

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

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

№ 2 (48), 2017 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор  
Науковий редактор

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

The editor-in-chief  
The scientific editor

A.I.Gozhenko  
L.M.Shafran

### Редакційна колегія

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

### Editorial board

L.V.Basalaeva, E.P.Belobrov, V.S.Belokrinitkiy, D.V.Bolshoy (the responsible secretary), V.S.Gojdyk, M.J.Golovenko, O.V.Gorsha, V.M.Evstafjev, T.L. Lebedeva, V.A.Lisobey, I.A.Kravchenko, B.A.Nasibullin, B.V.Panov, N.F.Petrenko, E.G.Pykhtyeyeva, E.M.Psiadlo, D.P.Timoshina

### Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Л.І.Власик (Україна), М.Р.Гжеготський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я.Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), Л.А.Ковалевська (Україна), М.О.Колесник (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), І.В.Сергета (Україна), Х.Саарні (Фінляндія), А.М.Сердюк (Україна), А.В.Скальний (Росія), Д.Г.Ставрев (Болгарія), І.Твардовська (Польща), І.М.Трахтенберг (Україна), Ш.Хан (США), А.З.Цфасман (Росія), К.Ш.Шайсұлтанов (Казакстан), К.О.Шаріпов (Казакстан), К.Шрамм (Німеччина), **Б.М.Штабський (Україна)**, В.В.Шухтін (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

### Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), K.D.Babov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), M.Ya.Golovenko (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.M.Zaporozhan (Ukraine), V.O.Kaptsov (Russia), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolesnik (Ukraine), R.Olszanski (Poland), A.E.Poljakov (Ukraine), M.G.Prodanchuk (Ukraine), I.V.Sergeta (Ukraine), H.Saarni (Finland), A.M.Serdjuk (Ukraine), A.V.Skalny (Russia), D.G.Stavrev (Bulgaria), I.Twardowska (Poland), I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Sh.U. Khan (USA), A.Z.Tsfasman (Russia), K.Sh.Shajsultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.Shramm (Germany), **B.M.Shtabsky (Ukraine)**, V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

### Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна  
Тел/факс: +380-48-726-47-93, 728-01-47  
E-mail: med\_trans@ukr.net

### The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine  
Phone/fax: +380-48-726-47-93, 728-01-47  
E-mail: med\_trans@ukr.net

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

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

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

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

**Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Наказ міністра науки і освіти України № 1328 від 21.12.2015)**

**Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Російський Індекс Научного Цитування» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)**

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

**Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316**

**Адреси електронної версії:**  
<http://aptm.org.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua>  
[http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem\\_Biol/Aptm/texts.html](http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html)

© Науковий журнал „АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ”, 2005 р.

Подписано в печать 28.04.2017 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2. Отпечатано с готового макета в типографії "ART-V". г. Одеса, ул. Комитетская, 24А.

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

**окружающая среда; профессиональное здоровье; патология**

## НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

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

№ 2 (48), 2017 г.

Основан в августе 2005 г.



<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Наши поздравления!</b>	<b>7</b>	<b>Our Congratulations!</b>
АНАТОЛИЮ ВИКТОРОВИЧУ СКАЛЬНОМУ— 55 ЛЕТ!	7	TO THE 55th ANNIVERSARY OF A.V. SKALNY
ЛЮДМИЛЕ ВИКТОРОВНЕ БАСАЛАЕВОЙ — 75 ЛЕТ!	9	TO THE 75th ANNIVERSARY OF L.V. BASALAEVA
<b>Проблемные статьи</b>	<b>10</b>	<b>Problem Articles</b>
К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ РАС- СТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ — <i>Слищук Г.И., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В., Борисова О.В., Бахчеван Е.Л., Шафран Л.М.</i>	10	TO THE QUESTION OF DIAGNOSTICS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN IN ODESSA REGION — <i>Slischuk G.I., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V., Borisova O.V., Bakhchevan E.L., Shafran L.M.</i>
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ГЕ- МОСТАЗУ — <i>Остапець М.О., Волковой В.А., Березнякова М.Є., Карабут Л.В., Фоміна Г.П.</i>	18	MODERN VIEWS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM — <i>Ostapets M.O., Volkovoy V.A., Bereznyakova M.E., Karabut L.V., Fomina G.P.</i>
<b>Гигиена, эпидемиология, экология</b>	<b>25</b>	<b>Hygiene, Epidemiology, Ecology</b>
МОНІТОРИНГ САНИТАРНОЇ ОХОРОНИ ВОДНИХ ОБ'ЄКТІВ — <i>Бабієнко В.В., Аніщенко Л.В., Михайленко В.Л., Кліментьев І.М.</i>	25	MONITORING OF SANITARY WATER BODIES — <i>Babiyenko V.V., Anischenko L.V., Mykhalenko V.L., Klimentjev I.N.</i>
<b>Клинические аспекты медицины транспорта</b>	<b>29</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СВЯЗИ ЧИСЛА ЕЖЕГОДНЫХ СЛУЧАЕВ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ И ИММУННЫМ СТАТУСОМ РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА — <i>Мартынов А.И., Феофанова Т.В., Федоскова Т.Г., Зеленова З.В.</i>	29	A STATISTICAL MODEL OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE NUMBER OF ANNUAL CASES OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS WITH THE HEALTH AND IMMUNE STATUS OF RAILWAY WORKERS — <i>Martynov A.I., Feofanova T.V., Fedoskova T.G., Zelenova Z.V.</i>
ГЕМОКУЛЬТУРЫ С «ПОДВИЖНЫМ» МОРФОТИПОМ КОЛОНИЙ — <i>Морозова Н.С., Ридный С.В., Попов А.А., Коробкова И.В.</i>	34	BLOOD CULTURES WITH MOTILE MORPHOTYPE OF COLONIES — <i>Morozova N.S., Readney S.V., Popov A.A., Korobkova I.V.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ МИОМЫ МАТКИ — <i>Савицкий И.В., Магденко А.К., Мясковская И.В., Григорьев П.Е.</i>	43	STUDY OF BUCCAL EPITHELIUM AS A METHOD OF DIAGNOSIS OF UTERINE MYOMA — <i>Savytskyi I.V., Magdenko A.K., Mjastkovskaja I.V., Grigor'ev P.E.</i>
УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЕГО СВЯЗЬ С РЕЦИДИВОМ — <i>Гоженко А.И., Карпенко Ю.И., Левченко Е.М., Горячий А.В., Горячий В.В., Кузнецова М.О., Арапу М.И.</i>	47	C-REACTIVE PROTEIN LEVEL AFTER CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION AND ITS ASSOCIATION WITH RELAPSE — <i>Gozhenko A.I., Karpenko Yu.I., Levchenko E.M., Goryachy A.V., Goryachy V.V., Kuznetsova M.O., Arapu M.I.</i>
ЗАВИСИМОСТЬ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА (ЛПС) ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ДЕТЕЙ — <i>Левицкий А.П., Рейзвих О.Э., Томилина Т.В.</i>	54	THE DEPENDENCE OF PERIODONT'S PROTECTIVE EFFECT OF LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS) ON THE BODY WEIGHT INDEX OF CHILDREN — <i>Levitsky A.P., Reizvikh O.E., Tomilina T.V.</i>
<b>Экспериментальные исследования</b>	<b>60</b>	<b>The Experimental Researches</b>
ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЛАВАН-ВМІСНИХ АНТИДИСБИОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ — <i>Васюк В.Л., Фурдичко А.І.</i>	60	THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE EFFICACY OF THE FLAVANIC ANTIDYSBIOTIC MEANS IN THE RATS WITH TOXIC HEPATITIS — <i>Vasyuk V.L., Furdychko A.I.</i>
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГЕЛЮ «ІМБІРОЛ» НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ НОСУ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАВМАТИЧНОГО РИНИТУ — <i>Крижна С.І., Київська Ю.О., Козар В.В., Багмут І.Ю.</i>	66	INVESTIGATION OF THE IMPACT OF GEL "IMBIROL" ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF RAT MUSCULAR NOSE AT THE SIMULATION OF TRAUMATIC RHINITIS — <i>Kryzhnaya S.I., Kievskaya Yu.A., Kozar V.V., Bagmut I.Yu.</i>
ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ Na <sup>131</sup> I В ПОДКОЖНОЙ ТКАНИ У ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ — <i>Лацко А., Рutowски Дж. А.</i>	71	HE STUDY OF MICROCIRCULATION IN THE SUBCUTANEOUS TISSUE BY THE METHOD OF TISSUE CLEARANCE Na <sup>131</sup> I IN DIABETIC PATIENTS WITH MEDICATION ACTING ON THE CONDITION OF BLOOD HAEMOREOLOGICAL PROPERTIES — <i>Lacko A., Rutowski J.A.</i>
ВЛИЯНИЕ КСЕНОНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИЗОЛИРОВАННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ — <i>Гоженко А.И., Васильев А.А., Насибуллин Б.А.</i>	79	EFFECT OF XENON ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN ISOLATED PANCREATIC GLAND — <i>Gozhenko A.I., Vasilyev A.A., Nasibullin B.A.</i>
ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПТРАЛУ У ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАТІОНОВОЇ РЕДОКС-СИСТЕМИ В СЕЛЕЗІНЦІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ — <i>Терещенко Л.О.</i>	84	EFFECTS OF HEPTRAL IN PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF GLUTATHION REDOX-SYSTEM IN SPLEEN OF IRRADIATED RATS — <i>Tereschenko L.A.</i>
ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ — <i>Чугай О.О., Любінець Л.А.</i>	87	PHAGOCYtic ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN THE DYNAMIC OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA — <i>Chugai O., Lyubinets L.</i>
КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВАЯ ДИНАМИКА ПРИ КАРАГИНЕНОВОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА — <i>Шевченко А.Н., Бибиченко В.А.</i>	92	CELLULAR AND TISSUE DYNAMIC IN CARRAGEENAN'S INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDYPEPTID — <i>Shevchenko A.N., Bibichenko V.A.</i>

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ТА КЛУБОЧКОВОГО КОМПОНЕНТІВ НИРОК ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА КОРЕКЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛОМ — <i>Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.</i>	104	STRUCTURAL CHANGES IN THE EPITHELIAL AND GLOMERULAR COMPONENTS OF THE KIDNEYS OF RATS DUE TO THE MODELING OF CHRONIC TOXIC HEPATITIS AND CORRECTION WITH LISINOPRIL — <i>Rikalo N.A., Beregovenko Y.M.</i>
ОЦІНКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ — <i>Гриб В.А., Герасимчук М.Р.</i>	110	COGNITIVE FUNCTIONS ASSESSMENT IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM — <i>Gryb V.A., Gerasymchuk M.R.</i>
РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ ТА АНТИПРОТЕАЗНОГО ПОТЕНЦІАЛУ В БРОНХАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ — <i>Колішецька М.А.</i>	114	THE ROLE OF PROTEOLYSIS PROCESSES AND ANTYPROTEASE POTENTIAL IN THE BRONCHIAL TUBES IN EXPERIMENTAL ASTHMA AND THEIR CORRECTION OF THIOTRIAZOLIN — <i>Kolishetska M.A.</i>
ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК — <i>Миронченко С.И., Звягинцева Т.В., Наумова О.В.</i>	119	THE IMPACT OF LOCAL ULTRAVIOLET EXPOSURE ON NITROGEN OXIDE METABOLITES AND MORPHOLOGICAL STATE OF SKIN IN GUINEA PIGS — <i>Myronchenko S.I., Zvyagintseva T.V., Naumova O.V.</i>
РОЛЬ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ L-АРГІНІН ІНДУКОВАНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ — <i>Черкасова В.В.</i>	125	ROLE OF MIDDLE MASS MOLECULES IN EXPERIMENTAL L-ARGININE INDUCED PANCREATITIS AND THE CORRECTION BY DEXAMETHASONE — <i>Cherkasova V.V.</i>
ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА — <i>Левицкий А.П., Гоженко А.И., Левченко Е.М., Васюк В.Л.</i>	130	DYSBIOTIC ASPECTS OF EXPERIMENTAL NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS — <i>Levitsky A.P., Gozhenko A.I., Levchenko E.M., Vasyuk V.L.</i>
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ SnCl <sub>4</sub> С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА — <i>Александрова А.И., Прокопчук Е.Г., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Кравченко И.А.</i>	136	ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF NEW COMPLEXES OF SnCl <sub>4</sub> WITH BENZALDEHYDE AND 4-BROMBENZALDEHYDE SALICYLOYL HYDRAZONES — <i>Aleksandrova I.O., Prokopchuk E.G., Shmatkova N.V., Seyfullina I.I., Kravchenko I.A.</i>
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ПНЕВМОНІЇ — <i>Кравець Б. Б., Любінець Л.А.</i>	141	THE EVOLUTION OF LIPID PEROXYDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION AND PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEMS IN BLOOD OF GUINEAS PIGS IN EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA AND PNEUMONIA — <i>Kravets B., Lyubinets L.</i>
ВПЛИВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ЩУРІВ У ЕКСПЕРИМЕНТІ — <i>Ніколасєва О.В., Павлова О.О., Сіренко В.А., Ковальцова М.В., Сулхдост І.О., Добровольська О.М.</i>	145	THE EFFECT IMMOBILIZATION STRESS OF STATE OF THE HEALTH RATS DURING EXPERIMENT — <i>Nikolayeva O., Pavlova E., Sirenko V., Kovaltsova M., Sulhdost I., Dobrovolskaya E.</i>
<b>Некролог</b>	<b>149</b>	<b>Necrologue</b>
СВЕТЛОЙ ПАМ'ЯТІ БОРИСА МИХАЙЛОВИЧА ШТАБСКОГО	149	THE LIGHT MEMORY OF BORIS MIKHAILOVICH SHTABSKEY
<b>Правила для авторів</b>	<b>151</b>	<b>Rules for Authors</b>

Наши поздравления!

Our Congratulations!

## АНАТОЛИЮ ВИКТОРОВИЧУ СКАЛЬНОМУ – 55 ЛЕТ!



12 мая 2017 года исполнилось 55 лет со дня рождения выдающегося ученого, директора НИИ биоэлементологии Оренбургского государственного университета, заведующего кафедрой нутрициологии и биоэлементологии ОГУ, президента АНО «Центр биотической медицины», руководителя Сателлитного центра Института микроэлементов ЮНЕСКО в России, доктора медицинских наук, профессора Анатолия Викторовича Скального.

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

оказали первичная научная подготовка и воспитание учениками и соратниками выдающегося ученого, биохимика и физиолога, фундатора отечественной школы микроэлементологии – академика Георгия Авксентиевича Бабенко, многочисленные научные труды которого не потеряли своего значения и сегодня.

После окончания института А.В.Скальный переехал в Москву, где начал свою научную деятельность во Всесоюзном НИИ общей и судебной психиатрии им. В.П. Сербского в должности ст. лаборанта, младшего научного сотрудника. В 1990 г. успешно защитил кандидатскую, а в 2000 г. – докторскую диссертацию. В 2004 г. ему присвоено научное звание профессора.

А.В.Скальным создана научная школа и сформировано научное направление "Биоэлементология" (Биомика), получившее признание в России и за рубежом. В 2012 г. профессор Скальный А.В. возглавил вновь созданную секцию "Биоэлементология" Межведомственной проблемной комиссии РАМН и РАСХН "Биотехнология". Им сформулирована проблема и решены отдельные исследовательские задачи по диагностике, персонализированной и популяционной коррекции нарушений обмена макро- и микроэлементов у человека. За 30 лет научной деятельности им лично или непосредственно под его руководством разработана общая концепция оценки элементного статуса человек, впервые введено понятие и определены условные биологически допустимые уровни содержания химических элементов в биосубстратах по более чем 20 элементам, разработан метод системной диагностики, лечения и профилактики микроэлементозов человека (метод доктора А.В.Скального, рег. № 2471 в РАО), а также создана и внедрена в научно-исследовательской и практической медицинской деятельности медицинская технология "Выявление и коррекция нарушений минерального обмена организма человека", утв. Минздравсоцразвития РФ (2007). Исследования профессора А.В.Скального охватывают широкий круг вопро-

сов, проливающих свет на особенности обмена химических элементов и эффективность коррекции метаболизма при различных заболеваниях человека: шизофрения; алкоголизм; патология щитовидной железы; патология молочной железы.

Анатолием Викторовичем Скальным в 2001 году создано Российское общество медицинской элементологии (РОСМЭМ), президентом которого он является. Профессор А.В.Скальный хорошо известен не только на просторах СНГ, но и далеко за его пределами. А.В.Скальный с 2002 г. — член правления Федерации европейских обществ по изучению микроэлементов и минералов (FESTEM), а в 2016 г. избран вице-президентом FESTEM. С 2003 года он является директором Института биоэлементологии при Оренбургском государственном университете. В 2010 году был председателем оргкомитета IV симпозиума FESTEM, в 2011 году избран председателем оргкомитета наиболее авторитетного среди специалистов в области изучения биологической роли микроэлементов у животных и человека ТЕМА-16 (Trace Elements in Man and Animals). В июне 2012 года профессор А.В.-Скальный избран генеральным директором Института микроэлементов ЮНЕСКО (Trace Element — Institute for UNESCO, Лион, Франция). Он проводит обширную общественно-научную деятельность как член правления Федерации европейских обществ по изучению микроэлементов и минералов (FESTEM) (с 2002 г.), почетный член Финского общества биологической медицины (с 2005 г.), действительный член Национальной академии экологических наук (NESA) Республики Индия (с 2008 г.), руководитель Российского сателлитного центра (г. Оренбург) Института Микроэлементов ЮНЕСКО, редактор и член редколлегий ряда периодических научных изданий. Отмечая его большие заслуги в развитии медицинской биоэлементологии, постоянные творческие контакты с учеными Украины и, в частности, Украинского НИИ медицины транспорта, Ученый совет института в 2012 г. единогласно избрал Анатолия Викторовича Скального почетным профессором УкрНИИМТ.

К своему 55-летнему юбилею профессор А.В.Скальный пришел в полном расцвете творческих сил и планов.

*Редколлегия журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины, Украинский НИИ медицины транспорта, Ассоциация микроэлементологов Украины, Научные общества токсикологов и патофизиологов Украины сердечно поздравляют Анатолия Викторовича со славным юбилеем, желают доброго здоровья, новых творческих успехов и свершений на передовых рубежах медицины и биологии.*

## ЛЮДМИЛЕ ВИКТОРОВНЕ БАСАЛАЕВОЙ — 75!



15 мая 2017 года отметила свой 75-летний юбилей ветеран Украинского НИИ медицины транспорта, кандидат биологических наук Басалаева Людмила Викторовна.

Любовь к науке у нее проявилась еще в студенческие годы в период обучения на химическом факультете Одесского государственного университета им. И.И. Мечникова, который успешно окончила в 1964 году.

Потом была учеба в аспирантуре, работа Научно-исследовательской лаборатории университета, Бассейновой токсикологической лаборатории Черноморско-Азовского водздравотдела, а с 1978 года – в Одесском филиале НИИ гигиены водного транспорта, вместе с коллективом которого стала научным сотрудником Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР, а с 1992 г. – Украинского НИИ медицины транспорта Минздрава Украины. Все эти годы она вела разностороннюю научную работу по проблемам гигиены и токсикологии на водном транспорте. Особенно большую известность в научных кругах, а также кораблестроителей, технологов, моряков и портовиков получили результаты исследований, касающиеся применению в судостроении, судоремонте и на судах широкого спектра полимерных и синтетических (конструкционных, декоративно-отделочных, в том числе лакокрасочных) материалов, изделий и судовой мебели. Эти материалы получили также применение в оборонной и авиакосмической технике, в других отраслях народного хозяйства. По результатам изучения сорбционных процессов в полимерах и на их поверхности Людмила Викторовна Басалаева в 1985 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Гигиеническая оценка сорбции токсических веществ полимерными материалами и ее влияние на загрязнение воздушной среды судовых помещений». Вытекающие из разработанной автором концепции сорбционных свойств полимеров судостроительного назначения практические рекомендации не потеряли своей значимости и сегодня. В этот период Л.В. Басалаева также успешно работала по проблеме гигиены труда моряков и обеспечению безопасности экипажа при перевозке опасных грузов на специализированных судах газовозах и химовозах. Она проводила сложные исследования непосредственно на судах Латвийского и Черноморского морских пароходств в дальних плаваниях, что дало возможность разработать комплекс профилактических мер по оздоровлению условий и оптимизации режимов труда и отдыха плавсостава на судах специализированного флота.

Накопленный опыт НИР получил дальнейшее развитие в научных работах Л.В. Басалаевой (более 70 публикаций, ряд авторских свидетельств и патентов), а также сотрудников лаборатории промышленной и экологической токсикологии, которой она руководила в 2001-2008 гг. Однако и до сего времени она щедро делится своим опытом и знаниями, консультируя сотрудников лаборатории по различным аспектам санитарной химии, гигиены и токсикологии на транспорте.

*Редколлегия журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины», членом которой является Л.В. Басалаева, администрация УкрНИИМТ, и коллектив лаборатории сердечно поздравляют юбиляра и желают ей доброго здоровья, счастья, творческого долголетия.*

УДК 616.896 (075.9)

## К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

**Слищук Г.И.<sup>1</sup>, Пыхтеева Е.Г.<sup>2</sup>, Большой Д.В.<sup>2</sup>, Борисова О.В.<sup>1</sup>,  
Бахчеван Е.Л.<sup>1</sup>, Шафран Л.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> "Немецкий диагностический центр Св. Павла", geoncrfqq@gmail.com

<sup>2</sup> Украинский НИИ медицины транспорта, med\_trans@ukr.net

Существует тенденция к увеличению числа пациентов с диагнозом расстройств аутистического спектра в Украине на 30 % в год. Несмотря на это, в Украине не проводится систематических комплексных исследований, а также плохо разработаны методы и критерии диагностики и лечения пациентов с РАС. Целью данной работы является обзор современных методов анализа молекулярной генетики и обмена микроэлементов, а также их использование в клинической практике.

Известны многочисленные полиморфизмы, ассоциированные с РАС, в том числе rs10513025 в регионе хромосомы 5p15, rs7794745, rs2710102 в гене, кодирующем белок CNTNAP2, rs1858830 в гене, кодирующем белок MET, микросателлит в гене, кодирующем DISC1 ассоциирован с аутизмом, в то время как однонуклеотидная замена rs1322784 и гаплотип "HEP3" ассоциированы с синдромом Аспергера, rs1804197 в гене, кодирующем APC, rs265981, rs4532 и rs686 в гене DRD1, rs2745557 в гене циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2), rs1143674 в гене альфа-4 интегрин (integrin alpha-4 ITGA4) (который является важнейшим звеном в клеточной абсорбции железа и др. металлов), rs6766410 и rs6807362 в гене HTR3C, rs2217262 в гене DOCK4, rs373126732 и rs184718561 в гене DIXDC1, rs757972971 в гене SLC7A5.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, генетические изменения, дисбаланс микроэлементов

Неврологические расстройства, в том числе задержки развития, умственная отсталость и расстройства аутистического спектра (РАС) затрагивают до 15 % детей [1], и количество их в Украине с каждым годом увеличивается на 30 %. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев, клинические проявления у ребенка не допускает окончательного этиологического диагноза.

РАС характеризуются нарушениями в социальном общении и ограниченным или повторяющимся поведением, это гетерогенные расстройства со значительной генотипической и фенотипической сложностью [2]. Они характеризуются

нарушениями в трех областях с наступлением одного или нескольких из них в возрасте до 3-х лет: социального взаимодействия; навыки коммуникации; и ограниченные, повторяющиеся и стереотипные модели поведения, интересов и деятельности. Около 40 % людей с расстройствами аутистического спектра неспособны к обучению, и примерно 30 % имеют другие сопутствующие заболевания, такие как эпилепсия [1, 3, 4]. Различают также синдромный аутизм, связанный с генетическими синдромами, известными мутациями и метаболическими нарушениями, встречающийся менее чем у 20 % людей с диагностированным



ным аутизмом, в том числе синдром хрупкой X-хромосомы [5], отличающийся от т.н. идиопатического аутизма, не ассоциированного с известными синдромами, этиология которого сейчас интенсивно изучается.

Одним из известных нарушений, часто диагностируемых у пациентов с РАС, является нарушение обмена микроэлементов. Минералы и микроэлементы играют важную роль в функционировании центральной нервной системы. Известно, что недостаток или избыток микроэлементов вызывают различные проблемы со здоровьем и могут способствовать этиологии РАС [6]. Некоторые исследования показывают, что у детей с аутизмом снижается способность выделять токсичные металлы, что приводит к более высокой нагрузке на организм. Однако более важную роль играют нарушения обмена эссенциальных металлов, особенно Zn. По мнению Bjorklund G., функциональная биохимическая значимость металлов в синапсах может быть даже более важной, чем довольно неясная концепция «окислительного стресса» [7]. Наш опыт показывает, что у ни у одного пациента, обратившегося по поводу РАС в нашу лабораторию с 2001 по 2016 год, не наблюдалось превышения уровней основных нейротоксичных элементов (ртуть, свинец, марганец), однако практически у всех имелся существенный дисбаланс эссенциальных элементов.

Вероятно, не являясь основной причиной возникновения РАС, нарушение обмена микроэлементов ухудшает общее состояние больного и затрудняет медикаментозную коррекцию и психосоциальную адаптацию [8, 9]. У пациентов с РАС значительно чаще, чем в популяции в целом, наблюдаются снижение концентрации цинка и возрастание концентрации меди в организме, что изменяет их естественное соотношение, необходимое для нормального функционирования ферментативной системы [10]. Причины таких нарушений многоплано-

вы и активно изучаются в последние десятилетия. По нашему мнению, наиболее распространенной причиной является нарушение пищевого режима детей с РАС, вызванное сознательным или бессознательным отказом от множества продуктов, необходимостью соблюдать безглютеновую диету, влиянием ряда лекарственных препаратов на усвоение микроэлементов, а также особенностями поведения, приводящими к попаданию в рот нежелательных предметов и веществ. Кроме того, важную роль в усвоении микроэлементов играет микрофлора кишечника, и дисбактериозы, характерные для детей с РАС, также играют свою отрицательную роль в нарушении всасывания микроэлементов из пищи. Если у пациента нет генетических нарушений синтеза металлотранспортных белков, введение микроэлементных комплексов (при обязательном контроле содержания микроэлементов в волосах или крови, а также выведения с мочой) в большом проценте случаев позволяет нормализовать микроэлементный статус, что положительно сказывается на поведении и когнитивных функциях ребенка. Однако, у небольшой части таких пациентов присутствуют генетические нарушения в синтезе металлотронеина (MT) [11] – низкомолекулярного металлотранспортного и регуляторного белка, который осуществляет адресную доставку цинка к местам синтеза биологически активных молекул, а также проводит связывание и элиминирование токсичных металлов – ртути и кадмия [12]. Одна из изоформ - MT-3 - особенно важна для антиоксидантной защиты мозга путем связывания и «гашения» свободных радикалов, которые, как известно [13], приводят к нейродегенеративным расстройствам. Снижение синтеза MT-3 вызывает не только дисрегуляцию цинка, но и связанные с цинком делеции, мутации или подавление синтеза белков семейства ProSAP/Shank, играющих важную роль в постсинаптической плотности возбуждающих синапсов. Именно

фолдинг ProSAP/Shank белков при помощи ионов цинка обеспечивает точку пересечения между генетическими формами и дефицитом цинка как фактором риска окружающей среды при возникновении РАС. В эксперименте у животных с дефицитом цинка наблюдались отклонения в поведении, такие как сверхчувствительность и поведение, подобное гиперактивности (острый дефицит цинка), и поведение, похожее на РАС - нарушения вокализации и социального поведения (недостаточность пренатального цинка). Т.о. недостаточность пренатального цинка в качестве фактора риска при РАС может объясняться дезрегуляцией членов цинксвязывающего семейства ProSAP/Shank [14].

Важнейшими индукторами синтеза МТ являются цинк и селен, но для полноценного синтеза в организм должны в достаточном количестве поступать серусодержащие аминокислоты (цистеин) [12].

Воздействие металлов-нейротоксикантов при поступлении в организм ребенка с генетической предрасположенностью способно дать толчок развитию РАС, вызывая отдельные мутации, большие геномные структурные изменения (делеции или дупликации) [2, 3]. При этом уже через несколько суток после поступления металлы-токсиканты не будут определяться в крови. Тем более невозможно установить воздействие металлов-токсикантов, если оно произошло несколько лет и даже месяцев назад. С течением времени мы можем наблюдать только результат каскадов биохимических процессов, инициированных вредными факторами окружающей среды.

По предварительным оценкам в развитие аутизма вовлечены сотни генов. При этом многие генетические изменения, ведущие к патологии, возникают *de novo* – то есть уже в организме ребенка, а не наследуются от родителей (появление мутаций – процесс совершенно естественный, но абсолютное

большинство этих мутаций корректируются клеткой). Поэтому, несмотря на усилия многих исследовательских групп, обнаружено не так много генов, мутации которых коррелировали бы с развитием аутизма. И один из них – это ген CHD8, мутации которого четко связаны с расстройствами аутистического спектра (РАС) и показывают неожиданную коморбидность между развитием мозга и кишечной иннервацией [15].

Генетическое тестирование, призванное точно определить основную причину РАС, имеет решающее значение для клинического лечения. Кроме того, анализ ДНК-чипов продемонстрировал самую высокую диагностическую ценность для людей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с другими генетическими тестами [2, 3].

На сегодня с РАС связывают более 100 генов и геномных областей [16], а также считается что в развитии РАС играют важную роль мутации *de novo* более 800 генов [17, 18]. Такие мутации привели к открытию десятков локусов риска РАС и генов, ассоциированных с РАС [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25], а также получена важная информация о геномной архитектуре и биологических механизмах, лежащих в основе социальной инвалидности [26, 27, 28, 29]. Simons Simplex Collection (SSC), когорта симплексных ASD семей, призванных облегчить изменение обнаружения *de novo* [30], играет центральную роль в этом прогрессе. Анализ SSC показала избыток редких *de novo* мутаций в пробандах по сравнению с непораженными братьями и сестрами в широком диапазоне типов мутаций, от вариации числа копий (Copy number variation, CNV) [31, 32], до небольших инсерций / делеций (InDel), и однонуклеотидных замен [6, 7, 8, 10, 11]. Кроме того, когорты помогли заложить основу для создания строгих статистических критериев оценки ассоциации *de novo* мутации [11, 18, 33, 34]. В сочетании с анализом экзона дополнительных больших когорт ASD [5, 9, 35,]

эти исследования резко ускоряют открытие генов, ассоциированных с РАС.

Известны многочисленные полиморфизмы, ассоциированные с РАС, в том числе rs10513025 в регионе хромосомы 5p15 [36], rs7794745, rs2710102 в гене, кодирующем белок CNTNAP2, rs1858830 в гене, кодирующем белок MET, микросателлит в гене, кодирующем DISC1 ассоциирован с аутизмом, в то время как однонуклеотидная замена rs1322784 и гаплотип “HEP3” ассоциированы с синдромом Аспергера [37], rs1804197 в гене, кодирующем APC [38], rs265981, rs4532 и rs686 в гене DRD1 [39], rs2745557 в гене циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2)), [40], rs1143674 в гене альфа-4 интегрин (integrin alpha-4 ITGA4) (который является важнейшим звеном в клеточной абсорбции железа и др. металлов), rs6766410 и rs6807362 в гене HTR3C, rs2217262 в гене DOCK4, rs373126732 и rs184718561 в гене DIXDC1, rs757972971 в гене SLC7A5. Мутации гена, кодирующего SHANK3 также ассоциированы с РАС [41], ген MeCP2 ассоциирован с синдромом Ретта [42]. Рецессивные мутации гена HOXA1 найдены у близкородственных семей, у представителей которых обнаружены РАС, для которых также характерным симптомом является глухота и паралич горизонтального взгляда [43]. Мутации PTEN гена обнаружены у людей с РАС, для мутаций этого гена также характерна макроцефалия [44].

