) по критериям Украинского общества кардиологов в возрасте  $48,6 \pm 7,5$  года ( $M \pm sd$ ) (от 39 до 60 лет). I ФК стенокардии отмечен у 52 пациентов, II ФК – у 35 и III ФК – у 16 пациентов. Сердечная недостаточность (СН) I-III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) была диагностирована у 86 пациентов – I ФК СН – обнаружен у 43, II ФК СН – у 30 и III ФК СН – у 15 пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 87 пациентов мягкая – у 43, средней степени – у 34 и тяжелой – у 10 пациентов.

Оценивались уровень депрессии и тревоги, качество жизни (КЖ) и клинический статус пациентов. Диагноз ИБС верифицировали на основе биохимических методов, данных ЭКГ, велоэргометрии; диагноз АГ – на основании данных контроля артериального давления (АД) и ультразвукового исследования (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу).

Оценка психоэмоциональной сферы проводилась при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, баллы), шкалы депрессии Гамильтона (HDRS, баллы) [5]. Общее самочувствие исследовалось по Шкале визуальных аналогов (VAS, баллы).

КЖ оценивали по общему индексу КЖ (ОИКЖ, баллы) с помощью шкалы Ferrans & Powers [4], включающего оценку психологического, социального, экономического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

Измерение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД, мм рт. ст.) производили по методу Короткова.

ЭхоКГ исследование проводилось на ультразвуковом сканнере «SIM 5000 plus»

В стационарных условиях обследовано 103 пациента (58 мужчин и 45 женщин) с бо- (Italia).

Регистрация психометрических и клинических показателей в сравниваемых группах пациентов оценивалась в начале, через 3 недели и через 6 месяцев после начала терапии.

Лечение ИБС проводилось в соответствии рекомендациям Украинского кардиологического общества. Применялись  $\beta$ -адреноблокаторы (при отсутствии противопоказаний), ингибиторы АПФ, статины, антагонисты кальция или нитраты пролонгированного действия.

Пациенты были разделены на 2 группы с учетом результатов HDRS перед началом лечения: группа с депрессией ( $HDRS > 8$ ) и группа без депрессии ( $HDRS \leq 7$ ). Результаты терапии между группами сравнивались на этапах и по итогам терапии.

Статистический анализ производился при помощи программных пакетов Excel 2002 и Statistica 6.0. Применялись параметрические критерии с определением среднего значения ( $M$ ) и его стандартного отклонения ( $sd$ ). Достоверность различий между группами определялась при помощи t-критерия Сьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения изменений в состоянии пациентов по группам с депрессией и без депрессии до и на этапах терапии представлены в таблице. Исходно в группе пациентов с депрессией по сравнению с группой пациентов без депрессии наблюдались достоверно более низкие уровни ОИКЖ и баллов VAS. Средние значения ФК СК и СН, уровня депрессии и тревоги по шкалам HDRS и HADS в группе пациентов с депрессией, напротив, были достоверно более высокими. ФВ ЛЖ в группах отличалась незначительно.

Таблица

Клинические, психометрические и инструментальные показатели в группах пациентов на этапах терапии ( $M \pm sd$ )

	Группа с депрессией			Группа без депрессии		
	До лечения	3 недели	6 месяцев	До лечения	3 недели	6 месяцев
ФК СК	$1,8 \pm 0,8^1_2$	$1,0 \pm 0,9_2$	$0,7 \pm 1,0_2$	$1,5 \pm 0,9^1_2$	$0,7 \pm 1,0_2$	$0,3 \pm 0,6_2$
ФК СН	$1,5 \pm 0,6^1_2$	$0,9 \pm 0,9_2$	$0,5 \pm 0,6_2$	$1,4 \pm 0,9^1_2$	$0,8 \pm 0,9_2$	$0,3 \pm 0,6_2$
HDRS, баллы	$12,3 \pm 3,9^1_2$	$11,2 \pm 3,7_2$	$9,2 \pm 3,1_2$	$5,6 \pm 2,2^1_2$	$4,1 \pm 1,7_2$	$3,7 \pm 1,6_2$
HADS, депрессия, баллы	$8,4 \pm 3,4^1_2$	$7,7 \pm 2,5$	$6,8 \pm 1,4$	$5,2 \pm 1,8$	$4,8 \pm 1,5$	$4,3 \pm 1,4$
HADS, тревога, баллы	$5,1 \pm 2,1^1_2$	$4,6 \pm 1,7$	$3,9 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,8$	$3,1 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,2$
VAS, баллы	$3,9 \pm 1,8^1_2$	$4,3 \pm 2,1$	$5,2 \pm 2,4$	$4,7 \pm 2,1$	$5,4 \pm 2,4$	$5,9 \pm 2,6$
ОИКЖ, баллы	$12,6 \pm 2,4^1_2$	$14,8 \pm 2,9$	$16,3 \pm 3,1$	$16,7 \pm 3,2$	$20,1 \pm 3,8$	$23,4 \pm 4,1$
ЧСС	$82,7 \pm 12,1$	$75,9 \pm 13,2$	$73,7 \pm 10,4$	$78,4 \pm 13,6$	$72,1 \pm 12,7$	$69,3 \pm 14,2$
АД сист	$157 \pm 14^1$	$143 \pm 12^1$	$139 \pm 8^1$	$151 \pm 19^1$	$137 \pm 15^1$	$129 \pm 14^1$
АД диаст	$98 \pm 12$	$91 \pm 14$	$87 \pm 11$	$93 \pm 13$	$88 \pm 11$	$83 \pm 9$

ФВ ЛЖ, %	9,3±11	61,2±10,6	62,5±11,2	60,8±10	62,3±11	62,8±10,5
----------	--------	-----------	-----------	---------	---------	-----------

<sup>1</sup>- различия в данных на этапах лечения достоверны

<sup>2</sup>- различия в данных между группами пациентов с депрессией и без депрессии достоверны ( $p \leq 0,05$ )

В группе пациентов с депрессией средние значения ФК СК демонстрировали резкое снижение к исходу трех недель терапии (-44%) с последующим снижением темпа (-30%) к концу шестого месяца. В группе пациентов без депрессии темпы снижения среднего значения ФК СК были выше на трехнедельном этапе (-53%) и также продолжали уменьшаться (-57%) к концу шестого месяца терапии. Динамика ФК СН схожа в обеих группах – снижение к концу третьей недели (-40% и -42%) с большим снижением к исходу шестого месяца терапии (-44% и -62% в группах пациентов с депрессией и без нее, соответственно). В обеих группах отмечался одинаковый характер изменений ЧСС, САД и ДАД – быстрое уменьшение (-8 – -9%) к исходу 3 недели и резкое замедление уменьшения (-3 – -6%) к шестому месяцу наблюдения в группах пациентов с наличием и отсутствием депрессии, соответственно. Наиболее сильно различия между группами проявились при изучении динамики шкал HDRS и VAS. Снижение уровня депрессии в группе пациентов с депрессией к трем неделям составило 10% и к шести месяцам –25%, тогда как в группе пациентов без депрессии на окончание трехнедельного курса терапии снижение составило 27% и к концу шестого месяца – 37%. Снижение уровня тревоги в группе пациентов без депрессии на трехнедельном этапе выражено сильнее по сравнению с группой пациентов с депрессией (-20,5% против -10%) с сохранением этой тенденции через шесть месяцев (-15% и -22,6%). Повышение оценки общего самочувствия по шкале VAS в группе пациентов с депрессией к трем неделям составило +10% с увеличением до +21% к концу шестого месяца; в группе пациентов без депрессии к концу третьей недели – +15% терапии, с падением до +9% к исходу шестого месяца. Динамика ОИКЖ в обеих группах схожа – быстрое повышение (+17% и +20%) на третьей неделе и замедление (+10% и +16% в группах пациентов с наличием и отсутствием депрессии, соответственно) к шестому месяцу. Повышение ФВ ЛЖ на трехнедельном этапе было одинаковым (2%) с замедлением в группе пациентов без депрессии – 0,8% против 3% в группе пациентов с депрессией.

К исходу третьей недели терапии в обеих группах отмечалось улучшение клинических показателей – достоверное снижение значе-

ний ФК СК, СН, уровня депрессии, тревоги и САД, а также повышение – ОИКЖ и баллов VAS. Отмеченное в обеих группах по-

вышение ФВ ЛЖ оказалось недостоверным.

К концу шестого месяца в группе пациентов с депрессией против группы пациентов без депрессии при позитивных изменениях достоверно более низкими оказались ОИКЖ и показатели шкалы VAS, а достоверно более высокими – средние значения ФК СК и СН, баллы депрессии. Значения ЧСС и ДАД в группе пациентов с депрессией после лечения приблизились к таковым в группе пациентов без депрессии.

Полученные данные, показывающие большую тяжесть ИБС в группе пациентов с депрессией, находятся в соответствии с [6]. В группе пациентов с депрессией по сравнению с группой без депрессии изначально отмечаются достоверно более низкие ОИКЖ и показатели VAS при более высоких баллах шкал HDRS и HADS и значениях ЧСС, САД и ДАД. Стандартная терапия повышает ОИКЖ, снижает ФК СК и СН в обеих группах. При этом степень повышения ОИКЖ в группе пациентов с депрессией ниже, а показатели депрессии остаются диагностически значимыми. Более быстрое улучшение клинических показателей (ФК СК и СН) в группе пациентов без депрессии, а также превышение пороговых значений баллов депрессии в группе при положительной динамике показателей психометрических шкал, свидетельствует о необходимости дополнения стандартной терапии ИБС антидепрессивными препаратами.

## ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с депрессией клинический уровень тревоги, а также частота и тяжесть АГ, ФК стенокардии и СН – выше, КЖ – значительно ниже, чем в группе без депрессии.
2. Стандартная терапия ИБС улучшает клиническое состояние всех пациентов, повышая КЖ, снижая функциональные классы СК и СН и уменьшая выраженность депрессии и тревоги.
3. После проведения стандартной терапии у больных с ИБС и сопутствующей депрессией изменения уровня депрессии, тревоги, КЖ и клинического статуса выражены в меньшей степени, чем у пациентов без депрессии, что свидетельствует о необхо-

димости включения в стандартный курс лечения антидепрессивных препаратов. Представляется целесообразным исследование динамики изученных показателей на

этапах терапии с использованием антидепрессивных препаратов у пациентов с ИБС и сопутствующей депрессией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. // Am J Cardiol. - 2001. - № 88. - P. 337 - 341.
2. Strik J., Honig A., Lousberg R., et al. // Psychosom Med. - 2000. - № 62. - P. 783-789.
3. Ferkeitich A.K., Frid D.J. // Clin Geriatrics. - 2001. - № 9. - P. 50 - 56.
4. Ferrans C.E & Powers M.J. // Advances in Nursing Science. - 1985. - № 8(1). - P. 15 - 24.
5. Hamilton M. // J Neural Neurosurg Psychiatry. - 1960. - № 23. - P. - 56 - 62.
6. Barry K.L., Fleming M.F., Manwell L.B., et. al. // Fam Med. - 1998. - № 30. - P. 366 - 371.
7. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., et. al. // JAMA. - 2002. - № 288. - P. 701-709.
8. Shapiro P.A., Lesperance F., Frasure-Smith N. // Am Heart J. - 1999. - № 137. - P. 1100-1106.

## ДИНАМІКА ОКРЕМИХ ПСИХОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ БОЛЬОВОЮ ФОРМОЮ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З НАЯВНІСТЮ АБО ВІДСУТНІСТЮ ДЕПРЕСІЇ НА ЕТАПАХ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ

*О.Л. Кулик<sup>1</sup>, О.І. Серікова<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>НДІ неврології, психіатрії і наркології АМН України, м. Харків

## РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення змін рівня депресії та тривоги порівняно з ЯЖ і клінічними показниками у хворих на больову форму хронічної ІХС з наявністю або відсутністю депресії на етапах терапії. Всього спостерігали 103 пацієнта у віці 48,6±7,5 років.

Пацієнти, залежно від наявності депресії, були розділені на 2 групи. Початково в групі пацієнтів з депресією відмічалися підвищення рівня тривоги, зниження ОІЯЖ, підвищення середніх значень ФК стенокардії і серцевої недостатності, частоти і тяжкості АГ, в порівнянні з групою без депресії. Стандартна терапія ІХС покращує клінічний стан пацієнтів обох груп, підвищуючи функціональні класи СК і СН і зменшуючи рівень депресії і тривоги. При цьому у пацієнтів ІХС з супровідною депресією за результатами стандартної терапії зміни депресії, тривоги, ЯЖ і клінічного статусу виражені меншою мірою, не досягаючи показників, одержаних в групі пацієнтів без депресії. Відмінності між групами, що зберігаються, свідчать про необхідність доповнення стандартної терапії антидепресантами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, депресія, тривога, якість життя

## CERTAIN PSYCHOMETRIC INDEXES DYNAMICS IN THE GROUPS OF PATIENTS WITH PAIN FORM OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH A PRESENCE OR ABSENCE OF DEPRESSION ON THE STANDARD THERAPY STAGES

*A.L. Kulik<sup>1</sup>, O.I. Serikova<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>Scientific research institute of neurology, psychiatry and narcology of Ukraine MSA, Kharkov

## SUMMARY

The study of anxiety and depression levels changes in comparison to QoLI and clinical indexes in patients with the pain form of chronic IHD with a presence or absence of depression on the stages of therapy is conducted. In all 103 patients were looked after in age 48,6±7,5.

Patients, depending on the presence of depression, were parted on 2 groups. Initially in the group of patients with depression were marked increased level of anxiety, the QoLI decline, increase of mean values of stenocardia and heart failure FC, frequencies and the AH burden, on comparison with a group without depression. The standard IHD therapy improves the clinical being of patients in both groups, promoting QoLI, bringing the stenocardia and heart failure FC and diminishing the level of depression and anxiety. Thus at the patients IHD with concomitant depression as standard therapy results the change of depression, anxiety, QoLI levels and clinical status are expressed in less degree, not achieving the indexes got in the group of patients

without depression. Persistent distinctions between groups testifies to the necessity of antidepressants addition to standard therapy.

**KEY WORDS:** ischemic heart trouble, depression, alarm, quality of life

УДК: 616.127-005.4-002-036.12

## ОЗНАКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*М.І. Лутай, О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, С.І. Деяк*  
Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска АМН України

### РЕЗЮМЕ

У 127 пацієнтів зі стабільною стенокардією III-IV функціонального класу та наявністю ангиографічно підтвердженої стабільної бляшки встановлено підвищений рівень маркерів синдрому запалення (С-реактивного протеїну, інтерлейкінів-6, -4, -10, -8, інтерферонів, клітинних запальних реакцій), які підтримують процес хронічного запалення. Активність системного запалення не корелює з кількістю уражених судин, тривалістю захворювання, але більш значні прояви імунозапальної реакції визначались у пацієнтів з високим функціональним класом стенокардії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стенокардія, запалення, цитокіни, інтерлейкіни, С-реактивний протеїн

### ВСТУП

Згідно однієї із теорій, атеросклероз розглядається як запальна фібропроліферативна реакція інтими на пошкодження. Спільність запалення та атеросклерозу закономірна, оскільки обидва синдроми формують ендотеліальні та гладеньком'язові клітини, фібробласти, моноцити, макрофаги, нейтрофіли, тромбоцити і меншою мірою Т- та В-лімфоцити [2, 7]. При запаленні і атеросклерозі адгезію та інфільтрацію моноцитів та нейтрофілів у ендотелій активують однакові білки клітинної взаємодії [6, 12]. В обох ситуаціях активовані нейтрофіли посилюють утворення супероксид-радикалів та активують пероксидне окиснення протеїнів та ліпідів [3, 8]. Як при запаленні, так і при атеросклерозі загибель фагоцитів шляхом некрозу призводить до активації синтезу та секреції інтерлейкінів [4, 10]. У відповідь на секрецію клітинами пухкої сполучної тканини інтерлейкіну-6 гепатоцити посилюють синтез і секрецію у кров білків гострої фази запалення [5, 13]. При обох синдромах в інтимі артерії проліферують гладеньком'язові клітини, формуються ліпідні плями та збільшується вміст ефірів холестерину як у клітинах, так і міжклітинному матриксі [1, 11]. Тобто синдром запалення та синдром атеросклерозу складається з одних і тих самих функціональних реакцій.

Мета дослідження. Вивчити особливості синдрому запалення при хронічних формах ішемічної хвороби серця (ІХС).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 127 пацієнтів з клінікою стабільної стенокардії I-IV функціонального класу (ФК) та стабільними атеросклеротичними бляшками за даними коронарографії. Кількісне визначення рівня С-реактивного

протеїну (СРП) проводилося на спектрофотометрі при довжині хвилі 340 нм. Вміст цитокінів крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем. Визначення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) проводили за методом Siedel (1983) з попередньою екстракцією ліпідів методом Folch (1957). Чисту культуру лімфоцитів, моноцитів (МЦ) та нейтрофілів (НФ) отримували з периферичної крові на сходинковому градієнті фікол-верографін 1.076 та 1.120 г/см<sup>3</sup> за методом Boum (1968). Функціональну спроможність НФ та МЦ вивчали в тесті відновлення нітросинього тетразолія з визначенням резервних властивостей (Segal A.V., 1975). Дослідження імунологічного фенотипу клітин проводилося за допомогою панелі моноклональних антитіл методом непрямой реакції поверхневої цитофлуоресценції. Індекс пероксидної модифікації ліпідів розраховували після прямого вимірювання продуктів пероксидного окиснення у ліпопротеїдах (ЛП) за допомогою спектрофотометричного методу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних, що характеризують гуморальну ланку імунної відповіді та цитокіновий статус у цілому по групі хворих на стабільну стенокардію, виявив значне підвищення, у порівнянні з групою здорових донорів, рівнів ЦІК, СРП, прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-8 та  $\gamma$ -інтерферону) та антизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів. При порівнянні імуограм двох груп хворих на стенокардію I-II ФК та III-IV ФК між собою були виявлені деякі відмінності. В осіб III-IV ФК виявлені вірогідно збільшені рівні ЦІК (на 22,4%) в зіставленні з хворими I-II ФК, аналогічна залежність сто-

сувалась як кількості прозапальних ІЛ-6 (на 78,5%), ІЛ-8 (на 39,7%), так і антизапального ІЛ-4 (на 28,6%). Зниженим, відносно показників хворих І-ІІ ФК, виявився і рівень фаного цитокіну з відповідними рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин або рецепторами, розчинними в крові. Крім того, цьому може сприяти і високий рівень ІЛ-6, який може пригнічувати продукцію ФНП- $\alpha$ . Підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у хворих на стенокардію І-ІІ ФК є характерним для ранньої запальної відповіді з участю моноцитів, які активно виробляють ряд цитокінів, у першу чергу, прозапальних. У хворих на стабільну стенокардію не було виявлено відмінностей в рівнях ІЛ-6 та СРП залежно від ступеня та кількості пошкодження коронарних судин ( $p > 0,05$ ). Тривалість захворювання також не впливала на рівень ІЛ-6 та СРП ( $p > 0,05$ ).

Функціональний стан фагоцитів (НФ та МЦ) у хворих на стабільну стенокардію характеризувався значною активацією внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму, при цьому резервні можливості як НФ, так і МЦ були вірогідно нижче показників у групі донорів ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів І-ІІ ФК функціональний резерв фагоцитів суттєво (в 1,5-2 рази) перебільшував даний показник в осіб ІІІ-ІV ФК ( $p < 0,001$ ).

Вірогідне зниження резерву фагоцитозу МЦ у хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК (18,8 $\pm$ 1,5%) порівняно з хворими І-ІІ ФК (35,1 $\pm$ 1,8%,  $p < 0,05$ ) та збільшення індексу пероксидної модифікації ЛП (6,20 $\pm$ 0,24 умов.од.,  $p < 0,05$ ) при нормальному рівні холестерину може свідчити про більшу фагоцитарну активність ретикулоендотеліальної системи в осіб зі значними проявами захворювання. За нашими даними, була відсутня вірогідна кореляційна залежність між показниками активності МЦ, ступенем атерогенності плазми крові, вираженістю холестеринемії ( $p > 0,05$ ). Активація МЦ є патогенетичним фактором атеросклеротичного процесу, але вона, мабуть, не може розглядатись як ізольований механізм розвитку оксидативного стресу, модифікації ЛП крові, підвищення атерогенності плазми і розвитку гіперхолестеринемії [9].

Функціонально-метаболична активність НФ у хворих на стенокардію І-ІІ ФК (47,6 $\pm$ 2,1%) була вищою порівняно з хворими ІІІ-ІV ФК (40,8 $\pm$ 2,0%) на 14,3%, а функціональний резерв – на 22,2% ( $p < 0,05$ ). У групі хворих на стабільну стенокардію висока функціональна активність НФ (42,1 $\pm$ 2,4%,  $p < 0,05$ ) асоціювалась з високим індексом пероксидної модифікації ЛП (6,20 $\pm$  0,24 умов.од.  $p < 0,05$ ), незважаючи на нормальний рівень холестерину крові. У хворих на стабільну сте-

нотера некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) (на 29,9%). Більш низький вміст ФНП- $\alpha$  в сироватці крові у хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК може бути результатом швидкого зв'язування данокардію не спостерігалось відмінностей у функціональній активності НФ залежно від кількості пошкоджених коронарних артерій ( $p > 0,05$ ).

Імунологічний фенотип хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК характеризувався підвищеним числом лімфоцитів з антигенними детермінантами CD<sub>3</sub> (69,5 $\pm$ 2,0%) та CD<sub>4</sub> (42,3 $\pm$ 2,4%,  $p < 0,05$ ), незначним зниженням кількості лімфоцитів та підвищенням клітинного співвідношення CD<sub>4</sub> до CD<sub>3</sub> при порівнянні з групою донорів і хворих І-ІІ ФК ( $p > 0,05$ ). Рівень В-лімфоцитів (CD<sub>19</sub>) у хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК був вірогідно зниженим (9,7 $\pm$ 1,1%) відносно аналогічного показника в осіб І-ІІ ФК (12,6 $\pm$ 0,8%,  $p < 0,05$ ). Проліферативна здатність лімфоцитів у хворих на стабільну стенокардію була вірогідно знижена (41,8 $\pm$ 2,4 умов.од.) при порівнянні з контролем (51,6 $\pm$ 3,6 умов.од.,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, аналіз імунограм хворих на стабільну стенокардію, незважаючи на відсутність клінічної дестабілізації, свідчить про наявність імунозапальної реакції, що супроводжується збільшенням рівня СРП, прозапальних і протизапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-8,  $\gamma$ -інтерферон), підвищенням рівня киснезалежного метаболізму фагоцитів зі зниженням їх резервних можливостей, а також підвищенням кількості Т-хелперів (CD<sub>4</sub>) із збільшенням імунорегуляторного індексу на фоні зниження можливості ЛФ до проліферації у відповідь на неспецифічний мітоген, що в цілому забезпечує та підтримує хронічний процес запалення.

Для хворих на стабільну стенокардію напруги ІІІ-ІV ФК характерні більш виражені зміни, що проявилось в більшій інтенсивності імунозапальної реакції, а імунологічна відповідь проходила як по клітинному, так і по гуморальному типу. У хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК, порівняно з пацієнтами І-ІІ ФК, відмічається вірогідне зниження резерву фагоцитозу моноцитів, збільшення індексу пероксидної модифікації ліпопротеїдів при нормальному рівні холестерину, що може свідчити про більшу фагоцитарну активність ретикулоендотеліальної системи у пацієнтів зі значними проявами захворювання. Для хворих на ІХС із стенокардією напруги І-ІІ ФК характерна активація Th1 -клітин, що вказує на Т-клітинну імунну відповідь.

## ВИСНОВОК

Отже, тривалість захворювання та кіль-



кість уражених коронарних судин не відображає активність запалення, тобто гостре запалення може розвиватися як на початко-

вій стадії атеросклерозу, так і на фоні давнього атеросклеротичного процесу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. -К.:Четверта хвиля. - 2004.- 576 с.
2. Тертов В.В., Качарова В.Г., Садаян Х.С., и др. // Кардиология. - 1989. - № 8. - С. 35-38.
3. Хаитов Р.М., Пинеган Б.В. // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 6-10.
4. Хаитов Р.М., Пинеган Б.В. // Иммунология. - 2000. - № 1. - С.62-64
5. Bhakdis S., Torzevski M., Klouche M., et. al.//Arter. Thromb. Vasc. Biol. -1999. -Vol.19.-P.2348-23 54.
6. Boring L. Gosling J., Cleary M., et. al. // Nature. - 1998. - Vol. 394. - P. 894-897.
7. Grenhold M.L, Dalager-Pedersen S., Faikf E. // Europ. Heart J. - 1998. - Vol. 19, Suppl C. - P. 24-29.
8. Horvath R., Cerny J., Benedik Jr. // J. Clin. Virol. - 2000. - Vol.16. - P. 17-24.
9. Koenig W. // Europ. Heart J. - 1999. - Vol. 2, Suppl T. - P. 19-26.
10. Ross R. // Nature. - 1993. - Vol. 362. - P. 801-809.
11. Warner S. J., Friedman G.B., Libby P. // J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 83. - P. 1174-1182.
12. Weissberg P.L. // Europ. Heart J. - 1999. - Vol. 1, Suppl T. - P. T13 -T18.
13. Woods A., Dreuell D.J., Humphries S.E., et. al. // Europ. Heart J. - 2000. - Vol. 2. - P. 1574-1583.

## ПРИЗНАКИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*М.И. Лутай, А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко, С.И. Деяк*

Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеска АМН Украины

### РЕЗЮМЕ

У 127 пациентов с стабильной стенокардией III-IV ФК с наличием ангиографически подтвержденной стабильной бляшки установленный повышенный уровень маркеров синдрома воспаления (С-реактивного протеина, интерлейкинов-6, -4, -10, -8, интерферонов, клеточных воспалительных реакций), которые поддерживают процесс хронического воспаления. Активность системного воспаления не коррелирует с количеством пораженных сосудов, продолжительностью заболевания, но более значительные проявления иммунновоспалительной реакции выявлены у пациентов с высоким функциональным классом стенокардии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стенокардия, воспаление, цитокины, интерлейкины, С-реактивный протеин

## THE SIGNS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

*M.I. Lutai, A.N. Lomakovskiy, T.I. Gavrylenko, S.I. Deyak*

M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of Ukraine's AMS, Kyiv

### SUMMARY

We have established that 127 patients with stable angina pectoris (III-IV grade) and confirmed stable plaque diagnosed by angiography demonstrated a higher level of the inflammatory markers (C-reactive protein, interleukins-6, -4, -10, -8; interferons; cell inflammatory reactions) which are responsible for chronic immune inflammation. The activity of systemic inflammation is not associated with the number of affected vessels and disease duration, but more considerable manifestations of immune inflammation occurs in patients with a high functional class of angina pectoris.

**KEY WORDS:** angina pectoris, inflammation, cytokines, interleukins, C-reactive protein

УДК: 616.248:616.12-073.7

## ВЛИЯНИЕ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ И БРОНХОЛИТИКАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ИСХОДНО РАЗЛИЧНЫМ ОБЪЕМОМ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА ЗА 1 СЕКУНДУ

*Е.Н. Пасько*

## РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение влияния долгосрочной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бронхолитиками у пациентов бронхиальной астмой с исходно различным объемом форсированного выдоха за 1 секунду на показатели ФВД и ВСП для разработки предложений по улучшению терапии и контроля БА. В амбулаторных условиях обследовано 140 пациентов с бронхиальной астмой (БА) I-IV степени тяжести, из них 58 мужчин и 82 женщины. Средний возраст обследованных  $48 \pm 25$  года. Давность заболевания  $9,3 \pm 8,1$  лет. ФВД оценивалась с помощью компьютерного спирографа «SpiroCom» ХАИ, учитывались: частота дыхательных движений (ЧДД), объемы форсированного выдоха за 1, 2 и 3 секунду ( $ОФВ_{1,2,3}$ ), мгновенные объемные скорости форсированного выдоха в момент 25, 50, 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{25,50,75}$ ). Для анализа вариабельности сердечного ритма (ВСП) использовался компьютерный электрокардиограф «Cardiolab+» ХАИ, оценивались: частота сердечных сокращений в минуту (ЧСС); общая мощность спектра (ТР); мощность спектра в области низких и высоких частот (LF, HF) и отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF). Результаты показали, что долгосрочная терапия БА оказывает положительное влияние на показатели ФВД ( $ОФВ_{1,2,3}$ ,  $МОС_{25,50,75}$ ) и ВСП (ТР, LF, HF, LF/HF) во всех группах пациентов. Прирост показателей ФВД зависит от исходной величины  $ОФВ_1$  и наиболее выражен в группе пациентов с  $ОФВ_1$  80-60%. Взаимосвязь между величиной  $ОФВ_1$  и ТР ВСП у пациентов с БА подтверждает значимость регуляторных механизмов в дыхании для состояния здоровья пациентов и результатов лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, вариабельность сердечного ритма

До настоящего времени бронхиальная астма (БА) является одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью, значительными экономическими потерями. Современная терапия БА регламентирована приказом МОЗ Украины и разработана на основе рекомендаций Национального института сердца, легких и крови (США), Всемирной организации здравоохранения [1, 8]. Наиболее эффективными препаратами в качестве базисной терапии, направленной на устранение воспаления бронхиального дерева и применяемыми со 2 ст., являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Неотложная терапия симптомов БА проводится бронхолитиками короткого действия, контроль симптомов БА со 2 ст. – бронхолитиками длительного действия, оказывающими влияние на звенья вегетативной нервной системы (ВНС) [2, 8, 13]. А так как одной из причин формирования бронхообструкции является дисрегуляция вегетативной нервной системы, развивающаяся в результате длительного воспаления бронхиального дерева и гипоксии, то понятен интерес исследователей, изучающих как баланс исходного вегетативного статуса у пациентов БА, так и влияние на него бронхолитиков. Контроль терапии БА проводится 1 раз в 3-6 месяцев и основан на исследовании функции внешнего дыхания (ФВД): прирост значения объемного форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) в сравнении с должными показателями и предыдущими собственными значениями пациента [8, 13], однако, учитывая патогенез бронхообструктивного синдрома и механизм действия бронхолитиков, в последние годы уделяется также внимание влиянию терапии БА на баланс ВНС.

Влияние долгосрочной терапии ИГКС и бронхолитиками на показатели ФВД хорошо изучено, доказана возможность полного контроля симптомов БА и уменьшение количества обострений при правильно подобранной терапии [8, 13]. Влияние лекарственных препаратов на ВНС у пациентов БА изучены только на коротких курсах бронхолитиков, в острой фармакологической пробе и проявляется активацией симпатической нервной системы [4, 7].

Изучение взаимосвязи уровня поражения бронхиального дерева и показателей ВСП у пациентов БА под влиянием длительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бронхолитиками до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования – изучение влияния долгосрочной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бронхолитиками у пациентов БА с исходно различным  $ОФВ_1$  на показатели ВСП и ФВД для разработки предложений по улучшению ее терапии и контроля.

Работа выполнена в рамках НИР Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Исследование нелинейных динамических эффектов в автономной регуляции сердечной биомеханики» Министерства науки и образования Украины, № госрегистрации 0103U004222.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе городской поликлиники №6 обследовано 140 пациентов с бронхиальной астмой (БА) I-IV степени тяжести, из них 58 мужчин и 82 женщины. Средний возраст обследованных  $48 \pm 25$  года. Давность заболевания  $9,3 \pm 8,1$  лет. В выборке преобладали пациенты средней (32%) и тяжелой (49%) сте-

пеней тяжести персистирующей БА. У большинства пациентов (58%) частота обострений БА составила 2 раза в год. Диагностика степени тяжести БА основывалась на диагностических критериях, рекомендованных приказом №499 МОЗ Украины. Учитывались данные анамнеза, объективного осмотра и лабораторно – инструментальных диагностических исследований (клинический анализ мочи, крови, мокроты; флюорография, ФВД). Контрольная группа (25 человек) по возрасту и полу не отличалась от группы обследованных пациентов БА.

Все пациенты получали базисную терапию, соответствующую степени тяжести БА: ежедневно ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в дозе 250-1500 мкг/сут, ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия при необходимости. Оценивалось влияние терапии на клинические проявления и показатели ФВД и ВСП по истечении 1, 3 месяца, 1 год лечения БА.

Изучение показателей ФВД, ВСП проводились в базальных условиях до и через 15-30 минут после острой фармакологической пробы (ингаляция сальбутамола, 200 мкг). Перед исследованием ФВД и ВСП пациентам отменяли проводимую терапию бронхолитиками короткого действия за 6 ч до начала теста, пролонгированными – за 12 ч, метилксантинами – за 24 ч. В течение 24 часов до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на показатели ВСП.

Анализ функции внешнего дыхания проводили с помощью компьютерного спирографа «SpiroCom» ХАИ до и через 30-40 минут после ОФП. Учитывались: частота дыхательных движений (ЧДД), объемы форсированного выдоха за 1, 2 и 3 секунду ( $ОФВ_{1,2,3}$ ), мгновенные объемные скорости форсированного выдоха в момент 25, 50, 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{25,50,75}$ ). Исследование повторялось в соответствии с протоколом на этапе терапии через 1, 3 месяца, 1 год.

Показатели ВСП и фазовой структуры сердечного цикла оценивались с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab+» ХАИ. ЭКГ регистрировалась в положении ортостазе до и через 30-40 минут после ОФП. Анализу подвергались 5 минутные интервалы ЭКГ. Для анализа variability сердечного ритма использовались: ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту; TP ( $мсек^2$ ) – общая мощность спектра; LF ( $мсек^2$ ) – низких частот и HF ( $мсек^2$ ) – высоких частот, оценивалось отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF). Для идентификации участков ритмограммы, пригодных для кор-

ректного спектрального анализа ВСП и оценки стационарности ВСП использовались Миндексы, базирующиеся на вычислении локальных показателей Ляпунова: M – устойчивости,  $M_0$  – нелинейности и  $M_1$  – фазового движения. Исследование повторялось в соответствии с протоколом на фоне терапии через 1 и 3 месяца.

В зависимости от величины исходных значений  $ОФВ_1$  ФВД пациенты с БА были разделены на три группы: с  $ОФВ_1 > 80\%$  от должных показателей – 9 человек,  $ОФВ_1 60-80\%$  должных показателей – 67 человек,  $ОФВ_1 < 60\%$  должных величин – 56 человек.

Данные заносились в базу Microsoft Excel и обрабатывались стандартными статистическими методами. Рассчитывались: среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\delta$ ). Статистически значимые различия между группами определялись параметрическими и непараметрическими методами с помощью t критерия Стьюдента, U критерия Манна-Уитни.

Дисперсионный анализ был использован для установления взаимосвязи между изменением  $ОФВ_1$  в острой фармакологической пробе и такими показателями, как степень тяжести БА, величина  $ОФВ_1$  ФВД и TP, LF, LF/HF ВСП на этапе терапии. При дисперсионном анализе учитывались: SS – сумма квадратов, Df – число степеней свободы, MS – среднее значения квадратов, F – критерий Фишера, P – вероятность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения показателей ФВД в группах пациентов БА с исходно различными  $ОФВ_1$  до начала терапии и через 1, 3 месяца, 1 год представлены в табл. 1.

До лечения в группе с исходным  $ОФВ_1 > 80\%$  от должных показателей значения ЧДД, ФЖЕЛ,  $ОФВ_{1,2}$ ,  $МОС_{25,50}$ , не отличались от контрольных данных и находились в пределах физиологической нормы,  $ОФВ_3$  и  $МОС_{75}$  – несколько ниже. Колебания значений ЧДД, ФЖЕЛ,  $ОФВ_{1,2}$ ,  $МОС_{25,50}$  на этапах терапии 1,3 мес, 1 год были незначительными и находились в пределах физиологической нормы. Под влиянием лечения в течение 1 месяца  $ОФВ_3$  и  $МОС_{75}$  – выросли на 9 и 16%, соответственно, через 3 месяца  $ОФВ_3$  – снизилось до исходной величины,  $МОС_{75}$  – на 7%, через 1 год – значения возросли:  $ОФВ_3$  на 8%,  $МОС_{75}$  на 16%.

В группе пациентов БА с  $ОФВ_1 60-80\%$  должных показателей до начала терапии ЧДД составила 18 дв/мин, ФЖЕЛ была на 12% ниже, чем в контроле,  $ОФВ_1$  – на 14%,  $ОФВ_2$  – на 20%,  $ОФВ_3$  – на 23%,  $МОС_{25}$  – на 24%,  $МОС_{50}$  – на 27%,  $МОС_{75}$  – на 17%. В ре-

зультате терапии в течение 1 месяца значения ФЖЕЛ в возросло на 5%, ОФВ<sub>1</sub> – 6%, ОФВ<sub>3</sub> – 17%, МОС<sub>25</sub> – 8%, ОФВ<sub>2</sub> упало на 7%, МОС<sub>75</sub> – на 29%. Через 3 месяца лечения ФЖЕЛ увеличилось на 8%, ОФВ<sub>1</sub> – 13%, ОФВ<sub>2</sub> – 18,%, ОФВ<sub>3</sub> – 21%, МОС<sub>25</sub> – 8%, не изменилось значение МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> уменьшилось на 26%. 1 год терапии повысил значение ФЖЕЛ на 11%, ОФВ<sub>1</sub> – 6%, ОФВ<sub>2</sub> – 8,%, МОС<sub>25</sub> – 21%, МОС<sub>50</sub> – 33%, МОС<sub>75</sub> – 4% и снизил значение ОФВ<sub>3</sub> на 21%. Терапия на всех этапах не оказала влияния на ЧДД в группе пациентов БА с ОФВ<sub>1</sub> 60-80% должных показателей.

До лечения в группе пациентов с ОФВ<sub>1</sub><60% ЧДД составила 20 дв/ мин, ФЖЕЛ – снижена на 20% в сравнении с контролем,

ОФВ<sub>1</sub> – на 39%, ОФВ<sub>2</sub> – на 38%, ОФВ<sub>3</sub> – на 46%, МОС<sub>25</sub> – на 32%, МОС<sub>50</sub> – на 50%, МОС<sub>75</sub> – на 53%. Через 1 месяц терапии значения ФЖЕЛ увеличились на 7%, МОС<sub>50</sub> – на 3%; остальные показатели снизились: ОФВ<sub>1</sub> на 5%, ОФВ<sub>2</sub> – 17,%, ОФВ<sub>3</sub> – 2%, МОС<sub>25</sub> – 25%, МОС<sub>75</sub> 8%, ЧДД не изменилось. Терапия в течение 3 месяцев привела к повышению ФЖЕЛ на 8%, ОФВ<sub>1</sub> – 9%, ОФВ<sub>3</sub> – 5%, МОС<sub>50</sub> – 20%, МОС<sub>75</sub> – 18%; не изменила значение ОФВ<sub>2</sub>; снизила МОС<sub>25</sub> на 2%, ЧДД на 5%. Лечение БА в течение 1 года повысило значение ФЖЕЛ на 25%, ОФВ<sub>1</sub> – 24%, ОФВ<sub>2</sub> – 9%, ОФВ<sub>3</sub> – 23%, МОС<sub>50</sub> – 60%, МОС<sub>75</sub> – 30%, МОС<sub>25</sub> – снизилось на 4%, ЧДД на 25%.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания в группе контроля и у пациентов БА с исходно различным объемом форсированного выдоха за 1 секунду на этапах лечения (М, δ)

Показатели ФВД	Контроль	Пациенты БА											
		До терапии			1 месяц терапии			3 месяца терапии			1 год терапии		
		ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60	ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60	ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60	ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60
ЧДД	15 3	16 6	18 3	20 5	15 4	18 2	20 4	16 5	18 3	19 3	16 5	16 4	17 5
ФЖЕЛ	96 7	94 18	68* 10	60* 24	96 15	72 12	64 15	90 15	74 20	65 2	92 10	76** 15	75** 21
ОФВ <sub>1</sub>	92 9	89 7	66 9	41* 5	91 16	70 9	39 12	81 11	75 11	45 9	86 3	70 6	51 6
ОФВ <sub>2</sub>	89 8	78* 9	60* 19	42* 6	86 15	56 21	35 3	79 15	71 9	42 9	79 11	65** 18	46 12
ОФВ <sub>3</sub>	85 11	70 11	57 8	34 7	76 21	67 5	30 8	65 15	69 9	36 9	76 8	69 13	42 9
МОС <sub>25</sub>	89 9	81 17	56* 19	48* 12	85 25	61 26	36 11	76 13	61 18	42 8	80 12	68 5	46 16
МОС <sub>50</sub>	85 12	79 21	53* 19	30* 21	74 19	53 19	31 6	78 10	53 20	36 11	75 16	71 6	48 8
МОС <sub>75</sub>	84 9	56 11	63* 22	27* 19	65 26	45 16	25 5	56 12	53 11	32 10	65 8	66** 15	35 13

\* - достоверные отличия в сравнении с группой контроля p=0,05

\*\* - достоверные отличия между группами p=0,05

Результаты сравнения показателей ВСР в группах пациентов БА с исходно различными ОФВ<sub>1</sub> до начала терапии и через 1, 3 месяца, 1 год представлены в табл. 2.

До начала терапии в группе пациентов с ОФВ<sub>1</sub>>80% ТР была на 8%, LF – на 43%, HF – 46%, ЧСС – на 13% ниже, чем в группе контроля, VLF – на 14%, LF/HF – 100% выше. В результате терапии БА на протяжении 1 месяца значение ТР, VLF, LF и HF снизилось на 8,42, 25,18% соответственно; LF/HF – на 9%. На ЧСС терапия значимого влияния не оказала. Лечение в течение 3 месяцев привело к снижению ТР на 10%, VLF на 3%, LF на 31%, HF на 15%, LF/HF снизился на 34%, ЧСС не изменилась. 1 год терапии снизил ТР на 42%, VLF на 38, LF на 48%, HF на 71%, LF/HF снизился на 25%, на ЧСС – не оказал влияния.

Исходно в группе пациентов с ОФВ<sub>1</sub> 80-60% ТР было на 37%, VLF – на 29%, LF – на

53%, HF – на 65% ниже, LF/HF – на 22% выше в сравнении с контролем. Лечение БА на протяжении 1 месяца снизило ТР на 10%, VLF на 7%, LF на 8%, HF на 22%; LF/HF – не изменилось. На ЧСС терапия влияния не оказала. Терапия в течение 3 месяцев привела к снижению ТР на 7%, VLF на 4%, LF на 8%, HF на 3%, LF/HF на 2%, ЧСС не изменилась. 1 год терапии уменьшил значения ТР на 8%, LF на 22%, HF на 61% ЧСС на 6%; повысил значения VLF на 17%, LF/HF на 5%.

В группе пациентов с исходным ОФВ<sub>1</sub> <60% ТР было на 53%, VLF – на 20%, LF – на 72%, HF – на 64% ниже, а LF/HF – на 120%, ЧСС на 12% больше, чем в группе контроля. Через 1 месяц терапии БА значения ТР, VLF, LF и HF снизилось на 12, 8, 9, 2% соответственно; LF/HF не изменилось. После 3 месяцев лечения ТР снизилось на 10%; VLF, LF, HF на 13, 5, 3% соответствен-

но, LF/HF снизился на 4%, ЧСС не изменилось. Через 1 год терапии БА значение TP возросло на 2%, LF на 26%, HF на 30%, LF/HF на 24%; значения VLF и ЧСС снизились на 18% и 5% соответственно.

Результаты сравнения М-индексов (М – устойчивости, М<sub>0</sub> – нелинейности и М<sub>1</sub> – фазового движения) у пациентов БА с исходно различными ОФВ<sub>1</sub> до начала терапии и через 1, 3 месяца, 1 год представлены на рис.

Для М-индексов (М, М<sub>0</sub>, М<sub>1</sub>) у пациентов с исходно различным ОФВ<sub>1</sub>>80% от должных показателей характерны низкие значения в сравнении с М-индексами других групп пациентов БА и стабильность на этапах терапии.

Уменьшение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов БА сопровождается нестабильностью М-индексов, в группе пациентов БА с ОФВ<sub>1</sub><60% колебания значений М-индексов на этапах терапии наиболее выражены.

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма в группе контроля и у пациентов БА с исходно различным объемом форсированного выдоха за 1 секунду на этапах лечения (М, δ)

Показатели ВСП	Контроль	Пациенты БА											
		До терапии			1 месяц терапии			3 месяца терапии			1 год терапии		
		ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60	ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60	ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60	ОФВ <sub>1</sub> >80	ОФВ <sub>1</sub> 80-60	ОФВ <sub>1</sub> <60
ЧСС	69 4	78 11	80 9	80 12	79 11	80 9	81 12	78 10	79 9	81 12	78 11	77 9	76 11
TP	1542 145	1413 1272	964* 821	882* 835	1304 978	875 695	773 667	1276 978	906 715	810 686	828 596	892 618	897 614
VLF	618 197	530 404	440 390	495 582	310 189	410 360	408 416	516 391	422** 373	433 427	330 162	516 358	401 307
LF	710 63	409 580	302 322	193* 210	351 399	278** 301	175 196	285 272	278 310	184 203	214 176	238 228	245 241
HF	386 26	208 353	137 202	130 215	171 215	108 139	128 221	178 222	116 142	126 228	61 38	81 90	169 169
LF/HF	1,8 0,2	3,6 3,3	4,0 3,4	2,5 2,0	3,3 3,3	4,1 3,4	2,5 2,0	2,4** 1,4	3,5 2,8	2,4 1,7	2,7 1,8	4,2 4,4	3,1 5,5

\* - достоверные отличия в сравнении с группой контроля p=0,05  
 \*\* - достоверные отличия между группами p=0,05

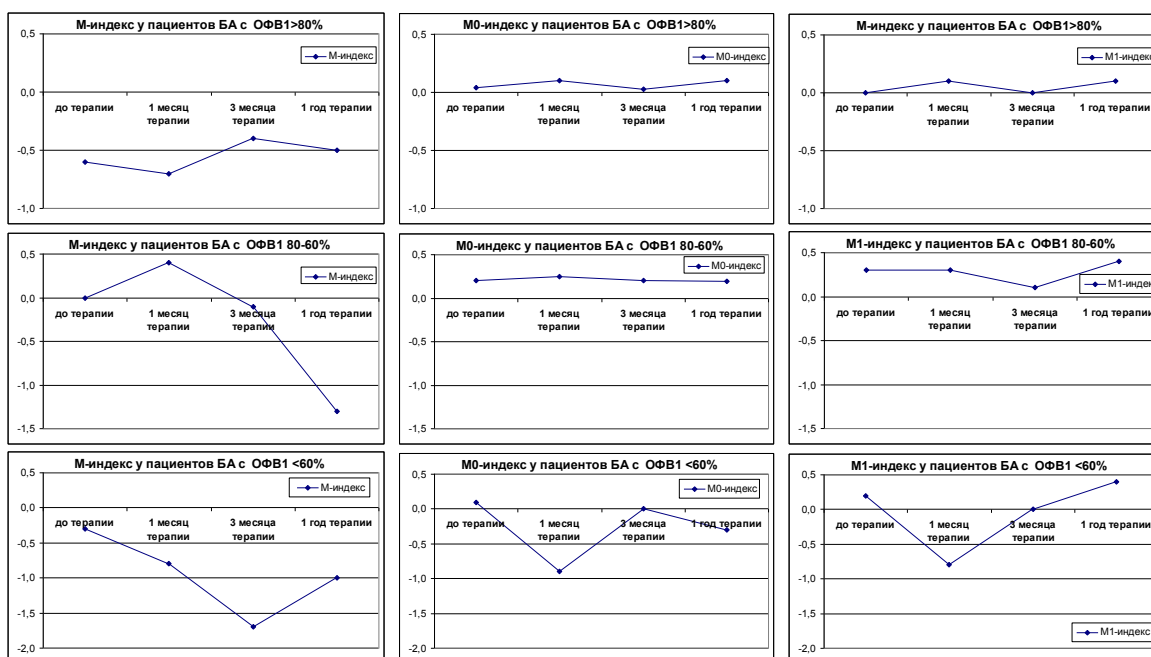


Рис. Нелинейные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов БА с исходно различным объемом форсированного выдоха за 1 секунду на этапах лечения (М)

В связи с тем, что в группе пациентов БА с исходным ОФВ<sub>1</sub>>80% большинство показателей ФВД (ЧДД, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1,2</sub>, МОС<sub>25,50</sub>) были исходно высокими, колебания этих показателей на этапах терапии были незначительными и находились в пределах физиологической нормы. Это соответствует критериям хорошего контроля БА [8, 12, 13]. Исход-

но более низкими, в сравнении с должными значениями, были ОФВ<sub>3</sub> и МОС<sub>75</sub> ФВД. МОС<sub>75</sub> является диагностическим критерием дифференциальной диагностики БА и ХОЗЛ [1, 8], его снижение является вполне ожидаемым, величина процентного колебания под влиянием терапии сопоставима с величиной колебаний других показателей в данной

группе. У пациентов с ОФВ<sub>1</sub> 80-60% исходные значения и рост показателей ФВД в ответ на терапию соответствует полученным ранее данным в общих группах пациентов с БА [2, 8]. Некоторое снижение значений

Малые различия в значениях ВСП (ТР, VLF, HF) в контрольной группе и группе пациентов БА с исходным ОФВ<sub>1</sub>>80% характеризуют сохраненную адаптационную способность ВНС в данной группе пациентов БА. Значения ВСП в группах с исходным ОФВ<sub>1</sub> 80-60% и ОФВ<sub>1</sub><60% были низкими, что соответствует известным данным для пациентов с БА [5, 6], степень снижения ТР зависит от исходной величины ОФВ<sub>1</sub>: с уменьшением величины ОФВ<sub>1</sub> падение ТР ВСП более выражено. Исходная симпатикотония, характерная для всех групп пациентов БА [3, 5, 11], более выражена в группе пациентов БА с исходным ОФВ<sub>1</sub> 80-60% и объяснима влиянием бронхолитической терапии на ВНС, большей комплаентностью пациентов данной группы.