Учитывая то, что РАС имеют высокий уровень наследуемости, можно выделить нижеследующие выводы:

1. Риск рождения ребёнка с аутизмом у пары, уже имеющей ребёнка с идиопатическим аутизмом равен 5–6 %.
2. Желательно изучить кариотип у всех людей, диагностированных РАС для исключения синдрома хрупкой Х-хромосомы
3. Если имеются признаки дисморфии и явные нейрологические симптомы,

есть все основания подозревать наличие хромосомных перестроек даже если в кариотипе не найдено видимых отклонений – так, микроделеции и микродупликации также весьма распространены среди людей, с диагностированным РАС, как синдромными формами, так и идиопатическими

4. Рекомендовано проводить мониторинг мутаций SHANK3 гена среди людей, с диагностированным РАС, у которых присутствуют грубые нарушения вербального и социального интеллекта
5. У всех девочек, с диагностированным РАС и имеющих умственную отсталость, необходимо проводить мониторинг аллельного состояния гена MeCP2, обращая внимание на то, что больные могут не иметь характерных проявлений синдрома Ретта – у них может быть нормальный размер головы, история регрессий может как присутствовать, так и отсутствовать, и у них обычно не наблюдается стереотипий или эпилептических приступов.
6. Необходимым является диагностика рецессивных мутаций гена HOXA1 у людей с диагностированными РАС из близкородственных семей, в особенности если имеется глухота или паралич горизонтального взгляда.
7. В случае наличия у ребёнка экстремальной макроцефалии на фоне РАС следует провести скрининг мутаций гена PTEN. Учитывая то, что гаплогенотип гена PTEN ассоциирована также с повышенным риском развития опухолей, крайне желательно проводить программу онкологического мониторинга у таких детей.
8. Желательно регулярно и до двухлетнего возраста проводить мониторинг веса, роста, размера головы и других показателей у детей, родители которых уже имеют ребёнка с РАС

для своевременного выявления и профилактики РАС во время этого так называемого «латентного» периода развития РАС.

9. При наличии настороженности по РАС необходимо провести анализ волос ребенка для определения его элементного статуса и, при необходимости, проведения его коррекции.

Учитывая то, что крайне необходимым является как можно скорейшее выявление и диагностика РАС у ребёнка (до трёх лет), пока постнатальное развитие мозга наиболее пластично и возможно оказать позитивное влияние на развитие ребёнка и купировать проявления РАС, молекулярная диагностика представляется наиболее специфичным, быстрым и качественным диагностическим механизмом, позволяющим точно и быстро диагностировать и дифференцировать РАС, и является отличным подспорьем в руках клинициста, а определение элементного статуса даёт дополнительные эффективные механизмы коррекции ряда биохимических процессов у пациентов с РАС.

В Одессе существует возможность генетических исследований в молекулярно-генетической лаборатории и определение микроэлементного статуса в лаборатории элементного анализа «Немецкого диагностического центра Св. Павла» и УкрНИИ медицины транспорта.

#### References/Литература

1. Boyle C.A, Boulet S., Schieve L.A, Cohen R.A, Blumberg S.J., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Kogan M.D. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics*. 2011;127:1034–1042. doi: 10.1542/peds.2010-2989.
2. Geschwind DH. *Advances in autism*. *Annu Rev Med*. 2009;60:367–380.
3. Heil K.M., Schaaf C.P. The genetics of autism spectrum disorders—A guide for clinicians. *Curr. Psychiatry Rep*. 2013;15:334. doi: 10.1007/s11920-012-0334-3.
4. Roberts J.L., Hovanes K., Dasouki M., Manzardo A.M., Butler M.G. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 2014;535:70–78. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.020.
5. Benvenuto A, Moavero R., Alessandrelli R., Manzi B., Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. *World J. Pediatr*. 2009 Aug;5(3):169-176.
6. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Buchar)* 2012; 7:38–48
7. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2013; 73:225–236
8. Bjorklund, G. (2013). The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp*, 73, 225-236.
9. Давыдова Н. О., Нотова С. В., Кван О. В. Влияние элементного статуса организма на когнитивные функции // Микроэлементы в медицине. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 3-9. // Davydova NO, Notova SV, Kvan OV Influence of the elemental status of the organism on cognitive functions // *Micronutrients in medicine*. - 2014. - Т. 15. - No. 3. - P. 3-9.
10. Li, S. O., Wang, J. L., Bjorklund, G., Zhao, W. N., & Yin, C. H. (2014). Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*, 25(15), 1216-1220.
11. Марчук С. А., Докукина Т. В., Забогин А. П. Исследование роли микроэлементных нарушений и мутаций гена металлотиионеина в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра // *Аграрные науки. Биологические науки. Химические науки и науки и земле*. – 2015. – С. 58. / Marchuk SA, Dokukina TV, Zazhugin AP Research of the role of microelement disorders and mutations of the metallothionein gene in the etiopathogenesis of autistic spectrum disorders // *Agrarian sciences. Biological Sciences. Chemical sciences and science and earth*. - 2015. - P. 58.
12. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотиионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство «Чорномор'я», 2011. – 428 с. // Shafran L.M., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V. *Metallothionines* / Under the direction of prof. L.M. Saffron - Odessa: Publishing

- house "Chornmor'ya", 2011. - 428 p.
13. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem.* 2010 Dec; 345(1-2):91-104.
  14. Grabrucker, S., Jannetti, L., Eckert, M., Gaub, S., Chhabra, R., Pfaender, S., ... & Kreutz, M. R. (2013). Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain*, awt303.
  15. Bernier, Raphael et al. Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development. *Cell*, Volume 158, Issue 2, 263 - 276
  16. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain research.* 2011;1380:42–77.
  17. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, Yamrom B, Lee YH, Narzisi G, Leotta A, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron.* 2012;74:285–299.
  18. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, DiLullo NM, Parikshak NN, Stein JL, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485:237–241.
  19. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, Kou Y, Liu L, Fromer M, Walker S, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515:209–215.
  20. Dong S, Walker MF, Carriero NJ, DiCola M, Willsey AJ, Ye AY, Waqar Z, Gonzalez LE, Overton JD, Frahm S, et al. De novo insertions and deletions of predominantly paternal origin are associated with autism spectrum disorder. *Cell Rep.* 2014;9:16–23.
  21. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, Yamrom B, Lee YH, Narzisi G, Leotta A, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron.* 2012;74:285–299.
  22. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, Stessman HA, Witherspoon KT, Vives L, Patterson KE, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;515:216–221.
  23. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma’ayan A, Samocha KE, Sabo A, Lin CF, Stevens C, Wang LS, Makarov V, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature.* 2012;485:242–245.
  24. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, Levy R, Ko A, Lee C, Smith JD, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012;485:246–250.
  25. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, DiLullo NM, Parikshak NN, Stein JL, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485:237–241.
  26. Chang J, Gilman SR, Chiang AH, Sanders SJ, Vitkup D. Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2015;18:191–198.
  27. Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, Horvath S, Geschwind DH. Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. *Cell.* 2013;155:1008–1021.
  28. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, Thiruvahindrapuram B, Xu X, Ziman R, Wang Z, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2014;94:677–694.
  29. Willsey AJ, Sanders SJ, Li M, Dong S, Tebbenkamp AT, Muhle RA, Reilly SK, Lin L, Fertuzinhos S, Miller JA, et al. Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell.* 2013;155:997–1007.
  30. Fischbach GD, Lord C. The Simons Simplex Collection: a resource for identification of autism genetic risk factors. *Neuron.* 2010;68:192–195.
  31. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, Marks S, Lakshmi B, Pai D, Ye K, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron.* 2011;70:886–897.
  32. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH, Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams

- syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 2011;70:863–885.
33. He X, Sanders SJ, Liu L, De Rubeis S, Lim ET, Sutcliffe JS, Schellenberg GD, Gibbs RA, Daly MJ, Buxbaum JD, et al. Integrated model of de novo and inherited genetic variants yields greater power to identify risk genes. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003671.
  34. Liu L, Lei J, Sanders SJ, Willsey AJ, Kou Y, Cicek AE, Klei L, Lu C, He X, Li M, et al. DAWN: a framework to identify autism genes and subnetworks using gene expression and genetics. *Mol Autism*. 2014;5:22.
  35. Liu L, Sabo A, Neale BM, Nagaswamy U, Stevens C, Lim E, Bodea CA, Muzny D, Reid JG, Banks E, et al. Analysis of rare, exonic variation amongst subjects with autism spectrum disorders and population controls. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003443.
  36. Weiss L.A., Arking D.E.; Gene Discovery Project of Johns Hopkins & the Autism Consortium, Daly M.J., Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):802-808.
  37. Kilpinen H., Ylisaukko-Oja T., Hennah W., Palo O.M., Varilo T., Vanhala R., Nieminen-von Wendt T., von Wendt L., Paunio T., Peltonen L. Association of DISC1 with autism and Asperger syndrome. *Mol Psychiatry*. 2008 Feb;13(2):187-196.
  38. Zhou X.L., Giacobini M., Anderlid B.M., Anckarsdter H., Omrani D., Gillberg C., Nordenskjöld M., Lindblom A. Association of adenomatous polyposis coli (APC) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Apr 5;144B(3):351-354.
  39. Hettlinger J.A., Liu X., Schwartz C.E., Michaelis R.C., Holden J.J. A DRD1 haplotype is associated with risk for autism spectrum disorders in male-only affected sib-pair families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Jul 5;147B(5):628-636.
  40. Yoo H.J., Cho I.H., Park M., Cho E., Cho S.C., Kim B.N., Kim J.W., Kim S.A. Association between PTGS2 polymorphism and autism spectrum disorders in Korean trios. *Neurosci Res*. 2008 Sep;62(1):66-69
  41. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2007;81:1289–1297.
  42. Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Sener EC, Nester MJ, Oystreck DT, Chan WM, Andrews C, Erickson RP, Engle EC. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet* 2005;37:1035–7
  43. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, Anckarsdter H, Rastam M, Smith CJ, Silverman JM, Hollander E, Leboyer M, Gillberg C, Verloes A, Betancur C. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:484–91.

### Резюме

#### ДО ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

*Сліщук Г.І., Пихтєєва О.Г., Большой Д.В., Борисова О.В., Бахчеван О.Л., Шафран Л.М.*

Існує тенденція до збільшення числа пацієнтів з діагнозом розладів аутистичного спектру (РАС) в Україні на 30% в рік. Незважаючи на це, в нашій країні не проводиться систематичних комплексних досліджень, а також погано розроблені методи і критерії діагностики та лікування пацієнтів з РАС. Метою даної роботи є огляд сучасних методів аналізу молекулярної генетики та обміну мікроелементів, а також їх використання в клінічній практиці.

Відомі численні поліморфізм, асоційовані з РАС, в тому числі rs10513025 в регіоні хромосоми 5p15, rs7794745, rs2710102 в гені, що кодує білок CNTNAP2, rs1858830 в гені, що кодує білок MET, мікросателіт в гені, що кодує DISC1 асоційований з аутизмом, в той час як однонуклеотидна заміна rs1322784 і гаплотип “НЕР3” асоційовані з синдромом Аспергера, rs1804197 в гені, що кодує APC, rs265981, rs4532 і rs686 в гені DRD1, rs2745557 в гені циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2), rs1143674 в

гені альфа-4 інтегринів (integrin alpha-4 ITGA4) (який є найважливішою ланкою в клітинній абсорбції заліза і ін. металів), rs6766410 і rs6807362 в гені HTR3C, rs2217262 в гені DOCK4, rs373126732 і rs184718561 в гені DIXDC1, rs757972971 в гені SLC7A5.

**Ключові слова:** розлади аутистичного спектру, генетичні зміни, порушення обміну мікроелементів

### Summary

TO THE QUESTION OF DIAGNOSTICS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN IN ODESSA REGION

*Slischuk G.I., Pykhtieieva E.G.,*

*Bolshoy D.V., Borisova O.V.,*

*Bakhchevan E.L., Shafran L.M.*

Autism is severe and complex neuro-developmental disorder, characterized by unique symptoms, including repetitive behavior, communication impairments and social deficits. Autism is characterized by high level of etiopathogenesis and clinical presentation heterogeneity. There are numerous molecular polymorphisms, associated with autism specter disorders, including rs10513025 at chromosomal region 5p15, rs7794745, rs2710102 in the CNTNAP2 gene, rs1858830 in the MET gene, A microsatellite in the DISC1 gene is associated with autism, and a SNP rs1322784 and haplotype ("HEP3") are associated with asperger's syndrome, rs1804197 in the APC gene, rs265981, rs4532 and rs686 in DRD1 gene, rs2745557 in the cyclooxygenase-2 (Cox-2) gene, rs1143674 in the integrin alpha-4 (ITGA4) gene, rs6766410 and rs6807362 in HTR3C

, rs2217262 in the dedicator of cytokinesis 4 (DOCK4) gene, rs373126732 and rs184718561 in the DIXDC1 gene, rs757972971 in the SLC7A5 gene.

There is unpromising trend in increase in the number of patients, diagnosed with autism specter disorders (ASD) in Ukraine by 30% per year. Given the fact that, on the one hand, Ukrainian autistic population was never a subject of complex research, as well as diagnostics methods and criteria, adopted by Ukrainian psychotherapists and methods of treatment. The aim of this work is devoted to review modern ASD molecular genetics analysis methods and their use in clinical practice.

**Keywords:** autism spectrum disorder, genetic changes, impaired metabolism of trace elements

*Впервые поступила в редакцию 10.02.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК:615.322:582.751:615.273

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ****Остапець М.О., Волковой В.А., Березнякова М.Є.,  
Карабут Л.В., Фоміна Г.П.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків  
marina.ostapets.22@mail.ru*

В статті розглянуто основні сучасні теоретичні уявлення про систему гемокоагуляції. Детально описано не тільки механізми судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, але й наведено основні складові системи антизсідання крові та фібринолізу. Таким чином, система тромбоутворення представляє собою ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, які протікають за участі великої кількості клітинних та гуморальних агентів з тонкими механізмами нейроендокринної регуляції

**Ключові слова:** гемокоагуляція, тромбоцити, фактори зсідання крові, фібриноліз.

**Актуальність**

Одним із проявів захисної функції крові є її здатність зсідатися, яка направлена на зупинку кровотечі. При порушенні цього механізму навіть незначні ушкодження судинної стінки можуть призвести до значних крововтрат [1, 2, 3].

*Гемостаз* – біологічна система організму, функція якої полягає у збереженні крові в рідкому стані, зупинці кровотеч при ушкодженні стінки судини, а також розчиненні тромбів, які виконали свою функцію [4].

Система гемокоагуляції повинна швидко розпізнавати пошкодження та формувати адекватний згусток в судинах різного калібру при різних швидкостях току крові та типах ушкодження. При цьому необхідно не допустити розповсюдження активованих плазмових факторів зсідання по кровотоку [5]. Саме це обумовило високу складність даної системи, яка представляє собою каскад ферментативних реакцій, що характеризуються багаточисленними позитивними та негативними зворотними зв'язками та активною взаємодією з клітинами крові, субендотелієм та ендотелієм [6].

До компонентів системи гемостазу належать: коагуляційна (плазмові фактори) та антикоагулянтна (фізіологічні ан-

тикоагулянти) ланки, активатори та інгібітори фібринолізу, клітинні фактори формених елементів крові (тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів), фактори зсідання і фібринолізу судинної стінки та оточуючих тканин [7, 8]. Їх взаємодія дозволяє системі гемостазу знаходитися в межах фізіологічних коливань: між гіпокоагуляцією та гіперкоагуляцією [9].

Для збереження крові в фізіологічному стані необхідна структурна та функціональна цілісність судинного ендотелію. В нормі він попереджує надходження до кровотоку тромбопластину, активує фактор Хагемана, виділяє природні антикоагулянти (антитромбін III, активатор плазміногену), активує агрегацію тромбоцитів – АДФ та фактор Віллебранда [10]. На ушкодження судинна стінка відповідає вазоконстрикцією, ендотелій судин трансформується в потужну прокоагулянтну поверхню, яка сприяє адгезії тромбоцитів та лейкоцитів [10, 11].

Серед клітин крові, які беруть участь в формуванні первинного тромбу, найкраще вивчені тромбоцити [12]. Це – без'ядерні двояковипуклі клітинні фрагменти діаметром 2 – 4 мкм, які утворюються в червоному кістковому мозку з мегакаріоцитів та відповідають за ключові етапи процесу гемокоагуляції: формування гемостатичного тромбу та при-



скорення реакції зсідання крові, беруть активну участь в локальній вазоконстрикції. При активації тромбоцитів, в їх цитоплазмі починають секретуватися щільні гранули (містять серотонін, АДФ) та альфа-гранули (включають білки – фібриноген, фактор V, фактор фон Віллебранда) [11].

Окрім тромбоцитів в процесі утворення первинного тромбу беруть участь лейкоцити та еритроцити. Лейкоцити прискорюють процес клітинної агрегації, активують коагуляційний гемостаз за рахунок наявності в них тромбопластичного, антигепаринового і фібринстабілізуючого факторів. В свою чергу, еритроцити можуть впливати на процес активації судинно-тромбоцитарного гемостазу двома шляхами: вивільненням АДФ, підвищенням адгезивних та агрегаційних властивостей тромбоцитів при зміні розміру та деформації еритроцитів [7].

Одну із першочергових ролей в зсіданні крові відіграють клітинні фактори. Більше всього їх міститься в тромбоцитах, але вони є і в інших клітинах (еритроцитах, лейкоцитах). Однак, при гемокоагуляції найбільша кількість зруйнованих клітин – тромбоцити, тому найважливіше значення в зсідання крові належить тромбоцитарним факторам, яких налічується близько 14 [13, 14, 15].

В залежності від розміру ушкодженої судини визначають 2 основних механізми гемостазу: судинно-тромбоцитарний та коагуляційний [4, 16].

*Судинно-тромбоцитарний гемостаз* забезпечує зупинку кровотечі у мікроциркуляторних судинах із низьким артеріальним тиском [17]. При ушкодженні ендотелію дрібних судин під впливом судиннозвужуючих сполук (адреналіну, норадреналіну, серотоніну, тромбоксану  $A_2$ ) виникає рефлекторний спазм ушкоджених судин. За рахунок механічної закупорки просвіту ушкодженої судини спостерігається адгезія (прилипання) тромбоцитів до позитивно заряджених сполучнотканинних колагенових волокон

країв рани, в результаті чого з них вивільнюються АТФ і АДФ. Адгезія тромбоцитів триває 3 – 10 секунд [18]. Одночасно з адгезією в місці ушкодження починається оборотна агрегація (скупчення) із утворенням пухкого тромбу, який пропускає плазму крові. Далі під дією тромбіну відбувається руйнування мембрани тромбоцитів, що призводить до виходу із них фізіологічно активних речовин (серотоніну, гістаміну, нуклеотидів, ферментів, факторів зсідання крові), при якій тромбоцити втрачають свою структурованість та зливаються в гомогенну масу – спостерігається необоротна агрегація тромбоцитів, утворюючи щільний корок. Дана реакція сприяє вторинному спазму судин. Вивільнення фактору III дає початок утворенню тромбоцитарної протромбінази, тобто включення механізму коагуляційного гемостазу. На агрегатах тромбоцитів утворюється невелика кількість ниток фібрину, в сітці якого затримуються форменні елементи крові. За рахунок скорочення білка тромбостеніну відбувається ущільнення і закріплення тромбу в ушкодженій судині, так звана ретракція кров'яного тромбу.

На цьому гемостаз закінчується, але у великих судинах тромбоцитарний тромб не витримує високого артеріального тиску та швидкості кровотоку – він вимивається. Тому у судинах великого калібру гемостаз здійснюється шляхом формування більш міцного фібринового тромбу, для утворення якого необхідний ферментативний каскад послідовних реакцій (рис. 1).

До коагуляційного гемостазу входять 13 факторів зсідання. Більшість з них – протеїни, які в невеликій кількості циркулюють в плазмі в якості неактивних проензимів. Коли ініціююча реакція запускає процес зсідання, фактори починають активувати один одного в певному порядку [4]. За сучасною Міжнародною номенклатурою плазмові фактори зсідання крові позначаються римськими цифрами (для позначення активованого фактора до цих цифр додається буква

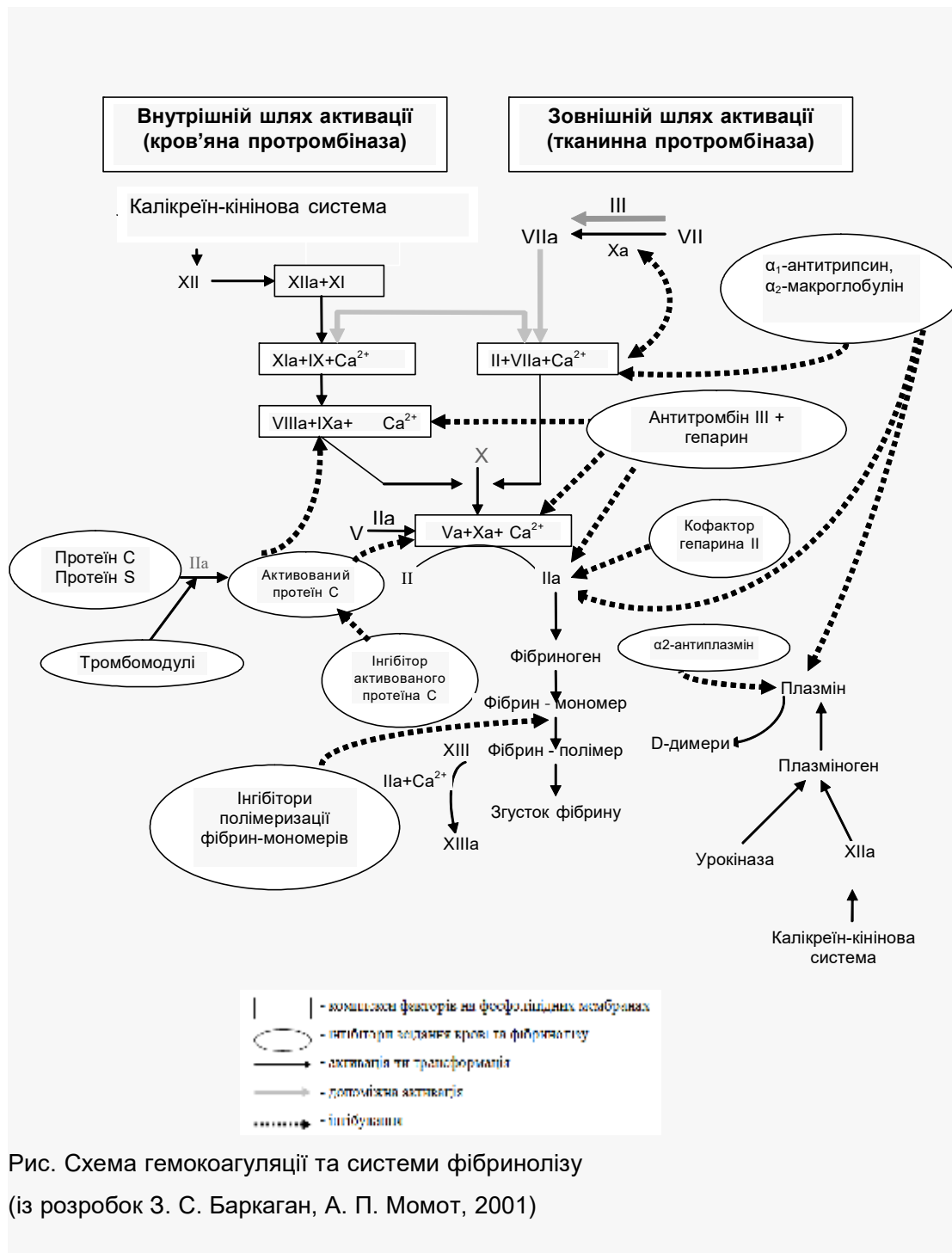


Рис. Схема гемокоагуляції та системи фібринолізу  
(із розробок З. С. Баркаган, А. П. Момот, 2001)

«а»). До біохімічних компонентів гемокоагуляції також відносять фактор Флетчера, фактор фон Віллебранда, та Фітцджеральда-Фложе-Вільямса [9, 11].

Активация коагуляційного гемостазу починається із формування протромбінази (тканинної та кров'яної) та про-

дить двома шляхами: «зовнішнім» та «внутрішнім». Їх різниця базується на джерелі фосфоліпідів, які є матрицею для фіксації факторів з'єднання та, водночас, їх каталізаторами. «Зовнішній» шлях (утворення тканинної протромбінази) запускається тканинним тромбопластином,

який вивільнюється з пошкоджених стінок судин та навколишніх тканин. Тканинний фактор взаємодіє з фактором VII, активуючи його, таким чином запускає подальший каскад, який веде до активації фактору X. Ця фаза триває 5-10 секунд. Початковою реакцією утворення кров'яної протромбінази є активація фактору Хагемана, яка здійснюється шляхом контакту крові з фосфоліпідами зовнішньої мембрани активованих тромбоцитів. Активованій фактор XII в свою чергу активує фактор XI, під впливом якого активується фактор IX. Останній реагує з іонами кальцію (фактор IV) та фактором VIII, утворюючи теназний комплекс. В свою чергу він активує фактор X і утворюється комплекс: фактор X + фактор V + фактор IV (іони кальцію), який закінчує утворення кров'яної протромбінази. «Внутрішній» шлях триває 5 – 10 хвилин.

За рахунок активації фактору X та участі фактору V і іонів кальцію відбувається утворення тромбіну із протромбіну. Активація фактору за участі призводить до утворення тромбіну із протромбіну. Дана фаза триває 2 – 5 секунд.

Заключним етапом коагуляційного гемостазу є утворення нерозчинного фібрину із фібриногену. Під впливом тромбіну утворюються фібрин-мономери, які далі за участі іонів кальцію зазнають спонтанної полімеризації з утворенням розчинного, а в подальшому нерозчинного фібрин-полімеру. Фібриназа ущільнює фібринову сітку, яка затримує форменні елементи крові, утворюючи кров'яний згусток (тромб). Через деякий час після утворення згустку тромб починає ущільнюватися (зазнає ретракції), в результаті чого він щільніше закриває пошкоджену судину та зближає краї рани [1, 9].

Після того як відбулося включення системи зсідання, продукцію фібрину продовжують підтримувати механізми позитивного зворотного зв'язку – сформований тромбін знову активує фактор VIII та фактор V до того часу, поки вона не буде виключена системою антикоагу-

ляції. *Антикоагулянтна система* обмежує процеси зсідання площею ушкодження судин та попереджує розповсюдження тромбоутворення. Вона складається з інгібіторів зсідання крові, найбільш значущим з яких є антитромбін III (АТ III), який утворює стабільні комплекси з факторами XII, XI, X, IX, II. Активність АТ III посилюється в присутності негативно заряджених гепариноїдів та гепарину. Гепарин утворює комплекс з АТ III та підвищує його антикоагулянтні властивості в 1000 – 10000 разів [4]. Таким чином, гепарин реалізує свою антикоагулянтну дію посередництвом з АТ III. Якщо АТ III інгібує тільки ферментативні фактори зсідання, то два неферментативних фактори – фактор V та фактор VIII зазнають протеолітичного розщеплення протеїном С, до складу якого входить протеїн С, його кофактор протеїн S, мембранний білок – тромбомодулін. Під дією комплексу тромбін – тромбомодулін на поверхні ендотеліальних клітин відбувається активація протеїну С (оскільки він циркулює в плазмі в неактивному стані), за рахунок чого блокується дія факторів V та VIII [19]. Важливим антикоагулянтом зовнішнього шляху зсідання є інгібітор шляху тканинного фактору. Він обмежує синтез тромбіну, блокуючи його одразу після утворення, а також сприяючи його поглинанню та деградації [4, 20, 21].

Обмеження росту фібринового згустку відбувається за допомогою *системи фібринолізу*. Фібринолітична система багатокомпонентна та складається з активаторів, інгібіторів та кінцевого ферменту – плазміну, який утворюється із плазміногену. Активація плазміногену проходить по зовнішньому та внутрішньому шляху. Зовнішній забезпечується тканинним активатором плазміногену, внутрішній – урокіназою, стрептокіназою. Процес фізіологічної активації плазміногену відбувається тільки при наявності фібринового згустку, до якого приєднується плазміноген та його активатори. Плазмін здатний до протеолітичної деградації як фібрину, так і фібриногену.

В результаті розпаду фібрину формуються D-димери, фібриногену – фрагменти X, Y, D, E. Обмеження процесу фібринолізу здійснюється за рахунок його інгібіторів (активатора плазміногену I типу, активованого тромбіном інгібітору фібринолізу, альфа<sub>2</sub>-антиплазміну, альфа<sub>2</sub>-макроглобуліну та альфа<sub>1</sub>-антитрипсину) [8, 21, 15, 22].

Таким чином, процес зсідання крові – ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, які протікають за участі великої кількості клітинних та гуморальних агентів з тонкими механізмами нейроендокринної регуляції [13].

### Література

1. Мамаев А. Н. Практическая гемостазиология / А. Н. Мамаев. – М. : Практическая медицина, 2014. – 240 с.
2. Geddings J. E. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis / J. E. Geddings, N. Mackman // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 570–574.
3. Shavlyugin E. A. Dynamics of pathological clot formation: a mathematic model / E. A. Shavlyugin, M. A. Khanin, L. G. Khanin // *Journal of Theoretical Biology*. – 2014. – Vol. 340, № 24. – P. 96–104.
4. Волков Г. Л. Современные представления о системе гемостаза / Г. Л. Волков, Т. Н. Платонова, А. Н. Савчук. – К. : Наук. думка, 2005. – 296 с.
5. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза / А. В. Бабичев // *Педиатрия*. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127.
6. Ханин М. А. Физиологические механизмы системы свертывания крови / М. А. Ханин, К. В. Тюрин // *Онкогематология*. – 2007. – № 3. – С. 71–75.
7. Кононенко Н. М. Вплив різних концентрацій цілих еритроцитів на коагуляційну ланку системи гемостазу / Н. М. Кононенко // *Патологія*. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 44–45.
8. Fisher M. J. Brain regulation of thrombosis and hemostasis : from theory to practice / M. J. Fisher // *Basic Science advances for clinicians*. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 3275–3285.
9. Favoloro E. J. Aging Hemostasis : Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review / E. J. Favoloro, M. Franchini, G. Lippi // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 621–633.
10. Endothelial Von Willebrand factor regulates angiogenesis / R. D. Starke, N. H. Dryden, R. E. Sulton et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 1071–1080.
11. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушенный гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 1999. – 224 с.
12. Ware J. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis / J. Ware, A. Corken, R. Khetpal // *Current Opinion in Hematology*. – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 448–454.
13. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенный гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
14. Berna-Erro A. Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis / A. Berna-Erro, C. P. Redondo, E. Lopez // *Current Vascular Pharmacology*. – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 409–430.
15. Jenne C. N. Platelets : bridging hemostasis, inflammation and immunity / C. N. Jenne, R. Urrutia, P. Kubes // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 254–261.
16. Пантелеев М. А. Свертывание крови : биохимические основы / М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // *Клиническая онкогематология*. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 50–60.
17. Марковчин А. А. Физиологические особенности тромбоцитов / А. А. Марковчин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6. – С. 1437–1443.
18. O'Brien K. A. The Role of Act in Platelet Activation / K. A. O'Brien. – Chicago : Illinois Public Media, 2012. – 139 p.
19. Активаторы, рецепторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови / В. И. Шатурный, С. С. Шахиджанов, А. Н. Свешникова и др. // *Биомедицинская химия*. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 182–200.
20. Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice / K. Kim, E. Hahm, J. Li et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 1052–1061.
21. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов / А. В. Мазуров. – М. : Ли-

- тера, 2011. – 480 с.
22. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis / Y. Wang, A. Reheman, C. Spring et al. // *Journal of Clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 4281–4293.
  23. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors / S. Offermanns // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 99, № 12. – P. 1293–1304.