На этапе долгосрочной терапии изменения показателей ВСП были более выраженными и зависели от исходного ОФВ<sub>1</sub>. Для группы пациентов БА с исходным ОФВ<sub>1</sub>>80% характерно снижение ТР ВСП за счет всех доменов и уменьшением симпатической активности, что может быть объяснено эффективной противовоспалительной терапией и снижением дозы лекарственных препаратов, либо полной отменой бронхолитической терапии. В группе пациентов БА с исходным ОФВ<sub>1</sub> 80-60% снижение ТР обусловлено в большей степени падением HF и проявляется ростом симпатовагального баланса. Уменьшение доли высокочастотной составляющей ТР ВСП объясняется снижением одышки. Положительная динамика показателей ВСП в группе пациентов с исходным ОФВ<sub>1</sub><60% на протяжении 1 и 3 месяцев изменила свою направленность на этапе длительной терапии, что проявлялось некоторым повышением

ФВД (ОФВ<sub>1,2,3</sub>, МОС<sub>25,75</sub>) в группе с ОФВ<sub>1</sub><60% зависит от тяжести воспалительного процесса, требующего более длительной терапии: на фоне 3 месяцев и 1 года наблюдения все показатели ФВД возросли.

ем ТР и всех ее доменов, увеличением доли симпатического влияния. Учитывая то, что эти изменения сочетаются с улучшением показателей ФВД, можно предположить фармакологическую природу данных изменений.

Группы пациентов БА с исходным ОФВ<sub>1</sub>>80% и 80-60% характеризуются устойчивостью М-индексов до и на всем протяжении терапии, в то время, как для пациентов БА с ОФВ<sub>1</sub><60% характерна нестабильность М-индексов.

## ВЫВОДЫ

1. Долгосрочная терапия БА оказывает положительное влияние на показатели ФВД (ОФВ<sub>1,2,3</sub>, МОС<sub>25,50,75</sub>) и ВСП (ТР, LF, HF, LF/HF) во всех группах пациентов.
2. Прирост показателей ФВД зависит от исходной величины ОФВ<sub>1</sub> и наиболее выражен в группе пациентов с ОФВ<sub>1</sub> 80-60%.
3. Взаимосвязь между величиной ОФВ<sub>1</sub> и ТР ВСП у пациентов с БА подтверждает значимость регуляторных механизмов в дыхании.
4. Исходно низкие значения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов БА сопровождаются нестабильностью поведения М-индексов на всех этапах терапии.

Зависимость степени увеличения показателей ФВД и ВСП от исходного значения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов БА под влиянием долгосрочной терапии является основанием для дальнейшего изучения совместного использования данных технологий в мониторинге терапии БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.10.2003 р. № 499 „Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень”
2. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. // Тер.арх. - 2000. - № 2. - С. 75-78.
3. Берсенев Е.Ю., Соболев А.М., Баевский Р.М. // Пульмонология. - 2001. - № 3. - С. 99-107.
4. Давыдова Е.В., Смольникова О.А., Зарипова Г.Р., и др. // Пульмонология. - 1999. - № 5. - С. 67-72.
5. Иванов В.Н., Фильшина Е.В., Драчук Е.Б., и др. // Пульмонология. - 2002. - № 5. - С. 76-81.
6. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А., и др. // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С.13-17.
7. Миронов В.А., Драчук Е.Б., Фильшина Е.В., и др. // РМЖ - 2001. - № 9. - С. 18-25
8. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Полянская М. А., и др. Обструктивные заболевания легких: Образовательная программа для врачей. -К.: - 2004. - 287 с.
9. Яблучанский НИ, Мартыненко АВ, Исаева АС. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: Основа. - 2000. - 88 с.
10. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С., и др. Исследуем регуляторные процессы. Для настоящих врачей. - Донецк: ЧП Бугасова. - 2005. - 196 с.
11. Heindl S., Lehnert M., Criée C-P., et. al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001.- Vol. 164. № 4. August 2001. - P. 597-601
12. Antczak A., Kurmanowska Z., Kasielski M., et. al. // Respir. Med. - 2000. - Vol. 94. - № 5. - P. 416-421

13. Bellamy D, Harris T. // Eur Respir J. – 2004. - № 24 (Suppl 48). - P. 83-87.

## ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ ТА БРОНХОЛІТИКАМИ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ПОЧАТКОВО РІЗНИМ ОБ'ЄМОМ ФОРСОВАНОГО ВИДИХУ ЗА 1 СЕКУНДУ

*О.М. Пасько*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Метою дослідження є вивчення впливу довгострокової терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами і бронхолітиками у пацієнтів бронхіальною астмою з вихідним різним обсягом форсованого видиху за 1 секунду на показники ФВД і ВСР для розробки пропозицій по поліпшенню терапії і контролю БА. В амбулаторних умовах обстежено 140 пацієнтів із бронхіальною астмою (БА) I-IV ступенем ваги, з них 58 чоловіків і 82 жінки. Середній вік обстежених  $48 \pm 25$  року. Давнина захворювання  $9,3 \pm 8,1$  років. ФВД оцінювалася за допомогою комп'ютерного спірографа "Spirosom" ХАІ, враховувалися: частота дихальних рухів (ЧДР), обсяги форсованого видиху за 1, 2 і 3 секунду (ОФВ<sub>1,2,3</sub>), миттєві об'ємні швидкості форсованого видиху в момент 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МВС<sub>25,50,75</sub>). Для аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) використовували комп'ютерний електрокардіограф "Cardiolab+" ХАІ, оцінювалися: частота серцевих скорочень у хвилину (ЧСС); загальна потужність спектра (ТР); потужність спектра в області низьких і високих частот (LF, HF) і відношення потужностей низькочастотної і високочастотної областей спектра (LF/HF). Результати показали, що довгострокова терапія БА впливає на показники ФВД (ОФВ<sub>1,2,3</sub>, МВС<sub>25,50,75</sub>) і ВСР (ТР, LF, HF, LF/HF) у всіх групах пацієнтів. Приріст показників ФВД залежить від вихідної величини ОФВ<sub>1</sub> і найбільш виражений у групі пацієнтів з ОФВ<sub>1</sub> 80-60%. Взаємозв'язок між величиною ОФВ<sub>1</sub> і ТР ВСР у пацієнтів з БА підтверджує значимість регуляторних механізмів у диханні для стану здоров'я пацієнтів і результатів лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бронхіальна астма, функція зовнішнього дихання, варіабельність серцевого ритму

## INFLUENCE OF LONG-TERM THERAPY OF INHALATION GLUCOCORTICOSTEROIDS AND BRONCHIAL SPASMOLYTICS ON THE INDEXES OF RESPIRATORY FUNCTION AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH AN INITIALLY DIFFERENT VOLUMES OF THE FORCED EXPIRATORY VOLUME FOR 1 SECOND

*E.N. Pasko*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

Aim of the study of long-term inhalation glucocorticosteroids and bronchial spasmolytics therapy influence on the RF and HRV indexes in patients with bronchial asthma (BA) with an initially different forced expiratory volumes for 1 second for development of proposals on the improvement of therapy and BA control. 140 patients (58 men and 82 women) with I-IV degree of BA were examined in ambulatory terms. Mean age –  $48 \pm 2,5$  years. Duration of disease –  $9,3 \pm 8,1$  years. RF was estimated by computer spirometer «Spirosom» XAI, were taken into account: respiration rate frequency (RRF), forced expiratory volume for 1st, 2nd and 3rd seconds (FEV<sub>1,2,3</sub>), momentary volume speeds of the forced exhalation in the moment of 25, 50, 75% MEFL (MVS<sub>25,50,75</sub>). For the heart rate variability (HRV) analysis computer electrocardiograph «Cardiolab+» XAI was used; heart rate in 1 minute (HR); total power of spectrum (TP); spectrum power in area of high and low-frequencies (LF, HF) and relation of low and high frequencies spectrum regions powers (LF/HF) were estimated. Results showed that long-term BA therapy has positive influence on the RF indexes (FEV<sub>1,2,3</sub>, MVS<sub>25,50,75</sub>) and HRV (TP, LF, HF, LF/HF) in all patients groups. The increase of the RF indexes depends on the initial FEV<sub>1</sub> value and is most marked in the group of patients with FEV<sub>1</sub> values 80-60%. Interrelation between the FEV<sub>1</sub> and HRV TP value in patients with BA confirms meaningfulness of regulatory mechanisms in breathing for state of health of patients and results of medical treatment.

**KEY WORDS:** bronchial asthma, respiratory function, heart rate variability

УДК: 616.216.1

## ХАРАКТЕР ИММУННЫХ ПЕРЕСТРОЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ

*Н.Н. Попов<sup>1</sup>, Е.В. Огнивенко<sup>1</sup>, Е.А. Романова<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков

### РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучение характера иммунных расстройств у больных острым гнойным гайморитом, состояния общего и местного иммунитета до и после лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с неосложненным течением острого гнойного гайморита (22 человека); 2 группа – пациенты с острым гнойным гайморитом, осложненным хронизацией процесса или сложением со стороны бронхолегочной системы (20 человек). Острый гнойный верхнечелюстной синусит в случае неосложненного течения протекает на фоне активизации факторов местного и системного иммунитета. При склонности перехода острого гнойного синусита в хронический процесс существенной активации иммунных факторов не наблюдается.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммунные расстройства, острый гнойный гайморит

Актуальной проблемой ринологии на сегодняшний день являются воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух. Острые и хронические параназальные синуситы встречаются у людей всех возрастов [1]. Почти каждый восьмой человек в США болен или когда-нибудь болел синуситом [2]. По данным Безшапочного, Лобурця [3] количество пациентов ЛОР-стационара с заболеваниями носа и околоносовых пазух ежегодно увеличивается на 2% и на сегодня достигло 62%.

Вопросы патогенеза, течения, диагностики и лечения тесно связаны с изменениями в системе местного и общего иммунитета, с проблемой аллергизации организма [4]. Часто острые воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух приобретают хронический характер и характеризуются вялым, длительным течением, что ухудшает качество жизни. Это связано как с изменением вирулентности и резистентности микрофлоры, являющейся этиологическим фактором в возникновении синусита, так и со снижением иммунологической реактивности организма [5].

Рациональная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний строится с учетом иммунных нарушений в организме, их иммунопатогенеза. Характеру иммунных перестроек у больных верхнечелюстным синуситом посвящено ряд работ [6, 7, 8]. В основном они касаются содержания в секрете околоносовых пазух секреторного IgA, сывороточных IgM, IgA, IgG, а также концентрации этих иммуноглобулинов в сыворотке. При этом в литературе нет данных характеризующих степень иммунных перестроек в иммунной системе этих больных при опти-

мальном течении заболевания и осложненном развитием хронического процесса со стороны ЛОР-органов или бронхолегочной системы. Такие сведения представляются весьма важными для выбора адекватной иммунотерапии и определения прогностических критериев развития инфекционных осложнений.

Целью работы было изучение состояния общего и местного иммунитета у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом до и после традиционного лечения.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка эффективных технологий реабилитации иммунной системы детей и взрослых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов», № госрегистрации Д.Р.Н. 015U002857.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 42 больных верхнечелюстным синуситом. Возраст больных составил от 18 до 50 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с неосложненным течением острого гнойного гайморита (22 человека); 2 группа – пациенты с острым гнойным гайморитом, осложненным хронизацией процесса или сложением со стороны бронхолегочной системы (20 человек). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Все больные проходили комплекс общеклинических исследований. Больным проводилась идентичная этиотропная, противовоспалительная, симптоматическая терапия (антибактериальные препараты пенициллинового или цефалоспоринового ряда, деконгестанты, антигистаминные препараты, муколитические препараты).



Микробиологические исследования проводили по общепринятой технологии: посев на твердые и жидкие питательные среды с последующим выделением изолятов и их микроскопической, биохимической и серологической идентификацией. Идентификацию изолятов проводили в соответствии с положением Приказа МЗ СССР №535 [9] и согласно типсономических тестов определителя бактерий Берджи. Используемые методы исследований описаны в работах [9,10].

О состоянии общей иммунореактивности организма пациентов судили по популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови, концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной и кислородзависимой метаболической активности лейкоцитов, уровню комплемента, цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров крови.

Лимфоциты из крови выделяли на градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл.

Количественное содержание в крови CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>-клеток определяли методом непрямой мембранной иммуофлюоресценции.

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови и содержимом верхнечелюстных пазух определяли спектрофотометрическим методом.

Концентрацию ЦИК определяли методом селективной преципитации ПЭГ-600.

Фагоцитарную активность клеток крови определяли методом толстой капли. В качестве объекта фагоцитоза использовали инaktivированную суточную культуру стафилококка штамма 209. Определяли фагоцитарное число (количество фагоцитирующих клеток) и фагоцитарный индекс (среднее число поглощенных одной клеткой микробных тел).

Кислородзависимую метаболическую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, результаты учитывали морфологически и выражали в процентах формозанположительных клеток. О метаболическом резерве клеток судили по индексу соотношения индуцированного и спонтанного НСТ-теста.

Спонтанную цитокинпродуцирующую способность мононуклеаров крови изучали в культуре *in vitro* [11]. Культивирование клеток (2x10<sup>4</sup>кл/мл) осуществляли в 96-луночных плоскодонных планшетах в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки плодов коровы и 80 мкг/мл гентамицина при

37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Концентрацию цитокинов в культуральной среде определяли методом ИФА с использованием специальных тест-систем («Протеиновый контур», Санкт-Петербург и Cyteimmune).

Состояние местного иммунитета оценивали по содержанию лизоцима, β-лизинов, секреторного IgA и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в отделяемом верхнечелюстных пазух. Лизоцим определяли методом диффузии в агаре, содержание β-лизинов – по В.В. Хазановой и др., определение комплемента – по А.В. Караулову [12].

Активность клеток в продукции кислородных радикалов изучали хемилюминесцентным методом. Определяли спонтанную продукцию радикалов, при адгезии клеток на стекле, а также при адгезии и фагоцитозе.

Полученные данные подвергали общей статистической обработке и корреляционному анализу. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При поступлении в стационар пациенты 1 и 2 группы предъявляли жалобы на головную боль, тяжесть в голове, выделения из носа слизисто-гнойного характера, заложенность носа и повышение температуры тела (37,6-38,8°C).

При передней риноскопии у больных отмечалась гиперемия слизистой оболочки носа, на ее поверхности – участки десквамации эпителия, в среднем носовом ходе и на дне полости носа – гнойное отделяемое.

На рентгенограмме околоносовых пазух наблюдалось пристеночное утолщение слизистой оболочки (23 человек), наличие уровня жидкости (10 человек) или затемнения верхнечелюстных синусов (9 человек).

При микробиологическом исследовании отделяемого пазух у больных 1 группы чаще всего обнаруживалась монокультура (72%) – *S. pneumoniae* (55%): 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> КОЕ/мл; *M. catarrhalis* (15%): 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> КОЕ/мл; *H. influenzae* (22%): 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> КОЕ/мл; реже высевались *S. aureus*, *S. pyogenes* (8%): 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Ассоциации этих микробов высевались в 28% случаев. Во 2 группе чаще высевались ассоциации (65%), включающие грамположительные бактерии *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* по 5%: 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> КОЕ/мл; грамотрицательные бактерии – *E. coli*, *P. aeruginosa* – по 6%: 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> КОЕ/мл; анаэробы – *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp. – 15%: 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> КОЕ/мл; грибы – *Candida* 20%: 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> КОЕ/мл; *Aspergillus* 38%: 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> КОЕ/мл. Монофлора высевалась в 35% случаев.

Изучение иммунитета больных с неосложненным течением показало, что при остром гнойном процессе в секрете слизистой околоносовых пазух наблюдается повышение содержания секреторного IgA и всех классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). При этом в крови от-

мечалось повышение только концентрации IgM (табл. 1, 2.). В секрете верхнечелюстных синусов также наблюдается повышение количества лизоцима,  $\beta$ -лизинов, по сравнению с их содержанием в ротоглоточном секрете здоровых лиц (табл. 1.).

Таблица 1

Показатели местного иммунитета у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом (M $\pm$ m)

Показатели (в секрете синусов)	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
sIgA г/л	0,30 $\pm$ 0,03	0,68 $\pm$ 0,03*	0,69 $\pm$ 0,03*	0,47 $\pm$ 0,04***	0,39 $\pm$ 0,04**
IgA г/л	0,18 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,02*	0,37 $\pm$ 0,02*	0,23 $\pm$ 0,05**	0,23 $\pm$ 0,05**
IgM г/л	0,17 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,03*	0,28 $\pm$ 0,03*	0,22 $\pm$ 0,04**	0,20 $\pm$ 0,04**
IgG г/л	0,63 $\pm$ 0,03	0,98 $\pm$ 0,07*	0,94 $\pm$ 0,03*	0,71 $\pm$ 0,05**	0,69 $\pm$ 0,05**
Лизоцим, мкг	458,6 $\pm$ 26,9	603,4 $\pm$ 36,4	596,4 $\pm$ 36,7	523,7 $\pm$ 29,6	506,8 $\pm$ 30,1
$\beta$ - лизины, %	24,7 $\pm$ 3,4	34,9 $\pm$ 4,6*	30,6 $\pm$ 4,5	27,8 $\pm$ 6,3	26,9 $\pm$ 5,8

\*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; \*\*p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы, \*\*\*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц и между показателями больных 1 группы и 2 группы

Исследования показали, что острый воспалительный процесс в верхнечелюстном синусе протекает на фоне устойчивой тенденции повышения количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, числа

CD3<sup>+</sup>-клеток и CD4<sup>+</sup>-клеток, достоверного повышения числа активированных лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>-клеток) и В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>клеток) (табл. 2.).

Таблица 2

Показатели системного иммунитета у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом (M $\pm$ m)

Показатели (в секрете синусов)	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты, абс.ч/л. (x/10 <sup>9</sup> )	6,37 $\pm$ 0,57	7,03 $\pm$ 0,65	6,54 $\pm$ 0,58	6,65 $\pm$ 0,58	6,41 $\pm$ 0,59
Лимфоциты, % абс.ч/л (x/10 <sup>9</sup> )	30,9 $\pm$ 1,16	33,7 $\pm$ 1,38	31,0 $\pm$ 1,31	31,2 $\pm$ 1,26	30,8 $\pm$ 1,27
CD3 <sup>+</sup> - кл, %	1,96 $\pm$ 0,15	2,37 $\pm$ 0,18	2,06 $\pm$ 0,12	2,07 $\pm$ 0,18	1,97 $\pm$ 0,15
CD4 <sup>+</sup> - кл, %	62,5 $\pm$ 2,56	68,3 $\pm$ 3,51	65,8 $\pm$ 3,43	65,4 $\pm$ 2,83	62,9 $\pm$ 2,79
CD8 <sup>+</sup> - кл, %	37,7 $\pm$ 1,95	42,1 $\pm$ 2,81	41,1 $\pm$ 2,73	39,2 $\pm$ 1,96	37,7 $\pm$ 1,89
CD19 <sup>+</sup> - кл, %	19,3 $\pm$ 1,27	19,8 $\pm$ 1,53	19,6 $\pm$ 1,51	19,4 $\pm$ 1,31	19,0 $\pm$ 1,46
CD25 <sup>+</sup> - кл, %	18,1 $\pm$ 1,46	25,6 $\pm$ 1,87*	24,7 $\pm$ 1,58	21,6 $\pm$ 1,57	19,7 $\pm$ 1,58
CD16 <sup>+</sup> - кл, %	5,8 $\pm$ 0,50	12,4 $\pm$ 1,31*	11,9 $\pm$ 1,32*	8,1 $\pm$ 0,61	7,2 $\pm$ 0,65
CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup> - кл	8,1 $\pm$ 0,71	8,5 $\pm$ 0,76	8,3 $\pm$ 0,75	8,2 $\pm$ 0,73	8,2 $\pm$ 0,71
CD3 <sup>+</sup> /CD25 <sup>+</sup> - кл	3,45 $\pm$ 1,75	2,67 $\pm$ 2,69	2,66 $\pm$ 2,5	3,02 $\pm$ 2,2	3,19 $\pm$ 2,18
ЦИК, г/л	10,7 $\pm$ 1,53	5,5 $\pm$ 2,41*	5,53 $\pm$ 2,37*	8,07 $\pm$ 1,49**	8,73 $\pm$ 1,7**
IgA г/л	1,2 $\pm$ 0,08	1,6 $\pm$ 0,12	1,6 $\pm$ 0,13	1,5 $\pm$ 0,13	1,5 $\pm$ 0,13
IgM г/л	1,7 $\pm$ 0,16	1,9 $\pm$ 0,18	1,9 $\pm$ 0,18	1,8 $\pm$ 0,17	1,8 $\pm$ 0,17
IgG г/л	1,8 $\pm$ 0,18	2,7 $\pm$ 0,29	2,7 $\pm$ 0,29	2,2 $\pm$ 0,18	2,1 $\pm$ 0,18
Ф.Ч., %	12,6 $\pm$ 1,14	13,1 $\pm$ 1,23	16,4 $\pm$ 1,26	12,5 $\pm$ 1,17	12,7 $\pm$ 1,19
Ф. Инд.	62,5 $\pm$ 2,61	71,4 $\pm$ 2,65*	70,2 $\pm$ 2,58*	64,6 $\pm$ 2,62	63,1 $\pm$ 2,61
НСТ-тест сп, %	6,4 $\pm$ 0,32	9,2 $\pm$ 0,36*	9,0 $\pm$ 0,31*	7,72 $\pm$ 0,33	6,7 $\pm$ 0,34
НСТ-тест инд, %	11,6 $\pm$ 1,08	18,4 $\pm$ 1,91*	17,8 $\pm$ 1,92*	14,5 $\pm$ 1,23	12,7 $\pm$ 1,24
Комплемент, у.е.	28,1 $\pm$ 2,05	34,7 $\pm$ 2,10*	34,1 $\pm$ 2,*	29,8 $\pm$ 2,13	28,6 $\pm$ 2,11
	1,4 $\pm$ 0,12	2,3 $\pm$ 0,18*	2,1 $\pm$ 0,16*	1,8 $\pm$ 0,16	1,7 $\pm$ 0,16

\*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; \*\*p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы

У больных наблюдается достоверное повышение фагоцитарной активности лейкоцитов (фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса), продукции клетками активных форм кислорода (табл. 2, 4.). В крови этих больных наблюдались повышенные значения комплемента (табл. 2.).

Мононуклеары крови больных верхнечелюстным синуситом продуцируют количества ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$  в 1,4-1,9 раза больше, чем здоровых лиц (табл. 3.). Среди изученных цитокинов в наибольшей степени усиливалась продукция ИЛ-1 $\beta$ .

Таблица 3

Активность продукции цитокинов мононуклеарами крови больных острым гнойным верхнечелюстным синуситом (M $\pm$ m)

Цитокины, пг/мл	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения

ИЛ-1β	124,5±22,3	263,5±29,4*	168,4±22,1*	227,7±29,5*	157,3±24,1
ФНОα	243,6±31,7	343,5±35,6*	271,5±30,6	304,0±36,4	256,4±35,3
ИЛ-6	169,7±27,9	255,7±29,7*	89,4±30,2	239,8±29,6*	183,5±29,8**

\*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; \*\*p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы.

Таблица 4

#### Активность мононуклеаров крови в продукции кислородных радикалов (M±m)

ХЛ, имп./кл./мин.	Здоровые лица	1 группа больных		2 группа больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Спонтанная	0,42±0,05	0,89±0,09*	0,73±0,08*	0,52±0,06**	0,047±0,06***
2. При адгезии	2,67±0,27	4,04±0,43*	3,86±0,41*	2,99±0,31**	2,79±0,31**
3. При адгезии и фагоцитозе	5,14±0,40	6,73±0,42	6,67±0,46	5,85±0,56	5,80±0,57

\*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; \*\*p<0,05 между показателями больных 1 группы и 2 группы,

\*\*\*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц и между показателями больных 1 группы и 2 группы

По окончании курса терапии показатели местного и системного иммунитета больных оставались на высоких значениях. У обследованных людей наблюдалась тенденция к повышению уровня сывороточного IgG. Полученные данные указывают на то, что острый гнойный верхнечелюстной синусит в случае неосложненного течения протекает на фоне активизации факторов местного и системного иммунитета.

У больных 2 группы существенной активизации иммунных факторов в начале заболевания не наблюдалось (табл. 1, 2, 3, 4.). Это касалось как показателей местного так и системного иммунитета. Между больными 1 и 2 группы наибольшие различия в показателях иммунитета проявлялось в уровне секреторного IgA, концентрации сывороточного IgM, фагоцитарной активности лимфоцитов крови, их способности продуцировать активные формы кислорода. У больных 2 группы к окончанию срока лечения также не происходило повышения концентрации в сыворотки крови IgG, как это отмечалось у больных 1 группы.

Способность мононуклеаров крови больных 1 и 2 группы продуцировать ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6 не различалась.

Таким образом, достаточная активизация иммунных сил в начале заболевания позволяет эффективно нейтрализовать микробы и не допускает генерализации инфекции. Недостаточная активизация защитных сил организма создает предпосылки для хронизации заболевания. Недостаточная активизация иммунных факторов является проявлением слабой иммунореактивности организма, которая может быть наследственной, генетически детерминированной или возникает под влиянием хронической инфекции в других органах и системах (хронический бронхит, хронический пиелонефрит), соматических заболеваний (сахарный диабет, эндокринопатии, тиреопатии, ревматоидный артрит и др.).