### References

1. Mamaev A.N. 2014, Practical hemostasiology, Moscow : Practical Medicine, 240 p.
2. Geddings J.E., Mackman N. 2014, Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 111, № 4, pp. 570–574.
3. Shavlyugin E.A., Khanin M.A., Khanin L.G. 2014, Dynamics of pathological clot formation: a mathematic model, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 340, № 24, pp. 96–104.
4. Volkov G.L., Platonova T.N., Savchuk A.N. 2005, Modern presentation of the system of hemostasis, Kyiv: Scientific thought, 296 p.
5. Babichev A.V. 2013, The role of endothelium in the hemostasis mechanism, *Pediatric*, Vol. 4, № 1, pp. 122–127.
6. Khanin M.A., Thurin K.V. 2007, Physiological mechanisms of blood coagulation system, № 3, pp. 71–75.
7. Kononenko N.M. 2008, Effect of different concentrations of red blood cells in whole coagulation link of hemostasis, Vol. 5, № 4, pp. 44–45.
8. Fisher M.J. 2013, Brain regulation of thrombosis and hemostasis : from theory to practice, *Basic Science advances for clinicians*, Vol. 44, № 4, pp. 3275–3285.
9. Favoloro E.J., Franchini M., Lippi G. 2014, Aging Hemostasis : Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 40, № 6, pp. 621–633.
10. Starke R.D., Dryden N.H., Sulton R.E. 2011, Endothelial Von Willebrand factor regulates angiogenesis, *Blood*, Vol. 117, № 3, pp. 1071–1080.
11. Barkagan Z.S., Momot A.P. 1999, The basics of diagnostic the hemostasis disorders, Moscow: Newdiamed, 224 p.
12. Ware J., Corken A., Khetpal R. 2013, Platelet function beyond hemostasis and thrombosis, *Current Opinion in Hematology*, Vol. 20, № 5, pp. 448–454.
13. Barkagan Z.S., Momot A.P. 2008, Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders, Moscow: Newdiamed, 292 p.
14. Berna-Erro A., Redondo C.P., Lopez E. 2013, Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis, *Current Vascular Pharmacology*, Vol. 11, № 4, pp. 409–430.
15. Jenne C., Urrutia R., Kubes P. 2013, Platelets : bridging hemostasis, inflammation and immunity, *International Journal of Laboratory Hematology*, Vol. 35, № 3, pp. 254–261.
16. Pantellev M.A., Ataullahov F.I. 2008, The blood coagulation: biochemical basic, *Clinical onkohematology*, Vol. 1, № 1, pp. 50–60.
17. Markovchin A.A. 2014, Physiological features of thrombocytes, *Modern problem of science and education*, № 6, pp. 1437–1443.
18. O'Brien K.A. 2012, The Role of Act in Platelet Activation ,Chicago : Illinois Public Media, 139 p.
19. Shaturniy V.I., Shahidjanov S.S., Sveshnikova A.N. 2014, Activators, receptors and ways of intracellular signaling in blood platelets, *Biomedical chemistry*, Vol. 60, № 2, pp. 182–200.
20. Kim K., Hahm E., Li J. 2013, Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice, *Blood*, Vol. 122, № 6, pp. 1052–1061.
21. Mazurov A.V. 2011, Physiology and pathology of thrombocytes, Moscow: Literature, 480 p.
22. Wang Y., Reheman A., Spring C. 2014, Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis, *Journal of Clinical investigation*, Vol. 124, № 10, pp. 4281–4293.
23. Offermanns S. 2012, Activation of platelet function through G protein-coupled receptors, *Circulation Research*, Vol. 99, № 12, pp. 1293–1304.

**Резюме**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА**

*Остапец М.А., Волковой В.А.,  
Березнякова М.Е., Карабут Л.В.,  
Фомина Г. П.*

В статье рассмотрены основные современные теоретические представления о системе гемостаза. Подробно описано не только механизмы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, но и приведены основные составляющие системы анти-свертывания крови и фибринолиза. Таким образом, система тромбообразования представляет собой цепь сложных каскадно-комплексных ферментативных реакций, протекающих с участием большого количества клеточных и гуморальных агентов с тонкими механизмами нейроэндокринной регуляции.

**Ключевые слова:** гемостаз, тромбоциты, факторы свертывания крови, фибринолиз.

**Summary**

**MODERN VIEWS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM**

*Ostapets M.O. , Volkovoy V.A.,  
Bereznyakova M.E., Karabut L.V.,  
Fomina G.P.*

The article considers the main modern theoretical concepts of the hemocoagulation system. Described in details not only the mechanisms of vascular-platelet and coagulation hemostasis, but also the main components of the anticoagulation system and fibrinolysis. Thus, the thrombogenesis system is a chain of complex cascade-complex enzymatic reactions that involve a many of cellular and humoral agents with subtle mechanisms of neuroendocrine regulation.

**Keywords:** hemocoagulation, platelets, coagulation factors, fibrinolysis.

*Впервые поступила в редакцию 21.02.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.777:504.064.3

## МОНІТОРИНГ САНІТАРНОЇ ОХОРОНИ ВОДНИХ ОБ'ЄКТІВ

**Бабієнко В.В., Аніщенко Л.В., Михайленко В.Л., Кліментьєв І.М.**

*Одеський національний медичний університет*

У статті розглянуті основні заходи по моніторингу санітарної охорони водних об'єктів: законодавчі, технологічні, санітарно-епідеміологічні, а також заходи з очищення стічних вод. На аналізі Одеської області запропоновано заходи щодо вирішення питань санітарної охорони водойм, що сприятиме поліпшенню екологічного стану водних об'єктів Одеської області та запобігання значною мірою шкоди, яку може бути заподіяно народному господарству і населенню.

**Ключові слова:** екологія, водойми, санітарна охорона, моніторинг.

Термін “моніторинг” походить від лат. monitor, що означає “той, що дивиться вперед”, “той, що попереджає, застерігає”. У науку це поняття ввів канадський вчений Р. Ман напередодні Стокгольмської конференції ООН з проблем навколишнього середовища (червень 1972 р.). Професор Ман запропонував називати моніторингом “систему повторних спостережень за одним або більше елементами навколишньої природи в просторі і часі з певними цілями і попередньо заданої програми” [3].

Ізраель Ю.А. (1978) відзначав, що моніторингом слід вважати “систему спостережень, яка дозволяє виділити зміни стану біосфери під впливом антропогенної діяльності”. Термін “моніторинг навколишнього середовища” набув поширення в міжнародній практиці після Конференції ООН з навколишнього середовища в 1972 р і Генеральної Асамблеї ООН, яка прийняла Програму ООН з навколишнього середовища (UNEP), затверджену резолюцією від 15 грудня 1972 року. В рамках цього документа була розроблена концепція і програма моніторингу та оцінки стану навколишнього середовища, розширена і вдосконалена згодом на міжнародних форумах в Ріо-де-Жанейро

в 1992 і 2012 рр. [3]

За даними ООН, у світі випускається до 1 млн. найменувань на рік продукції, яка раніше не існувала, в тому числі до 100 тисяч хімічних сполук, з яких близько 15 тисяч є потенційними токсикантами. За експертними оцінками, до 80% всіх хімічних сполук, що надходять у зовнішнє середовище, рано чи пізно потрапляють у водні джерела. Підраховано, що щорічно в світі викидається понад 420 км<sup>3</sup> стічних вод, які в змозі зробити непридатною до вживання близько 7 тис. км<sup>3</sup> чистої води [5].

Тому, санітарна охорона водойм - вельми складна, особливо в цій соціально-економічній ситуації, система комплексних заходів, в якій задіяні фахівці самого різного профілю: гідротехніки, гідрологи, конструктори, екологи, гігієністи, іхтіологи, біологи і т. д.

Можна виділити 4 групи основних заходів по санітарній охороні водойм (рис. 1):

### **Законодавчі заходи**

Необхідні положення та механізми їх дієвості, які б передбачали ефективні санкції економічного і юридичного плану щодо підприємств і їх керівників, відпов-

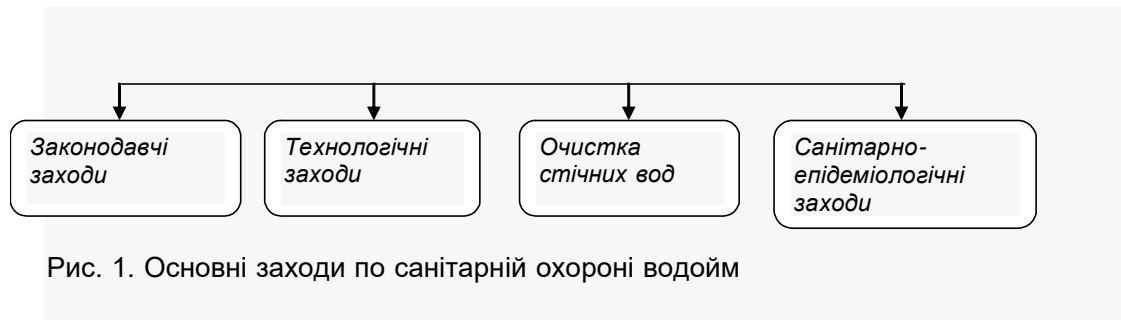


Рис. 1. Основні заходи по санітарній охороні водойм

ідальних за забруднення водойм. Система законодавства представлена численними законодавчими та підзаконними актами України, в тому числі Конституцією, численними нормативними документами різних відомств. На жаль, в Україні законодавство щодо санітарної охорони водойм практично не діє. У розвинутих країнах реально діюче жорстке законодавство призвело до значного прогресу щодо чистоти водойм. В даному аспекті можна навести позитивні приклади оздоровлення басейнів річок Міссісіпі, Сени, Рейну і багатьох інших.

**Технологічні заходи:** перехід на безводні технології або технології з використанням мінімуму води, організація оборотного водопостачання в промисловості за принципом замкнутих циклів і т.д.

**Очищення стічних вод:** механічна (уловлювання зважених домішок), біологічна (біологічні ставки, відстійники); аерація (аеротенки), анаеробна мінералізація органіки (метантенки), знезараження перерахованими вище методами, фільтрація через сорбенти, що вловлюють ті або інші компоненти стічних вод і т.д.

#### Санітарно-епідеміологічні заходи

Необхідний контроль за показниками якості води водойм і умовами спуску в них стічних вод. Необхідний також постійний моніторинг, зокрема соціально-гігієнічний за станом водойм для прийняття своєчасних і ефективних водоохоронних заходів. На санітарно-епідеміологічну службу якраз і лягає зазначена завдання.

Все вищевикладене грає велику роль в забезпеченні санітарної охорони водойм Одеської області.

Географічне положення Одеської області обумовлює дефіцит водних ресурсів на переважній частині її території. Значна частина використовуваних водних об'єктів припадає на поверхневі води - річки і озера. Частка поверхневих вод в загальному обсязі водоспоживання перевищує 80%, і тільки 10% складають підземні води. На території області розташовані ділянки басейнів трьох великих річок - Дунаю, Дністра і Південного Бугу. До водного фонду області відносяться також 217 малих річок, 55 водосховищ, 15 лиманів і більше 800 ставків. За останні роки половина малих річок області припинила своє існування, а річки, які залишилися, - замулені, засмічені перетворені на сміттєзвалища. Все це є наслідком виробничо-господарської діяльності [4].

Питома вага нестандартних проб води за бактеріологічними показниками становить в середньому 7,8%, а за хімічним складом - 14,3%. Найбільш погана якість питної води продовжує реєструватися в сільських водогонях. Постійно реєструється високий рівень забруднення підземних вод, в тому числі і тих, які використовуються для децентралізованого водопостачання населення. Перевищення гігієнічних нормативів виявлено в 48,5% досліджених проб за хімічним складом і 32% - за мікробіологічними показниками. Рівень забруднення підземних вод області азотистими сполуками набуває загрозливих масштабів. Понад 1000 хімічних аналізів коло-



дязної води, проведених в 14 районах Одещини, показали наявність забруднення підземних вод нітритами. У середньому вода двох колодязів з п'яти за змістом нітритів непридатна для пиття [2, 4].

Тому з метою запобігання забрудненню водних джерел та поліпшення екологічної та водогосподарської обстановки в області необхідно здійснити ряд технічних, організаційно-технічних і науково-технічних заходів, зокрема: будівництво нових та реконструкцію існуючих очисних каналізаційних споруд; впровадження нових технологій очищення стічних вод; створення прибережних смуг та водоохоронних зон річок та водойм, зон санітарної охорони об'єктів питного водопостачання; виконання агролісомеліоративних і гідротехнічних робіт зі збереження та відтворення водності малих річок; заходи по боротьбі з водною та вітровою ерозією; захист від шкідливої дії вод; оптимізація господарчої діяльності на землях водного фонду; специфікація та утилізація моніторингу водних об'єктів з урахуванням басейнових потреб якості води; проведення інвентаризації водних об'єктів та гідротехнічних споруд на них; розвиток і реалізацію існуючої нормативно-правової бази; створення єдиної системи аварійного оповіщення при виникненні надзвичайних ситуацій на водних об'єктах; створення механізму виведення з приватизаційного фонду земель водного фонду (прибережних смуг, зон санітарної охорони водних джерел).

Реалізація запропонованих заходів сприятиме поліпшенню екологічного стану водних об'єктів Одеської області та запобігання значною мірою шкоди, яку може бути заподіяно народному господарству і населенню.

#### Література

1. Закон України «Про питну воду та питне водопостачання» № 2918-III від 10.01.2002 року.
2. Засипка Л. Г. Проблема забруднення джерел питного водопостачання в Одеській області нітратами. / Л. Г. Засип-

ка, Ю. М. Ворохта, В. В. Бабієнко, А. М. Кільдишова // Одеський медичний журнал. – 2008. - № 6 – С. 67-70.

3. Иофин З. К. Мировой водный баланс, водные ресурсы Земли, водный кадастр и мониторинг / З. К. Иофин. – Вологда : ВоГТУ, 2009. - 141 с.
4. Каракаш И. И. Водные объекты и их ресурсы в одесском регионе: фактическое состояние и правовой статус [Электронный ресурс] / И. И. Каракаш. – Режим доступа : <http://www.eco-mir.net/show/551/.5>. Никитенков Б. Ф. Мониторинг водных объектов и геоинформационные системы / Б. Ф. Никитенков, Н. В. Лагутина. – Москва, 2007. – 117 с.

#### References

1. Zakon Ukrayini «Pro pitnu vodu ta pitne vodopostachannya» № 2918-III vid 10.01.2002 roku.
2. Zasiпка L. G. Problema zabrudnennya dzherel pitnogo vodopostachannya v Odeskiy oblasti nitratami. / L. G. Zasiпка, Yu. M. Vorohhta, V. V. Babienko, A. M. Kildishova // Odeskiy medichniy zhurnal. – 2008. - № 6 – S. 67-70.
3. Iofin Z. K. Mirovoy vodnyiy balans, vodnyie resursyi Zemli, vodnyiy kadastr i monitoring / Z. K. Iofin. – Vologda : VoGTU, 2009. - 141 s.
4. Karakash I. I. Vodnyie ob'ekty i ih resursyi v odesskom regione: fakticheskoe sostoyanie i pravovoy status [Elektronnyiy resurs] / I. I. Karakash. – Rezhim dostupa : <http://www.eco-mir.net/show/551/>.
5. Nikitenkov B. F. Monitoring vodnyih ob'ektov i geoinformatsionnyie sistemy / B. F. Nikitenkov, N. V. Lagutina. – Moskva, 2007. – 117 s.

#### Резюме

#### МОНИТОРИНГ САНИТАРНОЙ ОХРАНЫ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ

*Бабиєнко В.В., Анищенко Л.В., Михайленко В.Л., Климентьев И.Н.*

В статье рассмотрены основные мероприятия по мониторингу санитарной охраны водных объектов: законодательные, технологические, санитарно-эпидемиологические, а также меры по очистке сточных вод. На анализе Одесской области предложены меры по решению вопросов санитарной охраны водоемов, что будет способствовать улуч-

шению экологического состояния водных объектов Одесской области и предотвращения значительной степени вреда, который может быть причинен народному хозяйству и населению.

**Ключевые слова:** экология, водоемы, санитарная охрана, мониторинг.

**Summary**

MONITORING OF SANITARY WATER BODIES

*Babiyenko V.V., Anischenko L.V., Mykhaylenko V.L., Klimentjev I.N.*

In the article the basic sanitary measures to monitoring of sanitary protection of water bodies were reviewed: legislative, technological and sanitary-epidemiological measures also waste water purification. In analyzing the Odessa area proposed measures to address issues of sanitary protection of water, which will

improve the ecological state of water bodies and prevent the Odessa region significantly, harm that may be caused to the national economy and population.

**Key words:** ecology, water, sanitary protection, monitoring.

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 57.087.1+612.017.11+616.921.5

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СВЯЗИ ЧИСЛА ЕЖЕГОДНЫХ СЛУЧАЕВ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ И ИММУННЫМ СТАТУСОМ РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА**

**Мартынов А.И., Феофанова Т.В., Федоскова Т.Г., Зеленова З.В.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России, Москва.*

*medimm@mail.ru, tatianafeofanova@yandex.ru, tatger@mail.ru, zize@yandex.ru*

Предложены прогностические статистические модели связи случаев острой респираторной вирусной инфекции со здоровьем, иммунным статусом и возрастом работников железнодорожного транспорта. Основными факторами этих моделей были состояние здоровья и возраст (для женщин) и два показателя иммунитета – фагоцитоз макрофагов и процент лимфоцитов-хелперов в сыворотке крови – для мужчин. Показано, что снижение числа ежегодных случаев ОРВИ возможно только в группе мужчин, в основном, за счет повышения уровня лимфоцитов-хелперов. Число ежегодных случаев ОРВИ в группе женщин может только возрастать.

**Ключевые слова:** *регрессионная модель, повторные ОРВИ, состояние здоровья, иммунный статус, железнодорожный транспорт.*

**Введение**

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по ущербу, который они наносят здоровью населения и экономике страны, занимают одно из первых мест среди всех болезней человека. Каждый год в РФ регистрируют более 37 млн человек с гриппом и ОРВИ, а прямые экономические потери колеблются от 40 до 100 млрд руб. [1]. Поскольку не все люди болеют ОРВИ, а примерно половина случаев ОРВИ в течение года приходится на повторные заболевания, то одним из путей снижения, как экономических потерь, так и ущерба здоровью населения, является уменьшение числа повторных ОРВИ. С этой позиции представляет большой интерес определение тех показателей иммунного статуса (ПИС), которые могут либо препятствовать, либо способствовать развитию ОРВИ в организме, и, тем

самым, влиять на число случаев этой инфекции в течение года у одного больного.

**Цели и задачи**

Цель исследования состояла в выделении методом линейного многофакторного регрессионного моделирования факторов риска из группы показателей (ПИС, пол, возраст, состояние здоровья) и определении направления их изменений, приводящих к снижению (росту) числа ежегодных случаев ОРВИ (чОРВИ) в группе работников железнодорожного транспорта.

Задачи исследования: 1) выявление статистической (корреляционной) связи между показателями чОРВИ, возрастом, значениями ПИС и состоянием здоровья у лиц разного пола; 2) количественная оценка этой связи с помощью регрессионных уравнений.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 27 человек, распределенные в две группы (группа 1, 17 мужчин и группа 2, 10 женщин), работники железнодорожного депо. Значение показателя ЧОРВИ определяли со слов обследуемого работника как среднее число случаев ОРВИ в год за 5 последних лет. Обследование проводилось в рамках планового профосмотра. Все обследованные лица на момент проведения осмотра были практически здоровы. Состояние иммунного статуса оценивали по содержанию иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов в сыворотке крови (leuk, lymph, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (в абсолютных количествах и в %), FAGn, FAGm, IgE, IgG, IgA, IgM, IRI) и слюне (IgG-sal, IgA-sal, s-IgA-sal). Показатель состояния здоровья (ND) определяли как число имеющих хронических заболеваний, травм и перенесенных операций у работника на момент обследования.

Корреляционные связи (КС) между показателями иммунитета, возрастом и ЧОРВИ определяли методом ранговых корреляций Спирмена (R,  $p_s < 0,05$ ). Для выявления основных показателей, влияющих на показатель ЧОРВИ, строили линейные однофакторные и многофакторные регрессионные уравнения, в которых показатель ЧОРВИ был зависимой переменной, а показатели возраста, состояния здоровья и иммунного статуса были независимыми переменными. При построении многофакторного уравнения контролировали вид распределения остатков (критерий Шапиро-Уилка,  $p_{sw} > 0,05$ ), проверя-

ли наличие выбросов, корреляций между независимыми переменными, корреляций между остатками и независимыми переменными. Вычисляли коэффициент детерминации ( $R^2$ ), который определяет информативность модели, то есть, пригодность для прогноза ( $R^2 > 0,50$ ) и оценивали степень влияния (K, %) независимых переменных на ЧОРВИ [2]. Сравнение групп проводили по методу Манн-Уитни ( $p_{MU} < 0,05$ ). В качестве описательных статистик использовали медиану (M) и размах (Min-Max).

**Результаты**

**1. Сравнение групп 1 и 2 по возрасту, ПИС, ND.**

Результаты сравнения групп по возрасту, ПИС и ND представлены в таблице 1.

В третьей строке таблицы даны номера столбцов. В первом столбце – название показателя, в столбце 2 (6) – размер (n) группы 1 (2). В столбцах 3, 4, 5 (7, 8, 9) – значение медианы (M) и размах (Min, Max) в группе 1 (2). В столбцах 10 и 11 значения нижней и верхней границ диапазона нормы (НГ и ВГ). В столбце 12 – уровень значимости различий  $p_{MU}$  по критерию Манн-Уитни.

Таблица 1

**Различия по показателям иммунитета, возрасту и ND в группах.**

Показатель	Группа 1. Мужчины				Группа 2. Женщины				Границы нормы		P <sub>му</sub>
	n	M	Min	Max	n	M	Min	Max	НГ	ВГ	
FAGn	17	98,0	87,0	99,0	10	93,3	80,3	98,3	70	95	0,037
IgE	17	122,2	9,6	1456,4	10	26,2	13,6	382,3	0	130	0,035
возраст	17	58,0	20,0	81,0	9	45,0	36,0	61,0			0,43
ND	17	2,0	0,0	7,0	10	2,0	0,00	6,0			0,92

Таблица 2

**Корреляции показателя ЧОРВИ с показателями иммунитета, возрастом и состоянием здоровья в группах 1 и 2 ( $p_s < 0,05$ ).**

Пара показателей	Группа 1. Мужчины			Группа 2. Женщины		
	n	R	p <sub>s</sub>	n	R	p <sub>s</sub>
ЧОРВИ & CD3%	17	-0,49	0,048	10	-0,39	0,266
ЧОРВИ & CD4%	17	-0,65	0,005	10	-0,49	0,148
ЧОРВИ & IRI	17	-0,55	0,023	10	-0,01	0,972
ЧОРВИ & FAGm	17	0,50	0,040	10	0,34	0,340
ЧОРВИ & IgM	17	0,21	0,428	10	0,81	0,004
ЧОРВИ & возраст	17	0,39	0,118	9	0,71	0,031
ЧОРВИ & ND	17	0,04	0,887	10	0,72	0,018

**2. Сравнение групп 1 и 2 по КС между чОРВИ и ПИС, ND, возрастом.**

Значения КС между чОРВИ, ПИС, возрастом и ND в группах 1 и 2 приведены в таблице 2.

В третьей строке таблицы даны номера столбцов. В столбце 1 помещены названия коррелирующих показателей. В столбцах 2,3,4 (5,6,7) находятся показатели: размер группы (n), значение коэффициента корреляции (R), уровень значимости R ( $p_s$ ) для группы 1 (2). Заливкой выделены КС с  $p_s < 0,05$ . Из таблиц 1 и 2 видно, что группы мужчин и женщин различались как по отдельным показателям иммунитета, так и по характеру их связи с показателем чОРВИ. Выявленные различия между группами стали причиной того, что регрессионный анализ в дальнейшем проводился отдельно для мужчин и для женщин.

**3. Результаты регрессионного анализа в группе 1.**

Однофакторное регрессионное уравнение, построенное для показателя CD3%, было статистически незначимо с  $p = 0,061$  и неинформативно ( $R^2 = 0,21$ ). Уравнения для показателей CD4%, IRI, FAGm – статистически значимы с  $p < 0,05$  и неинформативны с  $0,25 < R^2 < 0,39$ . Линейное многофакторное уравнение с максимальной информативностью (с максимальным значением величины  $R^2$ ), построенное по данным группы 1, имеет вид

$$чОРВИ = 0,121FAGm - 0,089CD4\% \quad (1)$$

Уравнение (1) статистически значимо с  $p < 0,05$ , информативно с  $R^2 = 0,66$ , с нормальным распределением остатков ( $p_{SW} = 0,38$ ). Коэффициент регрес-

сии при переменной FAGm определен с уровнем значимости  $p = 0,004$ , при переменной CD4% – с  $p = 0,001$ . Степень влияния на переменную чОРВИ переменной  $K_{CD4\%} = 36,7\%$ , переменной –  $K_{FAGm} = 29,7\%$ . Свободный член уравнения (1) определен с уровнем значимости  $p = 0,072$ . Результаты моделирования в группе 1 приведены на рис. 1. Здесь и далее точками обозначены результаты наблюдений, пунктирными линиями – 95% доверительный интервал для наблюдаемого среднего значения переменной .

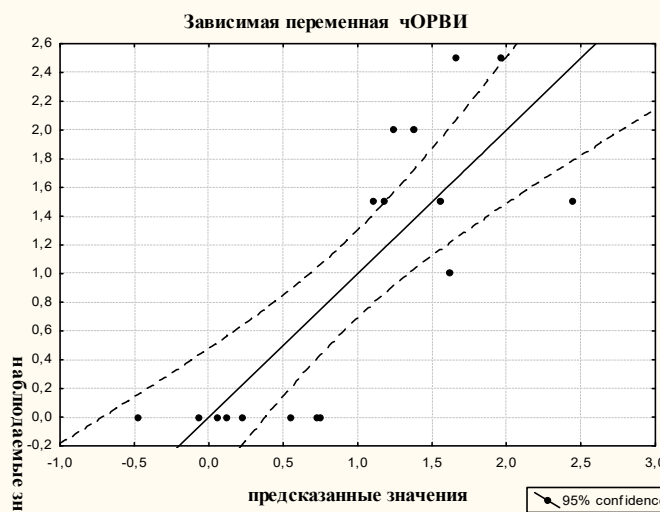


Рис.1. График линии регрессии для переменной чОРВИ в группе 1.

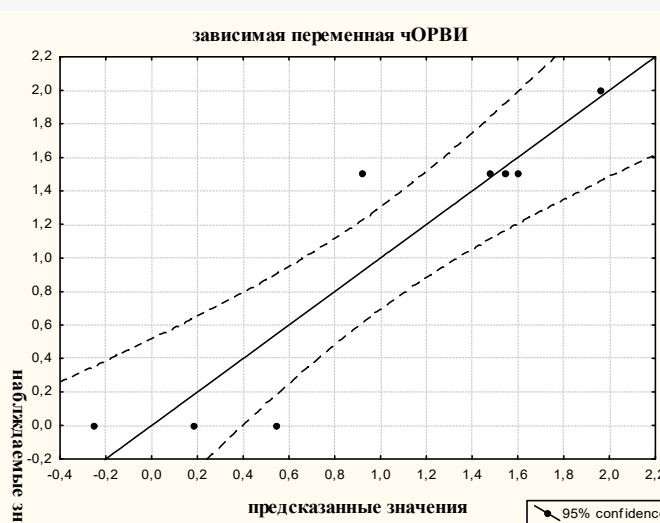


Рис.2. График линии регрессии для переменной чОРВИ в группе 2.

#### 4. Результаты регрессионного анализа в группе 2.

Однофакторные регрессионные уравнения для показателей IgM и возраст – статистически значимы с  $p < 0,05$  и информативны с  $0,50 < R^2 < 0,54$ . Уравнение для ND построено с  $p = 0,035$  и с  $R^2 = 0,45$ .

Линейное многофакторное уравнение для группы 2 имеет вид

$$чОРВИ = 0,428ND + 0,062возраст - 2,55 \quad (2)$$

Статистическая значимость уравнения (2)  $p < 0,009$  информативность  $R^2 = 0,85$ ,  $p_{sw} = 0,84$ . Коэффициент регрессии при переменной был определен с уровнем значимости  $p = 0,013$ , при переменной – с уровнем значимости  $p = 0,020$ ,  $K_{ND} = 45,0\%$ ,  $K_{возр} = 40,1\%$ . Свободный член уравнения (2) определен с уровнем значимости  $p = 0,031$ . Результаты моделирования в группе 2 приведены на рис.2.

#### Обсуждение

В процессе моделирования определены основные показатели иммунитета, влияющие на число ежегодных случаев ОРВИ у работников железнодорожного депо. В соответствии с уравнением (1), это показатели CD4% (его рост сопровождался снижением показателя чОРВИ), и FAGm, рост которого сопровождается ростом числа ежегодных случаев ОРВИ. Роль лимфоцитов-хелперов (CD4+) при ОРВИ хорошо изучена. Разработан ряд противовирусных препаратов, которые, при использовании их для профилактики и терапии ОРВИ, повышают, в частности, уровень CD4+ лимфоцитов в сыворотке крови. Модель дает возможность оценить эффект иммунокоррекции (снижения числа ежегодных случаев ОРВИ) при увеличении уровня CD4%. Пусть начальные значения переменных CD4% и FAGm равны соответственно 26% и 90%. Для этих значений из (1) получаем оценку переменной чОРВИ = 2,38 Н<sup>2</sup>2,5, т.е., 2-3 раза в год или 5

раз за 2 года. После повышения значения CD4% до 40% и при неизменном значении FAGm значение чОРВИ снизится до 1,2 (6 раз за 5 лет).

Несколько слов о другом возможном механизме регуляции уровня CD4%. В группе 1 имеет место тенденция статистически значимой КС между показателями IgG-sal и CD4% с  $R = -0,44$  и  $p_s = 0,078$ . Уровень IgG-sal у мужчин повышен:  $M = 88,0$  (35,0-215,0) при значениях НГ=0 и ВГ=50. Из литературы известно, что повышенный уровень IgG-sal является маркером техногенного загрязнения окружающей среды [3,4]. Поэтому другим, не медикаментозным способом повышения уровня CD4% (и, следовательно, снижения числа ежегодных случаев ОРВИ) в сыворотке крови мужчин, является улучшение условий их труда и проживания с точки зрения экологической безопасности.

Корреляционный анализ связей между показателями иммунитета выявил, с одной стороны, положительную связь показателя CD3abs с группой показателей: CD4abs ( $R = 0,80$ ,  $p_s = 0,0001$ ), CD8abs ( $R = 0,73$ ,  $p_s = 0,001$ ), CD16abs ( $R = 0,51$ ,  $p_s = 0,036$ ), CD19abs ( $R = 0,61$ ,  $p_s = 0,009$ ), а, с другой, – тенденцию отрицательной связи между CD3abs и FAGm ( $R = -0,44$ ,  $p_s = 0,081$ ). Таким образом, при росте показателя неспецифического иммунитета FAGm в системе идет подавление клеточной и гуморальной компоненты специфического иммунитета, а также популяции натуральных киллеров, которые задействованы в инактивации вируса. Все это приводит к росту значений показателя чОРВИ.

Одной из причин повышенного уровня фагоцитоза могут быть разные заболевания (в том числе аллергические, аутоиммунные) и состояния (лимфоцитоз). В нашем случае, у 5 мужчин из 13 (38,5%) с повышенными значениями FAGm была аллергия (3 человека) и лимфоцитоз (2 человека). Снижение уровня фагоцитоза в такой ситуации (а, следовательно, и снижение значений показателя

теля ЧОРВИ) возможно лишь при устранении (ослаблении) действия первопричины.

В группе работниц железнодорожного депо, в соответствии с уравнением (2), основными показателями, влияющими на число ежегодных случаев ОРВИ, были возраст и состояние здоровья ND. Так как оба эти показателя со временем могут только расти и входят в уравнение (2) со знаком «плюс», то в группе 2 число ежегодных случаев ОРВИ может только монотонно возрастать.

#### Выводы

С помощью предложенных регрессионных моделей, описывающих связь числа ежегодных случаев ОРВИ с показателями иммунитета, возрастом и состоянием здоровья, определены факторы риска для группы работников (фагоцитоз макрофагов и относительное число лимфоцитов-хелперов) и работниц (возраст и состояние здоровья) железнодорожного депо. Показано, что снижение числа ежегодных случаев ОРВИ возможно только в группе мужчин, в основном, за счет роста уровня лимфоцитов-хелперов.

#### Литература

1. Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А (H1N1) 2009 в России // Terra Medica Nova. 2009. № 4–5. С. 6–9.
2. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
3. Жукова Л. В. Иммунологическая реактивность организма подростков из районов с различными видами и степенью техногенного загрязнения окружающей среды // Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. 2007, том 12, выпуск 6, с.706-708.
4. Золотникова Г. П., Кургуз Р. В. Показатели иммунологической реактивности организма у лиц молодого возраста в зависимости от техногенного загрязнения окружающей среды. // Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. 2014, № 1(5), с.66-68.

#### References

1. Osidak L. V., Eropekin M. Yu., Erofeev M. K. etc., The Influenza A (H1N1) 2009 in Russia // Terra Medica Nova, 2009, № 4–5, pp. 6–9.
2. Yunkerov V. I., Grigoriev S. G. Mathematical and statistical processing of data for medical research. – SPb.: VMedA, 2002. – 266 p.
3. Zhukova L. V. Immunology reactivity of organism of teenagers from areas with various kinds and degrees of environmental pollution. // Bulletin of the Tambov University. Series: natural and technical Sciences. 2007, vol. 12, issue 6, pp. 706-708.
4. Zolotnikova G. P., Kurguz R. V. Immunological reactivity and resistance of the body in young depending on pollution caused. // Yearbook of the Institute of fundamental and applied research, 2014, № 1 (5), pp. 66-68.

#### Резюме

СТАТИСТИЧНА МОДЕЛЬ ЗВ'ЯЗКУ ЧИСЛА ЩОРІЧНИХ ВИПАДКІВ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЗІ СТАНОМ ЗДОРОВ'Я І ІМУННИМ СТАТУСОМ ПРАЦІВНИКІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ

Мартинів А.В., Феофанова Т.В., Федоскова Т.Р., Зеленова. З.В.

Запропоновані прогностичні статистичні моделі зв'язку випадків гострої респіраторної вірусної інфекції зі здоров'ям, імунним статусом і віком населення, працюючого на залізничному транспорті. Основними факторами цих моделей були стан здоров'я і вік (для жінок) і два показники імунітету – фагоцитоз макрофагів і відсоток лімфоцитів-хелперів в сироватці крові – для чоловіків. Показано, що зниження числа щорічних випадків ГРВІ можливо тільки в групі чоловіків, в основному, за рахунок підвищення рівня лімфоцитів-хелперів. Не виключено, що виявлене розходження у факторах ризику для чоловіків і для жінок пов'язано з умовами їх праці.

**Ключові слова:** регресійна модель, повторні ГРВІ, стан здоров'я, імунний статус, залізничний транспорт.

**Summary**

A STATISTICAL MODEL OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE NUMBER OF ANNUAL CASES OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS WITH THE HEALTH AND IMMUNE STATUS OF RAILWAY WORKERS

*Martynov A.I., Feofanova T.V., Fedoskova T.G., Zelenova Z.V..*

The statistical models of communication of cases of acute respiratory viral infections, health, immune status and age of persons working in railway transport have been proposed. The main factors of these models were the health and age (for women) and two indicators of immunity – phagocytosis of

macrophages and the percentage of lymphocytes-helper cells in the serum – for men. The decrease in the number of annual cases of SARS is possible only in the group of men, mainly due to the increase in the level of lymphocytes-helper cells. The number of annual cases of SARS in the group of women can only increase.

**Key words:** regression model, repeated SARS, health status, immune status, rail transport.

*Впервые поступила в редакцию 20.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616. 36-008

**ГЕМОКУЛЬТУРЫ С «ПОДВИЖНЫМ» МОРФОТИПОМ КОЛОНИЙ**

*Морозова Н.С., Ридный С.В., Попов А.А., Коробкова И.В.*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
sergey.readney@gmail.com*

34

Из крови шести больных с клиническими проявлениями брюшного тифа выделены гемокультуры с подвижным морфотипом колоний по типу «вихря», из которых у четырёх штаммов при пассировании выявлены культуры, идентифицированные как *S.typhi*. выделенные от больных гемокультуры, имеющие общий подвижный морфотип колоний по совокупности полученной информации и с позиций, обсуждаемых в мировой литературе подходов к данному явлению, можно рассматривать как самоорганизацию коллективного поведения бактерий в ответ на стрессовые воздействия. Дальнейшие исследования организационного принципа коллективного поведения бактерий могут потенциально повлиять на будущее развитие лабораторной диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** гемокультура, подвижный морфотип колоний, брюшной тиф.

**Актуальность**

Способность микроорганизмов быстро реагировать и адаптироваться к изменениям окружающей среды играет важную роль в структурировании микробных сообществ, оказывающих влияние на различные микробные взаимодействия с внешними факторами (антибиотики, дезинфектанты, температура, УФ-излучение и др.).

Организационный принцип коллективного поведения бактерий в настоя-

щее время рассматривается как бактериальная стигмергия, которая часто как самоорганизующееся явление проявляется в виде своеобразного формообразования подвижного морфотипа колоний микроорганизмов [1] .

В медицинской практике формирование нестандартных микробных сообществ, сохранивших факторы патогенности, может приводить к изменению структуры инфекционной патологии, в частности, хронизации и персистениза-



ции инфекционного процесса, а, следовательно, к затруднению их диагностики и лечения [2] .

В поле зрения микробиологов всегда находились бактериальные колонии, поскольку легко определяемые различия в их морфологии имеют значение не только для идентификации микроорганизмов, но и для выявления внутривидовых штаммовых отличий, обусловленных воздействием на микробную клетку различных факторов окружающей среды, и их значимости для диагностики инфекционного заболевания.

Архитектоника бактериальных колоний в некоторых случаях послужила единственным критерием для определения таксономической категории микроорганизмов. Так, на основании морфологии колоний и признака своеобразной их подвижности на мясопептонном агаре, несмотря на различия в биохимических свойствах, в отдельный вид был выделен *Bac. circulans* [3, 4] .

Однако феномен своеобразной подвижности колоний оказался характерен не только для *Bac. circulans*. Во время исследований сложного бактериального формирования были изолированы неспорозоносные бактерии с подвижностью колоний, подобной *Bac. circulans* [5] .

В начале 90-х годов прошлого столетия из почвы, личинок насекомых и единичных клинических образцов раневого отделяемого были выделены бактерии, формирующие колонии со сложной и динамичной архитектурой, которые рассматривались как представители рода *Bacillus*. В 1993 году они были переквалифицированы в отдельный род *Paenibacillus* [6, 7] .

Феномен миграций колоний обсуждался с различных позиций, в частности, как результат развития у клеток мощного жгутикового аппарата, следствие снижения электрического потенциала поверхности бактериальных клеток или выработки микробной клеткой особого

слизистого вещества, способствующего большой подвижности жгутиков [8, 9].

В настоящее время имеет место и новая трактовка своеобразной подвижности микробных колоний на твердых питательных средах. На современном уровне знаний происходит постепенная смена микробиологической парадигмы - переход от представлений об одноклеточности микроорганизмов к представлению о микробных колониях как целостных «сверхорганизмах». В связи с этим снова вырос интерес к форме, рисунку, макро- и микроструктуре бактериальных колоний [10] .

Поэтому феномен миграции колоний и обсуждается уже с позиций кооперативного поведения бактерий как адаптивной реакции на неблагоприятные воздействия различных факторов окружающей среды [11] .

Согласно такой точке зрения микробные клетки, сталкиваясь с экологическими стрессами, формируют сложные пространственные организации колоний (*patterns*). Процесс паттерн-формирования происходит, в частности, в присутствии антибиотиков, повышенной температуре [12, 13, 14] .

Эффективная адаптация бактерий к неблагоприятным условиям роста требует самоорганизации, которая возможна благодаря коммуникации бактерий, использующих широкий набор биохимических средств и сложный внутриклеточный коммуникационный механизм, например, сигнал трансдукции сети [15] .

В соответствующих условиях роста адаптированные бактериальные виды самоорганизуются в комплексы структурированных колоний, которые ведут себя как многоклеточные организмы [16] .

Эти наблюдения подразумевают, что колония выполняет коллективное распределение информации и генное регулирование отдельных бактериальных групп. Анализ проведения паттернинга предполагает бактериальные процессы, где коммуникация приводит к самоорга-

низации при использовании совместных клеточных взаимодействий.

По сути, формирование структуры колонии микроорганизмов можно рассматривать как результат обмена информацией между отдельными клетками и колониями, поскольку эффективная адаптация колонии к неблагоприятным факторам (условиям роста) требует кооперативного поведения бактерий. В этом отношении описаны три структуры колоний, для которых было введено понятие «морфотип»: на основе расщепления края (Т), хиральный (С) и вихрь (V). Следует отметить, что к одному и тому же морфотипу могут принадлежать различные бактериальные виды и штаммы. Смена морфотипа колонии носит адаптивный характер и происходит в течение нескольких дней [17, 18] .

Так, на модели *E.coli*, *Bac.subtilis* показано, что адаптации микробных клеток к разным стрессовым условиям - смене среды роста, повышенной температуре, присутствию антибиотиков, антисептиков и т.п., способствуют выделению бактериями в окружающую среду ряда однотипных соединений (полисахаридные и пептидные компоненты и т.п.) [19, 20, 21] .

Ряд авторов сообщили о формировании подвижного морфотипа у *E.coli* и *S.typhimurium* под влиянием  $H_2O_2$ . Встречалось это у мутантов, дефективным по двум главным регулирующим белкам как результат клеточных реакций на кислородное воздействие -  $Oxy^R$  и  $RpO^S$ . Формирование морфотипа V сопровождалось выделением микробными клетками хемоаттрактанта сигнальными молекулами (аспартат и глутамат). На основании данных экспериментов был сделан вывод, что клеточная агрегация обеспечивает механизм для локального снижения концентрации кислорода, то есть механизм защиты клеток от повреждения свободными радикалами и супероксидными [22] .

Можно полагать, что структура ко-

лоний микроорганизмов служит зримым отражением её сложной многоуровневой социальной организации, включающей коллективные, охватывающие всю колонию, формы поведения, когда «воля индивидуума» (клетки) подчиняется «воле коллектива» (колонии). Поистине, «бактерии, хотя и представляют собой одноклеточные организмы, являются социальными существами, которые формируют многоклеточные ассоциации» [23] .

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что подвижные микробные колонии могут развивать сложные структуры (*patterns*) в ответ на неблагоприятные воздействия в условиях ограничения энергии. Формирование структуры колоний микроорганизмов, в том числе и подвижного морфотипа, может быть рассмотрено как результат обмена информацией между индивидуальными клетками и колониями.

В целом приведенные исследования не поставили точку в вопросе о подвижном морфотипе как идентификационной характеристике отдельных видов бактерий, в частности, *Bac.circulans* и *Paenibacillus*, которые были выделены из внешней среды, или же речь идет о возможности изменения морфотипа колоний под влиянием стрессовых условий у любого вида микроорганизмов.

В плане обсуждаемой проблемы феномен миграции бактериальных колоний на твердой питательной среде требует глубокого анализа с точки зрения диагностической значимости «подвижного» морфотипа бактерий, выделенных у больного.

В настоящей работе приведены результаты изучения микроорганизмов, характеризующихся подвижным морфотипом колоний и впервые выделенных из крови длительно температурающих больных с клиническими проявлениями брюшного тифа.

Факт выделения подобных микроорганизмов у больных ставит вопрос об

их природе не только в ряд теоретических разработок, но важен и с чисто утилитарных позиций микробиологической диагностики инфекционных заболеваний и лечения больных.

**Целью работы** явилось изучение микроорганизмов с подвижным морфотипом колоний, впервые выделенных из крови длительно температурающих больных.

#### **Материалы и методы**

Было обследовано 84 больных, поступивших в инфекционное отделение на 10-15 день с начала заболевания с предварительным диагнозом «брюшной тиф». При бактериологическом исследовании крови больных, взятой на пике подъёма температуры, были выделены шесть гемокультур с необычной архитектурой колоний, характеризующейся подвижностью микробных клеток на мясопептонном агаре.

Колониальная структура, сформированная подвижными микробными клетками, изучалась на 2% мясопептонном агаре Хоттингера толщиной 5 мм, предварительно выдержанном при комнатной температуре в перевернутой вверх дном чашке Петри для удаления лишней влаги. Потеря массы агаровой среды составила 1,5 г.

Бактерии, проинкубированные в жидкой питательной среде в течение 20 часов при 32°C, когда их количество составило  $10^8$  в мл, инокулировали на поверхность мясопептонного агара методом посева.

Ферментативную активность гемокультур изучали по 30 биохимическим тестам. Серотипирование осуществляли в реакции агглютинации адсорбированными O-, H- и Vi- сальмонеллезными диагностическими сальмонеллезными сыворотками.

#### **Результаты изучения**

Исследование сложного бактериального формирования на твёрдой поверхности агара позволило выявить у всех изученных штаммов широкое раз-

нообразии ветвящихся структур. Все ветви произведены ведущей колонией в виде капли, которая давала боковые ответвления, каждое - с собственной ведущей капелькой.

Микроскопические наблюдения показали, что ведущая «капелька» состоит из сотен клеток, которые окружают общий центр в виде коллективного потока, осложненного завихривающейся динамикой «вихрь». Вихри в колонии могут состоять из единичных или множественных слоев. Наблюдаются «вихри» с пустым ядром в виде «рогалика». После формирования количество клеток в «вихре» увеличивается, «вихрь» расширяется и перемещается как самостоятельная единица. Скорость «вихря» медленнее индивидуальных клеток, циркулирующих вокруг его центра. Бактериальные клетки также содержатся в следах, остающихся после передвижения «вихрей». Мигрирующая группа клеток ограничена следом ведущего «вихря». При этом ни одиночные клетки, ни группа движущихся клеток не выходят за границы следа. Только «вихри», сформированные в следах, могут выйти за пределы следа и создать новую ветвь (рис. 1, 2, 3, 4, 5).

При микроскопическом наблюдении отмечено, что сформировавшаяся дочерняя субколония остаётся неподвижной в течение 30 минут после генерации, а затем начинает мигрировать.

Все изученные штаммы гемокультур представляли собой грамотрицательные палочки, не образующие спор, которые ферментировали с образованием газа глюкозу, манит, мальтозу и

с подвижным морфотипом колоний на 2% мясопептонном агаре. Увеличение  $10^4$ .

сахарозу, давали положительную реакцию с метиловым красным, вызывали пептонизацию молока, не продуцировали индол не разжижали желатин. Три из них продуцировали сероводород, ферментировали ксилозу. Два штамма обладали аргингидролазой, лизиндекар-

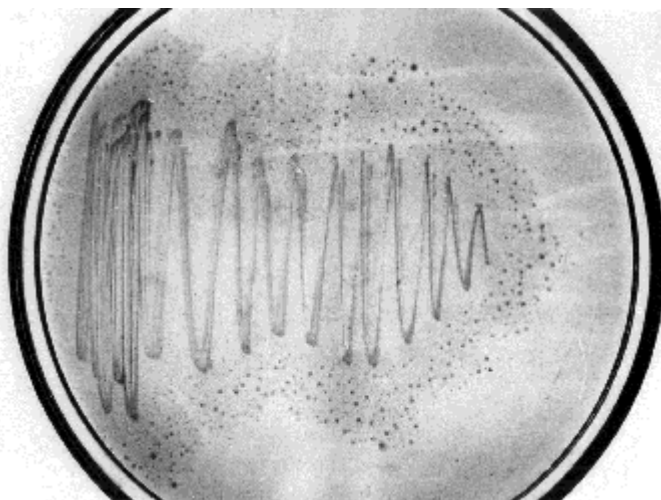


Рис. 1. Рост гемокультур с подвижным морфотипом колоний на 2% мясопептонном агаре

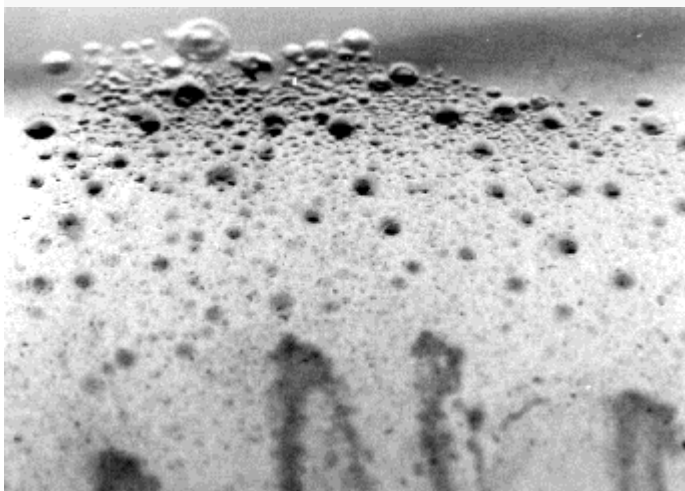


Рис.2. Рост гемокультур с подвижным морфотипом колоний на 2% мясопептонном агаре. Увеличение 10×40.

микробных клеток на твердой питательной среде к неблагоприятным факторам окружающей среды, проведено изучение выживаемости гемокультур при различных температурных режимах от 70°C до 100°C. В результате установлено, что все «подвижные» штаммы оставались жизнеспособными при 70°C в течение 2 часов, а при 90°C - 30 минут. Только кипячение при 100°C вызывало мгновенную гибель всех изученных культур.

При длительном от 10 до 20 пассажей пассирования в мясопептонном и желчном бульоне с периодическими через 2-3 пассажа высевами на 2% мясопептонный агар у всех штаммов было отмечено появление «неподвижных» колоний в S-форме. В результате изучения по биохимическим свойствам 4 штамма были идентифицированы как *S. typhi*.

Принципиальное сходство у изученных гемокультур по морфологии колоний, способных мигрировать на поверхности мясопептонного агара, высокой устойчивости к температур-

ному фактору, способности реверсировать в *S. typhi*, ставит на обсуждение вопрос о природе таких культур. Современный уровень знаний позволяет полагать, что существует много ещё не изученных приспособительных механизмов выживания патогенов в различных условиях, выявление и изучение которых может способствовать новому взгляду на проблемы эволюции, развития, инфекционной патологии и экологии бактерий. Перестройка генетического аппарата известных патогенных бактерий, возбудителей инфекционных заболеваний, в ответ на изменения условий существования, при попадании в организм хозяина или существования в окружающей среде, позволяет им не только сохранить

боксилазой и орнитиндекарбоксилазой. Два штамма обладали способностью утилизировать цитрат.

Поскольку «подвижные» штаммы были выделены из крови длительно температурающих больных с клиническими проявлениями брюшного тифа, все культуры были типированы с помощью набора агглютинирующих O-, H- и Vi-сывороток. В результате у двух штаммов определены групповые сальмонеллезные антигены, а у одного - монорецепторные группы Д- 0-9, О- 12, Н-d. Остальные культуры были инагглютинабельны.

Учитывая данные литературы о высокой степени устойчивости микроорганизмов с феноменом «подвижности»

жизнеспособность и свой патогенный потенциал будучи в таксономическом

плане в атипичном состоянии, но и реверсировать в исходную форму и вызывать инфекцию. Полученные данные соответствуют принципу стигмергии как самоорганизующемуся коллективному поведению бактерий в ответ на воздействие различных факторов окружающей среды. Хотя принцип стигмергии до сих пор не стал общепринятой теоретической основой для обоснования бактериальной коллективной самоорганизации, однако полученные на клинических изолятах данные свидетельствуют о необходимости обсуждать их именно с этих позиций.



Рис.3. Формирование колонии *S. typhi* в виде вихря, стадия 1



Рис.4. Формирование колонии *S. typhi* в виде вихря, стадия 2.

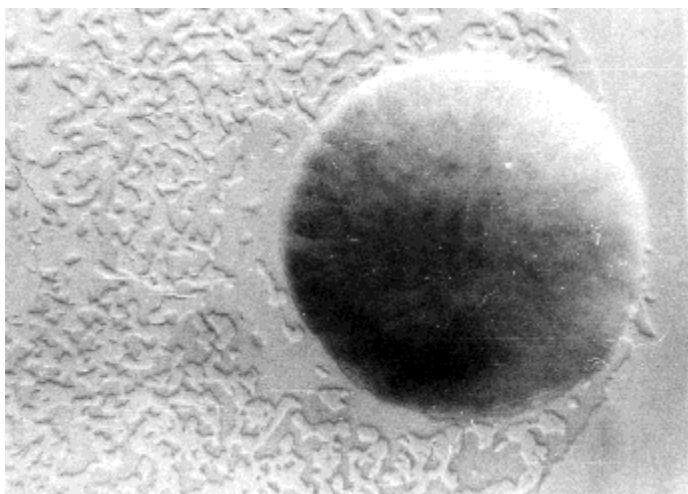


Рис.5. Сформировавшаяся дочерняя субколлония *S. typhi*, стадия 3.

### Выводы

1. Впервые из крови шести больных с клиническими проявлениями брюшного тифа выделены бактерии с подвижным по типу роения морфотипом колоний. У двух штаммов выявлены групповые сальмонеллезные антигены, у одного монорецепторные группы Д-0-9, О-12, Н-d.
2. В процессе пассирования у четырех штаммов с подвижным морфотипом колоний выделены неподвижные в S-форме колоний, культуры которых были идентифицированы как типичные *S. typhi*.
3. По всей видимости описанные штаммы по совокупности информации можно рассматривать как организационный принцип коллективного поведения бактерий в ответ на неблагоприятные воздействия окружающей среды.

### Литература

1. Gloag E.S., Turnbull L., Whitchurch C.B. Bacterial Stigmergy: An Organising Principle of Multicellular Collective Behaviours of Bacteria.// Scientifica (Cairo). 2015. 387342.

- Volume 2015 (2015), Article ID 387342.
2. Morozova N.S. Theoretical background disinfectology prevention of healthcare-associated infections, from the point of microbial communication.// Pest species management. Proceedings of the 11nd Euroasian Pest Management Conference, EAPMC-2016. Moscow, Russia, September 5-7, 2016. P. 211 – 214.
  3. Ford W.W. Studies on Aerobic Spore-bearing Non-pathogenic Bacteria, Part 2: Miscellaneous Cultures.// J. Bacteriol. 1. P. 518 – 526.
  4. Smith N.R., Clark F.E. Motile colonies of *Bacillus alvei* and other bacteria.// J. Bacteriol. 1938. 35. P. 59 – 60.
  5. Ben-Jacob E., Genenbaum A., Schochet O., Avidan O. Holotransformation of bacterial colonies and genome cybernetics.// Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.// 1994. 202(1-2). P. 1 – 47.
  6. Ben-Jacob E. Bacterial self-organization: co-enhancement of complexification and adaptability in a dynamic environment.// Philos Trans. A Math. Phys. Eng. Sci. 2003. 361(1807). P. P. 1283 – 1312.
  7. Ouyang J., Pei Z., Lutwick L. et al. Case Report: *Paenibacillus thiaminolyticus*: A New Cause of Human Infection, Inducing Bacteremia in a Patient on Hemodialysis.// Ann. Clin. Lab. Sci. 2008. 38(4). P. 393 – 400.
  8. Sasarman A., Dospina M., and Ganea V. Contribution a l'etude de la mobilite des colonies bacteriennes. Note II. Mecanisme.// Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. 1959. V. 18. P. 307 – 314.
  9. Sasarman A., Surbeanu M., Ciufecu C. Quelques consid'ration sur la resistance transferable des souches Enterobacteriaceae isolees en Roumanie.// Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. 1970. V. 29. P. 731 – 736.
  10. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов// Микробиология. 2000. Т. 69. №3. С.309 – 327.
  11. Ben-Jacob E. Social behavior of bacteria: from physics to complex organization.// European Physical Journal. 2008. V. 65. Issue 3. P. 315 – 322.
  12. Ben-Jacob E., Garik P. The formation of patterns in non-equilibrium growth// Nature. 1990. 343. P.523–530.
  13. Ben-Jacob E., Garik P., Mueller T., Grier D. Characterization of morphology-transitions in diffusion- controlled system// Phys Rev. A Gen. Phys. 1988. 38(3). P.1370–1380.
  14. Ben-Jacob E., Cochen J., Schochet O., Czirok A., Vicsek T. Cooperative formation of chiral patterns during growth of bacterial colonies.// Phys. Rev. Lett. 1995. 75(15). P. 2899–2902.
  15. Berg HC., Tedesco PM. Transient response to chemotactic stimuli in *Escherichia coli*.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1975. 72. P. 3235–3239.
  16. Ben-Jacob E., Genenbaum A., Schochet O., Avidan O. Holotransformation of bacterial colonies and genome cybernetics.// Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.// 1994. 202(1-2). P. 1–47.
  17. Fuqua C., Winans SC., Greenberg EP. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators.// Annu. Rev. Microbiol. 1996. 50. P. 727–751.
  18. Kaiser D., Losick R. How and why bacteria talk to each.// Cell. 1993. 73. P. 873–87.
  19. Николаев Ю.А. Обнаружение двух новых внеклеточных адаптогенных факторов у *Escherichia coli* K-12// Микробиология. 1997. Т. 66. № 6. С. 785-789.
  20. Николаев Ю.А. Сравнительное изучение двух новых внеклеточных протекторов образуемых клетками *Escherichia coli* при повышенной температуре// Микробиология. 1997. Т. 66. № 7. С.790–795.
  21. Николаев Ю.А., Воронина Н.А. Перекрестное действие внеклеточных факторов адаптации к стрессу у микроорганизмов// Микробиология. 1999. Т. 68. №1 .С.45–50.
  22. Budrene EO., Berg HC. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria.// Nature. 1995. 376. P. 49–53.
  23. Gray K.M. Intercellular communication and group behavior in bacteria.// Trends Microbiol. 1997. V.5. №5. P. 174–188.

#### References

1. Gloag E.S., Turnbull L., Whitchurch C.B. Bacterial Stigmergy: An Organising Principle of Multicellular Collective Behaviours of Bacteria.// Scientifica (Cairo). 2015. 387342. Volume 2015 (2015), Article ID 387342.
2. Morozova N.S. Theoretical background

- disinfectology prevention of healthcare-associated infections, from the point of microbial communication.// Pest species management. Proceedings of the 11nd Euroasian Pest Management Conference, EAPMC-2016. Moscow, Russia, September 5-7, 2016. P. 211 – 214.
3. Ford W.W. Studies on Aerobic Spore-bearing Non-pathogenic Bacteria, Part 2: Miscellaneous Cultures.// J. Bacteriol. 1. P. 518 – 526.
  4. Smith N.R., Clark F.E. Motile colonies of *Bacillus alvei* and other bacteria.// J. Bacteriol. 1938. 35. P. 59 – 60.
  5. Ben-Jacob E., Genenbaum A., Schochet O., Avidan O. Holotransformation of bacterial colonies and genome cybernetics.// Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.// 1994. 202(1-2). P. 1 – 47.
  6. Ben-Jacob E. Bacterial self-organization: co-enhancement of complexification and adaptability in a dynamic environment.// Philos Trans. A Math. Phys. Eng. Sci. 2003. 361(1807). P. P. 1283 – 1312.
  7. Ouyang J., Pei Z., Lutwick L. et al. Case Report: *Paenibacillus thiaminolyticus*: A New Cause of Human Infection, Inducing Bacteremia in a Patient on Hemodialysis.// Ann. Clin. Lab. Sci. 2008. 38(4). P. 393 – 400.
  8. Sasarman A., Dospina M., and Ganea V. Contribution a l'etude de la mobilite des colonies bacteriennes. Note II. Mecanisme.// Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. 1959. V. 18. P. 307 – 314.
  9. Sasarman A., Surbeanu M., Ciufecu C. Quelques consid'ration sur la resistance transferable des souches Enterobacteriaceae isolees en Roumanie.// Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. 1970. V. 29. P. 731 – 736.
  10. Oleskin AV, Botvinko IV, Tsavkulova EA Colonial organization and intercellular communication in microorganisms // Microbiology. 2000. T. 69. № 3. P.309-327. (in Russian)
  11. Ben-Jacob E. Social behavior of bacteria: from physics to complex organization.// European Physical Journal. 2008. V. 65. Issue 3. P. 315 – 322.
  12. Ben-Jacob E., Garik P. The formation of patterns in non-equilibrium growth// Nature. 1990. 343. P.523–530.
  13. Ben-Jacob E., Garik P., Mueller T., Grier D. Characterization of morphology-transitions in diffusion- controlled system// Phys Rev. A Gen. Phys. 1988. 38(3). P.1370–1380.
  14. Ben-Jacob E., Cochen J., Schochet O., Czirok A, Vicsek T. Cooperative formation of chiral patterns during growth of bacterial colonies.// Phys. Rev. Lett. 1995. 75(15). P. 2899–2902.
  15. Berg HC., Tedesco PM. Transient response to chemotactic stimuli in *Escherichia coli*.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1975. 72. P. 3235–3239.
  16. Ben-Jacob E., Genenbaum A, Schochet O., Avidan O. Holotransformation of bacterial colonies and genome cybernetics.// Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.// 1994. 202(1-2). P. 1–47.
  17. Fuqua C., Winans SC., Greenberg EP. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators.// Annu. Rev. Microbiol. 1996. 50. P. 727–751.
  18. Kaiser D., Losick R. How and why bacteria talk to each.// Cell. 1993. 73. P. 873–87.
  19. Nikolaev Yu.A. Detection of two new extracellular adaptogenic factors in *Escherichia coli* K-12 // Microbiology. 1997. T. 66. № 6. P. 785-789. (in Russian)
  20. Nikolaev Yu.A. Comparative study of two new extracellular protectors formed by *Escherichia coli* cells at elevated temperature // Microbiology. 1997. T. 66. № 7. P.790-795. (in Russian)
  21. Nikolaev Yu.A, Voronina N.A. Cross-action of extracellular factors of adaptation to stress in microorganisms // Microbiology. 1999. T. 68. №1 .P.45-50. (in Russian)
  22. Budrene EO., Berg HC. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria.// Nature. 1995. 376. P. 49–53.
  23. Gray K.M. Intercellular communication and group behavior in bacteria.// Trends Microbiol. 1997. V.5. №5. P. 174–188.

**Резюме**

**ГЕМОКУЛЬТУРИ З РУХЛИВИМ  
МОРФОТИПОМ КОЛОНІЙ**

*Морозова Н.С., Рідний С.В.,  
Попов О.О., Коробкова І.В.*

З крові шести хворих з клінічними проявами черевного тифу виділені гемокультури з рухливим морфотипом колоній за типом «вихору», з яких у чоти-

рбох штамів при пасируванні виявлені культури, ідентифіковані як *S. typhi*. Виділені культури мають загальний рухливий морфотип колоній. За сукупністю отриманої інформації та з позицій обговорюваних у світовій літературі підходів до цього явища його можна розглядати як самоорганізацію колективної поведінки бактерій у відповідь на стресові впливи. Подальші дослідження організаційного принципу колективної поведінки бактерій можуть потенційно вплинути на майбутній розвиток діагностики та лікування профілактики інфекційних захворювань.