Слабая иммунореактивность создает условия для обсемененности организма мик-

робами. У больных 2 группы чаще выявлялись микробные ассоциации, чем у 1 группы. В свою очередь высокая обсемененность слизистой ротоглотки служит фактором снижения местного иммунитета.

Полученные данные указывают на целесообразность включения в лечение больных 2 группы, у которых риск развития хронического процесса больше, иммуностимулирующую терапию. Полученные данные позволяют также выделить прогностические критерии развития инфекционных осложнений. Такими могут быть сопутствующая хроническая патология, частое переохлаждение организма, работа на вредном производстве, контакт с аллергенными веществами и др.

#### ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение острого верхнечелюстного синусита в 1 группе характеризуется яркой симптоматикой, быстрым развитием и короткими сроками течения. Острый гнойный гайморит во 2 группе протекает с постепенным нарастанием симптомов и более длительно.
2. У больных 1 группы при микробиологическом исследовании преимущественно обнаруживается монофлора. У пациентов 2 группы чаще высеваются бактериальные ассоциации.
3. Острый гнойный верхнечелюстной синусит в случае неосложненного течения протекает на фоне выраженной активизации факторов местного и системного иммунитета. При склонности перехода острого гнойного синусита в хронический процесс существенной активизации иммунных факторов не наблюдается.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Представляется важным разработать для 2 группы больных адекватную иммуностимулирующую терапию, а также определения факторов и условий, которые действуют ингибирующе на иммунные факторы организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Л.Г. Лобные пазухи. -Ростов на Дону:Феникс. - 2000. - 512 с.
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Козлов В.С. Заболевание носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия. - М.:Коллекция «Совершенно секретно». - 2003. - С. 164-171.
3. Безшапочный С.Б., Лобурец В.В. // Ринология. - 2002. - № 2. - С. 3-10.
4. Заболотный Д.И., Луценко В.И., Розкладка А.И. // Ринология. - 2003. - № 2. - С. 26-29
5. Антонив В.Ф., Кравченко Д.В., Кравченко А.В. и др. // Вестник оторинол. - 1998. - № 3. - С. 28-30.
6. Мельников О.Ф., Кишук В.В., Шматко В.И. и др. // Иммунология та алергол.- 2001 - № 2. - С.115-118.
7. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Кильсенбаева Ф.А., и др.//Рос. ринология.- 2002.- №2. - С.127-129.
8. Ghazarian A., Garner W.L. // Exp. Mol. Phathol. - 2000. - Vol. 69. - № 3. - P. 242-247.
9. Приказ МЗ СССР №535 от 22.04.85 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждениях». - Москва. - 1985. - 38 с.
10. Поздеев О.И. Медицинская микробиология/Под ред.В.И.Покровского.-М.:Тэотар-Мед.-2001.-768 с.
11. Лыков А.П., Сахнов Л.В., Козлов В.А. // Иммунология. - 1998. - № 1. - С. 57-59.
12. Клиническая иммунология. / Под ред. А.В.Караулова. -М.:Московское информационное агенство. - 1999. - С. 350-351.

## ХАРАКТЕР ІМУННИХ ПЕРЕБУДОВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ

*М.М. Попов<sup>1</sup>, О.В. Огнівенко<sup>1</sup>, О.А. Романова<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Інститут мікробіології та імунології імені І.І.Мечникова АМН України, м. Харків

### РЕЗЮМЕ

Метою роботи було дослідження характеру імунних перебудов у хворих на гострий гнійний гайморит, стану загального та місцевого імунітету до і після лікування. Хворі були розділені на 2 групи: 1 група – хворі з неускладненим перебігом гострого гнійного гайморита (22 пацієнта); 2 група – хворі з гострим гнійним гайморитом, ускладненим хронізацією процесу або ускладненням з боку бронхолегеневої системи (20 пацієнтів). Гострий гнійний верхньощелепний синусит у випадку неускладненого перебігу протікає на фоні активізації факторів місцевого і системного імунітету. При хронізації процесу суттєвої активації імунних факторів не спостерігається.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** імунні розлади, гострий гнійний гайморит

## CHARACTER OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE PURULENT MAXILLITIS

*N.N. Popov<sup>1</sup>, E.V. Ognivenko<sup>1</sup>, E.A. Romanova<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov

### SUMMARY

The purpose of the research was the study of immune disorders in patients with acute purulent maxillitis, the study of general and local immune reactions before and after treatment. 42 patients with acute purulent maxillitis have been studied. They were divided into 2 groups: the 1-st group consisted of 22 patients with maxillitis without complications. The 2-nd group (20 patients) had maxillitis with complications. The acute purulent maxillitis in the 1-group is proceed with local and general immunity factors activation. Patients from 2-nd group didn't show immune factors' activation.

**KEY WORDS:** immune disorders, acute purulent maxillitis

УДК: 57.089.3+57.04:57.053/054

## ГЕМОПОЕТИЧНА ЧУТЛИВІСТЬ ЩУРІВ ДО РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ В АНТЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

*О.А. Романова, Т.А. Сидоренко, Н.І. Ігумнова, Л.Г. Гогодзе*

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

### РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення морфологічних та цитогенетичних змін гемопоезу новонароджених щурів під впливом опромінення в антенатальному періоді розвитку. Виявлено, що клітинний склад кістково-

го мозку тварин, антенатально опромінених відносно малими дозами, свідчить про виражений дисбаланс продукції, визрівання та диференціювання гемопоетичних клітин всіх кровотворних паростків. Серед мієлокаріоцитів опроміненого потомства спостерігається збільшення частки клітин з хромосомними аберациями.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ранній ембріогенез, опромінення, гемопоез

До нашого часу сотні тисяч людей проживають на територіях, забруднених радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС, постійно перебуваючи під впливом малих доз радіаційного опромінення [1]. За розвитку атомної енергетики в майбутньому відсутність подібних аварій не тільки не гарантована, а навпаки – вони мають перейти до розряду техногенних, призводячи до неминучого росту відсотку населення, яке зазнало дії малих та відносно малих доз радіації. На цьому фоні першочерговою постає проблема вивчення такого радіаційного впливу на ембріон та плід, а також післянатальний розвиток внутрішньоутробно опроміненого потомства.

При розгляді механізмів впливу радіації на розвиток потомства особливої уваги потребує дослідження змін, які виникають внаслідок опромінення на найраніших стадіях ембріогенезу, оскільки відомо, що радіочутливість ембріону тим вища, чим він недозріліший [2]. У наших попередніх дослідженнях [3] показано, що у самиць шурів, одноразово опромінених у дозі 0,5 Гр в період до імплантації ембріонів, народжується потомство з відхиленнями від нормальних параметрів, що характеризують лімфомієлоїдні органи та периферичну кров. Беручи до уваги провідну роль кісткового мозку у кровотворенні та імунотенезі організму, а також недостатність даних літератури про вплив опромінення в пренатальному періоді на центральний лімфогемопоетичний орган, метою даного дослідження було встановлення наявності морфологічних і цитогенетичних змін у гемопоезі антенатально опромінених новонароджених шурів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на щурах популяції Вістар розводки віварію Харківського державного медичного університету МОЗ України.

Для одержання нащадків відбирали самиць двохмісячного віку, першонароджуючих, з масою 200-250 г, та самців того ж віку та ваги, яких тримали у віварії на стандартному харчуванні. На 3-ю добу вагітності самиць одноразово опромінювали рентгенівськими променями на установці РУМ-17 у дозі 0,5 Гр впродовж 40 секунд при шкірнофокусній відстані 40 см, силі струму 10 мА, напрузі на трубіці 120 кВ, фільтрах 0,5 Cu +1мм Al Після опромінення тварин поверта-

ли до віварію і тримали у звичайних умовах. Одночасно з дослідною групою формували контрольну групу неопромінених тварин тої ж популяції. Всього для отримання потомства у дослідній групі було використано 36 самиць. Кількість приплоду, отриманого від маток опроміненої групи, становило 6-9, контрольної (неопроміненої) групи – 8-11 особин. Утримання та використання лабораторних тварин відповідало Національним нормам з біоетики [4].

Морфологічний склад кісткового мозку тварин досліджували мікроскопічно у мазках кісткового мозку, пофарбованих за Романовським-Гімзе.

Цитогенетичне дослідження мієлокаріоцитів проводили у хромосомних препаратах кісткового мозку, приготовлених за методом [5].

Морфологічні і цитогенетичні дослідження антенатально опроміненого потомства здійснено у динаміці на 7-, 14- та 30-ту добу післянатального життя. Від кожної новонародженої тварини будь-якого віку було отримано по 3 препарати кісткового мозку або хромосом мієлокаріоцитів.

Статичний аналіз результатів проводили з використанням параметричних показників середнього арифметичного та середнього квадратичного відхилення. Достовірність різниці між показниками різних груп оцінювали за критерієм Стьюдента і вважали значимою при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту ядромістких клітин у кістковому мозку стегна потомства шурів виявило, що на 7-му добу після народження він становив  $(6,4 \pm 0,5) \times 10^6$ . У дослідній групі та  $(7,8 \pm 0,6) \times 10^6$  – у контрольній; на 14-ту добу:  $(15,2 \pm 1,1) \times 10^6$  у досліді та  $(12,5 \pm 1,0) \times 10^6$  у контролі; на 30-ту добу:  $(43,6 \pm 3,5) \times 10^6$  у опромінених шурят та  $(33,3 \pm 2,9) \times 10^6$  – у інтактного потомства.

Вивчення цитогам кісткового мозку тварин, опромінених у ранньому періоді ембріогенезу до імплантації, виявило, що основний внесок у збільшення кількості ядромістких клітин органу на 14-ту та 30-ту добу у порівнянні з контролем вносять клітини еритроїдного та лімфо-моноцитарного паростків кровотворення (табл.). Як свідчать отримані дані, активізація продукції клітин еритроїдного ряду властива кістковому моз-

ку опроміненого потомства на всіх досліджених етапах його післянатального розвитку. Перевищення кількості еритроїдних клітин у кістковому мозку тварин дослідної групи спостерігається на всіх стадіях їх розопромінених тварин, можна свідчити, що відсоткове превалювання його клітин над контрольним на 7-му та 14-ту добу досліджень забезпечується перевищенням продукції моноцитарних клітин у цей час, а також присутністю великої кількості плазматичних клітин. Останній факт привертає до себе особливу увагу, оскільки вміст плазматичних клітин у кістковому мозку інтактних

витку – від бластогенезу, особливо яскраво вираженого на 14-ту і 30-ту добу, до передостаннього етапу визрівання. Стосовно післянатального формування лімфо-моноцитарного паростку кісткового мозку антенатально тварин обмежується 1%, а у досліджених опромінених в ембріогенезі щурів він перевищує нормальний рівень у 1,6-5,2 рази. У тридцятиденних дослідних щурят відсотковий вміст цих клітин дещо знижується, не набуваючи при цьому нормальних значень, а частка моноцитів, що продукуються кістковим мозком, практично дорівнює контрольній.

Таблиця

Цитограма кісткового мозку щурів, опромінених в ембріональному періоді до імплантації (M±m)

Вік тварин доба	Групи тварин	Мієлоїдний паросток, %									Загальний вміст клітин, %
		мієлобласти	нейтрофільні промієлоцити	нейтрофільні мієлоцити	нейтрофільні метамієлоцити	паличко-ядерні нейтрофіли	сегментоядерні нейтрофіли	езинофільні мієлоцити та метамієлоцити	паличко-та сегментоядерні еозинофіли	базофіли	
7	Д	2,3±0,2*	6,1±0,3*	5,0±0,3*	8,1±0,4*	13,0±0,7*	11,5±0,7	0,8±0,05*	1,1±0,05*	1,0±0,05*	48,9
	К	1,6±0,08	2,4±0,1	4,0±0,2	14,2±0,8	16,5±0,9	12,7±0,7	0,6±0,02	0,8±0,04	2,7±0,1	55,5
14	Д	1,2±0,09*	2,0±0,09*	3,8±0,2*	8,0±0,5	15,2±0,7	8,2±0,5	1,6±0,09*	2,4±0,13*	0,9±0,05*	43,3
	К	2,0±0,1	3,7±0,2	5,2±0,3	8,9±0,4	16,7±1,0	10,3±0,6	1,1±0,07	1,2±0,07	1,7±0,09	50,8
30	Д	1,7±0,09	2,7±0,1	3,9±0,1	9,8±0,4	11,9±0,6	6,7±0,3*	3,3±0,1*	3,1±0,1*	1,0±0,05	44,1
	К	1,5±0,06	2,9±0,1	4,4±0,3	11,6±0,8	13,1±0,8	10,5±0,7	0,5±0,02	0,7±0,04	1,0±0,06	46,2
Вік тварин доба	Групи тварин	Еритроїдний паросток, %				Загальний вміст клітин, %					
		еритробласти та проноормоцити	нормоцити базофільні	нормоцити поліхроматофільні	нормоцити оксифільні						
7	Д	1,3±0,07	3,6±0,1	12,5±0,7 *	17,8±0,9	35,2					
	К	1,2±0,07	3,0±0,1	10,3±0,5	16,5±0,9	31,0					
14	Д	1,5±0,08 *	6,8±0,3	9,3±0,5	14,9±0,8	32,5					
	К	0,7±0,03	6,0±0,3	8,4±0,3	13,0±0,6	28,1					
30	Д	1,2±0,06 *	10,2±0,6	12,8±0,7	16,6±0,8	40,8					
	К	0,9±0,03	8,6±0,5	11,1±0,6	14,8±0,8	35,4					
Вік тварин доба	Групи тварин	Лімфо-моноцитарний паросток, %					Загальний вміст клітин, %				
		лімфобласти та пролімфоцити	лімфоцити	плазматичні клітини	моноцити	ретикулярні клітини					
7	Д	1,0±0,06 *	4,4±0,3 *	5,2±0,2 *	5,9±0,3	0,6±0,02	17,1				
	К	1,3±0,07	7,1±0,3	1,0±0,05	5,2±0,3	0,6±0,02	15,2				
14	Д	1,7±0,1	14,8±0,7	3,2±0,3 *	4,6±0,3 *	0,9±0,05	25,2				
	К	1,8±0,1	13,6±0,7	0,9±0,04	3,0±0,1	0,8±0,04	20,1				
30	Д	1,3±0,08	9,0±0,5 *	1,0±0,08 *	2,7±0,1	1,3±0,07 *	15,3				
	К	1,5±0,07	12,6±0,6	0,6±0,02	3,0±0,1	0,7±0,03	18,4				

Примітки: Д – тварини дослідної групи; К – тварини контрольної групи.

\* – достовірність відмінностей показників дослідних тварин у порівнянні з контролем  $p < 0,05$

Характерним для становлення лімфо-моноцитарного паростку кісткового мозку тварин, підданих опроміненню, є також хвилеподібність вмісту лімфоїдних клітин в органі

залежно від строку дослідження. Лімфоцитарна недостатність, достовірно виражена у семидобових дослідних тварин ( $p < 0,05$ ), на 14-ту добу їх розвитку змінюється підви-

щенням вмісту лімфоцитів у кістковому мозку. Але вже на 30-ту добу дослідження знову спостерігається достовірний спад вмісту цих клітин в органі при тенденції до зменшення відсотку їх бластних форм, а також більш визрілих – пролімфоцитів.

Загальний відсотковий вміст клітин мієлоїдного ряду кісткового мозку опромінених тварин на всіх етапах дослідження поступається їх вмісту у інтактного потомства на 2,1-6,6%. Вивчення мієлограм свідчить про те, що основною причиною цієї нестачі мієлоїдних клітин є нейтропенія, яка спостерігається у кровотворному органі у опромінених особин всіх вікових груп, стаючи найбільш виразною у найстарших досліджених щурів.

Іншою особливістю мієлоїдного паростку кісткового мозку дослідних тварин на будь-якому етапі післянатального розвитку є надпродукція еозинофільних гранулоцитів, яка у 1,3-4,4 рази перевищує їх нормальне утворення в органі.

Таким чином, дослідження процесу кровотворення у антенатально опромінених особин через клітинний склад основного кровотворного органу – кісткового мозку, свідчить про виражений дисбаланс утворення, визрівання та диференціювання гемопоетичних та лімфоїдних клітин усіх паростків гемопоезу.

Цитогенетичним дослідженням метафазних клітин кісткового мозку тварин, підданих дії ікс-випромінення у дозі 0,5 Гр на стадії раннього ембріогенезу до імплантації у стінку матки, було виявлено підвищення частки клітин з абераціями хромосом у порівнянні з контролем. У семи-, чотирнадцяти- та тридцятидобового опроміненого потомства частка таких клітин становила ( $5,6 \pm 0,3$ ); ( $5,4 \pm 0,3$ ) та ( $5,0 \pm 0,2$ )% відповідно, тоді як у нормальних новонароджених тварин вона коливалась від ( $1,0 \pm 0,06$ ) до ( $1,4 \pm 0,08$ )%. Тип виявлених у дослідних тварин хромосомних аберацій являв собою міжхромосомні обміни, делеції, одиничні фрагменти, а також поліплоїдні клітини.

Відомо, що структурні зміни у декількох генах слугують основою патологічних процесів при багатьох спадкових захворюваннях, для яких характерні аномальна відповідь на ушкодження ДНК, порушення контролю програмованої клітинної загибелі (апо-

птозу) та підвищена ймовірність пухлинної трансформації [6].

Таким чином, одержані результати свідчать про те, що опромінення у відносно малих дозах у період доімплантаційного ембріогенезу викликає порушення лімфогемоетичного гомеостазу народжених особин, яке проявляється змінами низки параметрів лімфомієлоїдного органу, особливо у ранні післянатальні строки. Дані зміни можуть трактуватись як наслідки ефекту малих доз радіації, що зачіпають ділянки геному, відповідальні за механізми регуляції проліферації, диференціювального спрямування поліпотентних стовбурових клітин, а також диференціювання та визрівання клітин-попередників всіх кровоутворювальних паростків лімфомієлоїдної тканини.

## **ВИСНОВКИ**

Післянатальний гемопоєз новонароджених, опромінених у ранньому ембріогенезі до імплантації у дозі 0,5 Гр, характеризується низкою різноспрямованих порушень. Підвищена активність синтезу клітин еритроїдного ряду, еозинофільних гранулоцитів у мієлоїдному паростку моноцитів і плазматичних клітин у лімфо-моноцитарному паростку супроводжується недостатністю утворення нейтрофільних гранулоцитів і В-лімфоцитів у кістковому мозку.

Вивчення клітинного складу кісткового антенатально опромінених тварин свідчить про виражений дисбаланс утворення, визрівання та диференціювання клітин всіх паростків гемопоезу.

У кістковому мозку антенатально опроміненого потомства всіх вивчених вікових груп 7, 14, 30 днів виявлено достовірне підвищення вмісту клітин з абераціями хромосом порівняно з неопроміненими новонародженими. Виявлені хромосомні аберації являють собою міжхромосомні обміни, делеції, одиничні фрагменти, поліплоїдні клітини.

Подальшою перспективою досліджень впливу малих доз радіації, отриманих в ранньому ембріогенезі, на розвиток новонароджених особин, вбачається вивчення їх імунного гомеостазу, що обумовлює повноцінність захисту та функціонування організму.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Котеров А.Н. // Мед. радиология и радиац. безопасность. - 2000. - № 5 - С. 5-19.
2. Gilman E.A., Knede G.W. Pregnancy X-rays and childhood cancers. Effects of exposure age embryos and radiations dose. -Birmingham: GERU-QEMC. - 1986. - 13 p.
3. Романова Е.А., Коляда Т.И., Сидоренко Т.А., и др // Таврический мед.-биол. вестник. - 2004. - Т. 7. - № 1. - С. 118-122.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8. - № 1. - С. 142-145.

5. Иммунология. Практикум. Получение хромосомных препаратов костного мозга мышей. Произведение анализа и учета метафазных пластинок. / Пастер Е.У., Овод В.В., Позур В.К., Вихоть Н.Е. - К.:Вища школа. - 1989. - С. 254-264.
6. Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Федоровцева Р.Ф. // Радиационная биология. Радиозэкология. - 2002. - Т. 42. - № 1. - С. 20-35.

## **ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КРЫС К РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА**

*Е.А. Романова, Т.А. Сидоренко, Н.И. Изумнова, Л.Г. Гогодзе*

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

---

### **РЕЗЮМЕ**

Проведено изучение морфологических и цитогенетических изменений гемопоэза новорожденных крыс под влиянием облучения в антенатальном периоде развития. Установлено, что клеточный состав костного мозга животных, антенатально облученных относительно малыми дозами, свидетельствует о выраженном дисбалансе продукции, созревания и дифференцировки гемопоэтических клеток всех кроветворных ростков. Среди миелокариоцитов облученного потомства наблюдается повышение доли клеток с хромосомными абберациями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ранний эмбриогенез, облучение, гемопоэз

## **HEMOPHOETIC SENSITIVITY OF THE RATS TO RADIATIVE EFFECT IN ANTENATAL ONTOGENESIS**

*E.A. Romanova, T.A. Sidorenko, N.I. Igumnova, L.G. Gogadze*

*I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine, Kharkov*

---

### **SUMMARY**

Morphologic and cytogenetic variations of hemopoiesis of rats by influence antenatal radiation was studied. Cellular composition of bone marrow of antenatally irradiated animals testify about expressed disbalance of the production, maturation and differentiation of hemopoietic cells in the all hemopoetic sprouts. It was found the increase of cells with chromosomal aberrations among the irradiated posteritys myelocariocytes.

**KEY WORDS:** early embriogeny, irradiation, hemopoiesis

УДК: 618.14-002-085

## **ФОРМУВАННЯ ПІНОПОДІЙ У ЗДОРОВИХ ЖІНОК-ДОНОРІВ ЯЙЦЕКЛІТИН В ЦИКЛАХ КОНТРОЛЬОВАНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ**

*І.О. Судма*

*Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, Україна*

---

### **РЕЗЮМЕ**

Проблема рецептивності та імплантаційної реконструкції ендометрію залишається однією із найбільш актуальних в сфері репродукції людини. Ембріон може імплантуватися тільки впродовж вузького періоду так званого «імплантаційного вікна», що характеризується формуванням піноподій. Метою цього дослідження було вивчення формування піноподій у здорових жінок-донорів яйцеклітин в циклах контрольованої гіперстимуляції яєчників (КГЯ). Об'єктами дослідження були 20 здорових жінок-донорів яйцеклітин. Методом скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) досліджувались піноподії в ендометріальних біопсіях. В більшості випадків (13-65%) розвинуті піноподії візуалізувались на ЛГ +6 та ЛГ+7, у 7 жінок (35%) – на ЛГ +8 – ЛГ+10. При повторному циклі КГЯ у 5 (з семи) жінок розвинуті піноподії виявлялись в той самий час, а у 2 - спостерігалась різниця в добу. Піноподії у циклах стимуляції суперовуляції з'являються в секреторній фазі циклу на дні ЛГ+6 – ЛГ+10; в більшості випадків (65%) зрілі піноподії виявляються на ЛГ+6 та ЛГ+7; в аналогічних умовах час виникнення зрілих піноподій у однієї і тієї ж жінки є відносно постійним; контрольована гіперстимуляція яєчників не впливає на часові межі формування піноподій.



**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** імплантація, піноподії, ендометрій

Проблема рецептивності та імплантаційної реконструкції ендометрію залишається однією із найбільш гостро актуальних і дискутабельних у сфері репродукції людини. Насамперед це стосується ефективності допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні безпліддя. Результативність циклів екстракорпорального запліднення, не зважаючи на більш ніж двадцятирічну історію, залишається гіршою, ніж можна було б очікувати. Високі рівні запліднення гамет продовжують контрастувати з відносно низькою частотою імплантації, що, скоріше за все, пов'язане з проблемами ендометріальної рецептивності [17, 18].

Vigano P. та Raniery S. у 1945 році виголошили такий афоризм: «Бластоциста може віртуально імплантуватися в будь-якому місці людського організму, крім нерцептивного ендометрію». Дійсно, як не дивно, порівняно з іншими тканинами організму ендометріальний епітелій становить найбільший бар'єр для імплантації. Ембріон може імплантуватися тільки впродовж вузького періоду так званого «імплантаційного вікна» [1]. Нові знання в нашому розумінні імплантації були отримані дослідженнями на тваринних моделях [21]. Імплантація відбувається лише тоді, коли ендометрій під гормональним впливом досягає рецептивної фази. Ця стадія («імплантаційне вікно») є короткоплинною і має співпадати з розвитком ембріона до стадії бластоцисти [7, 8, 12, 18, 21, 22, 23, 25, 28]. У пацієнтів фаза рецептивності ендометрію характеризується формуванням характерних вибухів апікальної частини епітеліальних клітин. Мембрани цих клітин втрачають мікроворсини і формують гладенькі утворення, які, як було визначено, беруть участь у всмоктуванні внутрішньо-маткової рідини, а тому й були названі піноподіями (від слова піноцитоз) [23]. Такі зміни епітеліальних мембран впродовж імплантаційного вікна відбуваються у багатьох (всіх досліджених) ссавців. Піноподії також утворюються в ендометрію жінок і можуть використовуватись як один з маркерів рецептивності ендометрію [12, 14, 15, 16, 22, 23, 24]. Функціональна природа піноподій залишається невизначеною остаточно [1, 5, 13], але, скоріше за все, вони беруть безпосередню участь у адгезії бластоцисти до поверхні ендометрію [7].