**Ключові слова:** гемокультура, рухливий морфотип колоній, черевний тиф.

### Summary

#### BLOOD CULTURES WITH MOTILE MORPHOTYPE OF COLONIES

*Morozova N.S., Readney S.V., Popov A.A., Korobkova I.V.*

From the blood of six patients with clinical manifestations of typhoid fever, was isolated blood cultures with a motile morphotype of colonies by the type of "vortex" have been identified, in the four strains of which by passaging detected

cultures were identified as *S. typhi*. This cultures has a common motile morphotype of the colonies, on a set of the information obtained and from the positions of the approaches to this phenomenon discussed in the world literature, can be considered as the self-organization of the collective behavior of bacteria in response to stressful effects. Further studies of the organizational principle of collective behavior of bacteria can potentially affect the future development of diagnosis, treatment and prevention of infectious diseases.

**Key words:** blood culture, motile morphotype of colonies, typhoid fever.

*Впервые поступила в редакцию 17.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*



УДК.616-091.8:618.14-006.30

## STUDY OF BUCCAL EPITHELIUM AS A METHOD OF DIAGNOSIS OF UTERINE MYOMA

**Savytskyi I.V.<sup>1</sup>, Magdenko A.K.<sup>2</sup>, Mjastkovskaja I.V.<sup>1</sup>, Grigor'ev P.E.<sup>3</sup>**

*Odessa National Medical University, Odessa<sup>1</sup>*

*Nikolaev Regional Oncology Center, Mykolaiv<sup>2</sup>*

*Tyumen State University, Tyumen<sup>3</sup>*

*farmakod@rambler.ru*

Uterine myoma is one of the reasons that lead to infertility and a number of serious complications during pregnancy. Relevant is to find methods for early diagnosis of this disease. At the same time research buccal epithelium has several advantages because of its painless and informative, and is characterized by ease of collection of material for research. Below you will see the results of the study nuclei of buccal epithelium in patients with uterine cancer compared with the control group. For a group of patients diagnosed with uterine fibroids detected buccal epithelium following characteristics: shape core - spindle and uncertain; membrane nucleus - split evenly thick, sealed, reinforced sides and loosened; color core - dark, dark to a mirror, with grain sizes.

**Key words:** uterine fibroids, buccal epithelium, the nuclei of cells; morphostructural changes.

### Introduction

Reproductive health problems according to WHO is a global medical and social problem [1]. The development of new ways to prevent and treat infertility is one of the primary tasks of medicine. One of the reasons leading to infertility is myoma of the uterus [2]. But also at the onset of pregnancy patients with this diagnosis constitute a high-risk group because of a significant number of miscarriages; complications during childbirth and in the postpartum period. The high incidence of tumor necrosis during pregnancy and after childbirth has been proven [3, 4]. Also, the revealed tendency to "rejuvenate" this diagnosis - the detection of uterine fibroids in women up to 20-25 years old, that did not realize the reproductive function [5] is also critical. Consequently it is important to search for the optimal method for diagnosing uterine fibroids in the early stages.

**Objective:** to study buccal epithelium as one of the methods of early diagnosis of pathological conditions, which has a number of advantages due to its non-invasiveness, painlessness and informative-

ness, and also the convenience of sampling the material for the study [6, 7].

### Contingents

The study was conducted in 50 women with a confirmed diagnosis of uterine myoma. The control group consisted of 50 healthy women of the same age group.

**Objects.** Fence and study of buccal epithelium passed

### Methods

The cytomorphobiophysical of the cells of the buccal epithelium was carried out as follows:

Biomaterial sampling was taken in the morning, on an empty stomach, before taking the carbohydrates, not less than 1-1.5 hours after brushing the teeth, possible intake of hot fluid (following these rules the likelihood of mechanical interference, that can lead to temporary cell changes Buccal epithelium, significantly reduces).

A sample of buccal epithelium was taken from the inner surface of the cheek (middle layer) was dissolved with a drop of phosphate buffer (pH = 7), and then a spatula was placed between the two coverslips.

The buffer residues were then gathered by filter paper. Then the sample was placed under a microscope. The analysis was carried out at a zoom from 100 to 400 times.

Evaluation of cytomorphological parameters of the buccal epithelium sample was carried out by determining the percentage of the shape of the nuclei, the state of their membranes, inclusions in the cytoplasm of cells and other cytomorphological indices, on the basis of which it is possible to diagnose pathological processes.

Priority for the diagnosis of myomas are the changes in the parameters of the nucleus of buccal epithelium cells and their percentage ratio (nuclear shape, color and core density, the quality of the buccal epithelium cell membrane core), the percentage of parameters of that cell (in particular, the cytoplasm, cell membrane and cell shape changes ).

To carry out diagnostics of the characteristic features for the investigated pathology the entire sample was considered, counting specific accumulations of buccal epithelial cells and varieties of such specific clusters. The analysis of one sample took approximately 15-20 minutes. The numerical (percentage) data obtained from the analysis of morphological structure changes in the buccal epithelium (analyzed for 100 cells of each participant in the study) was evaluated using statistical methods: descriptive statistics methods (arithmetic mean and standard deviation), Student's test for independent samples with unequal variance, and the evaluation of confidence intervals and differences in the percentage of features using the criterion

“Angle Fisher Transformation.”

**Results**

The main groups of indicators of buccal epithelium in patients with myoma in comparison with the control group were investigated. This article presents the results of the study of changes in a number of parameters of buccal epithelium nuclei. For each swab of each participant in the study, 100 cells of buccal epithelium were analyzed. The values given in the tables represent the percentage of cells with corresponding morphostructural parameters.

The tables provide descriptive statistics for each of the indicators (mean, standard deviation) for the comparison and control groups, the absolute difference in the mean values of the indicators in the comparison group relative to the control, and the percentage difference: thus, if in the comparison group the averages are larger than the control group, then the differences are positive, if on the contrary - then negative. The values of Student's t-criterion for two independent samples are also presented and the corresponding significance level of the differences. Differences were considered reliable if the level of significance was  $p < 0.05$ .

Table 1

Analysis of data and differences in the values of the shape of the buccal epithelium nucleus in samples of patients with uterine myomas and the control group of healthy women

	Mean: control	Mean: buccal epithelium with myomas	The absolute difference between the means	Difference in percentage in groups of myomas concerning to control, %	The values of Student's t-criterion	p	Standard deviation - control	Standard deviation - buccal epithelium in myomas
Rounded shape of the nucleus	41,44839	35,48055	-5,96784	-14,3982	5,9091	0	2,483795	6,695546
Oval core shape	28,65339	24,02055	-4,63284	-16,1686	6,2867	0	2,471369	4,587582
Elongated shape of the nucleus	19,95292	13,58966	-6,36326	-31,8914	8,7942	0	1,817305	4,782807
Fusiform shape core	2,52948	4,66411	2,13463	84,39007	-4,4624	0,000022	1,212236	3,157825
Undefined core form	7,41581	22,24514	14,82933	199,9691	-20,766	0	4,760859	1,682946

As for the shape of the cell nucleus, statistical significant differences with a high significance level  $p < 10^{-4}$  are observed in all indicators. At the same time, the control

is much more often rounded, oval, elongated, and in the comparison group - fusiform and indefinite.

Differences in the characteristics of

Table 2

**Analysis of data and differences in the values of the membrane parameters of the buccal epithelium nucleus in samples of patients with uterine myomas and a control group of healthy women**

	Mean: control	Mean: buccal epithelium with myomas	The absolute difference between the means	Difference in percentage in groups of myomas concerning to control, %	The values of Student's t-criterion	p	Standard deviation - control	Standard deviation - buccal epithelium in myomas
Stratified nucleus membrane	31,4918	54,78131	23,28949	73,9541	-8,2454	0	2,194215	19,85162
Compacted nucleus membrane	28,0236	34,7469	6,72342	23,9921	-5,7223	0	1,258695	8,21228
Core membrane without characteristic bulges	28,9098	20,91508	-7,9947	-27,654	5,1819	0,000001	4,55995	9,91056
Thickened core membrane	30,4887	54,63703	24,14831	79,2041	-14,6781	0	2,790011	11,29376
Core membrane thickened at the sides	31,2776	47,51374	16,23613	51,9098	-10,277	0	2,34936	10,92144
Membrane of the core fluffy	37,2174	55,9849	18,7675	50,4267	-11,0544	0	4,410451	11,16533

Table 3

**Analysis of the data and their effect on the color indices of the buccal epithelium nucleus in samples of patients with uterine myomas and control group of healthy women**

	Mean: control	Mean: buccal epithelium with myomas	The absolute difference between the means	Difference in percentage in groups of myomas concerning to control, %	The values of Student's t-criterion	p	Standard deviation - control	Standard deviation - buccal epithelium in myomas
light color of the core	51,9733	39,1247	-12,848	-24,721	12,3432	0	6,7925	2,83520
dark color of the core	17,2642	25,0582	7,7941	45,1467	-5,4507	0	8,7249	5,11022
color of the nucleus is dark to specular	1,3083	3,8458	2,53751	193,950	-6,3918	0	1,1664	2,55336
core color granularity	38,8543	54,1282	15,2738	39,3104	-8,0362	0	13,0002	3,40743
core color is gray heterogenous with dark gray inclusions	29,4546	31,9714	2,5168	8,54471	-2,1441	0,03450	7,56402	3,41794

the core membrane are also highly significant. In this case, the group with fibroids is more often observed stratified, compacted, thickened on the sides and fluffy, and in the control - membranes without characteristic thickening.

In terms of the color of the nucleus, there are highly significant differences, except for the color of the gray heterogeneous core with dark gray inclusions, which differences are also significant, although there are more such nuclei in the group with myomas. Also in the myom group, there are more nuclei with a dark, dark to specular color, with a granularity, although there are more light-colored nuclei in the control.

**Conclusion:**

the research showed high information content of the study of buccal epithelium in the diagnosis of uterine myomas in women. Statistically and in most cases clinically significant differ-

ences in the morphostructure of the cells of patients with uterine myoma in contrast to the control group were detected. For the group with the established diagnosis, the following features of the buccal epithelial cells most common in the group were characteristic: the shape of the nucleus is fusiform and undefined; The membrane of the nucleus is stratified, compacted, thickened at the sides, and fluffed; Color of the nucleus - dark, dark to specular, and with granularity; The shape of the cell is undefined; Cell membrane - stratified, compacted, partially destroyed with ruptures, and also fluffy; Color of cytoplasm - transparent and like a parchment; Characterized by the presence of stuck together cells, lined in characteristic patterns and paths. With further processing the method can be recommended for early diagnosis of uterine myomas, as a screening method.

**Summary:** uterine myoma is one of the reasons that lead to infertility and a number of serious complications during pregnancy. Relevant is to find methods for early diagnosis of this disease. At the same time research buccal epithelium has several advantages because of its painless and informative, and is characterized by ease of collection of material for research. Below you will see the results of the study nuclei of buccal epithelium in patients with uterine cancer compared with the control group. For a group of patients diagnosed with uterine fibroids detected buccal epithelium following characteristics: shape core - spindle and uncertain; membrane nucleus - split evenly thick, sealed, reinforced sides and loosened; color core - dark, dark to a mirror, with grain sizes.

**References:**

1. World Health Organization. Reproductive health. Retrieved from [http://www.who.int/topics/reproductive\\_health/ru/](http://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/) (In Russian)
2. Kondratovich L. M. Sovremennyy vzgljad na jetiologiju, patogenez i sposoby lechenija miomy matki. [The Modern View On Etiology, Pathogenesis And Modes Of Treatment Of Hysteromyoma]. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2014; 5: 36–40. (In

Russian)

3. Volkova L. V., Aljautdina O. S. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie sosudisto-jendotelial'nogo faktora rosta pri neudachnyh popytkah EKO [Clinical and diagnostic value of vascular endothelial growth factor in case of unsuccessful attempts of IVF]. Akusherstvo i ginekologija. 2011; 4: 123–129. (In Russian)
4. Safonova O. M. Kliniko-diagnosticheskaja ocenka gematologicheskikh pokazatelej u zhenshhin s miomoy matki vo vremja beremennosti i posle rodorazreshenija [Clinical and diagnostic assessment of hematological parameters in women with uterine myoma during pregnancy and after delivery]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2004; 48(7): 33–35. (In Russian)
5. Sidorova I. S., Unanjan A. L., Kogan E. A., Guriev T. D. Mioma matki u bol'nyh molodogo vozrasta: kliniko-patogeneticheskie osobennosti [Myoma of the uterus in patients of young age: clinical and pathogenetic features]. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. 2010; 4(1): 16–20. (In Russian)
6. Poljakova V. O., Pal'ceva E. M., Krulevskij V. A. Bukkal'nyj jepitelij. Novye podhody k mollekuljarnoj diagnostike social'no-znachimoj patologii [Buccal epithelium. New approaches to molecular diagnostics of socially significant pathology] St. Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2015, p.128. (In Russian)
7. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M., Poljakova V.O., Konovalov S.S., Litvjakova O.M., Lin'kova N.S., Sevost'janova N.N., Durnova A.O., Tolibova G.H. Signal'nye molekuly v bukkal'nom jepitelii: optimizacija diagnostiki social'no znachimyh zabolevanij [Signal molecules in buccal epithelium: optimization of diagnosis of socially significant diseases]. Molekuljarnaja medicina. 2012; 5: 3–8. (In Russian)

**Резюме**

**ИССЛЕДОВАНИЕ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ МИОМЫ МАТКИ**

*Савицкий И. В., Магденко А. К., Мясковская И. В., Григорьев П. Е.*

Миома матки является одной из причин, приводящих к бесплодию и ряду серьезных осложнений во время беременности. Необходимо найти

методы ранней диагностики этого заболевания. В то же время исследование буккального эпителия имеет ряд преимуществ из-за его безболезненности, информативности и простоты сбора материала для исследования. В статье приведены результаты изучения ядер буккального эпителия у пациентов с раком матки по сравнению с контрольной группой. У пациентов с миомой матки были выявлены морфо-структурные изменения ядер клеток буккального эпителия по сравнению с контрольной группой.

**Ключевые слова:** миома матки, буккальный эпителий, ядра клеток; Морфоструктурные изменения.

#### Резюме

#### ДОСЛІДЖЕННЯ БУККАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ ЯК МЕТОД ДІАГНОСТИКИ МІОМИ МАТКИ

*Савицький І. В., Магденко А. К., Мясковская І. В., Григор'єв П.Є.*

Міома матки є однією з причин, що призводять до безпліддя і ряду серйозних ускладнень під час вагітності.

Необхідно знайти методи ранньої діагностики цього захворювання. У той же час дослідження буккального епітелію має ряд переваг через його безболісність, інформативність та простоту збору матеріалу для дослідження. У статті наведені результати вивчення ядер буккального епітелію у пацієнтів з раком матки в порівнянні з контрольною групою. У пацієнтів з міомою матки були виявлені морфоструктурні зміни ядер клітин буккального епітелію в порівнянні з контрольною групою.

**Ключові слова:** міома матки, буккальний епітелій, ядра клітин; Морфоструктурні зміни.

*Впервые поступила в редакцию 10.02.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.127-074:577.12±616.12-008.64-036.1±616.12-008.313:615.849

#### УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЕГО СВЯЗЬ С РЕЦИДИВОМ

*Гоженко А.И., Карпенко Ю.И., Левченко Е.М., Горячий А.В., Горячий В.В., Кузнецова М.О., Арапу М.И.*

*Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, Одесская Областная клиническая больница*

**Цели:** В данной работе исследовалась связь вЧЦРБ с рецидивированием фибрилляции предсердий после процедуры катетерной радиочастотной абляции.

**Методы:** В исследование вошло 46 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. У всех пациентов за 6 месяцев до и 12 месяцев после катетерной радиочастотной абляции измерялся уровень вЧЦРБ и оценивалась его связь с рецидивом аритмии в конце послеоперационного периода.

**Результаты:** Период наблюдения составил  $12,3 \pm 6,4$  месяца, у 16 (34,7 %) пациентов наблюдался рецидив аритмии после процедуры катетерной радиочастот-

ной абляции. Базовый уровень вЧЦРБ не отличался у пациентов обеих групп ( $2,07 \pm 1,13$  и  $2,04 \pm 0,81$  мг/мл). Однако в послеоперационном периоде уровень вЧЦРБ был выше в группе рецидива ФП ( $2,09 \pm 1,18$  против  $2,67 \pm 1,61$  мг/мл,  $p = 0,028$ ). Проведенный анализ показал что такие параметры как: изменение уровня вЧЦРБ, анамнез фибрилляции предсердий и диаметр левого предсердия имеют связь с воспалительным ответом и рецидивированием ФП.

*Вывод:* Изменение послеоперационного уровня вЧЦРБ связано с рецидивированием ФП после процедуры КРЧА ФП. Полученные данные указывают на связь между воспалительным ответом и рецидивом ФП.

**Ключевые слова:** вЧЦРБ, фибрилляция предсердий, катетерная абляция.

### Введение

На сегодняшний день, катетерная радиочастотная абляция (КРЧА) является самым перспективным методом лечения фибрилляции предсердий (ФП). По данным многочисленных исследований, эффективность КРА при изоляции легочных вен (ИЛВ) для пароксизмальной формы ФП составляет в среднем 80-85% [1, 2]. Однако, эффективность данного метода лечения для персистирующей формы ФП находится в пределах 55-65% [3, 4]. Что обусловлено высоким процентом рецидивов после первичной процедуры и как правило требует выполнения повторного оперативного вмешательства [5]. Таким образом значительно снижается эффективность и увеличивается стоимость лечения. В связи с этим остро возникает вопрос выбора оптимальных пациентов для данной процедуры. Ответ на который могут дать не инвазивные предикторы рецидива ФП.

По данным литературы, местное и системное воспаление может играть важную роль в иницировании и поддержании ФП [6]. В нескольких работах была показана связь между повышенным уровнем ц-реактивного белка (ЦРБ), как воспалительным маркером, и наличием ФП [7]. Однако остается спорным вопрос, является ли воспаление последствием или одной из причин ФП. [8]

Также сообщалось, что более высокие исходные уровни ЦРБ связаны с повышенным риском рецидива ФП после электрокардиоверсии [9] и что ЦРБ снижается после кардиоверсии после вос-

становления синусового ритма. Было показано, что уровень ЦРБ связан с размером левого предсердия и продолжительностью ФП перед кардиоверсией, что связывает воспаление и структурное ремоделирование предсердий [10]. Кроме того, высокий уровень ЦРБ был связан со структурно измененным субстратом левого предсердия и высокой вероятностью возникновения источников ФП вне легочных вен [11]. В недавнем исследовании была показана взаимосвязь между локальным воспалением предсердий и типом ФП. [12] Помимо эффектов, связанных с воспалением, ЦРБ играет критическую роль в механизмах иммунитета, а также вызывает важные фенотипические изменения в эндотелии сосудов, включая апоптоз [13] и оказывает прямое токсическое воздействие на эндотелиальные клетки, которые являются опосредованными через реактивные виды окислителя [14].

Кроме того, было обнаружено, что базовый ЦРБ предсказывает ранние и поздние рецидивы ФП после абляции [15], но результаты не были последовательными [16].

В результате всего вышесказанного возникла необходимость изучить связь между ЦРБ, а также изменениями ЦРБ через 12 месяцев и исходом ритма после катетерной абляции ФП. Было выдвинуто предположение, что воспалительный статус, выраженный как ЦРБ, связан с рецидивами ФП.

## Материалы и методы

### Участники

В данное исследование вошло 46 пациентов (возраст  $51,3 \pm 7,6$  лет, 24 (52,2%) мужчины) с медикаментозно-резистентной персистирующей формой ФП, добровольно предоставивших согласие на проведение КРЧА. У всех пациентов была задокументирована, записана персистирующая форма ФП. Персистирующая форма ФП диагностировалась согласно руководства [10]. Критериями исключения служили структурные заболевания сердца; гематологические, почечные или печеночные нарушения; воспаления; неопластические заболевания; недавний (<3 месяцев) инфаркт миокарда или инсульт; ФП на фоне тиреотоксикоза; или любых острых инфекций. Исследование было одобрено этическим комитетом Одесской областной клинической больницы. Все пациенты подписали информированное информационное согласие.

### Образцы крови и эхокардиография

Образцы кров и набирались за 6 месяцев до и 12 месяцев после процедуры КРЧА. За сутки до проведения КРЧА выполнялась чрезпищеводная эхокардиография (ЧПЭхо).

Образцы крови центрифугировались при 3200xg в течении 10 минут при температуре 20 °С Сыворотка была отсепарирована и сберегалась при температуре -80 °С до момента выполнения анализа. Сывороточный уровень вчЦРБ был определен с использованием стандартного коммерческого ин-виво энзим-связанного иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с инструкциями производителя (Cusabio Biotech Co., LTD., Newark, США). Результаты сравнивались со стандартными кривыми, нижний предел составил 0,08 мг/мл. Диаметр левого предсердия (ДЛП), диаметр левого желудочка (ДЛЖ) и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) измерялись с помощью ЧПЭхо.

## Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm y$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрические критерии Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

### Катетерная абляция персистирующей формы ФП

Всем пациентам была выполнена КРА с использованием общей анестезии. Пациенты были гепаринизированы для поддержания активированного времени свертывания (АВС) более 300 с. Построение трехмерной электроанатомической модели выполнялось с использованием системы электроанатомического картирования NavX (St. Jude Medical, St. Paul, MN). Процедура абляции включала следующие этапы: 1) изоляция легочных вен (ИЛВ), 2) линейная абляция митрального перешейка, в случае отсутствия эффекта – абляция крыши левого предсердия. При отсутствии эффективности 1 и 2 этапов, дополнительно выполнялись линейные абляции, включающие линию по задней стенке ЛП, линию по кавотрикуспидальному перешейку (КТПП) и изоляция верхней полой вены. Конечной точкой процедуры считалось прекращение ФП. В случае отсутствия эффекта синусовый ритм восстанавливался с использованием электрической кардиоверсии.

В соответствии с консенсусным заключением экспертов 2015 HRS/EHRA/ECAS по катетерным и хирургически абляциям ФП, любая предсердная тахикар-

дия (ПТ), предсердное трепетание (ПТ) или эпизод ФП продолжительностью более 30 секунд через три месяца после абляции, должен был быть расценен как рецидив.

#### Период наблюдения

Все пациенты ежемесячно наблюдались в поликлиническом отделении Одесской областной клинической больницы. Если пациенты жаловались на учащённое сердцебиение, утомляемость или другие симптомы относящиеся к аритмии, пациентам выполнялось холтеровское мониторирование. Также пациентам советовалось посетить лечащего доктора в любое время когда у них возникнут симптомы для проведения ЭКГ в 12 отведениях или суточного холтеровского мониторирования. Асимптомным пациентам выполнялось 24-часовое или ситуационное холтеровское мониторирование каждые 3 месяца после процедуры. Конечной точкой периода наблюдения было документирование рецидива ПТ/ПТ/ФП продолжительностью более 30 с.

#### Результаты

В послеоперационном периоде (12.3±6.4 месяца), у 16 (34.8%) пациентов развился рецидив ПТ/ТП/ФП. Базовые характеристики пациентов обеих групп приведены в Таблице 1. Данные таблицы показали отсутствие существенных различий в возрасте, поле, индексе массы тела (ИМТ), гипертонии, ДЛЖ, ФВЛЖ или приеме препаратов между двумя группами. Исходный уровень вЧЦРП составлял 2,07 ± 1,13 и 2,04 ± 0,81 мг/мл соответственно и не ассоциировался с рецидивом ФП. Тогда как через 12 месяцев было отмечено увеличение уровня вЧЦРП с 2,09 ± 1,18 до 2,67

± 1,61 мг/мл ( $p = 0,028$ ) в группе рецидива ФП, в то время как в группе без рецидива ФП уровень вЧЦРП не изменился, данные таблицы 1.

Также группа пациентов с рецидивом аритмии имела более продолжительный анамнез аритмии, больший ДЛП в сравнении с группой без рецидива.

#### Процедура абляции и электрическая кардиоверсия

Нами ретроспективно были проанализированы данные пациентов обеих групп. Уровень восстановления синусового ритма (СР) при 1, 2 и 3 этапах в двух группах существенно не отличались. Единственным отличием между двумя группами было проведение линии по крыше ЛП. На этом этапе, обе группы имели по 4 пациента с восстановившимся синусовым ритмом (10,8 % против 19,5 %, соответственно  $p = 0,036$ ) (Таблица 2).

#### Основные выводы

Проведенное исследование показало, что исходный уровень вЧЦРБ не являлся предиктором рецидива ФП после КРЧА, однако была обнаружена связь между увеличением уровня вЧЦРБ и рецидивом ФП.

#### Воспаление и АФ

Проведенное исследование взаимосвязи ФП и воспаления продемонстрировало связь между повышенной воспалительной активностью, измеренной

Таблица 1

Характеристика пациентов

	Без рецидива (30)	С рецидивом (16)
Возраст (лет)	51,3 ± 7,6	54,6 ± 7,9
Пол, мужской	16 (53,3)	8 (50)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,1 ± 4,9	27,4 ± 6,1
Анамнез ФП (мес)	43,2 ± 15,9	52,7 ± 17,7
Гипертония (n, %)	4 (13,2)	2 (12,5)
ДЛП (мм)	39,4 ± 7,6	44,8 ± 9,2
ДЛЖ (мм)	51,3 ± 8,1	53,4 ± 7,3
ФВЛЖ (%)	56,8 ± 7,3	57,5 ± 9,2
ИАПФ (n, %)	6 (20)	2 (12,5)
Амиодарон (n, %)	15 (50)	9 (56,3)
Б-блокатор (n, %)	28 (93,3)	15 (93,7)
вЧЦРП (нг/мл) за 6 мес до КРЧА	2,07 ± 1,13	2,04 ± 0,81
вЧЦРП (нг/мл) через 12 мес КРЧА	2,09 ± 1,18	2,67 ± 1,61



Таблица 2 после процедуры

Данные процедуры КРЧА

	Без рецидива (30)	С рецидивом (16)	p
Шаг 1: ИЛВ	6 (20)	2 (12,5)	0,329
Шаг 2: линейные абляции ЛП	13 (43,3)	9 (56,25)	0,295
Митральный перешеек	10 (33,3)	6 (37,5)	0,549
Крыша ЛП	3 (10)	3 (18,75)	0,036
Шаг 1+2	19 (63,3)	11 (68,75)	0,606
Шаг 3: дополнительные линии	11 (36,6)	5 (31,25)	0,329
Шаг 1+2+3	25 (83,3)	12 (75)	0,082
Электрическая кардиоверсия	5 (16,6)	4 (25)	0,150

на клеточном или биохимическом уровне и вновь возникающей или рецидивирующей ФП. [17] Однако в настоящее время неясно, является ли ФП инициатором воспалительной реакции или же наличие ранее существовавшего системного воспаления способствует инициации и поддержанию ФП. Растет интерес и к роли воспаления при рецидивирующей ФП после процедуры КРЧА. Некоторые результаты заслуживают дальнейшего обсуждения: (6) роль базового ЦРБ как предиктора рецидива ФП является спорной; (18) КРЧА вызывает временное воспаление, которое может способствовать ранним рецидивам ФП и (19) участие воспаления в поздних рецидивах ФП неизвестно.

Неоднородность результатов подчеркивает сложность этой проблемы, которая частично может быть объяснена различными группами населения, изучающими абляцию и последующие стратегии.

Методика абляции ЛВ с или без создания дополнительных линейных воздействий является краеугольным камнем современных методов КРЧА, которые также применялись в нашем исследовании. Радиочастотная абляция сама по себе создает локализованный некроз миокарда, что выражается в повышении уровня тропонина, креатинкиназы и активации воспалительного каскада. [20] В то время как воспалительный процесс обычно рассматривается в раннем послеоперационном периоде. [21] Что предполагает, возможность сохранения воспаления в течение нескольких недель

ритма в группе без рецидива, которая сопровождалась уменьшением размера левого предсердия. Эти данные свидетельствуют о том, что восстановление синусового ритма путем абляции может привести к уменьшению воспалительного состояния пациентов и обратному ремоделированию ЛП. [16]

В проведенном нами исследовании было обнаружено, что увеличение ЦРБ связано с рецидивом ФП. Мы полагаем, что индуцированное абляцией повреждение с последовательной активацией воспалительного ответа может быть фактором рецидива ФП. Однако необходимы дальнейшие исследования, включающие непрерывный мониторинг ритма и более частые измерения биомаркеров.

### Выводы

Изменение послеоперационного уровня вЧЦРБ связано с рецидивированием ФП после процедуры КРЧ. Полученные данные указывают на связь между воспалительным ответом и рецидивом ФП.

### References/Литература

1. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):808-14,
2. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm.* 2008;5(12):1658-64,
3. Sanders P, Hocini M, Jais P, Sacher F, Hsu

- LF, Takahashi Y, et al. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation. Long-term clinical outcome. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1862-71,
4. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1921-9(
  5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4): 528-606.
  6. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2021-2028.
  7. Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *J Pharm Bioal- lied Sci*. 2012;4(Suppl 2):S422-426.
  8. Engelmann MD, Svendsen JH (2005) Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 26: 2083–2092.
  9. Henningsen KM, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, Krabbe KS, Pedersen BK, et al (2009) Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. *Scand J Clin Lab Invest* 69: 425–432. (
  10. Sychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, et al (2005) Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 95: 764–767. (
  11. Narducci ML, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Biasucci LM, et al. (2011) Role of tissue C-reactive protein in atrial cardiomyocytes of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: pathogenetic implications. *Europace* 29
  12. Fan J, Cao H, Su L, Ling Z, Liu Z, Lan X, Xu Y, et al. NT-proBNP, but not ANP and C-reactive protein, is predictive of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(1):93-100.
  13. Joshi MS, Tong L, Cook AC, Schanbacher BL, Huang H, et al. (2012) Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival. *Cardiovasc Pathol Epub ahead of print*.
  14. McCabe JM, Smith LM, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. (2008) Protracted CRP elevation after atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 31: 1146–1151.
  15. Lellouche N, Sacher F, Wright M, Nault I, Brottier J, et al. (2009) Usefulness of C-reactive protein in predicting early and late recurrences after atrial fibrillation ablation. *Europace* 11: 662–664.
  16. Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihas CC, Minners J, et al. (2009) Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 11: 158–163.(
  17. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P (2007) Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 49: 1642–1648. (
  18. Liu J, Fang PH, Dibs S, Hou Y, Li XF, Zhang S. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of atrial fibrillation recurrence after primary circumferential pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(4):398–406.
  19. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J (2009) Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 157: 243– 252. (
  20. Liu J, Fang PH, Dibs S, Hou Y, Li XF, et al. (2010) High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Primary Circumferential Pulmonary Vein Isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1540– 8159.
  21. Narducci ML, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Biasucci LM, La Torre G et al. Role of tissue C-reactive protein in atrial cardiomyocytes of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: pathogenetic implications. *Europace*. 2011; 13(8):1133–40.

**Резюме**

**РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПІСЛЯ  
КАТЕТЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ФІБРИЛЯЦІЇ  
ПЕРЕДСЕРДЬ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З  
РЕЦИДИВОМ**

*Гоженко А.І., Карпенко Ю.І., Левченко  
О.М., Горячий О.В., Горячий В.В.,  
Кузнецова М.О., Арапу М.І.*

*Цілі:* У даній роботі досліджувався зв'язок вчЦРБ з рецидивуванням фібриляції передсердь після процедури катетерної радіочастотної абляції.

*Методи:* У дослідження увійшло 46 пацієнтів з персистою формою фібриляції передсердь. У всіх пацієнтів за 6 місяців до і 12 місяців після катетерної радіочастотної абляції вимірювався рівень вчЦРБ і оцінювався його зв'язок з рецидивом аритмії в кінці післяопераційного періоду.

*Результати:* Період спостереження склав  $12,3 \pm 6,4$  місяці, у 16 (34,7%) пацієнтів спостерігався рецидив аритмії після процедури катетерної радіочастотної абляції. Базовий рівень вчЦРБ не відрізнявся у пацієнтів обох груп ( $2,07 \pm 1,13$  і  $2,04 \pm 0,81$  мг/мл). Однак в післяопераційному періоді рівень вчЦРБ був вище в групі рецидиву ФП ( $2,09 \pm 1,18$  проти  $2,67 \pm 1,61$  мг/мл,  $p = 0,028$ ). Проведений аналіз показав що такі параметри як: зміна рівня вчЦРБ, анамнез фібриляції передсердь і діаметр лівого передсердя мають зв'язок з запальною відповіддю і рецидивуванням ФП.

*Висновок:* Зміна післяопераційного рівня вчЦРБ пов'язана з рецидивуванням ФП після процедури КРЧА. Отримані дані вказують на зв'язок між запальною відповіддю і рецидивом ФП.

**Ключові слова:** вчЦРБ, фібриляція передсердь, катетерна абляція.

**Summary**

**C-REACTIVE PROTEIN LEVEL AFTER  
CATHETER ABLATION OF ATRIAL  
FIBRILLATION AND ITS ASSOCIATION  
WITH RELAPSE**

*Gozhenko A.I., Karpenko Yu.I., Levchenko  
E.M., Goryachy A.V., Goryachy V.V.,  
Kuznetsova M.O., Arapu M.I.*

*Objectives:* In this work, we investigated the relationship of hsCRP with the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation.

*Methods:* The study included 46 patients with a persistent form of atrial fibrillation. In all patients the level of hsCRP was measured 6 months before and 12 months after catheter radiofrequency ablation, and its association with recurrence of arrhythmia at the end of the postoperative period was assessed.

*Results:* The follow-up period was  $12,3 \pm 6,4$  months, in 16 (34,7 %) patients there was a relapse of arrhythmia after radiofrequency catheter ablation. The baseline level of hsCRP was not different in patients of both groups ( $2,07 \pm 1,13$  and  $2,04 \pm 0,81$  mg/ml). However, in the postoperative period, the level of hsCRP was higher in the relapse AF group ( $2,09 \pm 1,18$  vs.  $2,67 \pm 1,61$  mg/ml,  $p = 0,028$ ). The performed analysis showed that such parameters as: change in the level of hsCRP, the history of atrial fibrillation and the diameter of the left atrium have a connection with the inflammatory response and the recurrence of AF.

*Conclusion:* The change in the postoperative level of hsCRP is associated with the recurrence of AF after the CRFA of AF. The findings indicate a link between the inflammatory response and the relapse of AF.

**Key words:** hsCRP, atrial fibrillation, catheter ablation.

*Впервые поступила в редакцию 10.02.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.314.085

## ЗАВИСИМОСТЬ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА (ЛПС) ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ДЕТЕЙ

*Левицкий<sup>1</sup> А.П., Рейзвих<sup>1</sup> О.Э., Томилина<sup>2</sup> Т.В.*

*<sup>1</sup>ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины» (г. Одесса)*

*<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет*

Оральные аппликации в течение 2-х недель геля с ЛПС детям 12 лет достоверно снижают уровень пародонтальных индексов (РМА, кровоточивости) через 1 и 6 месяцев и даже в некоторой степени через 12 месяцев. Пародонтопротекторное действие геля с ЛПС максимально проявляется у детей с ИМТ=20-25, а самое низкое у детей с ИМТ<20.

**Ключевые слова:** пародонтальные индексы, липополисахарид, гели, пародонтопротекторы, индекс массы тела.

### Введение

В наших предыдущих работах [1, 2] было показано пародонтопротекторное действие кишечного эндотоксина (липополисахарида, ЛПС), применяемого в виде орального фитогеля, содержащего препарат пирогенал (2 мкг/мл). Как известно, ЛПС обладает провоспалительным действием, стимулируя выработку лейкоцитами провоспалительных цитокинов (ФНО-б, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) [3, 4]. Однако, в небольших дозах ЛПС оказывает стимулирующее действие на защитные системы организма, переводя их из состояния покоя в стадию активного действия [5, 6]. Такие свойства малых доз ЛПС послужили основанием для его клинического применения [7, 8].

Исследуя состояние воспалительного процесса в пародонте детей с генерализованным пародонтитом, нам удалось показать, что чем ниже интенсивность воспалительной реакции, тем выше уровень пародонтальных индексов, свидетельствующих о тяжести патологического процесса [2]. Это дало нам основания считать воспаление в пародонте, как защитную реакцию.

**Целью** настоящего исследования стало определение влияния оральных аппликаций геля с ЛПС на ряд пародонтальных индексов (РМА, кровоточивость,

индекс Шиллера-Писарева) у детей 12 лет в зависимости от показателей индекса массы тела (ИМТ).

### Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на школьниках 6-7 классов обоего пола в возрасте 12 лет в г. Одессе (гимназия № 1, 79 детей) и в г. Черноморске (бывший Ильичевск) (школа № 6, 72 детей).

Источником ЛПС служил препарат пирогенал (Приказ № 431 от 21.07.2011 г., сертификат ГР № 257/II-300200000 от 21.07.2011 г. Производитель: НИИ эпидемиологии и микробиологии (РФ), который использовали в составе мукозаадгезивного фитогеля (ТУ У 20.4-13903778-032:2012) с концентрацией ЛПС 2 мкг/мл [2].

Фитогель с ЛПС наносили на десну в дозе 0,5 мл на одну аппликацию вечером после ужина в течение 2 недель. Состояние пародонта оценивали четыре раза: в первый день опыта, через 1 месяц после его начала, через 6 месяцев и через 12 месяцев. Определяли следующие пародонтальные индексы: РМА, индекс кровоточивости и проба Шиллера-Писарева [10-12]. Лечебно-профилактическое действие ЛПС оценивали по степени снижения (в %) показателей пародонтальных индексов в 3-х группах детей: с индексом ИМТ=20-25, с индексом

ИМТ<20 и с индексом ИМТ>25.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по следующей формуле:  $ИМТ = m/l^2$ , где  $m$  – масса тела в кг;  $l$  – рост в м [13].

Группу сравнения составили 85 детей, получавших лишь профилактическую гигиену полости рта (2-кратная профессиональная гигиена полости рта (ПГПР) через каждые 6 месяцев).

Результаты исследований подвергали стандартной статобработке [14].

### Результаты и их обсуждение

В таблицах 1-6 представлены результаты определения пародонтальных индексов у детей после ПГПР, получавших гель с ЛПС в течение 2 недель: у детей основной группы и группы сравнения. Школьникам обеих групп было проведено ПГПР; детям основной группы – дополнительно аппликации геля с ЛПС. Из трех пародонтальных индексов сильнее всего реагирует на ЛПС индекс кровоточивости и индекс РМА (рис. 1). Очень слабо реаги-

рует на действие ЛПС проба Шиллера-Писарева.

Из представленных данных видно,

Таблица 1  
Пародонтальные индексы у детей 12 лет с индексом ИМТ=20-25, получавших оральные аппликации геля с ЛПС (г. Одесса)

Пародонтальные индексы	Группы	Сроки исследования			
		исходные	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
РМА (%)	Основная*	17,99±3,77	1,74±1,26 p<0,01	3,25±1,37 p<0,01	9,00±2,41 p<0,05
	Сравнения**	28,66±5,49	12,69±5,84 p<0,05	19,31±7,25 p>0,05	22,06±5,07 p>0,3
Кровоточивости (баллы)	Основная	0,22±0,14	0	0	0,11±0,02 p>0,05
	Сравнения	0,24±0,08	0,04±0,03 p<0,05	0,09±0,05 p>0,05	0,17±0,07 p>0,3
Шиллера-Писарева (баллы)	Основная	1,24±0,05	1,00±0,10 p<0,05	1,08±0,05 p<0,05	1,11±0,05 p>0,05
	Сравнения	1,24±0,15	1,17±0,30 p>0,3	1,20±0,41 p>0,3	1,23±0,18 p>0,5

Примечания: p – в сравнении с исходными показателями.  
\* – основная группа n=10; \*\* – группа сравнения n=10.

Таблица 2  
Пародонтальные индексы у детей 12 лет с индексом ИМТ=20-25, получавших оральные аппликации геля с ЛПС (г. Черноморск)

Пародонтальные индексы	Группы	Сроки исследования			
		исходные	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
РМА (%)	Основная*	17,37±2,02	2,02±1,13 p<0,01	5,24±1,22 p<0,05	10,09±1,74 p<0,05
	Сравнения**	21,99±3,77	17,67±3,47 p>0,3	22,81±3,62 p>0,3	20,60±3,04 p>0,3
Кровоточивости (баллы)	Основная	0,27±0,03	0	0	0
	Сравнения	0,26±0,07	0,18±0,05 p>0,3	0,18±0,05 p>0,3	0,21±0,06 p>0,3
Шиллера-Писарева (баллы)	Основная	1,21±0,04	1,00±0,10 p<0,05	1,02±0,05 p<0,05	1,13±0,05 p>0,05
	Сравнения	1,27±0,07	1,14±0,05 p>0,05	1,19±0,05 p>0,13	1,26±0,07 p>0,5

Примечания: p – в сравнении с исходными показателями.  
\* – основная группа n=16; \*\* – группа сравнения n=17.

Таблица 3  
Пародонтальные индексы у детей 12 лет с индексом ИМТ<20, получавших оральные аппликации геля с ЛПС (г. Одесса)

Пародонтальные индексы	Группы	Сроки исследования			
		исходные	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
РМА (%)	Основная*	16,99±4,54	6,49±1,81 p<0,05	12,73±3,02 p>0,3	16,01±4,61 p>0,8
	Сравнения**	21,97±2,51	12,50±1,72 p<0,05	21,06±2,16 p>0,5	24,41±4,07 p>0,3
Кровоточивости (баллы)	Основная	0,19±0,06	0,08±0,04 p>0,05	0,12±0,05 p>0,3	0,23±0,09 p>0,3
	Сравнения	0,33±0,07	0,07±0,03 p<0,01	0,19±0,08 p>0,05	0,30±0,05 p>0,3
Шиллера-Писарева (баллы)	Основная	1,12±0,46	1,05±0,07 p>0,6	1,07±0,05 p>0,6	1,21±0,06 p>0,6
	Сравнения	1,36±0,06	1,07±0,04 p<0,05	1,23±0,04 p>0,05	1,27±0,08 p>0,3

Примечания: p – в сравнении с исходными показателями.  
\* – основная группа n=10; \*\* – группа сравнения n=19.

Таблица 4  
Пародонтальные индексы у детей 12 лет с индексом ИМТ<20, получавших оральные аппликации геля с ЛПС (г. Черноморск)

Пародонтальные индексы	Группы	Сроки исследования			
		исходные	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
РМА (%)	Основная*	21,53±8,04	12,63±3,43 p>0,05	25,21±9,06 p>0,3	25,00±2,01 p>0,3
	Сравнения**	18,21±3,43	16,26±2,81 p>0,3	24,08±5,03 p>0,1	24,12±5,03 p>0,1
Кровоточивости (баллы)	Основная	0,33±0,08	0,19±0,06 p>0,05	0,25±0,09 p>0,3	0,18±0,06 p>0,05
	Сравнения	0,31±0,08	0,18±0,05 p>0,05	0,21±0,09 p>0,3	0,20±0,02 p>0,2
Шиллера-Писарева (баллы)	Основная	1,13±0,06	1,05±0,16 p>0,3	1,17±0,05 p>0,3	1,09±0,05 p>0,3
	Сравнения	1,29±0,07	1,11±0,04 p<0,05	1,12±0,05 p>0,05	1,12±0,05 p>0,05

Примечания: p – в сравнении с исходными показателями.  
\* – основная группа n=5; \*\* – группа сравнения n=9.

Таблица 5  
Пародонтальные индексы у детей 12 лет с индексом ИМТ>25, получавших оральные аппликации геля с ЛПС (г. Одесса)

Пародонтальные индексы	Группы	Сроки исследования			
		исходные	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
РМА (%)	Основная*	13,24±3,55	3,90±0,36 p<0,01	6,41±3,54 p>0,05	8,27±2,01 p>0,05
	Сравнения**	24,47±3,48	16,02±1,43 p<0,05	21,17±3,08 p>0,3	20,65±4,57 p>0,3
Кровоточивости (баллы)	Основная	0,25±0,09	0,02±0,02 p<0,01	0,04±0,05 p<0,05	0,18±0,07 p>0,3
	Сравнения	0,23±0,05	0,05±0,02 p<0,05	0,10±0,05 p>0,05	0,24±0,05 p>0,5
Шиллера-Писарева (баллы)	Основная	1,08±0,05	1,00±0,10 p>0,3	1,11±0,05 p>0,3	1,20±0,09 p>0,05
	Сравнения	1,24±0,06	1,08±0,19 p>0,3	1,18±0,05 p>0,3	1,22±0,05 p>0,3

Примечания: p – в сравнении с исходными показателями.  
\* – основная группа n=15; \*\* – группа сравнения n=15.

Таблица 6  
Пародонтальные индексы у детей 12 лет с индексом ИМТ>25, получавших оральные аппликации геля с ЛПС (г. Черноморск)

Пародонтальные индексы	Группы	Сроки исследования			
		исходные	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
РМА (%)	Основная*	22,92±1,64	12,28±3,14 p>0,2	17,06±4,01 p>0,3	23,11±11,84 p>0,5
	Сравнения**	27,01±5,39	16,94±4,73 p>0,05	23,06±0,21 p>0,3	20,14±5,33 p>0,3
Кровоточивости (баллы)	Основная	0,40±0,15	0,12±0,09 p>0,05	0,19±0,02 p<0,05	0,17±0,02 p<0,05
	Сравнения	0,34±0,14	0,20±0,07 p>0,3	0,33±0,07 p>0,6	0,21±0,05 p>0,3
Шиллера-Писарева (баллы)	Основная	1,33±0,21	1,10±0,08 p>0,1	1,23±0,21 p>0,5	1,37±0,24 p>0,5
	Сравнения	1,41±0,07	1,11±0,06 p<0,05	1,63±0,05 p<0,05	1,20±0,07 p<0,05

Примечания: p – в сравнении с исходными показателями.  
\* – основная группа n=10; \*\* – группа сравнения n=15.

менем несколько уменьшается (рис. 2) и в определенной степени зависит от индекса ИМТ, будучи самой высокой у детей с нормотрофией (ИМТ=20-25) и существенно ниже у детей с ИМТ>25 и еще ниже у детей с ИМТ<20.

Суммируя все результаты определения степени снижения (в %) пародонтальных индексов у разных групп детей в зависимости от ИМТ (рис. 3), можно констатировать, что наиболее чувствительными пародонтальными показателями оказались индексы РМА и кровоточивости, а с самой низкой чувствительностью – проба Шиллера-Писарева. Вероятно, она мало соответствует тяжести патологического процесса в пародонте и это ставит под сомнение целесообразность ее использования в пародонтологии для оценки эффективности лечебных средств.

Самое удивительное, что уровень изменения пародонтальных индексов в сильной степени зависит от индекса ИМТ: он очень высо-

что степень снижения пародонтальных индексов под влиянием геля ЛПС со вре-

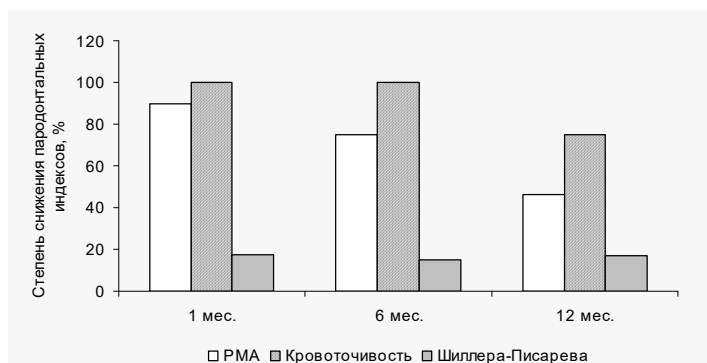


Рис. 1. Степень снижения пародонтальных индексов под влиянием геля с ЛПС, (ИМТ=20-25)

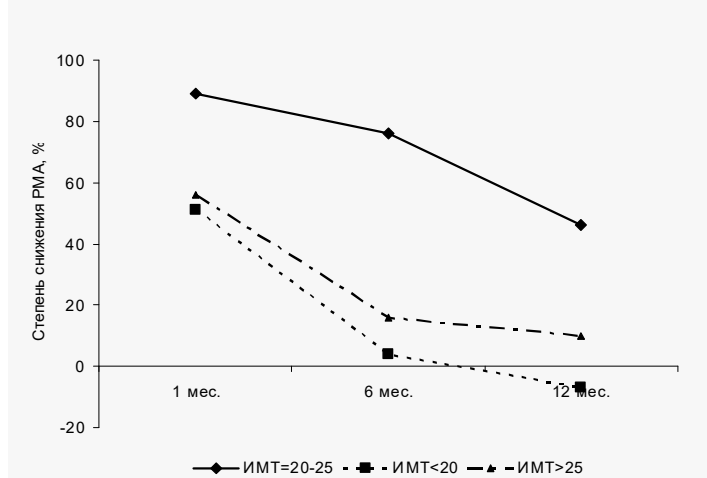


Рис. 2. Динамика изменения индекса РМА у детей, получавших оральные аппликации геля с ЛПС

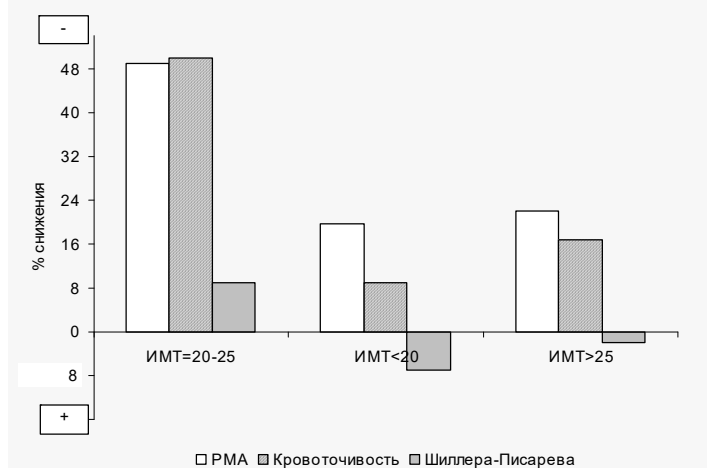


Рис. 3. Влияние геля с ЛПС на пародонтальные индексы у детей в зависимости от индекса ИМТ

кий у детей с нормотрофией(ИМТ=20-25) и существенно ниже (в 3-6 раз) при гипертрофии и, особенно, при гипотрофии (ИМТ<20).

Что же касается пробы Шиллера-

Писарева, то она вообще не позволяет оценить терапевтическое действие препарата, показывая даже противоположные результаты.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что лечебная эффективность фармпрепаратов в значительной степени зависит от состояния питания организма и уровня обменных процессов в нем. Это ставит на повестку дня проведение оценки терапевтического действия лекарственных средств в зависимости от состояния организма, что требует проведения дополнительных исследований как в эксперименте, так и в клинике.

### Выводы

1. Использование трех пародонтальных индексов (РМА, кровоточивости и Шиллера-Писарева) при оценке пародонтопротекторного действия геля с ЛПС показало положительную динамику индексов РМА и кровоточивости и отсутствие корреляции с пробой Шиллера-Писарева.

2. Эффективность терапевтического действия геля с ЛПС зависит от индекса ИМТ, будучи самой высокой у детей с нормотрофией и существенно более низкой при гипо- и гипертрофии.

### Литература

1. Рейзвих О. Э. Состояние пародонта у детей в зависимости от индекса массы тела / О. Э. Рейзвих // Вестник морской медицины. – 2015. – № 2. – С. 25-29.

2. Periodontoprotective effect of oral application of lipopolysaccharide / A. Levitskij, O. Reyzvikh, S. Shnayder [et al.] / Australian Journal of Education and Science. – 2016. – v. IX, № 1 (17). – P. 589-597.

3. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биохимии. – 2003. – т. 123, № 1. – С. 31-40.
4. Рябиченко Е. В. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.
5. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – т. 29, № 4. – С. 98-109.
6. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10.
7. Антиглюкокортикоидное, адренонегативное и антигипертензивное действие пирогенала / И. А. Волчегорский, В. Е. Цейликман, Л. М. Рассохина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 2. – С. 19-20.
8. Мисула І. Р. Перебіг пародонтиту при гіпоергічному та гіперергічному типах запальної реакції на фоні адреналінової міокардіопатії / І. Р. Мисула, І. О. Суховолець // Медична хімія. – 2013. – т. 15, № 3(56). – С. 27-30.
9. Инструкция по применению пирогенала. Утв. Минздравом РФ 21.01.2010 г., р. № 003478/01. Производитель: «Медгамал» ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗРФ», Москва.
10. Стоматологическая профилактика у детей: руководство для студентов и врачей / В. Г. Синцов, В. К. Леонтьев, В. А. Дистель [и др.]. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2001. – 344 с.
11. Стоматологическая профилактика у детей: учебное пособие / Л. А. Хоменко, В. И. Шматко, Е. И. Остаппо [и др.]. – К.: КДО, 1993. – 192 с.
12. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие для студентов 3-го курса стоматологического факультета. Часть I / Л. А. Хоменко, А. В. Савичук, Н. В. Биденко [и др.]. – К.: Книга Плюс, 2007. – 128 с.
13. Квашнина Л. В. Оценка физического развития ребенка / Л. В. Квашнина // Мистецтво лікування: журнал сучасного лікаря. – 2006. – № 12. – С. 74-76.
14. Монцевичуте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е. В. Монцевичуте-Эрингене // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1964. – № 4. – С. 71-73.

### References

1. Reizvikh O. E. The state of periodontium in children depending on body weight index. Vestnik morskoi meditsiny. 2015; 2: 25-29.
2. Levitskij A., Reyzvikh O., Shnayder S. [et al.]. Periodontoprotective effect of oral application of lipopolysaccharide. Australian Journal of Education and Science. 2016; IX(1(17): 589-597.
3. Yakovlev M. Yu. «Endotoxin aggression» as beginning of illness or universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases. Uspekhi sovremennoy biologii. 2003; 123(1): 31-40.
4. Ryabichenko E. V., Bondarenko V. M. The role of the intestinal bacterial autoflora and its endotoxin in human pathology. JMEI. 2007; 3: 103-111.
5. Yakovlev M. Yu. The elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. Fiziologiya cheloveka. 2003; 29(4): 98-109.
6. Avdeeva M. G., Shubich M. G. The pathogenic mechanisms of initiation of syndrome of system inflammatory response (literary review). Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika. 2003; 6: 3-10.
7. Volchegorskii I. A., Tseilikman V. E., Rassokhina L. M. [et al.]. The antigluco corticoid, adrenonegative and antihypertensive effect of Pyrogenal. Patologicheskaiia fiziologiiia i eksperimentalnaia terapiia. 2007; 2: 19-20.
8. Mysula I. R., Suhovolec' I. O. The course of periodontitis at hypoergic and hyperergic types of inflammatory reaction simultaneous to adrenaline myocardopathy. Medychna himija. 2013; 15(3(56): 27-30.
9. The application instructions for Pyrogenal. Lic. Ministry of Health of RF on 21.01.2010, reg. № 003478/01. Manufacturer: «Medgamal» FSME «SRIEM named after N.F. Gamalei MHRF», Moscow.
10. Sincov V. G., Leont'ev V. K., Distel' V. A [et



- al.]. Stomatologicheskaja profilaktika u detej: rukovodstvo dlja studentov i vrachej [The pediatric stomatological prevention: recommendations for students and specialists]. M., Medicinskaja kniga, N. Novgorod, NGMA, 2001: 344.
11. Homenko L. A., Shmatko V. I., Ostappo E. I. [et al.]. Stomatologicheskaja profilaktika u detej: uchebnoe posobie [The pediatric stomatological prevention: manual]. K., KDO, 1993: 192.
  12. Homenko L. A., Savichuk A. V., Bidenko N. V. [et al.]. Profilaktika stomatologicheskikh zabojevanij: uchebnoe posobie dlja studentov 3-go kursa stomatologicheskogo fakul'teta. Chast' I [The stomatological prevention: the manual for the 3<sup>rd</sup>-year students of the stomatological department. Part I]. K., Kniga Pljus, 2007: 128.
  13. Kvashnina L. V. The estimation of the physical development of a child. Mystectvo likuvannja: zhurnal suchasnogo likarja. 2006; 12: 74-76.
  14. Monceвичute-Jeringene E. V. The simplified mathematic and statistic methods in the medical research. Patologicheskaja fiziologija i eksperimentalnaia terapija. 1964; 4: 71-73.

### Резюме

#### ЗАЛЕЖНІСТЬ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ (ЛПС) ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

*Левицький А.П., Рейзвіх О.Е.,  
Томіліна Т.В.*

Оральні аплікації на протязі 2 тижнів гелю з ЛПС дітям 12 років достовірно знижують рівень пародонтальних індексів (РМА, кровотечії) через 1 та 6 місяців і навіть в деякій мірі через 12 місяців. Пародонтопротекторна дія гелю з ЛПС максимально проявляється у дітей з ІМТ=20-25, а мінімально у дітей з ІМТ<20.

**Ключові слова:** пародонтальні індекси, ліпополісахарид, гелі, пародонтопротектори, індекс маси тіла.

### Summary

#### THE DEPENDENCE OF PERIODONTOPROTECTIVE EFFECT OF LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS) ON THE BODY WEIGHT INDEX OF CHILDREN

*Levitsky A. P., Reizvikh O.E., Tomilina T. V.*

The aim: To determine periodontoprotective effect of oral applications of gel with LPS in children with different body weight indices (BWI).

The materials and methods: LPS-containing preparation "Pyrogenal" in the contents of phytogel with the concentration of LPS 2 mcg/ml was used. 151 children at the age of 12 years were examined. The state of periodontium was estimated according to the level of periodontal indices: PMA, hemorrhage and Shiller-Pisarev's one. The gel was applied on gums dosed at 0.5 ml every evening during 14 days. The state of periodontium was evaluated in 1, 6, 12 months. Gel with LPS was not used in the group of comparison. The children were divided into 3 groups depending on BWI: the 1<sup>st</sup> one – BWI = 20-25; the 2<sup>nd</sup> – BWI <20 and the 3<sup>rd</sup> – BWI >25.

The findings: The oral applications of the gel with LPS caused the reduction of the level of periodontal indices, PMA and hemorrhage ones in greater degree. The periodontoprotective effect of gel with LPS, maximum expressed in a month, remained during a year and was the most obvious in the children with BWI = 20-25. Such effect of the gel with LPS was expressed in the least degree in children with BWI <20.

The conclusion: The periodontoprotective effect of gel with LPS depends on BWI, being most obvious in children with normotrophy (BWI = 20-25).

**Key words:** periodontal indices, lipopolysaccharide, gels, periodontoprotectors, body weight indices.

*Впервые поступила в редакцию 15.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.07:615.015:616.98

## ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЛАВАНВМІСНИХ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

Васюк<sup>1</sup> В. Л., Фурдичко<sup>2</sup> А. І.

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Досліджені антидисбіотичні та гепатопротекторні властивості двох нових засобів: леквін (лецитин+кверцетин+цитрат кальцію) і лекасил (лецитин+макуха розторопші+цитрат кальцію) в порівнянні з препаратом квертулін (кверцетин+інулін+цитрат кальцію). Встановлено, що нові препарати більш ефективні ніж препарат порівняння.

**Ключові слова:** гепатит, дисбіоз, флаван, гепатопротектор, антидисбіотичний засіб.

### Вступ

В патогенезі токсичного гепатиту значне місце посідає мікробний фактор. Так, є дані про роль *Helicobacter pylori* в розвитку запально-дистрофічних процесів в паренхімі печінки [1, 2]. Суттєву роль в альтерації печінки відіграє кишковий ендотоксин (ліпополісахарид) [3]. Порушення стану печінки спостерігаються при наявності дисбіозу [4, 5].

Печінка служить бар'єром на шляху кишкових бактерій та їх токсинів, забезпечуючи захист всього організму (антимікробна функція печінки [6]).

Мікробне «навантаження» на печінку суттєво збільшується в умовах кишкового дисбіозу. Якщо в такій ситуації виникає за різними причинами токсичне ураження печінки, це значно підсилює патологічний процес.

Для протидії дисбіозу використовують антидисбіотичні засоби, зокрема про- і пребіотики, імуномодулятори, адаптогени, антиоксиданти [7].

Встановлена антидисбіотична дія флаванвмісних сполук (біофлавоноїдів). Ці ж сполуки володіють і достатньо високою гепатопротекторною активністю [8].

**Метою** нашої роботи стало визна-

чення гепатопротекторної активності трьох флаванвмісних препаратів, які володіють антидисбіотичною активністю. Це препарати: квертулін (кверцетин + інулін + цитрат кальцію) [9], леквін (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію) [10], лекасил (лецитин + макуха розторопші + цитрат кальцію) [11].

Матеріали і методи дослідження

Усі флаванвмісні препарати виробництва НВА «Одеська біотехнологія» і представляють собою порошки.

Досліди було проведено на 35 білих щурах лінії Вістар (самиці, 7 місяців, середня жива маса 216 г). Усіх щурів було поділено на 5 рівних груп: 1-а – інтактні (норма), 2-а, 3-я, 4-а і 5-а – у них відтворювали токсичний гепатит шляхом введення гідразин сульфату (внутрішньочеревно, в дозі 50 мг/кг трьохкратно на 8-й, 9-й і 10-й дні досліді) [12]. Антидисбіотичні препарати давали *per os* щоденно з першого дня досліді в дозі 300 мг/кг. Тривалість досліді становила 14 днів, після чого здійснювали евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Отримували сироватку крові, виділяли печінку. В печінці визначали активність уреази (показник мікробного обсіменіння)

[13], лізоциму (фактор неспецифічного імунітету) [14], біохімічні маркери запалення [15]: вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність еластази, а також активність лужної фосфатази, як показника холестази [16], і активність антиоксидантного ферменту каталази [15].

В сироватці крові визначали рівень печінкових маркерів [17]: вміст білірубину, активність АЛТ і активність лужної фосфатази. Також в сироватці крові визначали активність уреазі і лізоцима і за їх співвідношенням розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [18]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [15].

Результати дослідів піддавали стандартній статобробці [19].

### Результати та їх обговорення

В таблиці 1 представлено результати визначення в сироватці крові ступеня дисбіозу за умов токсичного гепатиту та його профілактики за допомогою флаванвмісних засобів. Видно, що за умов токсичного гепатиту спостерігається суттєве збільшення (в 2,6 разів) ступеня дисбіозу, який суттєво знижують усі використані нами препарати. Більше за всіх знижували ступінь дисбіозу леквін та лекасил.

В таблиці 2 представлено результати визначення в печінці активності уреазі і лізоциму та розрахункові показники ступеня дисбіозу. Видно, що за умов гепатиту суттєво збільшується активність уреазі (на 43 %), а активність лізоциму, навпаки, знижується (на 28 %). Під дією флаванвмісних за-

собів активність уреазі знижується, а активність лізоциму зростає (в більшій мірі при застосуванні леквіну і лекасилу).

Ступінь дисбіозу в печінці щурів за умов гепатиту зростає в 2 рази, а при введенні препаратів знижується, особливо під впливом леквіна та лекасила.

В таблиці 3 представлено результати визначення в печінці рівня маркерів запалення: вмісту МДА і активності еластази. Видно, що у щурів з гепатитом достовірно зростає рівень обох маркерів. Введення флаванвмісних

Таблиця 1

**Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на ступінь дисбіозу в сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом (M ± m, n=7 в усіх групах)**

№№ пп	Групи	Ступінь дисбіозу, од.
1	Інтактні (норма)	1,00 ± 0,10
2	Гепатит токсичний (ГТ)	2,60 ± 0,23 p < 0,01
3	ГТ + квертулін	1,62 ± 0,18 p < 0,05; p <sub>1</sub> < 0,05
4	ГТ + леквін	1,17 ± 0,14 p > 0,3; p <sub>1</sub> < 0,01; p <sub>2</sub> > 0,05
5	ГТ + лекасил	1,02 ± 0,13 p > 0,8; p <sub>1</sub> < 0,01; p <sub>2</sub> < 0,05

Примітки: p – в порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – в порівнянні з гр. 2, p<sub>2</sub> – в порівнянні з гр. 3.