В попередніх наших роботах було показано, що у пацієнтів з багаторазовими невдачами лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення існують зрушення у якості, кількості та часі формування

піноподій [2, 4]. Висока результативність модифікованих протоколів ембріотрансферу з використанням ембріонів різного віку підтверджують необхідність та важливість врахування особливостей формування піноподій у конкретної пацієнтки [3]. Але, не зважаючи на незаперечний факт існування піноподій та їх прямого зв'язку із рецептивністю ендометрію, нез'ясованість ряду ключових моментів цієї проблеми стоїть на заваді широкому використанню дослідження піноподій у пацієнтів з безпліддям. Ці ключові аспекти зводяться до наступного:

- чи є постійними часові межі формування піноподій для загалу фертильних жінок;
- чи є часові межі відкриття «імплантаційного вікна» постійними для певної жінки;
- чи збігаються вони у натуральних, стимульованих та заступних циклах.

Частковому вирішенню цих проблем присвячена запропонована робота.

Метою дослідження було вивчення формування піноподій у здорових жінок-донорів яйцеклітин в циклах контрольованої гіперстимуляції яєчників (КГЯ).

Робота є частиною планових науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології та репродуктології КМАПО за темою «Лікування ендометріозу та реабілітація Генеративної функції у жінок» (ИПТ 47.1 Шифр 0101U000235).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були 20 здорових жінок донорів яйцеклітин з підтвердженою фертильністю (якнайменше одні фізіологічні пологи в анамнезі), що добровільно погодились на додаткове дослідження ендометрію в середній лютеїновій фазі циклу. Середній вік жінок становив  $27,4 \pm 0,67$  (від 21 до 33 років). Всім жінкам проводилася КГЯ гонадотропінами (Пергонал, Гонал-Ф, Метродин-ВЧ – Сероно, Швейцарія) з агоністами ГТ-РГ (Супрефакт-Авентіс, Великобританія) за довгим лютеїновим протоколом. Підтримка лютеїнової фази проводилася вагінальним прогестероном (Утрожестан, Бесін-Ісковеско, Франція). День наступний до тригерної дози ХГ вважався днем піку ЛГ або ЛГ 0, а день аспірації ооцитів вважався ЛГ+1.

Всім жінкам проводилася подвійна біопсія в лютеїновій фазі на ЛГ+6/7 та ЛГ+8/9 дні. Забір матеріалу для біопсії виконувався ендометріальним аспіратором (Wallace, Великобританія) з передньої та задньої стінок порожнини матки. Матеріал відмивався від

крові у фізіологічному розчині та ділився на дві частини. Одна з них клалась у 2,5% розчин глютарового альдегіду на фосфатному буфері і витримувалась так 24 години, потім цей матеріал фіксувався у 4% розчині осмія на фосфатному буфері, дегідратувався розчином ацетону на дистильованій воді у зростаючих концентраціях (від 20% до 100%), висушувався у вуглекислому газі покривався золотом (150-200 А). Скануюча електронна мікроскопія проводилась на мікроскопі JEOL Super probe 733 із збільшенням x 2000. Оцінювалась кількість, якість піноподій та час їх виникнення. Стадія розвитку піноподій визначалась за описом [14], у якому розрізнялись піноподії, що розвиваються, розвинуті (зрілі) та регресуючі. Кількість піноподій визначалась за такими критеріями: піноподії займають більше 50% поверхні ендометрію у полі зору – рясні (велика кількість), від 20 до 50 % – помірні, менше 20 % – рідкі, якщо не виявляються – відсутні.

Друга частина біопсійного матеріалу клалась у 10% розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження. Гістологічне дослідження матеріалу проводилося з фіксацією формаліном, на парафінових зрізах з фарбуванням гематоксилін-еозином та по Ван-Гізону.

В основу морфологічної оцінки ендометрію покладені критерії [19, 20].

Всі жінки дали письмову згоду, що підтверджувала їх інформованість і добровільність щодо участі у дослідженні. План та програма дослідження були погоджені з етичним комітетом клініки Ісіда, на базі якої проводилась робота.

Статистична обробка здійснювалась за стандартними методиками з використанням методів варіаційної статистики. Отримані результати вводились у базу даних в програмі Statistica 5.0. Рівень ймовірності безпомилкового прогнозу обмежувався  $p \geq 95\%$ , а для оцінки ймовірнісних характеристик результатів –  $0.001 < p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічне дослідження зразків ендометрію у всіх донорів яйцеклітин показало, що ендометрій відповідає критеріям середньої стадії фази секреції.

Потрібно відзначити, що у всіх жінок вдалось отримати задовільні для оцінки якості та кількості піноподій зразки ендометрію.

Кількісна характеристика формування піноподій у ендометрію жінок донорів ооцитів представлені в табл. 1.

Таблиця 1

### Кількість піноподій в ендометрію у жінок-донорів ооцитів

Кількість піноподій	Кількість пацієток, %
Відсутні	0
Рідкі	0
Помірна кількість	12/60
Велика кількість	8/40
Усього	20/100

Як видно із табл. 1., у всіх жінок відзначалась велика або помірна кількість піноподій. Випадків, коли б піноподії були рідкі або відсутні серед обстежених жінок не було.

Час виникнення розвинутих піноподій у обстежених жінок представлений в табл. 2.

З табл. 2. видно, що у жінок донорів ооцитів в більшості випадків (13-65%) розвинуті піноподії візуалізувались на ЛГ +6 та ЛГ+7, а у 7 (35%) – на ЛГ +8 – ЛГ+10.

Враховуючи те, що піноподії, скоріше за все, беруть безпосередню участь у адгезії бластоцисти до поверхні ендометрію [7], розвинуті піноподії мають відповідати 5-6 дню розвитку ембріону, або ЛГ +6/7. Як ми бачимо, в нашому дослідженні у більшості здорових жінок в циклі КГЯ розвинуті піноподії дійсно виявлялись на ЛГ + 6/7. Тому вбачається логічним вважати вчасним наявність розвинутих піноподій на ЛГ+6/7, тих, що розвиваються – на день ЛГ+6 та регресуючих – на ЛГ +8. Таким чином, у 7 жінок донорів ооцитів спостерігалось запізнення розвитку піноподій: в трьох випадках на 1 день, в двох – на 2 і 3 дні.

Частині донорів ооцитів (7 жінок) дослідження піноподій було проведено повторно в аналогічному циклі КГЯ. Результати дослідження представлені в табл. 3.

Таблиця 2

### Час виникнення зрілих піноподій у жінок донорів ооцитів

День циклу	Кількість пацієток/%
ЛГ+5	0
ЛГ+6	6/30,00
ЛГ+7	7/35,00
ЛГ+8	3/15,00
ЛГ+9	2/10,00
ЛГ+10	2/10,00
Усього	20/100

Таблиця 3

### Порівняння часу виникнення піноподій у жінок донорів ооцитів в двох циклах КГЯ

Пацієнт	День циклу	
	Перша програма	Друга програма
1	ЛГ+6	ЛГ+6
2	ЛГ+7	ЛГ+6
3	ЛГ+6	ЛГ+6
4	ЛГ+7	ЛГ+7
5	ЛГ+8	ЛГ+8
6	ЛГ+9	ЛГ+8
7	ЛГ+8	ЛГ+8

З табл. 3. видно, що у 5 з семи пацієнтів розвинуті піноподії виявлялись в той самий час у аналогічних циклах КГЯ, а в двох спо-

стерігалась різниця в добу. Враховуючи те, що за даними літератури [14], стадія зрілих піноподій триває приблизно 24 години, можна припустити, що різниця в одну добу не є суттєвою і для однієї і тієї ж жінки в аналогічних гормональних умовах розвиток піноподій за часом є однаковим. Ряд дослідників [9, 10, 11, 26, 27, 29], вивчаючи морфологічну структуру ендометрію у жінок, яким проводилась стимуляція овуляції, відзначали прискорення розвитку процесів секреторної трансформації слизової оболонки матки. Було навіть висловлене припущення, що в циклах КГЯ може виникати невідповідність структури ендометрію та стадії розвитку ембріона за рахунок відмінності гормонального статусу [6]. Логічно було б думати, що, можливо, і розвиток піноподій може прискорюватись та/або порушуватись в умовах стимуляції яєчників в тому числі і в циклах екстракорпорального запліднення. Але, не зважаючи на те, що ми не порівнювали розвиток піноподій у тих самих жінок в натуральних циклах і в умовах контрольованої гіперстимуляції яєчників, з огляду на те, що розвинуті пі-

ноподії в більшості випадків спостерігались в нашому дослідженні на ЛГ+6 та ЛГ+7, що відповідає розвитку ембріону до стадії бластоцисти, нам здається, що КГЯ не впливає на час виникнення розвинутих піноподій.

## ВИСНОВКИ

1. Піноподії у циклах стимуляції супер-овуляції з'являються в секреторній фазі циклу на дні ЛГ+6 – ЛГ+10.
2. У здорових жінок спостерігається рясний або помірний ріст піноподій.
3. У здорових жінок в більшості випадків (65%) зрілі піноподії виявляються на ЛГ+6 та ЛГ+7.
4. В аналогічних умовах час виникнення зрілих піноподій у однієї і тієї ж жінки є відносно постійним.
5. КГЯ не впливає на часові межі формування піноподій.

Подальші дослідження біології формування піноподій дозволять в майбутньому підвищити ефективність лікування жіночого безпліддя.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ильина О.И. // Здоровье женщины. - 2004. - № 4(20). - С. 79-80.
2. Судома И.А., Задорожная Т.Д. // Здоровье женщины. - 2004. - № 4(20). - С.122-125.
3. Судома И.О. // Репродуктивное здоровье женщины. - 2005. - № 1(21). - С. 153-157.
4. Судома И.О., Задорожная Т.Д. // Здоровье женщины. - 2005. - № 2(23). - С.1-4.
5. Adams S.M., Gayer N., Hosie M.J., et. al. // Human Reprod. - 2002. - Vol.17. - P. 1980-1986.
6. Benadiva C.A., Metzger D.A. // Fertil. Steril. - 1994. - Vol. 61. - P. 700-704.
7. Bentin – Ley U., Siogren A., Nelsson et. al. // Human Reprod. - 1999. - Vol. 14. - P. 515-520.
8. Creus M., Ordi J., Fabregues F., Casamitjana R., et. al. // Human Reprod.. - 2003. - Vol.18. - P. 683-693.
9. Forman R.G., Euchenne B., Nessman C. et. al. // Fertil. Steril. - 1989. - Vol. 41. - P. 31-35.
10. Garcia J.E., Acosta A.A., Hsiu J.G., et. al. // Fertil. Steril. - 1984. - Vol. 41. - № 1. - P. 31-35.
11. Lass A., Peat D., Avery S., et. al. // Human Reprod. - 1998. - Vol. 13. - № 11. - P. 3203-3205.
12. Martel D., Monier M.N., Roche D., et. al. // Human Reprod. - 2003. - Vo 1.6. - P. 597- 603.
13. Murphy C.R. // Human Repr. - 2000. - Vol. 15. - P. 2451-2454.
14. Nikas G. // Human Reprod. - 1999. - Vol. 14. - P. 37-44.
15. Nikas G. // Human Reprod. - 1999. - Vol. 10. - P. 1208-1213.
16. Nikas G., Aghayanova L. // Reproductive BioMedicine Online. - 2002. - Vol. 4. - P. 18-23.
17. Nikas G., Develioglou O.H., Toner J.P., et. al. // Human Reprod. - 1999. - Vol. 14. - P. 787-792.
18. Nikas G., Makrigiannakis A., Howata O., et. al. // Ann.N.Y.Acad.Sci. - 2002. - Vol. 900. - P. 316-324.
19. Noyes R.W., Haman J.O. // Fertil. Steril.-1953.-Vol. 4.-P. 504-517.
20. Noyes R.W., Hertig A.T., Rock J. // Fertil. Steril. - 1950. - Vol. 1. - P. 3-25.
21. Psychoyos A. // J.Reprod.Fertil. - 1976. - Vol. 25(Suppl.). - P. 17-28.
22. Psychoyos A. // Ann.N.Y. Acad.Sci. - 1986. - Vol. 476. - P. 36-42.
23. Psychoyos A., Mandon P. // Journ. of Reprod. and Fert. - 1971.- Vol. 26. - P. 137-138.
24. Psychoyos A., Nikas G. // Assisted Repr. Reviews. -1994. - Vol.4. - P. 26-32.
25. Psychoyos A. // Handbook of Physiology, edit. Greep R.O.,Astwood E.B, Endocrinology: Williams and Wilkins, Baltimor. - 1973. - Vol. II. - P. 187-215.
26. Seppala M., Tiitinen A. // Human Reprod. - 1995. - № 10. (Suppl.2). - P.67-76.
27. Sterzik K., Dallenbach C., Schneider V., et. al. // Fertil Steril. - 1988. - Vol. 50. - № 3. - P. 457-462.
28. Thie M., Rospel R., Dettmann W., et. al. // Human Repr. Update. - 2002. - Vol.13. - P. 3211-3219.
29. Ubaldi F., Bougain C., Tournay H. et.al. // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 67. - P. 521-526.

## ФОРМИРОВАНИЕ ПИНОПОДИЙ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН-ДОНОРОВ ЯЙЦЕКЛЕТОК В ЦИКЛАХ КОНТРОЛИРОВАННОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

*И.А. Судома*

Киевская медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, Украина

**РЕЗЮМЕ**

Проблема рецептивности и имплантационной реконструкции эндометрия остается одной из наиболее актуальных в сфере репродукции человека. Эмбрион может имплантироваться только в течение узкого промежутка времени, называемого «имплантационным окном», который характеризуется формированием пиноподий в эндометрии. Целью этого исследования было изучение пиноподий у здоровых женщин-доноров яйцеклеток в циклах контролируемой гиперстимуляции яичников (КГЯ). Объектами исследования были 20 здоровых женщин-доноров яйцеклеток. Методом сканирующей электронной микроскопии исследовались пиноподии в эндометриальных биопсиях. В большинстве случаев (13-65%) развитые пиноподии визуализировались на ЛГ+6 и ЛГ+7, у 7 женщин (35%) – на ЛГ+8 – ЛГ+10. При повторном цикле КГЯ у 5 (из семи) женщин развитые пиноподии выявлялись в те же дни цикла, а у 2 – с разницей в одни сутки. Пиноподии в циклах стимуляции суперовуляции появляются в секреторной фазе цикла на ЛГ+6 – ЛГ+10; в большинстве случаев (65%) зрелые пиноподии выявляются на ЛГ+6 та ЛГ+7; в аналогичных условиях время возникновения зрелых пиноподий для одной и той же женщины практически остается постоянным; КГЯ не влияет на временные рамки формирования пиноподий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** имплантация, пиноподии, эндометрий

## **PINOPODE FORMATION IN HEALTHY OOCYTE DONORS IN THE CYCLES OF CONTROLLED OVARIAN HYPESTIMULATION**

*I.A. Sudoma*

Kyiv Medical Advanced Training Academy named after Shupyk P., Ukraine

**SUMMARY**

The problem of endometrial receptivity remains to be one of the most actual in the field of human reproduction. The embryo can implant during the narrow period called the «implantation window» which is characterized by formation of pinopodes. The aim of this study was to evaluate the pinopode formation in healthy oocyte donors in the cycles of controlled ovarian hypostimulation (COH). The objects of investigation were 20 healthy oocyte donors. The pinopodes in the endometrial biopsies were investigated with scanning electron microscopy. In the majority of the cases (13-65%) developed pinopodes were found on LH+6 and LH+7, in 7 women (35%) – on LH +8 – LH+10. In repeated COH cycles in the same women the developed pinopodes were seen on the same days in 5 (from seven) cases and with 1-day difference in 2 cases. In COH cycles pinopodes appear on the LH+6 – LH+10 days; in the majority of cases the developed pinopodes are seen on LH+6, LH+7; the time of pinopode formation is mainly constant in the same woman under the same conditions; COH does not influence the time frames of pinopode formation.

**KEY WORDS:** implantation, pinopodes, endometrium

УДК: 616.381-089.819-06-092

## **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ПУЗЫРНО-КИШЕЧНЫМ ЖЕЛЧНЫМ СВИЩОМ**

*Е.Д. Хворостов, Ю.Б.Захарченко, А.С. Шаповалов*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

**РЕЗЮМЕ**

Проанализированы результаты лечения 4 больных с хроническим калькулезным холециститом, осложненным пузырно-кишечным желчным свищом. Пузырно-дуоденальный свищ имел место у 3 пациентов, пузырно-поперечноободочный – у одного. Отмечено, что дооперационная диагностика пузырно-кишечных желчных свищей у больных с хроническим калькулезным холециститом является сложным процессом, требующим расширения объема обследования за счет инвазивных дорогостоящих методик, которые не всегда возможно использовать. Наличие свища было диагностировано в процессе лапароскопической холецистэктомии, что вынудило изменить ход оперативного вмешательства за счет технических приемов, направленных на устранение свища. Продемонстрировано, что пузырно-кишечный желчный свищ может быть устранен в ходе лапароскопической холецистэктомии при дополнении ее на завершающем этапе минилапаротомным доступом в правом подреберье, используемым для извлечения пузыря, обработки и ушивания кишечной стенки, несущей свищ, без существенного повышения травматичности операции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический калькулезный холецистит, лапароскопическая холецистэктомия, пузырно-кишечный желчный свищ

Лапароскопическая холецистэктомия выгодно отличается низкой травматичностью, однако требует тщательного дооперационного обследования больного с целью предельной верификации диагноза и установления факта наличия осложнений желчекаменной болезни, которые оказывают влияние на изменение техники, объема, продолжительности данного оперативного вмешательства, и вообще, определяют возможность его выполнения с учетом технического обеспечения клиники. Такое осложнение желчекаменной болезни как пузырно-кишечные желчные свищи довольно редко встречаются в клинической практике, их частота составляет 0,3-5% среди всех оперативных вмешательств на желчных путях [4]. Дооперационная диагностика их составляет определенную проблему так, как требует выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), дуоденографии (ДГ) или ирригографии (ИГ), отличающихся инвазивностью и высокой стоимостью. По этой причине основная масса данной патологии диагностируется в процессе лапароскопической холецистэктомии во время мобилизации желчного пузыря из перипузырных адгезивных образований, и ставит перед хирургом дилемму – продолжать лапароскопическую холецистэктомию или осуществлять переход на лапаротомный доступ. До настоящего времени не найден однозначный ответ на вопрос о необходимости перехода к лапаротомии после субоперационной диагностики внутреннего желчного свища между желчным пузырем и просветом кишки [1-4].

В связи с развитием и совершенствованием методики лапароскопической холецистэктомии расширяется перечень показаний для ее выполнения при различных вариантах осложненных форм течения желчекаменной болезни. Поэтому, наличие пузырно-кишечного желчного свища, осложнившего течение желчекаменной болезни, в настоящее время не рассматривается как абсолютное противопоказание для выполнения лапароскопической холецистэктомии. Однако, в отношении дооперационной и субоперационной диагностики указанного осложнения не принято окончательного решения. Не решен вопрос об изменении техники лапароскопической холецистэктомии при выявлении пузырно-кишечного свища, а также показаний к возможной конверсии [1, 3].

Важной проблемой, требующей разрешения, является дооперационная диагностика пузырно-кишечного желчного свища. Решение ее может быть достигнуто путем выяв-

ления при скрининговом УЗС характерных ультразвуковых симптомов, сопутствующих внутреннему пузырно-кишечному желчному свищу, и на основании этого определение показаний к выполнению ЭРХПГ, ДГ или ИГ. Другим вопросом, требующим разрешения, является изменение техники лапароскопической холецистэктомии при возникшей необходимости в ходе операции прибегнуть к вмешательству на кишечной стенке, несущей свищ, с целью его закрытия в случаях, когда отсутствует техника лапароскопического кишечного шва (что является стандартной ситуацией в условиях общехирургической клиники) [1, 3].

Целью исследования явилась оценка возможности дооперационной ультразвуковой диагностики пузырно-кишечного желчного свища, определение адекватного объема и последовательности выполнения отдельных этапов оперативного вмешательства при лапароскопической холецистэктомии в случае хронического калькулезного холецистита, осложненного пузырно-кишечным желчным свищем.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств с использованием низких температур в лечении больных желчекаменной болезнью и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки» номер регистрации 0100U005308.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения 4 пациентов, у которых течение хронического калькулезного холецистита осложнилось пузырно-кишечным желчным свищем. Все пациенты женского пола, по возрастным показателям находились в пределах от 55 до 73 лет. Избыточная масса тела не присутствовала. Исходя из анамнестических данных, у пациентов в прошлом отсутствовали симптомы механической желтухи, гектической лихорадки с ознобом и острого панкреатита. Клинические проявления хронического холецистита с ультразвуковой верификацией, при первично хронической форме течения у всех больных, продолжались до поступления в клинику на протяжении от 4 до 12 лет. Пузырно-дуоденальный свищ имел место в 3 случаях, пузырно-поперечноободочный – в 1 случае.

При УЗС у всех пациентов были выяв-

ны изменения желчного пузыря, разной степени выраженности, характерные для продолжительного воспалительного процесса и определяющие рубцово сморщенный желчный пузырь: утолщение стенки, деформация просвета в форме продолговатого узкого полостного образования по оси пузыря, наличие гиперэхогенных образований с акустической дорожкой в просвете, изменение внешнего контура пузыря до узкого продольного гиперэхогенного образования. Кроме того, установлено контактное расположение к стенке желчного пузыря кишечной петли. Ширина просвета гепатикохоледоха, свободного от включений, не превышала 8,4 мм, при гиперэхогенных характеристиках стенки. Таким образом, у пациентов отсутствовали симптомы пузырно-кишечного желчного свища (визуализация соустья между просветом желчного пузыря и кишки), что не определяло показаний для проведения ЭРХПГ, ДГ, ИГ. Стандартная фиброгастроскопия была выполнена всем пациентам, но так как свищевое отверстие находилось в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки оно оказалось недостижимым для визуализации.

При лапароскопическом вмешательстве выявлено наличие массивного перипузырного адгезивного процесса. Во время разделения плоскостных сращений наибольшие сложности, из-за выраженной плотности рубцовой ткани, возникли в области локализации свища, в 3 случаях на участке соединения желчного пузыря с нисходящим отделом двенадцатиперстной кишки, в 1 случае на участке соединения дна желчного пузыря с прядью большого сальника, который укрывал стенку поперечно-ободочной кишки. После отделения желчного пузыря в упомянутых участках, открылся просвет кишки, что было диагностировано по пролабированию слизистой оболочки. Размер дефекта кишечной стенки находился в пределах от 3 до 10 мм. Кишечные края были захвачены и сведены манипулятором с последующей временной фиксацией в таком положении наложением от 2 до 5 клипс. Выполнена холецистэктомия с раздельным клипированием пузырного протока и артерии. Желчный пузырь был рубцово сморщенным, представлен в виде плотного соединительнотканного образования с максимальным размером от 6 до 11 см, просвет пузыря соответствовал размерам заполнявших его конкрементов в количестве от 1 до 4, при максимальных их размерах от 17 до 25 мм. В правом подреберье над свищом выполнен доступ в брюшную полость длиной 5 см. Удален из брюшной полости желчный пузырь. Захвачена мани-

пулятором и подведена к ране кишечная петля, несущая свищ. Иссечение свища в пределах не измененной кишечной стенки с последующим ушиванием образовавшегося дефекта размерами от 15 до 30 мм двухрядным швом двенадцатиперстной кишки и трехрядным швом поперечноободочной кишки, в поперечном направлении к продольной оси кишки. Дренирование подпеченочного пространства и ушивание ран. Продолжительность оперативного вмешательства находилась в пределах от 95 до 110 минут.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Послеоперационное течение проходило без осложнений. Перистальтика кишечника, по аускультативной оценке, восстанавливалась в первые послеоперационные сутки. Послеоперационный период у анализируемой группы больных отличался от стандартной лапароскопической холецистэктомии несколько более щадящим режимом питания и физическим режимом. Питание начинали с третьих суток. Вставать с постели и ходить больные начинали со вторых послеоперационных суток, что соответствовало срокам перевода из палаты интенсивной терапии, где они задерживались под наблюдением на сутки больше обычного. С первых послеоперационных суток не использовали наркотические обезболивающие средства, заменив их анальгетиками. Дренаж подпеченочного пространства удаляли на 4 сутки. Выписка из стационара осуществлялась на 6 послеоперационные сутки.

Таким образом, дополнение техники стандартной лапароскопической холецистэктомии при диагностировании пузырно-кишечного свища, минилапаротомией с целью обработки и ушивания кишечной стенки, несущей свищ, позволило сохранить малотравматичность вмешательства, что проследживается при анализе течения послеоперационного периода и сроков выписки пациентов из стационара.

Внутренние свищи желчного пузыря с полыми органами представлены чаще в виде пузырно-дуоденальных фистул (70-80%) [4] т.к. анатомически существует зона контакта указанных органов, что само по себе делает естественным образование адгезивного процесса в этом месте при развитии хронического воспаления в стенке желчного пузыря. Пузырно-поперечноободочные свищи возникают значительно реже (12-22%) [4] так, как поперечно-ободочная кишка, в силу некоторого удаления от пузыря, не всегда принимает участие в образовании перипузырного инфильтрата. Формирование свища предусматривает собой длительный много-

этапный процесс, обусловленный прогрессирующим хроническим воспалением в стенке желчного пузыря при наличии в просвете конкрементов, образующих пролежень в зоне пузырно-кишечной адгезии. Как правило, сформировавшийся свищ сопровождается миграцией желчного конкремента в просвет кишки, что может привести, при значительных размерах камня, к острой обтурационной желчно-каменной кишечной непроходимости [3]. В большинстве же случаев острая хирургическая патология, как правило, не осложняет процесс формирования и функционирования свища, поэтому он не имеет характерных клинических симптомов несмотря на систематическое восходящее инфицирование желчевыводящей системы из кишечного просвета, особенно при соединении с ободочной кишкой [2,4]. Но хроническое рецидивирующее течение холецистита как и холангита не является исключительной характеристикой пузырно-кишечного свища. Поэтому, дооперационная диагностика пузырно-кишечного свища основывается на данных полученных при дополнительных методах исследования: УЗС, ЭРХПГ, ДГ, ИГ. К ультразвуковым симптомам пузырно-кишечного свища относится визуализация соустья между просветом обоих органов, что удается получить достаточно редко. Косвенные ультразвуковые признаки проявляются в виде рубцово измененного желчного пузыря, принявшего форму толстостенной трубчатой структуры к которой подтянута кишка. Наиболее информативным в дооперационном обследовании является прямое контрастирование свищевого хода получаемое при ЭРХПГ, ДГ, ИГ. Однако, эти методы обследования являются инвазивными и отличаются относительно высокой стоимостью, что не позволяет использовать их в диагностической программе холецистита как скрининговые.

Таким образом, выход из сложившейся ситуации находится в отборе больных для проведения указанных исследований по непрямым клиническим и ультразвуковым симптомам. Все же, встречаются случаи, когда даже прямое контрастирование не позволяет получить изображение существующего свища, при его обтурации, узком извитом канале, нарушении проходимости пузырного протока, облитерации просвета желчного пузыря. Эти случаи, как правило, диагностируются субоперационно, но могут остаться незамеченными и привести к развитию послеоперационного перфоративного или калового перитонита.

При диагностировании свища, возникает проблема в отношении изменения хода ла-

пароскопической холецистэктомии или более того, возможности выполнения холецистэктомии лапароскопическим доступом потому, что необходимая для обработки кишечной стенки техника лапароскопического кишечного шва, не входит в стандартную лапароскопическую холецистэктомию и поэтому, не может быть выполнена в большин-

стве клиник. В таких случаях требуется конверсия на лапаротомный доступ для успешного завершения оперативного вмешательства, при таком исходе теряется преимущество лапароскопической холецистэктомии в малотравматичности. Выполнение этапа обработки и ушивания кишечной стенки, несущей свищ, из минилапаротомного доступа, выполненного в проекции свища, позволяет провести оперативное вмешательство максимально безопасно при минимальной возможной травматичности в сложившейся ситуации.

## ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковые симптомы рубцово сморщенного желчного пузыря прилегающего к кишечной петле отмечены в случаях хронического калькулезного холецистита, осложненного пузырно-кишечным желчным свищем.
2. Лапароскопическая холецистэктомия может быть выполнена при наличии пузырно-кишечного желчного свища, осложнившего течение хронического калькулезного холецистита с дополнением минилапаротомного доступа для обработки и ушивания кишечной стенки, несущей свищ, с целью обеспечения безопасности оперативного вмешательства и сохранения минимально возможной травматичности в сложившейся ситуации.
3. Наиболее рациональным вариантом оперативного вмешательства у больных с хроническим калькулезным холециститом осложненным пузырно-кишечным желчным свищем может быть лапароскопическая холецистэктомия с разделением пузырно-кишечного соустья и временным закрытием дефекта кишечной стенки клипированием, а затем извлечение желчного пузыря из брюшной полости и обработка кишечной стенки несущей свищ с ее ушиванием, через минилапаротомный доступ, выполненный в проекции свища.

Перспективы дальнейших исследований в данной области заключаются в исследовании возможностей ультразвуковой диагностики пузырно-кишечных желчных свищей, как скринингового метода обследования пациентов, и технического усовершенство-

вання етапов их лапараскописечкой коррек- ции.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Александров К.Р., Феденко В.В., Долина Е.В., и др. // Endoscopic surgery. - 1996. - № 2. - С. 21-22.
2. Нидерле Б. // Хирургия желчных путей. Авиценум. Прага. - 1982. - С. 187.
3. Ханурин С.Н., Гаттаров И.Х., Нурмухаметов А.А., и др. // Хирургия. - 2002. - № 4. - С. 57-60.
4. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Нечитайло М.Е., и др. // Хирургия печени и желчевыводящих путей. - 1993. - С. 247-248.

## **ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ, ЩО УСКЛАДНЕНИЙ МІХУРОВО-КИШКОВОЮ ЖОВЧНОЮ НОРИЦЕЮ**

*Є.Д. Хворостов, Ю.Б. Захарченко, О.С. Шаповалов*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна*

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Проведено аналіз лікування 4 хворих з хронічним калькульозним холециститом, ускладненим міхурово-кишковою жовчною норицею. Міхурово-дуоденальна нориця зустрілась у 3 пацієнтів, міхурово-товстокишкова – у одного. Відзначено, що доопераційна діагностика міхурово-кишкових жовчних нориць у хворих на хронічний калькульозний холецистит складний процес, котрий потребує збільшення обсягу обстеження за рахунок інвазивних коштовних методів, які не завжди можливо використати. Наявність нориці було діагностовано в ході лапароскопічної холецистектомії, що примусило змінити перебіг оперативного втручання за рахунок технічних прийомів, спрямованих на усунення нориці. Продемонстровано, що міхурово-кишкова жовчна нориця може бути усунена під час виконання лапароскопічної холецистектомії за рахунок доповнення її на заключному етапі мінілапаротомним доступом в правому підребер'ї, використаним для видалення міхура з черевної порожнини, висічення нориці та зашивання кишкової стінки, без суттєвого підвищення травматичності оперативного втручання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний калькульозний холецистит, лапароскопічна холецистектомія, міхурово-кишкова жовчна нориця

## **LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS WHICH IS COMPLICATED BY GALLSTONE-INTESTINAL BILE FISTULA**

*E.D. Khvorostov, Yu.B. Zakharchenko, A.S. Shapovalov*

*V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine*

---

#### **SUMMARY**

#### **SUMMARY**

The analysis of 4 patients with chronic calculous cholecystitis in combination with gallstone-intestinal bile fistula treatment was carried out. 3 patients had gallstone-duodenal bile fistula, 1 patient had gallstone-transverse-colon bile fistula. The diagnostics of gallstone-intestinal bile fistula in patients with chronic calculous cholecystitis is difficult and required wide investigation using expensive invasive methods. Fistula was diagnostic in the time laparoscopic cholecystectomy. The current of operative intervention was changed. Technical methods were used for the fistula removal. Gallstone-intestinal bile fistula may be removed in the time laparoscopic cholecystectomy using minilaparotomy in right subcostal area for extraction of gallbladder and suture intestinal wall without considerable trauma increase due to operation.

**KEY WORDS:** chronic calculous cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, gallstone-intestinal bile fistula

*УДК: 616.233-24.-057.874:825*

## **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ШКОЛЯРІВ ПІД ВПЛИВОМ ЕЛЕМЕНТІВ ОЗДОРОВЧОЇ ГІМНАСТИКИ ХАТХА-ЙОГА**

*В.С. Чепурна*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна*

---



## РЕЗЮМЕ

Стаття містить результати експериментального дослідження впливу елементів оздоровчої гімнастики Хатха-Йога на динаміку показників функціонального стану дихальної системи школярів. Показано ефективність оздоровчої гімнастики Хатха-Йога. Під впливом занять по запропонованій методиці в експериментальній групі визначено більш позитивні зміни функціональних показників дихальної системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** оздоровча гімнастика Хатха-Йога, дихальна система, школярі спеціальних медичних груп

Проблема погіршення стану здоров'я дітей в Україні є взагалі однією з найгостріших у соціальній програмі суспільства. За матеріалами Міністерства освіти України близько 60% дошкільників і школярів мають різні порушення у стані здоров'я [9]. За даними статистики стан здоров'я кожного четвертого школяра має відхилення, а на момент закінчення школи тільки 5% школярів є практично здоровими [8]. Захворювання органів дихання, особливо хронічні, завдають великої шкоди організму дітей і підлітків. Одними з найбільш поширених захворювань у цьому віці є хронічні неспецифічні захворювання легенів [11].

Зростаюча частота хронічних бронхолегеневих захворювань у дитячому віці в останнє десятиріччя робить актуальним вивчення нових, високоефективних, можливості індивідуальних та безпечних методів лікування. Тому на сьогодні у різних галузях медицини поряд з традиційною медикаментозною терапією, яка нерідко призводить до побічних, а також алергічних реакцій, використовуються і немедикаментозні методи лікування та реабілітації [11]. У тому числі велика роль належить фізичним вправам як важливому патогенетичному фактору [1]. При комплексному лікуванні хворих на хронічний бронхіт та пневмонію фізична реабілітація є важливим фактором оздоровчого впливу на організм. Зараз поширюється нетрадиційне лікування, у тому числі і лікувальна фізична культура, яка ґрунтується на використанні оздоровчої гімнастики Хатха-Йога [1].

Законами України “Про фізичну культуру і спорт”, “Про загальну середню освіту”, цільовою комплексною програмою “Фізичне виховання – здоров'я нації” передбачено реформування фізичного виховання, висуваються завдання сприяти фізичному, психічному здоров'ю, зокрема молоді, утвердження пріоритетів здорового способу життя. Вимоги щодо здійснення процесу фізичного виховання учнів викладено у наказі Міністерства освіти України № 188 від 25.05.98 р.

Як показали праці останніх років, значна кількість фахівців з фізичного виховання основну увагу зосереджують на профілактиці і

оздоровчих заходах лише учнів основної медичної групи за станом здоров'я в загальноосвітніх школах [3, 5, 6, 7]. У зв'язку з цим відмічається більшість публікацій у цьому напрямку. Пропонують застосовувати на уроці просте лазіння в два і три прийоми по вертикальних і горизонтальних канатах, по похилих дошках, спуск обличчям до дошки, спуск на руках спиною до дошки ноги нарізно, лазіння з вантажем за спиною [12]. Система роботи спрямована не лише на рухову роботу, а й значною мірою на всебічний розвиток, формування в учнів звички до занять фізичними вправами, підвищення їхньої теоретичної підготовки. Стало традицією проводити уроки на свіжому повітрі, що сприяє оздоровленню дітей, попередженню захворювань [10]. Останнім часом одержало визначення і підтримку створення сприятливого світломузичного середовища у сферах людської діяльності [4]. Для розвитку творчої активності та фізичної підготовленості: витривалості, швидкісних якостей і сили – використовують рухливі ігри, українські народні ігри. Велика увага зараз приділяється викладанню футболу в загальноосвітніх школах [2].

Метою даної роботи було виявлення функціонального стану дихальної системи учнів спеціальної медичної групи з хронічними бронхітами та пневмоніями та її зміни під впливом елементів оздоровчої гімнастики Хатха-Йога в умовах шкільних уроків.

Дослідження здійснювалися відповідно Зведеного плану науково-дослідної роботи Держкомспорту України за темою 2.1.15. “Розробка єдиного інформаційного середовища навчання у вищих спортивних навчальних закладах як засіб підвищення ефективності навчально-тренувального та навчально-оздоровчого процесу”, № держреєстрації 0101U006467.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом знаходилися школярі, хлопці з хронічними бронхітами і пневмоніями, різного рівня фізичної підготовленості, віком від 11 до 13 років (6-8 клас), що займалися у спеціальних медичних групах з фізичного виховання в умовах середньої загальноосвіт-

ньої школи. Експериментальну групу склали 30 школярів. До контрольної групи увійшло 28 школярів. Учні експериментальної групи займалися за розробленою методикою лікувальної фізичної культури з використанням йогівських асан, дихальної гімнастики, елементів релаксації і аутотренінгу. Учні контрольної групи займалися за стандартною методикою, яка була складена на основі "Мезахворювання у школярів контрольної і експериментальної груп. Перед початком занять з учнями проводили об'єктивне клінічне обстеження і виконували комплекс об'єктивних інструментальних досліджень. Для з'ясування адаптаційних можливостей функціонального стану організму школярів проводилися лікарсько-педагогічні спостереження (ЛПС) під час занять з лікувальної гімнастики. При ЛПС враховувалися наступні дані: наявність або відсутність скарг, оцінка зовнішніх ознак стомлення за кольором шкіряних покривів, ступінь потовиділення, координація руху і увага, пульсометрія з побудовою фізіологічної кривої. Ці дослідження проводилися вибірково до і після заняття лікувальною гімнастикою у школярів обох груп.

Для рішення поставленої мети використовувалися наступні методи дослідження:

1. Медично-біологічні методи.
2. Педагогічні методи.
3. Методи математичної статистики.

Медично-біологічні методи використовувалися для оцінки функціонального стану дихальної системи організму школярів, термінового і кумулятивного ефекту занять лікувальною фізичною культурою.

Вимір показника легеневої вентиляції, такого, як частота дихання (ЧД), проводився пальпаторним методом, шляхом накладання руки на ділянку грудної клітки або візуально. По руху грудної клітки вимірювалася частота дихання впродовж 1 хвилини.

Методом пневмотахометрії (ПТХМ) вимірювалася потужність форсованого вдиху і видиху для судження про опір дихальних шляхів. Обстежуваному пропонували взяти наконечник трубки у рот і зробити гранично швидкий глибокий видих. Потім після короткочасного відпочинку робився швидкий вдих. Виміри проводилися трикратно, з урахуванням найбільшого результату.

Основною метою педагогічних спостережень було вивчення особливостей застосування методики з використанням йогівських асан, елементів релаксації і аутотренінгу на уроках фізичної культури, а також для вивчення усвідомленості знань школярів. Педагогічні спостереження обов'язково включали до себе індивідуальні методи організації навчально-виховної роботи, обов'язково

тодічних рекомендацій щодо реабілітації осіб з хронічними захворюваннями органів дихання". У цій групі застосовувалися традиційні дихальні вправи у поєднанні з загальноорозвиваючими і корегуючими вправами.

На підставі вивчених медичних карт, висновків фахівців, проведеного первинного лікарського обстеження з поглибленим медичним оглядом визначалися форма і рівень педагогічний аналіз і оцінку. При вивченні методики проведення занять, засоби педагогічного спостереження включали хронометраж і пульсометрію тренувальних занять. Проводилися методичні консультації, що доповнювалися бесідами. Результати спостережень порівнювалися між собою.

Обробка результатів вироблялася на персональному ЕОМ з використанням програми "Excel for Windows". Результати були оброблені засобом варіаційної статистики з обчисленням середнього арифметичного ( $M$ ), середньоквадратичної помилки ( $\pm\sigma$ ) і помилки середнього арифметичного ( $\pm m$ ). Вірогідність відмінностей між отриманими кількісними даними оцінювалася за  $t$ -критерієм Стюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні функціонального стану дихальної системи реєструвалися такі показники, як: частота дихання, пневмотахометрія.

У табл. 1. наведено показник частоти дихання при первинному обстеженні. Порівнянна характеристика показника ЧД експериментальної і контрольної груп показує його аналогічність і відсутність статистичної різниці у всіх вікових групах ( $t=0,18-1,62$ ;  $p>0,05$ ). У хлопчиків 11-13 років експериментальної групи ( $23,60\pm 0,32$ ) і контрольної групи показники ЧД були ідентичні ( $23,04\pm 0,28$  дихальних рухів у хвилину).

Таблиця 1  
Порівняльні показники частоти дихання хлопчиків 11-13 років

Вік	Експериментальна група		Контрольна група	
	$M\pm m$	$\sigma$	$M\pm m$	$\sigma$
11	$23,17\pm 0,51$	1,75	$23,30\pm 0,56$	1,77
12	$23,60\pm 0,54$	1,71	$22,80\pm 0,47$	1,48
13	$24,25\pm 0,62$	1,75	$23,00\pm 0,46$	1,31

Одним із важливих показників функціонального стану апарата зовнішнього дихання є пневмотахометрія, що дозволяє судити про бронхіальну прохідність. Стан дихальної мускулатури і рухливість скелету грудної клітки так само впливають у значній мірі на швидкість вдиху та видиху. У здорових людей швидкість видиху більше або дорівнює швидкості вдиху, тоді як при порушенні

бронхіальної прохідності переважає швидкість вдиху. У нашому випадку порушення спостерігалися лише у хлопців 13 років експериментальної групи.

Показники швидкості вдиху і видиху хлопців при первинному обстеженні надані у табл. 2.

Таблиця 2  
Порівняльні показники швидкості вдиху та видиху хлопців 11-13 років

Вік, років	Показники	Експериментальна група		Контрольна група	
		M±m	σ	M±m	Σ
11	P1	5,21±0,07	0,26	5,25±0,11	0,35
	P2	4,58±0,15	0,51	4,65±0,19	0,63
12	P1	5,00±0,13	0,41	5,35±0,08	0,24
	P2	4,50±0,17	0,53	4,95±0,12	0,37
13	P1	4,56±0,20	0,56	4,69±0,13	0,37
	P2	4,81±0,16	0,46	4,63±0,13	0,35

Примітка. P1 – швидкість видиху; P2 – швидкість вдиху.

Показники швидкості вдиху та видиху між контрольною і експериментальною групами ( $t=0,31-0,94$ ;  $p>0,05$ ) статистично не розрізнялись.

З даних, які наведені в табл. 1, 2, можна зробити висновок про те, що вивчені показники школярів експериментальної і контрольної груп при первинному обстеженні у більшості вікових груп не мали статистичної різниці.

З аналізу табл. 3, 4 видно, що в усіх групах на кінець проведення курсу занять спостерігалась достовірна позитивна динаміка вивчених показників зовнішнього дихання.

Особливо привертає увагу більш виражене достовірне підвищення кінцевих результатів експериментальної групи (табл. 4.).

При вивченні частоти дихання можна стверджувати, що в усіх групах показник мав виражену тенденцію до зниження. Причому порівняльна характеристика даних груп свідчить про те, що більш позитивні статистично достовірні результати відзначені у школярів експериментальної групи ( $p<0,0001$ ).

Таблиця 3

Динаміка показників зовнішнього дихання школярів контрольної групи

Показники	Вік, років	Первинне обстеження	Після курсу Хатха-Йога	t	p	
		M±m	M±m			
ЧД (дих. рух/хв)	11	23,30±0,56	18,10±0,54	4,95	<0,0001	
	12	22,80±0,47	17,40±0,40	5,81	<0,0001	
	13	23,00±0,46	18,00±0,37	5,49	<0,0001	
ПТХМ (л/сек)	вдих	11	4,65±0,19	5,55±0,22	1,41	>0,01
		12	5,25±0,11	6,20±0,15	1,86	>0,05
	видих	11	4,95±0,12	5,35±0,22	0,69	>0,05
		12	5,35±0,08	6,00±0,13	1,41	>0,01
	вдих	13	4,63±0,13	5,19±0,09	1,19	>0,01
		13	4,69±0,13	5,56±0,18	1,55	>0,01

Таблиця 4

Динаміка показників зовнішнього дихання школярів експериментальної групи

Показники	Вік, років	Первинне обстеження	Після курсу Хатха-Йога	t	p	
		M±m	M±m			
ЧД (дих. рух/хв)	11	23,17±0,51	17,25±0,61	5,58	<0,0001	
	12	23,60±0,54	17,30±0,33	6,77	<0,0001	
	13	24,25±0,62	18,13±0,61	5,51	<0,0001	
ПТХМ (л/сек)	вдих	11	4,58±0,15	6,04±0,16	2,61	<0,005
		12	5,21±0,07	6,25±0,13	2,31	<0,01
	видих	11	4,50±0,17	6,40±0,10	3,65	<0,001
		12	5,00±0,13	6,50±0,12	3,00	<0,005
	вдих	13	4,81±0,16	5,88±0,15	1,91	>0,05
		13	4,56±0,20	6,00±0,21	2,25	<0,05

При порівнянні результатів дослідження до і після педагогічного експерименту спостерігається певна тенденція до підвищення швидкості вдиху і видиху школярів експериментальної групи. Достовірну позитивну динаміку показників пневмотахометрії мали школярі експериментальної групи ( $p<0,05-0,0001$ ).

Дослідження показників пневмотахометрії дозволило встановити, що протягом курсу

занять результати хлопців 13 років експериментальної групи свідчили про нормалізацію стану бронхіальної прохідності. Тоді як до початку циклу занять у хлопців спостерігалися порушення бронхіальної прохідності.

## ВИСНОВКИ

1. Учні контрольної і експериментальної груп при первинному обстеженні мали знижені показники ПТХМ.

2. Проведений педагогічний експеримент підтвердив, що розроблена та впроваджена методика лікувальної гімнастики, з використанням елементів гімнастики Хатха-Йога є ефективним засобом лікувальної фізичної культури у фізичному вихованні школярів з хронічними бронхітами та пневмоніями.
3. Більш позитивні статистично достовірні показники частоти дихання відзначені у школярів експериментальної групи ( $p < 0,0001$ ).
4. Методика на основі йогівських асан сприяла нормалізації стану бронхіальної прохідності у хлопців 13 років експериментальної групи. При первинному обстеженні швидкість вдиху у хлопців 13 років складала  $4,81 \pm 0,16$  л/сек., при повторному –  $5,88 \pm 0,15$  л/сек.; швидкість видиху при первинному –  $4,56 \pm 0,20$

л/сек., при повторному –  $6,00 \pm 0,21$  л/сек.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку. На підставі отриманих позитивних результатів виникає необхідність подальшого поглибленого вивчення впливу

елементів оздоровчої гімнастики Хатха-Йога на функціональний стан організму хворих з хронічними бронхітами і пневмоніями, що дозволить удосконалити тактику лікування та покращити її ефективність.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дешане Ж. Йога в десяти уроках: Пер. с англ. - СПб.: А.В.К. - 2001. - 160 с.
2. Загоруйко С. // Фізичне виховання в школі. - 2001. - № 1. - С. 2-6.
3. Закорко І. // Фізичне виховання в школі. - 2000. - № 2. - С. 53-55.
4. Иванов В. // Фізичне виховання в школі. - 2000. - № 3. - С.18-21.
5. Козетов І. // Фізичне виховання в школі. - 2001. - № 1. - С. 22-26.
6. Коцан І. // Фізичне виховання в школі. - 2000. - № 3. - С. 36-38.
7. Лизогуб В., Петренко Ю. // Фізичне виховання в школі. - 2000. - № 2. - С. 37-41.
8. Основи здоров'я і фізична культура. Програма для загальноосвітніх навчальних закладів (1-11 класи) // Фізичне виховання в школі. - 2002. - № 1. - С.13-44.
9. Острополец С.С., Нагорная Н.В., Дмитрук В.И., и др. // Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини: Тези доп. IV Всеукр. наук.-практ. конф., лютий 1999 р. – Одеса. - 1999. - С. 30.
10. Столітенко В., Зубалій М. // Фізичне виховання в школі. - 2000. - № 2. - С. 24.
11. Хортиева С.С. Заболевания органов дыхания. - Волгоград: Учитель. - 2000. - 65 с.
12. Яманді Фросина. // Фізичне виховання в школі. - 2000. - № 1. - С. 32.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ШКОЛЬНИКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭЛЕМЕНТОВ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ГИМНАСТИКИ ХАТХА-ЙОГА

*В.С. Чепурная*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Статья содержит результаты экспериментального исследования влияния элементов оздоровительной гимнастики Хатха-Йога на динамику показателей функционального состояния дыхательной системы школьников. Показана эффективность оздоровительной гимнастики Хатха-Йога. Под влиянием занятий предложенной методикой в экспериментальной группе выявлены более выраженные положительные изменения функциональных показателей дыхательной системы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** оздоровительная гимнастика Хатха-Йога, дыхательная система, школьники специальных медицинских групп

## THE DYNAMICS OF RESPIRATORY SYSTEM FUNCTION IN SCHOOLCHILDREN UNDER THE INFLUENCE OF KHATKA-YOGA HEALTH-IMPROVING GYMNASTICS

*V.S. Chepurna*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

## **SUMMARY**

The article includes the experimental research of Khatka-Yoga health-improving gymnastics influence to the dynamics activities function of respiratory system of schoolchildren. It is shown effectiveness of the Khatka-Yoga health-improving gymnastics.