Таблиця 2

**Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на активність уреазі, лізоцима і ступінь дисбіоза в печінці щурів з токсичним гепатитом (M ± m, n=7 в усіх групах)**

№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу
1	Інтактні (норма)	1,54 ± 0,14	76 ± 6	1,00 ± 0,13
2	Гепатит токсичний (ГТ)	2,20 ± 0,22 p < 0,05	55 ± 5 p < 0,05	1,99 ± 0,20 p < 0,05
3	ГТ + квертулін	1,89 ± 0,10 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05	58 ± 6 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,3	1,62 ± 0,18 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05
4	ГТ + леквін	1,80 ± 0,14 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,3	70 ± 5 p > 0,3 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	1,27 ± 0,15 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
5	ГТ + лекасил	1,98 ± 0,24 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,3 p <sub>2</sub> > 0,3	68 ± 3 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	1,43 ± 0,16 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> > 0,3

Примітки: див. табл. 1.

**Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення в печінці щурів з токсичним гепатитом (M ± m, n=7 в усіх групах)**

№№ пп	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1	Інтактні (норма)	101,1 ± 8,1	193,7 ± 3,5
2	Гепатит токсичний (ГТ)	122,5 ± 4,8 p<0,05	255,6 ± 12,4 p<0,01
3	ГТ + квертулін	107,3 ± 8,0 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05	210,1 ± 9,4 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4	ГТ + леквін	116,3 ± 7,5 p>0,5; p <sub>1</sub> >0,3; p <sub>2</sub> >0,3	207,3 ± 3,8 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,5
5	ГТ + лекасил	102,8 ± 2,9 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3	198,4 ± 9,9 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3

Примітки: див. табл. 1.

**Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на активність лужної фосфатази в сироватці крові і в печінці щурів з токсичним гепатитом (M ± m, n=7 в усіх групах)**

№№ пп	Групи	Лужна фосфатаза	
		сироватка, мк-кат/л	печінка, мк-кат/кг
1	Інтактні (норма)	1,60 ± 0,11	1,46 ± 0,27
2	Гепатит токсичний (ГТ)	6,56 ± 0,40 p<0,001	4,05 ± 0,24 p<0,01
3	ГТ + квертулін	5,46 ± 0,36 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	2,11 ± 0,17 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4	ГТ + леквін	4,46 ± 0,73 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05	2,11 ± 0,17 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> =1
5	ГТ + лекасил	3,35 ± 0,44 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	2,11 ± 0,31 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> =1

Примітки: див. табл. 1.

**Вплив флаванвмісних антидисбіотичних засобів на активність каталази і індекс АПІ в печінці щурів з токсичним гепатитом (M ± m, n = 7 в усіх групах)**

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	Інтактні (норма)	6,42 ± 0,12	0,61 ± 0,02
2	Гепатит токсичний (ГТ)	6,29 ± 0,09 p>0,3	0,51 ± 0,01 p<0,01
3	ГТ + квертулін	6,27 ± 0,05 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,5	0,58 ± 0,02 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05
4	ГТ + леквін	6,42 ± 0,04 p=1; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05	0,55 ± 0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,3
5	ГТ + лекасил	6,26 ± 0,05 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,5; p <sub>2</sub> >0,8	0,61 ± 0,03 p=1; p <sub>1</sub> <0,02; p <sub>2</sub> >0,3

Примітки: див. табл. 1.

препаратів знижує рівень маркерів запалення, особливо активність еластази. Найкращий результат отримано в разі використання лекасилу.

В таблиці 4 представлено результати визначення активності лужної фосфа-

тази в сироватці крові і в печінці. Видно, що активність цього фермента значно зростає в сироватці крові (в 4 рази) і в печінці (в 2,8 разів4), що свідчить про розвиток холестазу [20]. Усі препарати майже вдвічі знижують активність фермента в печінці, а в сироватці крові вдвічі знижує активність фосфатази лекасил; леквін знижує в 1,5 рази і квертулін в 1,2 рази.

В таблиці 5 представлено результати визначення активності каталази та рівень індекса АПІ. Видно, що активність каталази в печінці не змінюється при гепатиті і дії препаратів, однак індекс АПІ достовірно знижується при гепатиті і зростає при дії квертуліну і лекасилу.

На рисунку показано результати визначення рівня печінкових маркерів в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом, які отримували флаванвмісні препара-

ти. З цих даних видно, що рівень усіх маркерів достовірно зростає у щурів з гепатитом і повністю нормалізується під впливом флаванвмісних препаратів для вмісту білірубину і активності АЛТ. Активність лужної фосфатази знижується,

особливо під впливом лекасилу, однак до норми не повертається.

Таким чином, отримані нами результати показали, що нові антидисбіотичні засоби, а саме леквін і лекасил, володіють гепатопротекторною активністю, яка перевищує активність препарату порівняння квертуліну.

Більш висока лікувально-профілактична дія леквіну і лекасилу дає підстави для їх подальшого клінічного дослідження. Особливо слід підкреслити високу терапевтичну активність лекасилу, який містить комплекс флаволігнанів розторопші. Важливо підкреслити, що використання в складі цього препарату макухи з насіння розторопші суттєво знижує його вартість.

#### Висновки

1. Флаванвімісні препарати квертулін, леквін і лекасил володіють антидисбіотичною і гепатопротекторною активністю за умов токсичного гепатиту.
2. Леквін і особливо лекасил за своєю лікувально-профілактичною дією перевищують препарат порівняння квертулін.

#### Література

1. Исаева Г. Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 14-22.
2. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
3. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В. А. Петухов // Трудный пациент (Архив). – 2006. – № 4. – С. 10-16.
4. Давыдова Т. Р. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Т. Р. Давы-

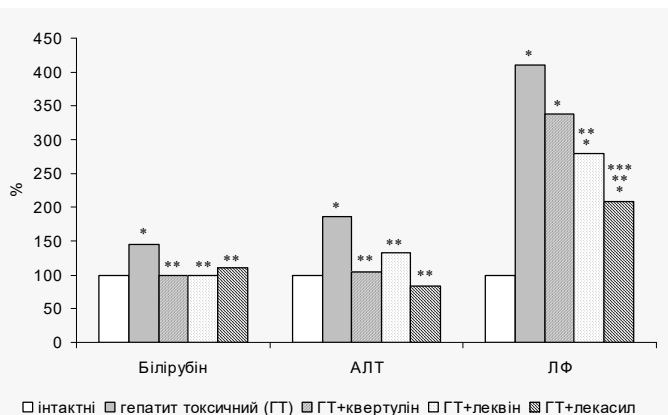


Рис. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень печінкових маркерів в сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом  
\*–  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. «інтактні»; \*\*–  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. «ГТ»; \*\*\*–  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. «ГТ+квертулін»

дова, Я. Н. Карасенков, Е. Ю. Хавкина / / Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 23-24.

5. Альтерация печени при экспериментальном дисбиозе у крыс / А. С. Созинов, С. Р. Абдулхаков, А. П. Киясов [и др.] // БЭ-БИМ. – 2003. – т. 136, № 7. – С. 23-26.
6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю.В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
7. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.
8. Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.
9. Патент на корисну модель, Україна 71429, МПК А61Р 1/16. Гепатопротектор (Квертулін) / Левицький А. П., Левченко О. М., Скидан М. І. [та ін.]. – Опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13.
10. Патент на корисну модель, Україна 108536. Антидисбіотичний засіб «Леквін» / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 25.07.2016, Бюл. № 14.
11. Фурдичко А. І. Вплив гепатопротектору з вмістом розторопші та лецитину на стан пародонта у щурів з токсичним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2016. – № 2(95). – С. 9-13.
12. Пустовойт П. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях жел-

чевыводящих путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П. И. Пустовойт. – Львов, 1983. – 22 с.

13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // *Стоматология*. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
15. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
16. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
17. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике [3-е изд.] / А. М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
18. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
19. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.
20. Широкова Е. Н. Современные подходы к диагностике и лечению холестаза / Е. Н. Широкова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. – 2008. – № 4. – С. 33-39.

### References

1. Isaeva G. Sh. The possible participation of Helicobacter bacteria in pathogenesis of hepatobiliary diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 4: 14-22.
2. Tsodikov G. V., Zyakun A. M., Klimova E. V. The achievements and projects of study of Helicobacter pylori-infections. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2011; 2: 46-49.
3. Petukhov V. A. Dysbiosis, endotoxin aggression, disturbance of liver function and disfuncia of endothelium in surgery. The

modern view on the problem. *Trudnyi patsient (Arkhiv)*. 2006; 4: 10-16.

4. Davydova T. R., Karasenkova I. N., Khavkina E. Iu. The dysbiosis problem in stomatologicae practice. *Stomatologiya*. 2001; 1: 23-24.
5. Sozinov A. S., Abdulkhakov S. R., Kiyasov A. P. [et al.]. Alteration of the rats liver in experimental dysbiosis. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsyny*. 2003; 136(7): 23-26.
6. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. *Odessa, KP OGT, 2011: 141*.
7. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. *Visnyk stomatologii*. 2014; 4(89): 89-92.
8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Levchenko O. M. [et al.]. Bioflavonoidnye gepatoprotektory [Bioflavonoid hepatoprotectors]. *Odessa: KP OGT, 2014: 86*.
9. Levitsky A. P., Levchenko O. M., Skidan M. I. [et al.]. Hepatoprotector. Patent of Ukraine 71429. IPC A01P 1/16. Application number u 2012 00359. Date of filling: 26.01.2012. Publ.: 10.07.2012. Bul. № 13.
10. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Antidysbiotic preparation "Lekvin". Patent of Ukraine 108536. IPC (2016.01) A61K 36/00, A61P 3/00. Date of filling: 23.12.2015. Publ.: 25.07.2016. Bul. № 14.
11. Furdychko A. I. The influence of hepatoprotector with Silybum marianum and lecithin upon the state of periodontium in rats with toxic hepatitis. *Visnyk stomatologii*. 2016; 2(95): 9-13.
12. Pustovoyt P. I. Clinical-experimental substantiation of the use of inhibitors of proteases at the diseases of bile passages: author's abstract of candidate's thesis in medicine. *Lviv, 1983: 22*.
13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. *Stomatologiya*. 1996; The extra issue: 49-50.
14. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. *Odessa, KP OGT, 2005: 74*.
15. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti:

- metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.
16. Levitsky A P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005:50.
  17. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3<sup>rd</sup> ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.
  18. Levitsky A P., Denga O. V., Selivanskaya I. A [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
  19. Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program "Statistika" [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]. Moskva, Media Sfera, 2002.
  20. Shurokova E. N. The modern approaches to cholestase diagnostic and treatment. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii. 2008; 4: 33-39.

### Резюме

СРАВНИТЕЛЬНАЯ  
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ФЛАВАНСОДЕРЖАЩИХ  
АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У  
КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

*Васюк В.Л., Фурдычко А.И.*

Исследованы антидисбиотические и гепатопротекторные свойства двух новых препаратов: леквин (лецитин+кверцетин+инулин+цитрат кальция) и лекасил (лецитин+жмых расторопши+цитрат кальция) в сравнении с препаратом квертулин (кверцетин+инулин+цитрат кальция). Установлено, что новые препараты более эффективны, чем препарат

сравнения.

**Ключевые слова:** гепатит, дисбиоз, флаван, гепатопротектор, антидисбиотические средства.

### Summary

THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE EFFICACY OF THE FLAVANIC ANTIDYSBIOTIC MEANS IN THE RATS WITH TOXIC HEPATITIS

*Vasyuk V.L., Furdychko A.I.*

The aim: To determine hepatoprotective activity of 3 flavanic antidysbiotic means (quertulin, lequin and lekasil).

*The materials and methods:* Quertulin (quercetin+inuline+citrate Ca), lequin (lecithin+quertulin) and lekasil (lecithin+oil cake Silybum marianum+citrate Ca) were used in dose 300 mg/kg per os in the rats wits hydrazin sulphate hepatitis. The experiment was 15 days. The markers of inflammation (the content MDA and the activity elastase) were determined in liver. The hepatitis markers (the content bilirubine, the activity ALT and activity alcaline phosphatase) were determined in serum.

*The findings:* The levels of the markers of inflammation raised in liver of rats with hepatitis, but after flavance means introducing they decreased. The levels of liver markers in serum raised in rats with hepatitis, but they decreased after flavanic means introducing. The lequin and lekasil were more active than quertulin.

*The conclusion:* The were flavanic means lequin and lekasil has antidysbiotic and hepatoprotective effectiveness.

**Key words:** hepatitis, dysbiosis, flavane, hepatoprotectors, antidysbiotic means.

*Впервые поступила в редакцию 12.04.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.454.1:615.322:615.23:616.22/.23

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГЕЛЮ «ІМБИРОЛ» НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ НОСУ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАВМАТИЧНОГО РИНИТУ

*Крижна С.І., Київська Ю.О., Козар В.В., Багмут І.Ю.*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Проведено один з етапів фармакологічного дослідження нового гелю «Імбирол», що містить комплекс ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева). Доведено на моделі травматичного риніту виражені лікувальні властивості нового засобу у порівнянні з референтним препаратом «Піносол», які проявляються у здатності покращувати стан слизової оболонки носової порожнини: зменшувати набряк, секрецію, гіперемію у експериментальних тварин.

**Ключові слова:** риніт, морфологія, слизова оболонка, гель

### Актуальність

Розповсюдження патології верхніх дихальних шляхів залишається актуальною проблемою в структурі захворюваності населення України. Епідеміологічна ситуація на території України за останні роки характеризується зростанням захворюваності населення [1]. Розробка нових фармакологічних засобів для симптоматичного та патогенетичного лікування захворювань верхніх дихальних шляхів наразі залишається доцільною. Використання препаратів, які володіють широким спектром дії, насамперед протизапальною, антибактеріальною та ін., і мають природне походження постає на перше місце сучасної фармакотерапії. Такі властивості притаманні ефірним оліям імбиру (має широкий спектр дії, а саме: протизапальну, зігрівальну, антисептичну; оскільки ця ефірна олія має ще й потогінну дію, вона допомагає знизити високу температуру), шавлії мускатної (має виражену бактерицидну, анальгетичну, протівірусну та протизапальну дію); майорану (має антибактеріальні, протигрибкові та антисептичні властивості при риніті, запаленні пазух носа) і чайного дерева (має протизапальну, протівірусну, ранозагоювальну та антисептичну дію) [2, 3]. Уперше в НФаУ науково обґрунтовано склад та розроблено технологію комплексного гелю місцевої дії для ліку-

вання верхніх дихальних шляхів, зокрема ринітів, «Імбирол», що містить комплекс ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева) [4, 7]. **Метою** нашого дослідження стало проведення одного з етапів фармакологічного дослідження гелю на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились на моделі гострого запалення носової порожнини, викликаного їдким натрієм (тампон щурам вводили у кожную ніздрю одноразово, час експозиції становив 3 сек.) протягом 12 днів. Дана модель обрана з урахуванням її високої відтворюваності, нетривалого перебігу і відповідності характеру патології клінічній картині захворювання у людини [4]. Експериментальні групи протягом 8-ти днів поспіль лікували досліджуваним гелем та препаратом порівняння «Піносолом» [5]. Проводили морфологічне дослідження після виведення щурів з експерименту передозуванням парами хлороформу слизової оболонки присінку носу та бічної стінки носового ходу щурів. Матеріал фіксували у 10 % розчині формаліну та зневоднювали по спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гема-токсиліном та еозином. На зрізах проводили напівкількісну оцін-



ку стану слизової оболонки досліджених відділів носу за наступними показниками: некроз слизової, деструкція епітелію, запальна реакція у власній пластинці слизової оболонки та підслизовому шарі, функціональна активність келихоподібних клітин та епітеліальних клітин слизово-серозних залоз підслизового шару [6]. експерименті використовували 18 щурів, яких після розвитку патології (3-я доба експерименту) розподіляли на групи. Перша група – позитивний контроль (тварини, яких не лікували після розвитку патології), в другу та третю групи були відібрані тварини, яким інтраназально вводили досліджуваний препарат та референтний препарат (мазь «Піносол») відповідно. Оцінку ознак здійснювали за 4-х бальною системою, згідно якої: 0 балів – зміни відсутні; 1 бал – зміни слабкі; 2 бали – зміни помірні; 3 бали – зміни виразні. За основу напівкількісної зорової оцінки взято метод В.В. Соколовського [6]. Мікроскопічний аналіз мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum. Мікрофотографування зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310.

### Результати та обговорення

Як показали дослідження у інтактних тварин слизова оболонка бічної стінки носового ходу без ушкоджень, вкрита багаторядним миготливим епітелієм, на деяких ділянках епітелій був дворядний, з помірною домішкою келихоподібних клітин. Власна пластинка слизової подана пухкою сполучною тканиною, серед клітинних елементів розрізнялися нечисленні лімфоцити, поодинокі еозинофільні та нейтрофільні лейкоцити. Повнокровність кровоносних судин варіювала. У підслизовому шарі видні кінцеві відділи слизово-серозних залоз. Епітелій залоз функціонально спокійний (рис. 1).

Слизова оболонка стінки носового ходу щурів після хімічного опіку їдким натрієм часто виразно потовщена. Як сам епітелій, так і власна пластинка слизової, підслизовий шар виразно інфільтровані мононуклеарами. Епітелій слизово-серозних залоз у підслизовому шарі знаходився у гіперактивному стані. Вивідні протоки залоз розширені, виведені на поверхню епітелію. На деяких ділянках багат шаровий миготливий епітелій пошкоджено. У одних клітин зруй-

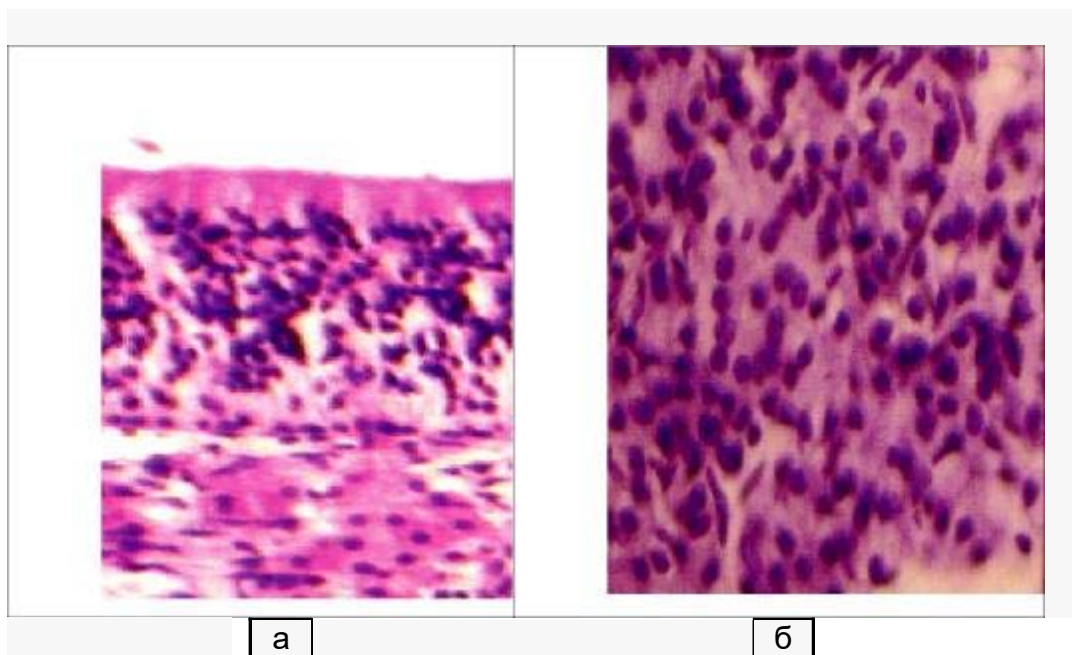


Рис. 1. Слизова оболонка бічної стінки носового ходу інтактного щура: а – келихоподібні клітини у епітелію; слизово-серозні залози у підслизовому шарі. Нормальна функціональна активність. Гематоксилін-еозин. ×400

новано миготливий апарат (відторгнути тільки апікальні відділи), у інших – зруйновано і ядровміщуюча частина. Відмічено також місця з заміною типового для цієї зони епітелію на багатошаровий плоский з ознаками акантозу (рис. 2).

Як референтний препарат була обрана назальна мазь «Піносол», виробництва АТ «Санека Фармасьютікалз» (Словацька Республіка), до складу якого входять ефірні олії сосни звичайної, евкаліпту, тимол, токоферолу ацетат та ментол. Референтний препарат «Піносол» проявляє протизапальну, антимікробну дію, використовується для лікування гострих та хронічних ринітів і може вважатись аналогом гелю за фармакологічною дією та лікарською формою, а також є препаратом природного походження.

Лікування тварин дослідних груп починали через 24 год після моделювання патології і проводили щоденно за допомогою палички з гелем у кожну ніздрю до повного видужання тварин.

Результаті дії їдкого натру на сли-

зову оболонку носової порожнини на 3-ю добу експерименту в усіх тварин розвиваються виражені симптоми гострого запалення, які характеризуються гіперемією і набряком м'яких тканин носа, появою спочатку слизистих, потім слизисто-гнійних виділень з носа, через що зовнішній вигляд щурів був неохайний, шерсть біля мордочки була мокрою і брудною. У тварин дослідних та контрольної груп інтенсивність носової секреції оцінена від 2-х до 4-х балів, в середньому цей показник дорівнював 3 бали.

Введення з лікувальними цілями гелю «Імбирол» сприяло зменшенню патологічних змін у досліджених ділянках слизової дихальної порожнини носу. У присінку носа ділянки пошкодження епітеліального пласту дуже дрібні, одиничні, як правило, вже епітелізовані. Регенерований епітелій не мав чіткого диференціювання шарів, за товщиною нормальний. На інших ділянках цієї зони епітеліальний пласт потовщено, на пластинці слизової

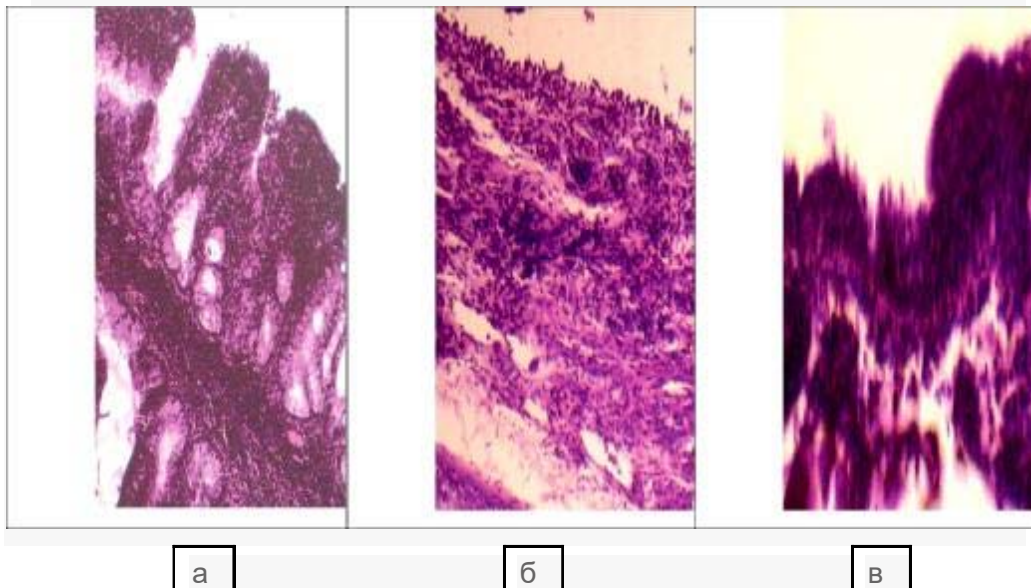


Рис. 2. Слизова оболонка бічної стінки носового ходу щура на 7 день після травмування їдким натрієм: а – потовщення слизової оболонки, виразна продуктивна запальна реакція всіх шарів, гіперактивний стан епітелію залоз підслизового шару; б – пошкодження епітеліального пласту, запальна реакція у власній пластинці; в – заміна багатошарового миготливого епітелію на багатошаровий плоский, акантоз. Гематоксилін-еозин. а – $\times 200$ , б-в –  $\times 250$

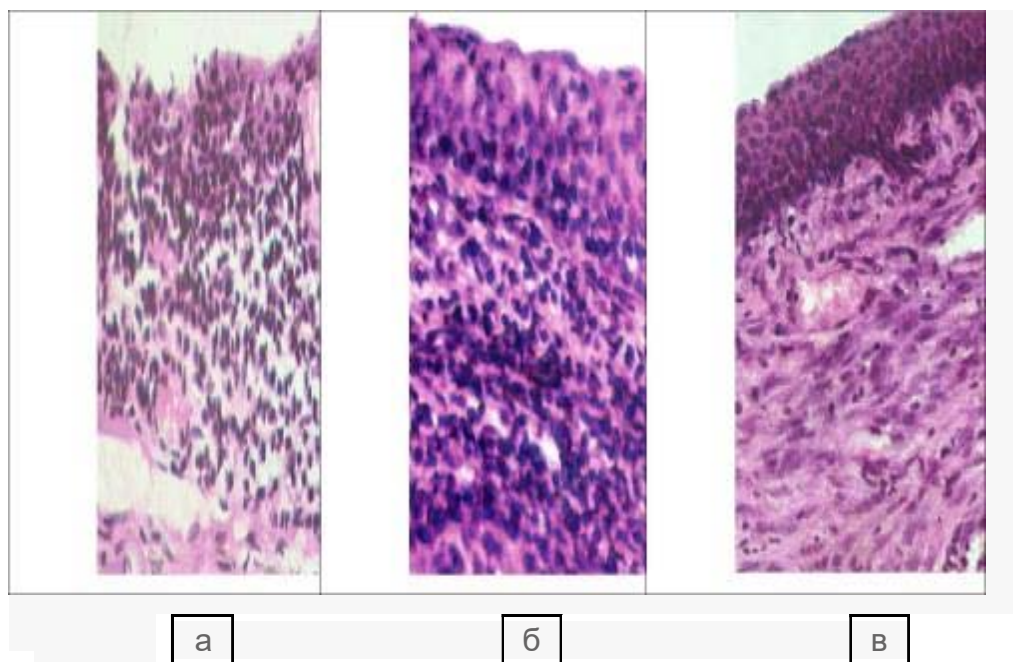


Рис. 3. Слизова оболонка присінку носу щура, якого лікували гелем «Імбирол», на 7 день після травмування їдким натрієм: а – регенований епітелій прикриває колишню ділянку пошкодження, підвищена клітинна та судинна реакція у власній пластинці; б – потовщення епітеліального пласта, запалення у власній пластинці; в – колагеновий матрикс власної пластинки ущільнено, видно осередок клітин, схожих на молоді фібробласти. Гематоксилін-еозин. ×250.

або видні ознаки запалення та набряку колагенового матриксу, або ознаки запалення мінімальні, а колагеновий матрикс ущільнений, спостерігають осередки клітин, що схожі на молоді фібробласти (рис. 3).

В експерименті відмічали, що у тварин, яким інтраназально наносили гель «Імбирол», перебіг гострого риніту був менш інтенсивним. Достовірно зниження інтенсивності носової секреції відносно позитивного контролю спостерігали вже після 2-х днів лікування (5-й день експерименту), яке тривало до кінця експерименту. Після 10-ти днів лікування (12-а доба експерименту) гелем «Імбирол» у тварин не спостерігали проявів риніту. В той час як на тлі введення референтного препарату мазі «Піносол», достовірно зниження інтенсивності носової секреції відносно позитивного контролю спостерігали лише після 5-ти днів лікування (на 7-у та 10-у добу експери-

менту) та наприкінці експерименту (12-а доба), у деяких тварин відмічали залишки проявів патології.

Співставлення ефективності досліджуваного препарату та референтного препарату показало, що гель «Імбирол», на відміну від мазі «Піносол», на моделі гострого запалення носової порожнини у щурів, викликаного їдким натрієм, проявляє більш виражену протизапальну активність, яка проявляється місцевим впливом на уражену слизову оболонку.

Таким чином, результати вивчення специфічної фармакологічної активності гелю з комплексом ефірних олій «Імбирол» свідчать про виражені лікувальні властивості препарату на моделі гострого травматичного риніту, які проявляються у здатності покращувати стан слизової оболонки носової порожнини: зменшувати набряк, секрецію, гіперемію у експериментальних тварин.

**Література/References**

1. Рейтингова оцінка стану здоров'я населення, діяльності та ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я України за попередніми даними моніторингу 2010 р. / ред. Г. О. Слабкий. – К., 2011. – 60 с.
2. Левицька, С. А. Патофізіологічне значення хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів в розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей. / С. А. Левицька, А. І. Гоженко, В. В. Буяло // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. - № 1 (35). – С. 145-148.
3. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. / Ю. Л. Солдатский, Е. К. Онуфриева, С. Ф. Гаспарян и др. // На допомогу педіатру. – 2014. - № 1 (52). – С. 105-108.
4. Носова, Я. В. Разработка метода экспресс-диагностики бактериальной микрофлоры полости носа / Я. В. Носова, Х. Фарук, О. Г. Аврунин // Проблеми інформаційних технологій. – Херсон, 2013. – № 13. – С. 99-104.
5. All-natural composite wound dressing films of essential oils encapsulated in sodium alginate with antimicrobial properties. / I. Liakos, L. Rizzello, D. J. Scurr et al. // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 463, № 2. – P. 137– 145.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : метод. рек. / под ред. Р.У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
7. Пуль-Лузан, В. В. Разработка технологии геля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей / В. В. Пуль-Лузан, И. И. Баранова, С. А. Мамедова // Фармация Казахстана. – 2014. - № 9. – С. 50-54.

**Резюме**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕЛЯ «ИМБИРОЛ» НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ НОСА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО РИНИТА**

*Крыжная С.И., Киевская Ю.А., Козар В.В., Багмут И.Ю.*

Проведен один из этапов фармакологического исследования нового геля «Имбирол», содержащего комплекс эфирных масел (имбиря, шалфея мускатного, майорана и чайного дерева). Доказаны на модели травматического ринита выраженные лечебные свойства нового средства по сравнению с референтным препаратом «Пиносол», которые проявляются в улучшении состояния слизистой оболочки носовой полости: уменьшают отек, секрецию, гиперемию у экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** ринит, морфология, слизистая оболочка, гель

**Summary**

**INVESTIGATION OF THE IMPACT OF GEL “IMBIROL” ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF RAT MUSCULAR NOSE AT THE SIMULATION OF TRAUMATIC RHINITIS**

*Kryzhnaya S.I., Kievskaya Yu.A., Kozar V.V., Bagmut I.Yu.*

One of the stages of pharmacological research of the new gel “Imbirol”, containing a complex of essential oils (ginger, clary sage, marjoram and tea tree) was carried out. It is proved on the model of traumatic rhinitis expressed therapeutic properties of the new drug in comparison with the reference preparation “Pinosol”, which are manifested in the improvement of the mucous membrane of the nasal cavity: reduce edema, secretion, hyperemia in experimental animals.