**KEY WORDS:** Khatka-Yoga health-improving gymnastics, respiratory system, schoolchildren of special medical groups

УДК: 577.151.64+577.151.042+615.015

## **КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P-450 МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ**

*В.И. Падалко, Т.В. Севастьянова*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

## **РЕЗЮМЕ**

В настоящем обзоре обобщены современные представления о системе цитохрома P-450, роли в организме его важнейших изоформ, обсуждается вызванная лекарственными соединениями индукция либо ингибирование этой системы, приведены важные для клиники взаимодействия лекарств с изоформами P-450 и обсуждаются практические пути предотвращения либо минимизации негативных последствий взаимодействия лекарственных средств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитохром P-450, изоформы, взаимодействие лекарств

В последние десятилетия внимание общественности и специалистов привлекают к себе так называемые «неблагоприятные события», связанные с действием лекарственных препаратов. В само понятие «неблагоприятные события» входят несколько категорий. Одна из них определяется как «нетерапевтический» эффект лекарственных соединений, осуществляемый стандартной дозой препаратов, и трудно предсказать, когда и где это явление проявится. Другая возможность заключается во взаимодействии между лекарственными соединениями, приводящему к уменьшению эффекта терапии, усилению токсического эффекта, следствием которого может быть и летальный исход.

Вероятно, наиболее известный и широко обсуждавшийся случай произошел в 1984 году с Либби Зион (Libby Zion). В этом трагическом случае больная при поступлении в госпиталь получила препарат меперидин, но при этом не обратили внимание на то, что в последнее время она принимала фенелзин [2]. Несмотря на хорошо задокументированный исход этого случая (больная умерла через несколько часов после приема меперидина), аналогичные эпизоды продолжают оставаться причиной фатальных исходов не только в США, но и в других странах. Так, 14 июля 2000 года из торговой сети изъяли очередной препарат цисаприд. Следствием применения этого средства, предназначенного для решения проблем ЖКТ, ста-

ли аритмии, приведшие к 80 смертным случаям. У некоторых больных аритмии стали следствием наличия определенных факторов риска, но у многих они были связаны с одновременным введением лекарственных соединений, взаимодействовавших с цисапридом [22]. Еще один пример – это недавнее изъятие из торговой сети антигипертензивного средства мибефрадила по причине его фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными соединениями [24].

Одним из объективных факторов, «благоприятствующих» большому числу лекарственных взаимодействий, является необходимость использования в ряде случаев комбинации препаратов. Например, особенностями терапии туберкулеза и ряда других инфекционных заболеваний является использование соответствующих лекарственных соединений длительное время и, как правило, использование комбинации препаратов для предотвращения развития устойчивости микроорганизмов. Такая стратегия терапии с высокой степенью вероятности приводит к взаимодействию лекарств, что в свою очередь, приводит к модификациям ответа организма на лекарственные соединения [26].

В целом, опубликованные данные Института медицины Национальной Академии Наук США, свидетельствуют о том, что ежегодно от 44000 до 98000 смертей происходит в госпиталях США в результате врачебных

ошибок. Неблагоприятные события, связанные с действием лекарств, составляют большинство из этих случаев, включая порядка 360 фатальных исходов ежедневно [6, 15, 18]. В результате неадекватные терапевтические эффекты занимают 4-6 место среди причин смертности пациентов [16].

Связанная с лекарствами заболеваемость и летальные исходы, по оценкам экспертов, стоят США более 136 млрд дол. в год. Для сравнения, это выше, чем общая стоимость обслуживания больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и больных диабетом [6, взаимодействия лекарственных средств, но упрощенно их можно разделить на 2 категории: фармакодинамическое взаимодействие, определяемое самим механизмом действия лекарственного препарата, и фармакокинетическое. Примером первого варианта может служить снижение инсулином уровня глюкозы в крови. Оно может быть аддитивным либо антагонистическим. Так, аддитивное взаимодействие может быть между инсулином и сульфаниламочевинной, т.к. оба агента снижают уровень сахара в крови. Ингибиторное взаимодействие может наблюдаться между антигипертензивным препаратом и флудрокортизоном. Один агент снижает кровяное давление, тогда как флудрокортизон может повышать кровяное давление. Хотя многие комбинации препаратов в большинстве случаев не приводят к клиническим проблемам, необходимо при назначении той или иной комбинации препаратов учитывать, могут ли они действовать аддитивно либо в противоположных направлениях в организме.

В отличие от первого варианта, фармакокинетический включает в себя все многообразие взаимодействия организма с лекарственным средством. Сюда входят абсорбция, распределение, метаболизм (в том числе с участием системы цитохрома Р-450) и экскреция лекарственных соединений. Фармакокинетические взаимодействия могут осуществляться на любом из этих этапов, но система цитохрома Р-450 вовлекается в большинство из известных серьезных и фатальных фармакокинетических взаимодействий лекарств и, при всей важности остальных моментов, на нее обратим основное внимание.

Под термином «система цитохрома Р-450» в настоящее время понимают группу гем-содержащих ферментов, функционирующих в комплексе с соответствующими редуктазами, локализованными в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулаума главным образом клеток печени и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, эта система достаточно широко представлена в почках,

18].

Приведенные данные служат хорошим примером того, как известные и потенциально опасные сочетания лекарств продолжают приводить к фатальным исходам. Очевидным путем преодоления таких ситуаций в клинике является глубокое понимание механизмов взаимодействия лекарств, в частности, роли системы цитохрома Р-450 в этом взаимодействии, и широкое информирование об этих вопросах лечащих врачей.

Существует много различных вариантов

легких, ЦНС [3, 8]. Название «цитохром Р-450» происходит от максимума поглощения восстановленного комплекса цитохрома Р-450 с СО при 450 нм.

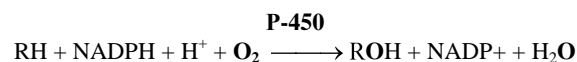
Цитохром Р-450 поддерживает окислительные, пероксидативные процессы и восстановительный метаболизм таких эндогенных и экзогенных субстанций, как поллютанты внешней среды, агрохимикаты, стероиды и др. [8]. Более подробную информацию по этому вопросу можно найти на сайтах:

<http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP-450.html>;

<http://mhc.com/cytochromes/links.html>.

У человека цитохром Р-450 достаточно хорошо изучен благодаря своей центральной роли в осуществлении первой фазы метаболизма ксенобиотиков, где его изоформы критично важны для понимания двух наиболее существенных проблем клинической фармакологии: взаимодействия лекарств и межличидивидуальных различий в метаболизме лекарств [8]. Все формы цитохромов Р-450 взаимодействуют с 2 атомами кислорода. Один атом участвует в образовании воды (вот почему эти ферменты еще называют оксидазами со смешанной функцией), а второй активируется для включения в молекулу субстрата (вот почему они включены в класс ферментов, называемых монооксигеназами, ЕС 1.14.14.1), и таким образом, формируется в большинстве случаев гидроксильированный продукт.

Общая схема реакции:



где RH – субстрат реакции.

Принято считать, что найденное у всех классов живых организмов, включая и Archaea, суперсемейство изоформ цитохрома Р-450 происходит из единого гена, который существовал более 3 млрд лет назад. Вероятно, это наиболее многочисленное мультигенное семейство из известных в настоящее время. Наличие большого числа изоформ

послужило толчком для разработки в 1987 году собственной номенклатуры изоформ цитохрома P-450 [25].

Классификация основана на степени различий аминокислотных последовательностей продуктов разных генов. Всего в настоящее время известно около 500 генов. В семейства объединяют продукты генов, имеющих 40% гомологию аминокислотных последовательностей. В природе порядка 74 семейств, у человека – 17. Подсемейства имеют 55% идентичность последовательностей. У человека хорошо охарактеризованы 30 подсемейств. Индивидуальных генов у человека – порядка 50. Семейства обозначаются арабским числом, а подсемейства – большой буквой, которые добавляются к корневому символу CYP (от cytochrome P-450). Индивидуальные изоформы обозначаются второй арабской цифрой. Таким образом, “полное имя” для одних из наиболее важных в клиническом отношении изоформ выглядит как CYP3A4 и CYP2D6.

Многие лекарственные соединения служат субстратами для цитохрома P-450 и это является очень важным моментом для понимания механизма лекарственных взаимодействий. Терапевтические средства могут индуцировать (имеет место индукция всех изоформ, кроме CYP 2D6) или ингибировать метаболизм других лекарственных соединений, равно как и конкурировать за метаболизм с субстратами соответствующих изоформ. Наиболее часто встречаются:

- индукция CYP ферментов одними лекарственным соединением, с последующим влиянием его на метаболизм другого (применяемого одновременно либо впоследствии);

- ингибирование метаболизма лекарственного соединения, которое может быть связано с конкуренцией с другим препаратом за одну и ту же форму цитохрома P-450.

Примером первого типа взаимодействий является снижение уровня циклоспорина после употребления лекарственных соединений, содержащих гиперин (один из активных компонентов растения *Hypericum perforatum*), что приводит к серьезным проблемам у пациентов с пересаженными органами и тканями в связи с мощной индукцией CYP3A4 [20, 21]. Второй механизм может быть проиллюстрирован взаимодействием неседативного антигистаминного препарата терфенадина с азоловыми противогрибковыми препаратами типа итраконазола или кетоконазола [30]. В этом случае, уровень терфенадина (при взаимодействии препаратов с той же изоформой CYP3A4) у пациентов превышает терапевтический уровень,

являясь причиной злокачественной аритмии.

Как уже отмечалось, у человека известно несколько десятков изоформ цитохрома P-450. К счастью, только некоторые из них ответственны за метаболические превращения лекарств, что несколько облегчает анализ возможных последствий их взаимодействий, но проблема все равно остается достаточно сложной. При этом их относительное содержание в печени человека составляет: CYP3A4 – 30%, 1A2 – 12%, 2C9/10/19 – 20%, 2D6 – 4% и 2E1 – 6% .

Тот факт, что CYP3A4 и его ближайший родственник CYP3A5 отвечают за метаболическое превращение большого числа лекарственных соединений (порядка 56), а также является наиболее представительной формой в печени человека (от 30 до 60% общего P-450 в печени человека), делают CYP3A4 одной из наиболее важных в терапевтическом отношении изоформ [35]. Другими изоформами, принимающими активное участие в метаболизме лекарственных соединений, являются CYP2D6 (метаболизирующая бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты и многие другие лекарственные препараты), CYP2C9 (субстратами которой являются S-варфарин, нестероидные противовоспалительные средства типа ибупрофена, пероральные антидиабетические препараты), CYP2C19 (субстраты диазепам, трициклические антидепрессанты типа amitriptилина, имипрамина, противоязвенные препараты омепразол и лансопризол), CYP2E1 (типичным субстратом которой является парацетамол и ингаляционный анестетик галотан, органические растворители типа этанола, ацетона, ацетонитрила, нитрозаминов), CYP1A2 (метаболизирует теофиллин, клозапин, такрин).

Осложняет ситуацию не только достаточно большое число изоформ цитохрома, но и то обстоятельство, что большинство препаратов метаболизируются несколькими путями, в которых принимают участие несколько изоформ [22]. Следует иметь в виду, что лекарственное соединение может действовать как ингибитор либо индуктор некоторых изоформ, даже если не является субстратом этих изоформ. Пример – гуанидин (потенциальный ингибитор CYP2D6), который сам метаболизируется CYP3A4. Таким образом, гуанидин может вмешиваться в метаболизм соединений типа дезипрамина либо кодеина, которые метаболизируются CYP2D6, сам при этом не подвергаясь превращениям с участием этой изоформы. Хорошим примером того факта, что лекарственные соединения могут метаболизироваться более чем одной изоформой, является варфарин. S-

варфарин метаболизируется CYP2C9, тогда как менее активная форма – R-варфарин, метаболизируется с участием изоформ CYP3A4 и CYP1A2. Следствием этого факта является то, что ингибирование либо индукция CYP2C9 будет иметь больший эффект на метаболизм варфарина, чем таковые, влияющие на уровень CYP3A4 и CYP1A2.

В свою очередь, субстраты одной изоформы также могут взаимодействовать достаточно сложным образом. Например, авторы работы [33] показали, что для субстратов CYP3A4 может наблюдаться взаимное ингибирование, частичное ингибирование и активация при взаимодействии тестостерон – терфенадин, тестостерон – мидазолам и терфенадин – мидазолам, соответственно.

Анализ литературных данных свидетельствует, что широко распространенные в природе явления индукции и ингибирования активности ферментов при регуляции ферментативных процессов, вероятно, в наибольшей степени выражены именно в системе цитохрома P-450. Так, опубликовано достаточно большое число индукторов и ингибиторов системы цитохрома P-450 (например: Dave Flockhart's Drug Table <http://www.georgetown-cert.org>). Разумеется, практикующему врачу трудно все это держать в голове, но есть несколько лекарственных соединений, которые стоят особняком, как особо мощно действующие факторы, достаточно часто применяемые в практике здравоохранения.

Это широко применяемые в практике ингибиторы одной или нескольких изоформ: амиодарон, циметидин, кларитромицин, эритромицин, флувоксамин, флуоксетин, галоперидол, изониазид, метронидазол, нефазодон, пароксетин, сертралин, противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол) и ингибиторы протеаз – нелфинавир, сакунавир [22].

Ингибирование изоформ P-450 является наиболее распространенной причиной снижения метаболизма и печеночного клиренса субстратов этих изоформ. Ингибирование ферментов является механизмом, ответственным за большинство лекарственных взаимодействий, опасных для жизни. Хотя лекарственные соединения способны ингибировать несколько различных изоформ (амиодарон), важно помнить, что в большинстве случаев ингибирование изоформ специфично (ингибируется CYP3A4, но не CYP2D6, например). Кроме того, ингибитор может метаболизироваться изоформой, которую он ингибирует, а может и нет. Например, эритромицин является и субстратом и ингибитором CYP3A4, тогда как гуанидин (как уже упоминалось) является мощным

ингибитором CYP2D6, но метаболизируется он CYP3A4 [11, 28].

Индукция изоформ P-450 является следствием увеличения их синтеза, что приводит к увеличению метаболизма и печеночного клиренса всех субстратов, задействованных в этом пути (хотя известны изоформы (например, CYP2E1), для которых индукция является следствием стабилизации существующих молекул и снижения интенсивности их распада). Этот процесс более сложен, чем ингибирование, и более неоднозначен в предсказании последствий. Некоторые лекарственные средства способны индуцировать несколько различных изоформ (например, фенобарбитал), что еще более усложняет понимание процесса. Может быть как самоиндукция, так и индукция метаболизма другого лекарственного соединения. Известны и «нефармакологические» индукторы, способные существенно изменять метаболизм лекарственных соединений. Это полиароматические углеводороды сигаретного дыма (индукторы изоформы CYP1A2), которые приводят к необходимости увеличения дозы теофиллина у курильщиков, а хроническое потребление алкоголя приводит к индукции изоформы CYP2E1, участвующей в метаболизме широко используемого препарата парацетамола [12]. Распространенными индукторами изоформ цитохрома P-450 являются антиэпилептические средства (фенитоин), антибиотики типа рифампина и многие другие.

Даже очень беглый анализ возможных вариантов взаимодействий лекарственных средств показывает достаточно большое их число. Предсказать некоторые из возможных последствий взаимодействия лекарств позволит специалистам анализ таблицы, составленной по данным работ [12, 19, 26, 33, 34]. Разумеется, данная таблица не может включить в себя все возможные варианты и проблемы взаимодействия лекарственных препаратов и системы цитохрома P-450, тем не менее практикующие врачи могут найти в ней полезную информацию для своей повседневной деятельности. Помимо уже упомянутых, оказывающих влияние на метаболизм лекарств, индукции и ингибирования активности изоформ, а также конкуренции субстратов за изоформы, клинически важно учитывать существование генетических вариаций (полиморфизма), влияние возраста, пола, рациона пациента и других многих факторов.

Известно, что у различных людей и в различных популяциях активность CYP оксидаз различается (так называемое явление генетических вариаций либо полиморфизма)



[16]. Такие различия активности могут иметь существенное клиническое значение, особенно в том случае, если больному дается несколько лекарственных средств. Есть и еще одно следствие – данные, полученные на одной группе пациентов не могут быть просто перенесены на другую. Например, широко рассматривается в литературе высокий уровень активности CYP2D6 у выходцев из Эфиопии и Саудовской Аравии. Это явление рассматривают как своеобразное приспособление этой человеческой популяции к высокому содержанию алкалоидов в их рационе, которое вносит своеобразие в их ответ на ряд лекарственных соединений.

Например, многие антидепрессанты и нейролептики у них менее эффективны, тогда как кодеин быстрее конвертируется в морфин. Люди с низкой активностью CYP2D6 имеют больший риск нежелательного эффекта от лекарств, метаболизирующихся этой изоформой, таких как тразодон, особенно если дается также ингибитор CYP2D6, такой как флуоксетин. Такие пациенты должны получать меньшую дозу препарата, метаболизируемого CYP2D6 (тразодона в данном случае) [16, 31].

Таблица

**Существенные для клиники взаимодействия лекарств, опосредованные системой цитохрома P-450 (по данным [12, 19, 26, 33, 34])**

Препарат	Конкурирующий препарат	Ингибитор/индуктор	Изофермент цитохрома P-450	Альтернатива
1	2	3	4	5
Альпразолам	флуоксетин флувоксамин	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам другие антиретровирусные препараты
	нефазодон	ингибитор	3A4	
Амитриптилин	карбамазепин фенобарбитал фенитоин хроническое потребление спирта	индуктор	2D6	габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
	флувоксамин	ингибитор	1A2	
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Амлодипин	итраконазол кетоназол	ингибитор	3A4	
	Кларитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	3A4	цетиризин клемастин лоратадин метоклопрамид азитромицин диритромицин
Астемизол	флуконазол итраконазол кетоназол миконазол	ингибитор	3A4	
	флуоксетин флувоксамин нефазодон сертралин	ингибитор	3A4	пароксетин венлафаксин
	сок грейпфрута, тоник с хинином	ингибитор	3A4	апельсиновый сок, другие соки
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	другие антиретровирусные средства
	зафирлукаст зилеутон	ингибитор	3A4	другие средства против астмы
Варфарин (R-изомер)	амиодарон	ингибитор	3A4	
	азитромицин кларитромицин эритромицин	ингибитор	3A4	
	циметидин ранитидин	ингибитор	3A4	

	Ципрофлоксацин эноксацин офлоксацин норфлоксацин	ингибитор	1A2	левофлоксацин ломефлоксацин спарфлоксацин тровафлоксацин
	цисаприд	ингибитор	3A4	метоклопрамид
	флуконазол итракона- зол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	флуоксетин флувок- самин пароксетин	ингибитор	1A2, 2C9	
	зилеутон	ингибитор	1A2	
Варфарин (S-изомер, более активный)	амиодарон	ингибитор	2C9	
	фенобарбитал фенито- ин карбамазепин	индуктор	2C9	габапентин ламотригин топирамат вальпроат топикамат
	метронидазол рифампин	ингибитор	2C9	другие антимикробные средства
	зафирлукаст	ингибитор	2C9	Монтелукаст

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Верапамил	грейпфрутовый сок	ингибитор	3A4	апельсиновый или дру- гие соки
	фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	
	рифампин	индуктор	3A4	
Галоперидол	флуоксетин флувоксамин	ингибитор	2D6	
	рифампин	ингибитор	1A2	Пароксетин сертралин
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Дезипрамин	циметидин	ингибитор	2D6	фамотидин низатидин ранитидин
	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Дизопирамид	кларитромицин эритромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	ритонавир	ингибитор	3A4	
	циметидин	ингибитор	2D6	фамотидин низатидин ранитидин
Изониазид		ингибитор	1A2, 2A6 2C19, 3A 2C9, 2E1	пиразинамид этионамид
Имипрамин	циметидин	ингибитор	2D6	фамотидин низатидин ранитидин
	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	бупропион венлафаксин
	флувоксамин	ингибитор	1A2	
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Индинавир	эфавиренз	индуктор	3A4	
	кетоконазол	ингибитор	3A4	флуконазол
	рифабутин рифампин рифапентин	индуктор	3A4	нуклеозидные или ненуклеозидные ком- бинации
	фенобарбитал фенитоин карбамазепин	индуктор	3A4	флуконазол габапентин ламотригин топирамат вальпроат
Исрадипин	рифампин	индуктор	3A4	флуконазол
	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	сок апельсина
	интраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	флуконазол
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
	ритонавир	ингибитор	3A4	

Карбамазепин	кларитромицин	ингибитор	3A4	азитромицин
	эритромицин			диритромицин
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	
	рифампин	индуктор	3A4	
	верапамил	ингибитор	3A4	Нифедипин
Кетоконазол	фенитоин	индуктор	3A4	флуконазол габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	рифампин	индуктор	3A4	Флуконазол
Кларитромицин	индинавир нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	
	рифампин рифабутин	индуктор	3A4	

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Клозапин	флувоксамин	ингибитор	1A2	флуоксетин пароксетин сертралин
Ловастатин	циклоспорин	ингибитор	3A4	аторвастатин церивастатин флувастатин правастатин
	эритромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	грейпфрутовый сок	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	флуконазол осторожно
Мексилетин	амиодарон	ингибитор	2D6	
	рифампин	индуктор	2D6	
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Мидазолам	флувоксамин	ингибитор	3A4	темазепам
	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	
Нелфинавир	рифабутин рифампин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные соче- тания
Никардипин	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
Никардипин		индуктор	3A, 2B	
Нимодипин	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
		индуктор	2B1/2	
Нифедипин	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
		ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
Нортриптилин	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	
Оральные контрацептивы	карбамазепин фенобарбитал фенитоин примидон	индуктор	3A4	габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	рифампин рифабутин	индуктор	3A4	
Пароксетин	декстрометорфан	ингибитор	2D6	
Пропафенон	рифампин	индуктор	2D6	
пропранолол	рифампин	индуктор	2D6	другие бета-блокаторы

Рифабутин	кларитромицин	ингибитор	3A4	
	флуконазол	ингибитор	3A4	
	индинавир нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	
Рифампин	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные соче- тания
Ритонавир	карбамазепин фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные соче- тания, габапентин ла- мотригин топирамат вальпроат
	рифабутин рифампин рифапентин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные соче- тания

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Сакунавир	карбамазепин фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные сочета- ния, габапентин ламот- ригин топирамат вальпроат
	кетоконазол	ингибитор	3A4	
	рифабутин рифампин рифапентин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные соче- тания
	индинавир ритонавир	ингибитор	3A4	
Симвастатин	эритромицин кларитромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	циклоспорин	ингибитор	3A4	флувастатин
	итраконазол	ингибитор	3A4	
	нефазодон	ингибитор	3A4	
Теofilлин	фенобарбитал фенитоин	индуктор	1A2	
	циметидин	ингибитор	1A2	фамотидин низатидин ранитидин
	ципрофлоксацин эноксацин	ингибитор	1A2	левофлоксацин ломефлоксацин норфлоксацин офлоксацин спарфлоксацин
	кларитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	1A2	азитромицин диритромицин
	флувоксамин	ингибитор	1A2	флуоксетин пароксетин сертралин венлафаксин
	изониазид	ингибитор	1A2	
	оральные контрацеп- тивы	ингибитор	1A2	
	рифампин	индуктор	1A2	
	курение	индуктор	1A2	
зилеутон	ингибитор	1A2		
Тразодон	флуоксетин пароксетин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
Триазолам	флувоксамин нефазодон	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам
	флуконазол итракона- зол кетоконазол	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам тербинафин
Фенитоин	амиодарон	ингибитор	2C	
	циметидин ранитидин	ингибитор	2C	фамотидин низатидин

	флуконазол	ингибитор	2С	
	флуоксетин	ингибитор	2С9	сертралин пароксетин
	флувоксамин	ингибитор	2С9	
	изониазид	ингибитор	2С	
	рифампин	индуктор	2С	
Целекоксиб	Ингибиторы ацетилхо- линэсте-разы	ингибитор	2D6	
	флуконазол	ингибитор	2С9	
Цилостазол	сок грейпфрута	ингибитор	3А4	сок апельсина либо другие соки
	кларитромицин эритромицин	ингибитор	3А4	
	дилтиазем	ингибитор	3А4	
	флуоксетин флувоксамин сертралин	ингибитор	3А4	
	итраконазол кетокконазол	ингибитор	3А4	
	нефазодон	ингибитор	3А4	
	омепразол	ингибитор	3А4	

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Цисаприд	кларитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	3А4	метахлорпрамид, азит- ромицин, диритромицин
	флуконазол итраконазол кетокконазол миконазол	ингибитор	3А4	
	флуоксетин флувоксамин нефазодон сертралин	ингибитор	3А4	пароксетин венлафаксин
	сок грейпфрута, тоник с хинином	ингибитор	3А4	апельсиновый и другие соки
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3А4	другие антиретрови- русные средства
	метронидазол	ингибитор	3А4	метохлопрамид другие антибиотики
	зафирлукаст зилеутон	ингибитор	3А4	другие противо-астма- тические средства
Циталопрам	ингибиторы моноами- ноксидазы	ингибитор	3А4, 2С19	
	трициклические анти- депрессанты	ингибитор	3А4, 2С19	
Циклоспорин	амиодарон	ингибитор	3А4	
	карбамазепин фенобарбитал фенитоин	индуктор	3А4	габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	кларитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	3А4	азитромицин диритромицин
	дилтиазем мибефрадил никардипин нифедипин верапамил	ингибитор	3А4	амиодипин исрадипин нитридипин
	флуконазол итракона- зол кетокконазол	ингибитор	3А4	
	грейпфрутовый сок	ингибитор	3А4	апельсиновый и др.соки
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3А4	другие антиретрови- русные средства
	норфлоксацин	ингибитор	3А4	ципрофлоксацин
	оральные контрацеп- тивы	ингибитор	3А4	
	рифампин	индуктор	3А4	
	Фелодипин	эритромицин	ингибитор	3А4
сок грейпфрута		ингибитор	3А4	апельсиновый сок

	итраконазол кетоназол	ингибитор	3A4	флуконазол
	ритонавир	ингибитор	3A4	
Флекаинид	амиодарон	ингибитор	2D6	
Флуоксетин	klarитромицин	ингибитор	2D6	азитромицин диритромицин
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Эритромицин	ритонавир	ингибитор	3A4	
Эфавиренз	астемизол	ингибитор	3A4, 2B6	
	цисаприд	ингибитор	3A4, 2B6	
	klarитромицин	ингибитор	3A4, 2B6	
	производные эргота	ингибитор	3A4, 2B6	
	этинил эстрадиол	ингибитор	3A4, 2B6	
	индинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4, 2B6	Сакунавир не должен использоваться сам по себе
	мидазолам триазолам	ингибитор	3A4, 2B6	
	рифабутин	ингибитор	3A4, 2B6	
	рифампин	ингибитор	3A4, 2B6	
	варфарин	ингибитор	3A4, 2B6	

В настоящее время нет легких (дешевых) путей определения того, является ли данный пациент медленным либо быстрым метаболизатором, но специалистам следует саму эту возможность иметь в виду, как возможную причину нежелательной реакции на лекарственное соединение, являющееся субстратом CYP2D6 либо CYP2C19. Подсчитано, что необходимая пациенту доза лекарственного препарата может изменяться в 20 раз в зависимости от генотипа или уровня экспрессии фермента. Следовательно, если учитывать генотипические отличия пациентов, то в результате удастся избежать 10-20% смертей [16].

Хотя, в отличие от животных, зависимых от пола отличий у изоформ P-450 для печени человека не обнаружено, тем ни менее фармакокинетика многих соединений является неодинаковой у мужчин и женщин. В общем случае, если такие отличия наблюдаются, женщины имеют как правило более высокую концентрацию лекарственного соединения в плазме, чем мужчины. Такие отличия наблюдались для некоторых антибиотиков, ряда трициклических антидепрессантов, препаратов лития, аспирина и др. [23].

Очевидно, что потенциальными факторами, которые вносят свой вклад в полоспецифичные различия фармакокинетики препаратов, могут быть различия в абсорбции, биодоступности, распределении и метаболизме. В силу этих обстоятельств, вклад только метаболизма в поло-зависимые различия фармакокинетики лекарственных соединений вычленить достаточно сложно.

Известно, что экспрессия CYP варьирует в различных возрастных группах. Показано, что система цитохрома P-450 развивается на 3 месяце внутриутробного развития с появлением гладкого эндоплазматического ретикула. У новорожденных ее активность

обычно ниже, чем у взрослых. Например, CYP1A2 не экспрессируется у новорожденных, что делает их чувствительнее к токсическим проявлениям таких средств, как кофеин. Причем, даже если активность тех или иных изоформ не изменяется в онтогенезе (как у CYP2D6), фармакокинетика психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, может изменяться за счет возрастных изменений интенсивности кровотока в печени, объема распределения, интенсивности выведения через почки и т.д. [9, 27]. Различная реакция на лекарственные средства в разном возрасте показана также многочисленными экспериментами на животных [1].

Известно, что люди в возрасте 65 лет и старше составляют 13% населения США, но потребляют более 30% лекарств, прописываемых врачами и более 40 % принимаемых самостоятельно [9]. Пожилые чаще других возрастных категорий используют по 3 и более лекарства одновременно. Полифармакология приводит к увеличению нежелательных явлений, связанных с приемами препаратов, и неблагоприятная реакция на лекарства составляет от 10 до 17% обращений пожилых к врачу в США.

Динамика потребления лекарств у пожилых характеризуется изменением объема Распределения, изменением белкового связывания, метаболизма и почечной экскреции. Следует добавить сюда еще межлические различия и влияние таких внешних факторов, как курение и питание. В целом, считают, что концентрация препарата у пожилых увеличивается, а экскреция его дольше, что указывает на необходимость возможности уменьшать дозу лекарственных соединений при терапии пожилых [13, 14].

Ограниченные рамки настоящего обзора не позволяют провести достаточно подробный анализ имеющейся литературы по во-

просам «возрастной фармакотерапии». Но не вызывает сомнений тезис о том, что возраст пациента является существенным фактором, пожилые составляют человеческую популяцию повышенного риска и их лекарственная терапия требует внимательной индивидуализации дозирования. Лекарственная терапия у пожилых должна быть максимально простой и количество лекарств, даваемых одновременно, должно быть ограничено, доза по возможности снижена, особенно когда лекарство имеет узкий терапевтический индекс или экскретируется неизменным через почки. В частности, поскольку ЦНС у пожилых особо чувствительна, средства, влияющие на функцию мозга (анестетики, опиоиды, антиконвульсанты, психотропные вещества), должны употребляться с особой осторожностью [32]. Кроме того, при изучении фармакокинетики новых лекарственных соединений необходимо как минимум 3 группы испытуемых: молодые, среднего возраста и старые [29].

Существенное влияние на судьбу лекарственных соединений в организме оказывают и диетарные факторы. В частности, известно, что порядка 18% взрослого населения США использует лекарственные препараты совместно с растительными либо витаминными продуктами. Проведенные авторами [17] исследования влияния 116 растительных добавок, коммерчески используемых для пищевых целей либо для контроля веса тела, на экспрессию изоформ CYP1A2, 2C11, 2D6, 2E1 и 3A1, показали, что 75% добавок модулировали экспрессию минимум одной изоформы и только 25% не влияли на этот процесс. В наибольшей степени ингибировалась изоформа CYP2C11 (51%), тогда как наиболее часто индуцировалась (21% случаев) изоформа CYP1A2.

Поскольку количество взаимодействий между лекарственными препаратами и растительными продуктами увеличиваются в последнее время, систематический скрининг в системе *in vitro* с последующими клиническими исследованиями необходим для идентификации таких взаимодействий при разработке растительных медицинских продуктов либо пищевых добавок [33].

Одним из характерных и достаточно хорошо изученных примеров взаимодействий пищевых продуктов и лекарственных соединений является грейпфрутовый сок, который ингибирует активность изоформы CYP3A4 в тонком кишечнике, что приводит к существенной редукации предварительного метаболизма лекарственных соединений (это явление иллюстрируется многочисленными примерами, приведенными в таблице). Кро-

ме того, сок грейпфрута ингибирует активность Р-гликопротеиновых транспортеров, которые перемещают лекарственные соединения из энтероцитов обратно в просвет кишечника. Наиболее существенные взаимодействия известны для антагонистов Ca<sup>2+</sup> каналов, бензодиазепинов, циклоспорина и др. [7]. Многие из лекарственных соединений, используемых для предотвращения либо лечения патологий коронарных артерий, также взаимодействуют с грейпфрутовым соком [4]. Взаимодействие сока с антидиабетическим агентом репаглинидом может явиться причиной гипогликемии, а взаимодействие с сибутрамином может вызвать подъем кровяного давления. При стенокардии, потребление сока может привести к нарушению предсердножелудочковой проводимости при совместном приеме с верапамилем либо ослаблению антитромбоцитарной активности при введении клопидогреля. Грейпфрутовый сок может усиливать токсичность лекарственных препаратов в случае антиаритмических агентов, таких как амиодарон или пропafenон. Авторы работы особо обращают внимание на внимательное отношение к этим вопросам при лечении пожилых, поскольку они достаточно часто используют препараты в сочетании с соком [4].

Необходимость комплексного подхода к больному иллюстрируют данные работы [10], авторы которой показали, что поскольку CYP3A4 ингибируется грейпфрутовым соком, а курение увеличивает активность CYP1A2, причем обе изоформы участвуют в

метаболизме верапамила, то при приеме данного препарата следует отказаться от сока, а курение пациента необходимо учитывать при назначении дозировки препарата.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Приведенные в настоящем обзоре данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что существенная роль в фармакотерапии будущего принадлежит осознанию роли системы цитохрома Р-450, как одной из основных причин взаимодействия лекарств. Глубокое понимание механизмов взаимодействия цитохром Р-450 – лекарственный препарат, позволит специалистам предотвратить или существенно уменьшить потенциально негативное действие лекарств, а значит повысить эффективность терапии, а в ряде случаев и спасти жизнь больного. Кроме того, знание закономерностей взаимодействия изоформ цитохрома Р-450 и лекарственных препаратов важно и для фармацевтических компаний, поскольку предвари-

тельное установление факта деградации лекарственного соединения одной из изоформ зачастую достаточно для прекращения исследования данного соединения.

История исследования особенностей метаболизма лекарственных средств и развитие индустрии их производства прошли несколько этапов. От идентификации метаболитов, выделяющихся с продуктами жизнедеятельности и отсутствия при этом знаний о метаболизме и судьбе препаратов в организме, исследователи перешли к направленному поиску и предсказанию межвидовых различий, индивидуальных вариации и взаимодействия лекарств, обусловленному ферментами метаболизма лекарственных соединений. В настоящее время достигнутый уровень знаний заставляет исследователей и

фармацевтическую индустрию принимать во внимание генетические детерминанты будущих пациентов, изучать метаболизм лекарств на уровне доклинического отбора и клинических испытаний новых кандидатов на лекарственные препараты. При этом совершенно очевидно, что для эффективной и безопасной терапии необходимо знать профиль изоформ цитохрома P-450 каждого пациента для установления потенциального взаимодействия лекарств, включающего соревнование за конкретные изоформы (например, CYP3A4), индивидуальной вариативности, связанной с высоким полиморфизмом изоформ P-450 (CYP2C9 или CYP2D6), возможной индукции изоформ P-450 (например CYP1A2) и т.д.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Падалко В.И., Удовикова Е.А., Козлова Е.В. и др. // Укр. биохим. журн. -1996. - № 68. - С. 92-98.
2. Asch D.A., Parker R.M. // N. Engl. J. Med. - 1988. - № 318. - P. 771-775.
3. Backes W.L., Kelley R.W. // Pharmacol and Ther. - 2003. - № 98. - P. 221-233.
4. Bailey D.G., Dresser G.K. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2004. - № 4. - P. 281-297.
5. Butterweck V., Derendorf H., Gaus W., et. al. // Planta Med. - 2004. - № 70. - P. 784-791.
6. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., et. al. // JAMA. -1997. - № 277. - P. 301-306.
7. Dahan A., Altman H. // Eur. J Clin. Nutr. - 2004. - № 58(1). - P.1-9.
8. Danielson P.B. // Current Drug Metabolism. - 2002. - №3(6). - P. 561-597.
9. Dharmarajan T. S., Ugalino J. A. // Geriatric Medicine. - 2001. - № 1(Pt 4). - P. 2-12.
10. Fuhr U., Muller-Peltzer H., Kern R., et. al. // Eur. J Clin. Pharmacol. - 2002. - № 58(1). - P. 45-53.
11. Gillium J.G., Israel D.S., Polk R.E. // Clin. Pharmacokinet. -1993. - № 25. - P. 450-482.
12. Goshman L., Fish J., Roller K. // J. Pharm. Soc. Wisconsin. -1999. - № 5-6. - P. 23-38.
13. Grandison M.K., Boudinot F.D. // Clin. Pharmacokinet. - 2000. - № 38(3). - P. 271-290.
14. Gundert-Remy U. // Z. Gerontol. Geriatr. - 1995. - № 28(6). - P. 408.
15. Hug H., Dannecker R., Schindler R., et. al. // Drug Discovery Today. - 2004. - № 9(22). - P. 948-954.
16. Ingelman-Sundberg M. // Mutation Research. - 2001. - № 482(1). - P. 11-19.
17. Jang E.H., Park Y.C., Chung W.G. // Food Chem. Toxicol. - 2004.- № 42(11). - P.1749-1756.
18. Johnson J.A., Bootman J.L. // Arch. Intern. Med. -1995. - № 155. - P.1949-1956.
19. Ma B., Prueksaritanon T., Lin J.H. // Drug Metab and Disposition. - 2000. - № 28(2). - P.125-130.
20. Mai I., Kruger H., Budde K., et. al. // Int. J. Clin.Pharmacol. Therapeutics. - 2000.- № 38. - P. 500,
21. Mandelbaum A., Pertyborn F., Martin/Facklam M., et. al. // Nephrol. Dialysis Transplantation. - 2000. - № 15. - P. 1473.
22. Menke J J. // South Dakota J. Med. - 2000. - № 53(6). - P. 231.
23. Mugford C.A., Kedderis G. L. // Drug Metab. Rev. - 1998. - № 30. - P. 441-498.
24. Mullins M.E., Horowitz B.Z., Linden D.H., et. al. // JAMA. - 1998. - № 280. - P.157.
25. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al. // DNA.-1987.-6(1).-p.1-11.
26. Nishimura Y., Kurata N., Sakurai E., et. al. // J. Pharmacol. Sci. - 2004. - № 96. - P. 293 – 300.
27. Shulman R. W. // Can. J. Psychiatry. - 1997. - № 42( Suppl 1). - P. 4S-9S.
28. Slaughter R.L., Edwards D.J. // Ann. Pharmacother. - 1995. - № 29. - P. 619-624.
29. Sotaniemi E.A., Arranto A.J., Pelkonen O., et. al. // Clin. Pharmacol. Ther. - 1997. - № 61(3). - P.331-339.
30. Thummel K.E., Wilkinson G.R. // Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.-1998. - № 38. - P. 389.
31. Touw D.J. // Drug Metabol. Drug Interact. - 1997. - № 14(2). - P.55-82
32. Turnheim K // Drugs Aging. - 1998. - № 13(5). - P.357-379.
33. Wang R.W., Newton D.J., Liu N., et. al. // Drug Metab. Dispos. - 2000. - № 28(3). - P. 360-366.
34. Zangar R.C., Okita J.R., Kim H., et. al. // J Pharmacol. Exp. Ther. - 1999. - № 290(3). - P.1436-1441.
35. Zuber R., Anzenbacherov E., Anzenbacher P. // J.Cell.Mol.Med. - 2002. - № 6(2). - P. 189-198

## КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P-450 МІКРОСОМ ПЕЧІНКИ

*В.І. Падалко, Т.В. Севаст'янова*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

В огляді узагальнені сучасні уявлення щодо системи цитохрому P-450, ролі у організмі його найважливіших ізоформ, обговорюється обумовлена лікарняними засобами індукція чи інгібування цієї



системи, наведено важливі для клініки взаємодії ліків з різними формами Р-450 та обговорюються практичні шляхи запобігання або мінімізації негативних наслідків взаємодії лікарняних засобів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цитохром Р-450, ізоформи, взаємодія ліків

## CLINICAL ASPECTS OF THE LIVER MICROSOMAL CYTOCHROME P-450 SYSTEM FUNCTIONING

*V.I. Padalko, T.V. Sevastyanova*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

In the present review modern representations about cytochrome P-450 system and roles of its major multiple forms in an organism are generalized. Drugs induction or inhibition of this system are discussed. Important for clinic interactions of drugs with P-450 enzymes are given and practical ways of prevention or minimization of negative consequences of interactions of medical products are discussed.

**KEY WORDS:** cytochrome P-450, multiple forms, drug-drug interactions

УДК: 615.851(091)

## ТЕЛЕСНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ПСИХОТЕРАПИИ

*Ю.М. Соловьева*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

В статье дано краткое описание основных систем телесно-ориентированной психотерапии. Телесно-ориентированная психотерапия становится очень близка к медицине, имея один предмет исследования и приложения усилий – тело человека. В современных системах, например в Бодинамическом Анализе, эти две науки практически пересекаются. Телесные ощущения, боль, структура мышечного панциря становятся диагностикой в психотерапии, и работа с ними приводит к излечению многих психосоматических заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** телесно-ориентированная психотерапия, биосинтез, биоэнергетика, Бодинамический Анализ

### ИСТОРИЯ МЕТОДА ТЕЛЕСНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ПСИХОТЕРАПИИ

Телесно-ориентированное направление в психотерапии родилось в лоне психоаналитической школы Зигмунда Фрейда. Именно он первым сформулировал положение: «Я есть прежде всего выражение телесного Я».

Первые шаги в понимании явления телесности были сделаны учеником Фрейда, Шандором Ференци, разработавшим «активную технику» в психотерапевтических целях. Новый метод, наряду с процедурой анализа, предусматривал активное участие пациентов в процессе излечения (в противовес психоаналитическому методу, который не требует от пациента никакой сознательной активности, кроме сознательного появления в часы психотерапевтических сеансов).

Ференци первым (в 1919г.) указал на параллелизм и подобие процессов мышления и иннервации мускулатуры, а также исследовал характер через классификацию паттернов поведения.

Развитие, расширение и обогащение этих идей связано с именем Вильгельма Райха

(1897-1957), ученика Ференци и Фрейда. Он считается основоположником ТОП. Основные положения райховской теории возникли на стыке нескольких наук (психологии, физиологии, физики, биологии) и психотерапии; они базируются на фундаментальных знаниях об энергетических законах, определяющих жизнедеятельность всех организмов, от простейших до человека. Райховская теория «Характерной аналитической вегетотерапии» наглядно демонстрирует связь между характером и привычными для человека реакциями на стресс.

Райх доказал, что мышечный и характерный панцири являются результатом многочисленных фрустраций: впервые они возникают в детстве и связаны с подавляемыми сексуальными ощущениями и страхом наказания. Телесным выражением фрустрации и страха становится сжатие, напряжение. Поэтому в организме человека нарушается так называемый «принцип волны»: напряжение-зарядка – разрядка-спад напряжения. Теория явилась базой для создания нового метода в работе с пациентом.

В психологии начали складываться первые представления о *проблемной анатомии* человека (термин введен В.Ю. Баскаковым). Теперь работа с личностными проблемами пациентов велась не только вербально: в терапевтическую процедуру было введено психотерапевтическое прикосновение и активное участие в работе тела самого пациента. Райх добивался восстановления естественного биологического дыхания и спонтанных движений тела пациента.

### **НАПРАВЛЕНИЯ «БИОЭНЕРГЕТИКА» И «БИОСИНТЕЗ»**

Следующий шаг в развитии ТОП связан с именем А. Лоуэна – ученика и ассистента В. Райха. А Лоуэн – создатель нового метода, Биоэнергетики (40-50-е гг.). Биоэнергетик. В основе концепции лежат данные эмбриологии о развитии зародыша человека на втором этапе эмбриогенеза: образовавшиеся на второй-третьей неделе три зародышевых листка – эктодерма, энтодерма, мезодерма – становятся основой трех энергетических потоков.

Источником нарушений является внутриутробный или родовой стресс, или травма более позднего возраста гармония между тремя энергетическими потоками нарушается, что приводит к дезинтеграции сфер ощущения, чувств и мышления.

От райхианской терапии биосинтез унаследовал представление о трехуровневом строении личности, где поверхностный уровень представлен маской и панцирем характерных отношений, срединный – чувствами гнева, тоски, тревоги, отчаяния и др., а самый глубокий – чувствами доверия, благополучия, радости и любви. Панцирь характерных отношений в биосинтезе также дифференцирован на мезодермальный (мышечный), энтодермальный (висцеральный) и эктодермальный (церебральный).

В биосинтезе различают внешнюю и внутреннюю части психотерапевтической работы: внешняя, видимая, часть работы протекает в границах того или иного «панциря» и направлена на восстановление интеграции действий, мыслей и чувств. Реинтегративными процессами являются заземление, центрирование, видение, звучание. Отреагирование в биосинтезе не считается обязательным, и биосинтезики не стремятся его вызывать. Внутренний, глубокий уровень работы строится на уважении к системе защит, которая стратегически необходима для выживания и адаптации. Поэтому методика работы направлена не на переживание ярости, боли, гнева и пр., но ориентирует человека к первичному уровню ощущений и чувств.

тические концепции Влечений, Заземления и Я-концепция" базируются на данных психологической науки, представлениях древнекитайской метафизики и фундаментальных законах физики и биологии. Лоуэн разрабатывает свою теорию структуры характера, основываясь на различии в циркуляции энергетических потоков организма и заблокированности тех или иных зон у разных людей. В работе с человеком он сочетает вербальный психоанализ и работу с телом (body-work).

Следующее крупное направление в ТОП, развивающееся с 70-х гг., называется Биосинтез, что означает «интеграция жизни». Автор этого метода – Дэйвид Боделла. Биосинтез имеет корни в эмбриологии, райхианской терапии и теории объектных отноше-

### **СИСТЕМА БОДИНАМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

Бодинамический анализ или Соматическая Психология Развития – современное направление телесно-ориентированной терапии, разработавшее систему структур телесных характеров и методов их коррекции. Оно отличается эффективными методами работы с конкретными мышцами тела, отвечающими за соответствующие схемы поведения и работой с, так называемыми, шоковыми травмами. Это направление широко известно в Европе, Америке, Канаде, Японии.

Одной из центральных гипотез Бодинамической системы является идея о том, что освоение новых психологических тем, с которыми сталкивается ребенок в детстве, отражается на состоянии его мышц, более точно – на мышечном напряжении.

Если этот процесс протекает здоровым образом, естественная способность ребенка расслабляться и быть психологически гибким соответствует нейтральному напряжению и отражается в нейтральной отзывчивости активно вовлеченных в процесс мышц.

С другой стороны, если в процессе развития ребенок отказывается от достижения цели, соответствующие мышцы становятся слабыми и дряблыми. Если же ребенок в ходе развития приучается психологически сдерживаться и «запирать» свои импульсы, его мышцы станут напряженными, жесткими, неэластичными и запертыми, и структурно, и функционально.

Результатом работы явилось создание полной картины тела человека с описанием возрастных уровней и эго функций, связанных с 125 мышцами тела. При этом полный бодинамический анализ мышц тела

описує приблизно 400 точок, так як деякі м'язи тестуються в декількох місцях.

«Карта тіла» є діагностичним інструментом, і цінним інструментом терапії структур характерів і емоцій, залучених в проблему клієнта.

Боль в Бодинамічному Аналізі розглядається як проявлення мови тіла. Вивчаючи м'язи клієнта, які беруть участь в утворенні болю, можна дізнатися досить багато о

його проблемах. Крім того, лікування цих м'язів може підказати клієнту, які психологічні теми йому необхідно проработати.

**Психологу** для углублення терапевтичного процесу важливо знати психологічне зміст, включене в ту чи іншу м'яз. А **врачу** корисно знати методи немедикаментозної роботи з м'язовою болью і усвідомити можливу психологічну підоплеку соматичного захворювання

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Газарова Е. Психологія тілесності. -М.:Інститут Общегуманитарних Исследований. - 2002. -С. 74-85.
2. Йоргенсен С. Структура характеру і шоків травма // Бюлетень асоціації тілесно-орієнтованих психотерапевтів. - 2005. - № 7. - С. 84-95.
3. Сергеева Л.С. Тілесно-орієнтована психотерапія. Хрестоматія. - СПб., СПб РОФ «Практична психотерапія». - 2000. - С. 255-264.

## **ТІЛЕСНО-ОРІЄНТОВАНИЙ НАПРЯМОК У ПСИХОТЕРАПІЇ**

*Ю.М. Солов'єва*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна*

---

#### **РЕЗЮМЕ**

У статті наданий короткий опис основних систем тілесно - орієнтованої психотерапії. Тілесно-орієнтована психотерапія стає дуже близькою до медицини, вони мають єдиний предмет дослідження та прикладу зусиль – тіло людини. В сучасних системах тілесно - орієнтованої психотерапії, наприклад у Бодинамічному Аналізі, ці дві науки практично перетинаються. Тілесні враження, біль, структура м'язової панциря стають діагностикою у психотерапії та проявляють причини психосоматичних захворювань.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** тілесно-орієнтована психотерапія, біосинтез, біоенергетика, Бодинамічний Аналіз

## **BODY-ORIENTED DIRECTION IN PSYCHOTHERAPY**

*Yu.M. Solovjova*

*V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine*

---

#### **SUMMARY**

In the article there is a short description of the main systems of the body-oriented psychotherapy, both known and new. Body-oriented psychotherapy becomes very close to the medicine, having the same subject of research and exerting efforts – the human body. In modern systems, for example, in Bodydynamic Analysis, these two sciences practically intersect.

Bodily feelings, pain, the structure of the muscular shell become a diagnostics in psychotherapy, and a work with them leads to the healing of many psychosomatic diseases.

**KEY WORDS:** body-oriented psychotherapy, biosynthesis, bioenergetics, Bodydynamic Analysis

Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 705/2005

**МЕДИЦИНА**

Випуск 11

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 30.05.2005 р. Формат 60x84/8  
Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Ум. друк. арк. 12,1. Обл.-вид. арк. 14,2.  
Наклад 100 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна  
Видавничий центр

---

Надруковано ПП «Азамаєв В.Р.»  
61144, м. Харків, вул. Героїв праці, 17