**Key words:** rhinitis, morphology, mucous membrane, gel

*Впервые поступила в редакцию 14.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.1

## THE STUDY OF MICROCIRCULATION IN THE SUBCUTANEOUS TISSUE BY THE METHOD OF TISSUE CLEARANCE $Na^{131}I$ IN DIABETIC PATIENTS WITH MEDICATION ACTING ON THE CONDITION OF BLOOD HAEMOREOLOGICAL PROPERTIES

**Lacko A.** <sup>1,2</sup>, **Rutowski J. A.** <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Healthcare, Catholic University, Ruňomberok, Slovak Republic

<sup>2</sup> Central Military Hospital – Teaching Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ruňomberok, Slovak Republic

<sup>3</sup> Department of Pharmacology and Toxicology in Emergency Medicine, Institute of Midwifery and Emergency Medicine, Faculty of Medicine, University of Rzeszyw (UR), Rzeszyw, Poland  
e-mail: rutowski@mp.pl

The study is focused on the possibility of early diagnosis of diabetic microangiopathy. Authors used examination of microcirculation by the method of tissue clearance of  $Na^{131}I$ . Some drugs can influence the status of vessels and haemoreological attributes of the blood. These drugs include glycosaminoglycane sulodexide, indobuphen, serotonin receptors antagonists, naphtidrophuryl, pentoxyphyllin, alprostadiil. The aim of the study was to prove their influence on blood perfusion in capillary course.

**Key words:** *Diabetes mellitus, Microangiopathy, Microcirculation, Tissue clearance of  $Na^{131}I$ .*

### Introduction

The patients with diabetes mellitus gradually suffer from functional and morphological changes of their vascular system in the form of microvascular and macrovascular affection [1,2]. The observation shows that as a consequence of these morphological changes, there are changes in microcirculation [3,4]. There are also changes in haemoreological characteristic features of the blood. Some drugs have the capacity to influence this state in the sphere of microcirculation.

The fibrinolytical system is influenced by sulodexide, that is natural glucosaminoglycane. It influences the endothelial dysfunction acting on blood elements and haemoreology. It is a combined medication containing in 80% a material of heparin features of low molecular weight and in 20% dermatan sulphat that acts on the level of vascular endothelium. In the sphere of trombogenesis, as an antiplatelet agent acetylsalicyl acid with irreversible inhibition of COX-1 in platelets is mostly applied.

Some of its features are of no advantage, therefore, an effective substance was searched for that would have low side effects. One of such substances is indobufenum. Indobufenum selectively inhibits tromboxan ( $TXA_2$ ) in the platelets by a competitive inhibition of cyclooxygenase. Its acting is reversible, the platelet functions are modified within 12–24 hours after withdrawal of the medication. Naphtidrophuryl hydrogenooxalate acts as vasodilatant, haemoreologic and antagonist of serotonin receptors (it blocks the serotonin receptors –  $5HT_2$ , that are found in the cells of the smooth muscles of the arteries, in the membranes of thrombocytes and erythrocytes). The effect of the substance results from the characteristic features of the active substance. In narrowed arteries, it inhibits the local vasospasm, but does not act vasodilatory on normal arteries, does not create the steal phenomenon. As a consequence of this, it does not influence the blood pressure, it increases the supply of oxygen to the tissues, and this allows a better

usage of glucose. It lowers the creation of lactate, the creation of ATP. It decreases the vascular permeability, decreasing this way the outer pressure on the arteries. The haemoreological effect consists in the inhibition of aggregation of thrombocytes. It decreases their rigidity, impedes the creation of thrombs. The endothelial dysfunction is influenced also by an inhibition of the proliferation of smooth muscle cells of the arteries, decreases the progression of the creation of atherosclerotic plates. Within the acting on vasa nervorum, it regenerates the nerves, makes better the muscle trophy. The result is a better blood supply to the tissues, better objective symptoms and lesser subjective difficulties.

Pentoxifyllin belongs to the group of haemoreologics. An improvement of the reological characteristic features of the blood is given by a better deformability of the erythrocytes and leucocytes, the result of this is a decrease in the blood viscosity. At the same time, and antiaggregatory effect is present, as well as an influence on the fibrinolysis and a vasodilatory effect. The result of this is a better microcirculation and on the whole, a better blood supply in the tissues, and better oxygen and nourishment supply of the affected areas.

Alprostadil is a synthetic version of prostaglandin E<sub>1</sub>. It has a vasodilatory effect on the arterial walls (relaxation of the smooth muscles of the arteries), haemoreological (higher flexibility of erythrocytes), anti-thrombotic (inhibition of the aggregation of thrombocytes, more fibrinolytical activity of the plasma, inhibition of the activation of the leukocytes, less proteasis, cytosine, toxic radicals, less cholesterol accumulation in the arterial walls), which positively influences the microcirculation [1,5].

The study is focused on the possibility of early diagnosis of diabetic microangiopathy using examination of microcirculation by the method of tissue clearance of Na<sup>131</sup>I. Some drugs can influence the status of vessels and

haemoreological attributes of the blood. These drugs include glycosaminoglycane sulodexide, indobuphen, serotonin receptors antagonists, naphthidrophuryl, pentoxifyllin, alprostadil. The aim of the study was to prove their influence on blood perfusion in capillary course.

### Material

In the group of 15 patients of 2<sup>nd</sup> type diabetes (average age 62,2), sulodexid was administered (Vessel DUE F) according to a recommended diagram (the first 14 days parenteral, then per-oral 2 x 1 tbl daily) during 5 months respecting the indications and counter-indications. In the group of 19 patients with 2<sup>nd</sup> type diabetes (average age 53,9), Indobufen (Ibustrin) was administered during 5 months, 400 mg per day. In the group of 40 patients (average age 65,1), naphthidrophuryl (Enelbin retard) was administered in the amount of 400 mg per day during 5 months. In the group of 35 patients with 2<sup>nd</sup> type diabetes (average age 63), pentoxifyllin (Trental) was offered in 800 mg per day. In the group of 18 patients with 2<sup>nd</sup> type diabetes (average age 66,3), alprostadil (Alprostan) was given parenteral according to the recommended diagram during 14 days, taking into account the counter-indications. The medication was given to the patients with serious changes in the peripheral vascular system. Due to counter-indications or other reasons, it was not recommended to solve the state of health of these patients by surgical ways.

### Methods of examination

The examined patients with diabetes had no signs of cardiac decompensation, no hypertension, no illnesses of thyroid, they did not have varices in the lower extremities, nor signs of venous insufficiency. Diabetes mellitus was in a compensated state. In the laboratory tests, the values of fibrinogene, Quick test, microalbuminuria and lipids were tested. The control group were 36 clinically healthy people between 20 and 60 years (average age 36,9). The examination was performed lying, in a stable room temperature and

smoking was prohibited.

All examined patients with diabetes, before the beginning of the treatment and after 5 months of treatment with the particular medications (in case of Alprostan after 14 days of treatment), angiological examination of the arteries of the lower extremities was performed by palpation, reopletysmographically, sonographically measuring the systolic peripheral pressure above the arteries arteria dorsalis pedis (ADP), arteria tibialis posterios (ATP), arteria poplitea (AP), measuring the grade of pressure. The reographical examination allows to differ the functional changes from the organic ones. The exact location of the most affected part of the arteries is done by means of the ultrasound method [5,6,7]. We can find out about the changes in microcirculation by capilaroscopy, by flood fuxmetry, transcutaneous measuring of the tension O<sub>2</sub> thermometrically. We examined the microcirculation of the subcutaneous tissues of the shin and calf muscles by the method of tissue clearance Na<sup>131</sup>I [8,9]. The low molecule nuclear medication Na<sup>131</sup>I is absorbed from the interstitial of the examined tissue (subcutaneous, from muscle) into the blood by the microcirculatory flood [8,9]. The quickness of absorption may be estimated from the rest of radioactivity measured by a scintillation detector above the particular location as a, so called, half absorption (T<sub>S</sub>). The higher the value, the slower the microcirculation.

A low dose Na<sup>131</sup>I is used (4

uCi Na<sup>131</sup>I) in 0,1 ml isotonic solution NaCl. This is administered subcutaneously in the examination of the subcutaneous tissues, intramuscular in the examination of the muscle tissues. The radioactivity above the location of the application is measured by a scintillation detector which is connected to a spectral analysis device and a writing device. The number of impulses is recorded from the first minute after application during 14 minutes. The slope of the line indicates the quantitative ability of local circulation to absorb and carry away the nuclear medication. The rate of decrease in radioactivity is a measure of capillary blood flow.

### Results

In the control group of healthy people, the half absorption of Na<sup>131</sup>I was between 9 to 18 minutes, with the average 14,7 minutes in the examination of subcutaneous tissues and the average of 11,9 minutes in the examination of muscle tissues. The most common finding in patients with diabetes mellitus was a slow

Table 1

Number of examined individuals treated with particular medications

	Vessel Due F	Ibustrin	Enelbin	Trental	Alprostan
Number of examined	15	19	40	35	18
Improved microcirculation	13	17	33	28	14
Not improved microcirculation	2	2	7	7	4

Table 2

Average values T<sub>1/2</sub> in minutes subcutaneously and in the calf muscle, before treatment and after treatment, during the administration of particular medications

	Vessel Due F	Ibustrin	Enelbin	Trental	Alprostan
Subcutaneous T <sub>1/2</sub> before treatment	43,4	40,5	34,1	35,5	49,6
Subcutaneous T <sub>1/2</sub> after treatment	35,1	29,1	20,6	25,2	36,1
Muscle T <sub>1/2</sub> before treatment	25,3	28,3	21,6	21,9	27,9
Muscle T <sub>1/2</sub> after treatment	19,0	21,4	18,8	18,7	22,3

Na<sup>131</sup>I absorption (longer half of Na<sup>131</sup>I absorption). After the administration of particular medications, we found out there was an improvement in the radioactive substance resorption in cases of patients with diabetes with a changed Na<sup>131</sup>I absorption. This would show an improvement of the blood flow, that is to say a positive influence of the microcirculation (Table 1, Table 2).

After 5 months treatment with Vessel DUE F, we found improvement in microcirculation in the subcutaneous tissues of the tibia region and in the calf muscle in case of 13 patients, in patients with diabetes, the microcirculation did not change. The average value T S in the subcutaneous region before the treatment was 43,4 minutes, after 5 months treatment 35,1 minutes. The average value T S in the calf muscle before treatment was 25,3 minutes, after 5 months treatment 19,0 minutes (Figure 1).

In reopletismographical examination, we did not find any significant changes in the morphology of the curve and mathematical indexes of the reographic curve. The improvement in the repletion was proved by an increase of the values of pressure quotients (TKQ) in the arteries of lower extremities (ADP, ATP, AP), in the comparison of values before and after treatment even though these changes are statistically not significant (Figure 2). The subjective improvement (less paresthesia, fatigue, claudication distance extension) was stated by 13 patients.

The laboratory tests compared the average values of Quick test, fibrinogen and lipids before treatment and after 5 months treatment. The changes of the studied

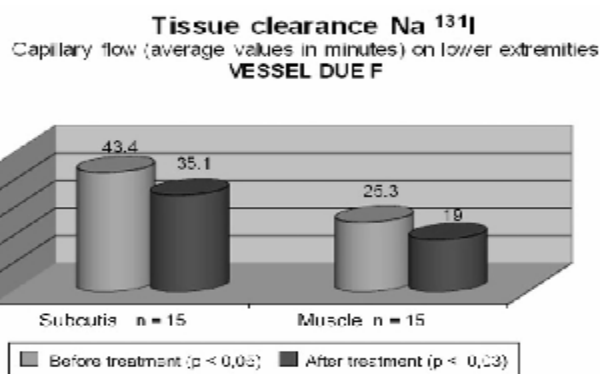


Fig. 1. Average value T ½ (min) in the subcutaneous tissues and in the calf muscle before treatment and after 5 months treatment with vessel due f (the changes are statistically significant), capillary flow (average values in minutes) in low extremities, before therapy, after therapy.

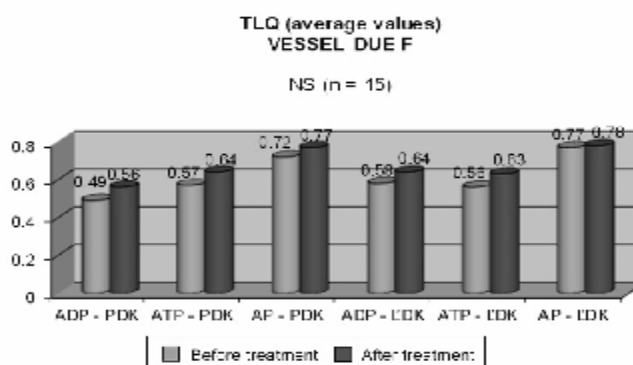


Fig. 2. Values of pressure quotients (for ADP, ATP, AP) right lower extremity and left lower extremity before treatment, after 5 months treatment with VESSEL DUE F (The changes are statistically not significant p > 0,05).

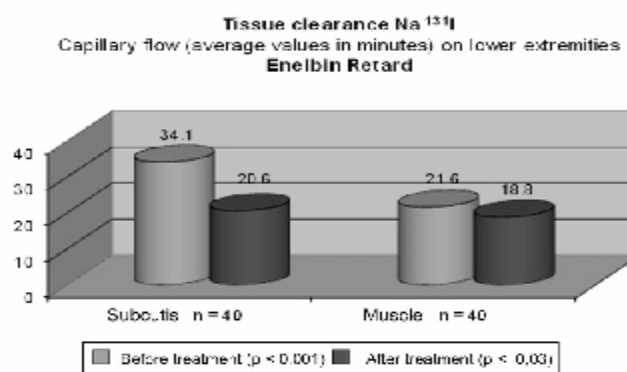


Fig. 3. Average value T ½ (min) in the subcutaneous tissues and in the calf muscle before treatment and after 5 months treatment with Enelbin retard (the changes are statistically significant).

parameters were statistically not significant. In 15 patients also microalbuminuria was examined. After the treatment, microalbuminuria decreased in 6 patients. The average value before the treatment was 22,52 mg/min, after 5 months of treatment 20,08 mg/min. The tolerance of the



medication was good, there were no serious side effects.

Before the initiation of the treatment with Indobufen, the average value T S in the subcutaneous region of the tibia was of 40,5 minutes, after 5 months treatment it was 29,1 minutes. The T S value in the calf muscle was before treatment of 28,3 minutes, after 5 months of treatment 21,4 minutes. The changes are statistically significant.

Neither a reopletismographic nor a sonographic examination, when comparing the findings before treatment and after treatment, proved significant changes in the arteries of the lower extremities.

In the microcirculation examination in the subcutaneous tissues of the tibia region and in the calf muscle after the medication Enelbin retard in 33 patients with diabetes, we found elevated microcirculation, in 7 patients, the microcirculation did not change significantly. The average value T S in the subcutaneous tissues of the tibia was before treatment of 34,1 minutes, after 5 months of treatment 20,6 minutes. The average value T S in the calf muscle was before treatment 21,6 minutes, after 5 months treatment 18,8 minutes (Figure 3).

The change in the perfusion in the lower extremities (ADP, ATP, AP) showed in the change of pressure quotients before treatment and after 5 months treatment (Figure 4). Several patients stated subjective improvement.

After 5 months treatment with Trental, we found an improvement of slow microcirculation in case of 28 patients. In 7

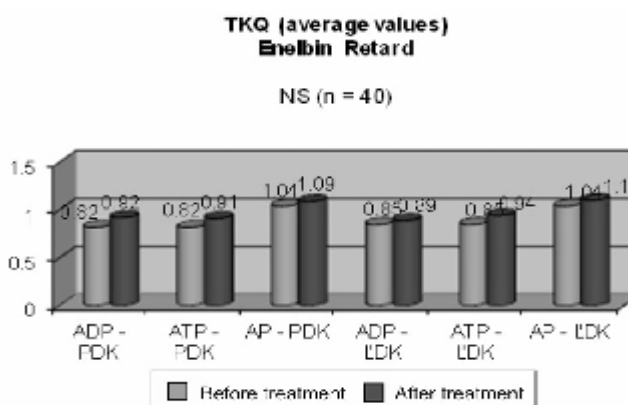


Fig. 4. Values of pressure quotients (for ADP, ATP, AP) right lower extremity and left lower extremity before treatment, after 5 months treatment with ENELBIN RETARD (The changes are statistically not significant  $p > 0,05$ ).

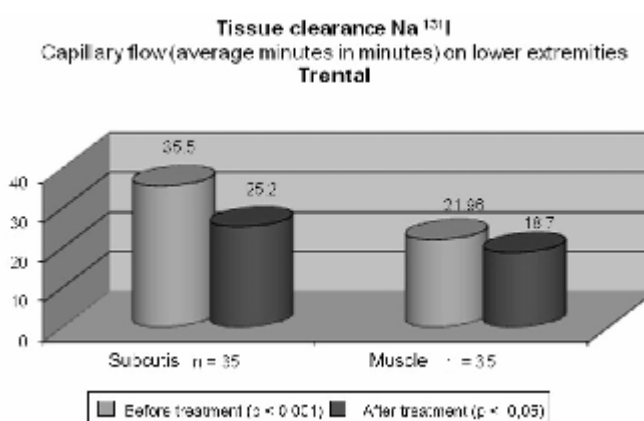


Fig. 5. Average value T  $\frac{1}{2}$  (min.) in the subcutaneous tissues and in the calf muscle before treatment and after 5 months treatment with trental (the changes are statistically significant).

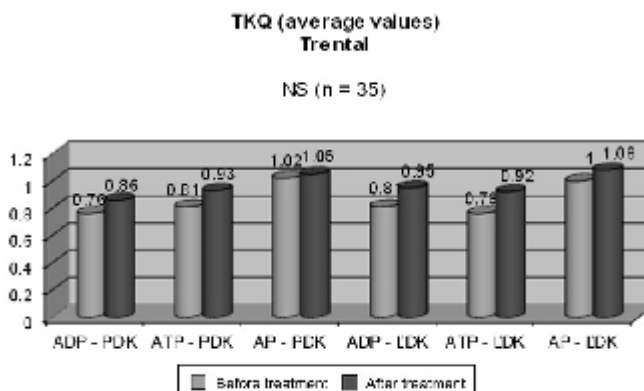


Fig. 6. Values of pressure quotients (for ADP, ATP, AP) right lower extremity and left lower extremity before treatment, after 5 months treatment with TRENTAL (The changes are statistically not significant  $p > 0,05$ ).

patients, the microcirculation did not change significantly. The average value T S in the subcutaneous tissues of the tibia region before the treatment was of 35,5 minutes, after 5 months of treatment of 25,2 minutes. The average value T S in the

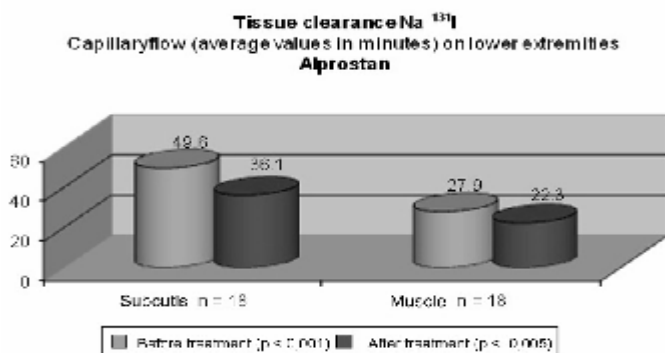


Fig. 7. Average value T<sub>1/2</sub> (min) in the subcutaneous tissues and in the calf muscle before treatment and after 5 months treatment with alprostan (the changes are statistically significant).

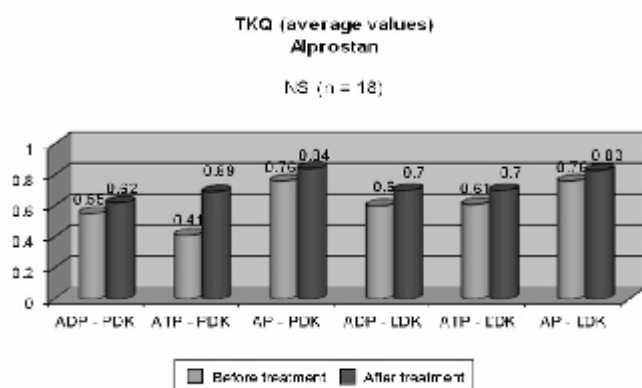


Fig. 8. Values of pressure quotients (for ADP, ATP, AP) right lower extremity and left lower extremity before treatment, after 5 months treatment with alprostan (The changes are statistically not significant p > 0,05).

calf muscle before treatment was 21,9 minutes, after 5 months treatment 18,7 minutes (Figure 5).

TKQ values improved (Figure 6). The majority of the examined stated a subjective improvement (retreat of paresthesia, fatigue, claudication distance extension).

After one treatment with Alprostan we found an improvement in the microcirculation both in the subcutaneous tissues as well as in muscle tissues in case of 14 patients. In 4 individuals the microcirculation did not change 5 months after the treatment. The average value of TS in the subcutaneous tissues of the tibia region was before treatment of 49,6 minutes, after treatment 36,1 minutes. The average value TS in the calf muscle was before treatment 27,9 minutes, after treatment 22,3 minutes (Figure 7). In a control examination after one month, the TS values were similar like those after the treatment in case of 12

patients.

The change in perfusion showed in the change of the pressure quotient after treatment when compared with the values before treatment (Figure 8). 10 patients stated a subjective improvement. In 2 patients within one month it was no longer necessary to perform an amputation of the lower extremity.

### Discussion

The notion microangiopathy is used for specific changes in the capillary and pre-capillary walls, that is in the microcirculation. Microangiopathic changes are changes which include, apart from the thickening of the base membrane also the proliferation of the endothelium, dequamation of the endothelium into the arterial lumen, creation of microaneurisma, perivascular inflammatory reactions. A consequence of these is a change in the microcirculation, even in an early state of the illness. The changes in the microcirculation can be found by a capillaroscopy, fluxmetry, transcutaneous measuring of O<sub>2</sub> pressure, thermometrically, or by the method of tissue clearance Na<sup>131</sup>I (10,11).

The method of tissue clearance Na<sup>131</sup>I was used and modified by Pechór (1971). He examined the microcirculation in hypertension and the possibility of influencing the microcirculation [9]. We have been using this method in our department in the examination of patients with diabetes since 1997. The thickening of the base membrane can cause an increase of the intracapillary pressure and with that a higher permeability of the capillary walls. The initial stages of changes in microcirculation are characterized by a rapid Na<sup>131</sup>I absorption, higher permeability of the capillary walls. The referred changes are shown in a rapid Na<sup>131</sup>I absorption. A

consequence of other microangiopathic changes is a lower microcirculation, shown by a slow  $\text{Na}^{131}\text{I}$  absorption. A clear evidence of microangiopathy is given through histological methods from excision of subcutaneous or muscle tissues [3, 10]. We believe that a change in the microcirculation shows an early state of diabetic microangiopathy in the lower extremities. After the application of particular medication, we found a statistically significant improvement of the blood percussion, that is to say a positive influence in the microcirculation. This positive influence may be introduced eliminating the functional disorders, for example, with less spasm and extension of micro-vasculature. It can also be an improvement of the haemoreology [12, 13, 14].

Macroangiopathy in the lower extremities is shown by atherosclerosis and medial calcinosis [15]. Histological changes in macroangiopathy do not differ much from atherosclerosis in case of non-diabetes patients. The reason for defining this are especially differences in the affection according to sex and place of changes. In case of patients with diabetes, the distal parts of the extremities are most likely to be affected. Macroangiopathy in the lower extremities was diagnosed reopletismographically and sonographically. The reopletismographical examination allows us to evaluate the quality of the vascular walls, differ the functional changes from the organic ones. The ultrasound method allows us to locate exactly the most affected part of the arterioles.

### Conclusion

We found a statistically significant improvement in the blood percussion, a positive influence of the microcirculation in all mentioned medication. This positive influence could have been introduced by eliminating the functional disorders, for example with less spasm (enhancing the micro-vasculature). It could also have been an improvement of haemoreology.

We consider the improvement in blood percussion in the lower extremities as found by measuring TKQ in the lower extremities arteries as a positive finding, even though the changes are statistically not significant. They correlate with the improvement of the subjective state of the patients. It is possible that the changes occurred with the retreat of spastic influences, or with the improvement of the collateral circulation. Further improvement in the percussion can be expected after a longer application of the medication.

### References

1. Bartoľ V., Pelikňovň T. 2003, Praktickň diabetologie. Praha, Maxdorf (Eds.), p. 370.
2. Boulton A.J. 2004, The diabetic foot: from art to science. Diabetologia 47, pp. 1343 – 1353.
3. Hammes H.P. 2003, Patophysiological mechanisms of Diabetic angiopathy. Diabetes Comlocations, 17, No 2, Suppl., pp. 16 – 19.
4. Chittenden S.J., Shami S.K. 1993, Microvascular investigation in diabetes mellitus. Postgrad. Med. J. 69, 812, pp. 419 – 428.
5. Gavornňk P. 2001, Vľeobesň angiologie. Bratislava, Univerzita Komenskňho (Eds.), p. 268.
6. Mayfield J.A., Reiber G.E., Sanders L.J. et al. 2004, American Diabetes Association. Preventive foot care in Diabetes, Diabetes Care 27, Suppl. 1, pp. S63 – S64.
7. Muckdnen L., Laakso M., Ruogdđ K. 1992, Asymptomatic hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in the elderly. Diabetes Care 15, pp. 1020 – 1030.
8. Jaap A J., Hammerslay M. S. et al. 1994, Reduced microvascular hyperaemia in subjects at risk of developing type 2 Diabetes mellitus. Diabetologia 37, 2, pp. 214 – 216.
9. Pechňt J. 1971, Prekrvenie koniatni pri hypertenznej choroba Folia Fac. Med. Univ. Comenianae Bratisl. 9, и.2, pp. 149 – 213.
10. Le Selva M., Beltramo E., Porta M. 1993, The role of endothelium in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. Acta Diabetol. 30, 4, pp. 190 – 200.
11. Puchmayer V., Roztovil K. 200, Praktickň angiologie. Praha, Triton (Eds.), p. 192.
12. Mokňt M. 2005, Hypoglykňmia. Martin.

P+M Turany (Eds.), p. 650.

13. Boulton A.J., Jude E.B. 2004, Therapeutic footwear in Diabetes: the good, the bad, and the ugly? *Diabetes Care* 27, pp. 1832 – 1833.
14. Růžavá Z. et al. 1998, Diabetická noha. Diagnostika a terapie v praxi. Praha, Galén (Eds.), p. 189.
15. Vinik A.L., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. 2003, Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26, pp. 1553 – 1579.

#### Резюме

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ  $Na^{131}I$  В ПОДКОЖНОЙ ТКАНИ У ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

*Лацко А., Рutowски Дж. А.*

Целью исследования является возможность ранней диагностики диабетической микроангиопатии. Авторы использовали исследование микроциркуляции методом клиренса ткани  $Na^{131}I$ . Некоторые лекарства могут влиять на состояние сосудов и гемореологические свойства крови. Эти лекарственные средства включают гликозаминогликановый сулодексид, индобуфен, антагонисты серотониновых рецепторов, нафтидрофурил, пентоксифиллин, алпростадил. Целью исследования было доказать их влияние на перфузию крови в капилляр-

ном русле.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, микроангиопатия, микроциркуляция, клиренс  $Na^{131}I$ .

#### Резюме

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ  $Na^{131}I$  У ПІДШКІРНІЙ ТКАНИНІ У ДІАБЕТИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ДІЮТЬ НА ГЕМОРЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ

*Лацко А., Рutowські Дж. А.*

Метою дослідження є можливість ранньої діагностики діабетичної мікроангіопатії. Автори використовували дослідження мікроциркуляції методом кліренсу  $Na^{131}I$ . Деякі ліки можуть впливати на стан судин і гемореологічні властивості крові. Ці лікарські засоби включають глікозаміноглікановий сулодексид, індобуфен, антагоністи серотонінових рецепторів, нафтідрофурил, пентоксифілін, алпростаділ. Метою дослідження було довести їх вплив на перфузію крові в капілярному руслі.

**Ключові слова:** цукровий діабет, мікроангіопатія, мікроциркуляція, кліренс  $Na^{131}I$ .

*Впервые поступила в редакцию 15.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.37 02

## ВЛИЯНИЕ КСЕНОНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИЗОЛИРОВАННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**Гоженко А.И., Васильев А.А., Насибуллин Б.А.**  
Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

Результаты наших исследований показали, что нахождение поджелудочной железы вне организма сопровождается деструктивными процессами в её тканях. Консервирующие средства приостанавливают этот процесс. Ксенон самостоятельно и в сочетании с консервантами положительно влияет на сохранность тканей поджелудочной железы, очевидно за счет присущего ему мембраностабилизирующего действия. При этом наиболее значительный эффект наблюдается в тканях периферии железы, которые раньше всего контактируют с ксеноном. Очевидно скорость взаимодействия ксенона и клеточных мембран является важным фактором механизмов его положительного действия.

**Ключевые слова:** клеточная мембрана, ксенон, поджелудочная железа, морфология

### Актуальность

Одной из наиболее тяжелых патологий желудочно-кишечного тракта на сегодняшний день признан панкреатит [1,6]. Связано это с тем, что исходом острого панкреатита может быть панкреонекроз или инвалидность в случаях хронического панкреатита [1,5]. Взаимный переход этих форм панкреатита обусловлен сложностью и многофакторностью его патогенеза [3,4]. Основными механизмами поражения поджелудочной железы при панкреатите является разрушение фосфолипидного слоя клеточных мембран преждевременно активированными B- и в- липазами, разрушение эластического каркаса сосудистой стенки – эластазой и коагуляционный некроз клеток ацинуса, а в тяжелых случаях и клеток островков Лангерганса [S.Holt - 1991].

Сложность патогенеза панкреатитов, задействованность в этом патологическом процессе высокоагрессивных агентов – протеолитических ферментов – резко затрудняет возможность коррекции и лечения этой патологии. Основным методом лечения, принятым на сегодня,

является инактивация протеолитических ферментов. В то же время состоянию объекта их воздействия – клеточной мембране, её защите уделяется недостаточное внимание.

В связи с последним обстоятельством наше внимание привлёк ксенон.

Ксенон привлёк наше внимание в силу ряда обстоятельств. Его использование в анестезиологии впервые описано еще в 1951 году [2], при этом указано, что он не обладает хронической или острой токсичностью [7], что позволяет его использовать в условиях патологических состояний, характеризующихся наличием эндогенной интоксикации. Работы Yamakura и Harris (2000) [10] показали, что наиболее вероятной мишенью Xe являются NMDA-рецепторы клеточных мембран. Изменения активности NMDA-рецепторов влияет на уровень внутриклеточного кальция, что оказывает регулирующее влияние на различные стороны внутриклеточного метаболизма, в том числе на интенсивность образования NO (оксида азота) [9]. Обладая высокой растворимостью в липидах и тропностью к белкам, Xe должен аккумулироваться в

клеточных мембранах [8] и влиять на их устойчивость к неблагоприятным воздействиям.

Исходя из вышесказанного, целью работы была оценка влияния консервирующих растворов на сохранность структурной организации ткани поджелудочной железы в условиях крайне неблагоприятных воздействий.

#### **Материалы и методы исследований**

Материалом настоящей работы послужили результаты, полученные при исследовании 20 поджелудочных желез кроликов, забитых для сельскохозяйственных нужд. Железы, в соответствии с задачами работы были разделены на 4 группы по 5 желез в каждой.

I группа – 5 желез, которые после извлечения помещались в физиологический раствор.

II группа – 5 желез, которые после извлечения помещались в физиологический раствор, насыщенный ксеноном.

III группа – 5 желез, помещаемых в раствор кустодиола.

IV группа – 5 желез, которые после извлечения помещались в раствор кустодиола, насыщенный ксеноном.

Выделенные железы, находились в растворах 1 час при комнатной температуре (22°C), затем они фиксировались в 4% параформальдегида 36 часов, проводились через спирты возрастающей концентрации и заливались в целлоидин по общепринятой методике (целлоидин использовали для лучшей сохранности ткани). Из полученных блоков изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологические препараты изучали под световым микроскопом для оценки изменений структурно-функциональной организации поджелудочной железы.

#### **Результаты исследований**

При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы, находившейся 1 час в физиологическом растворе, обнаружены следующие изменения.

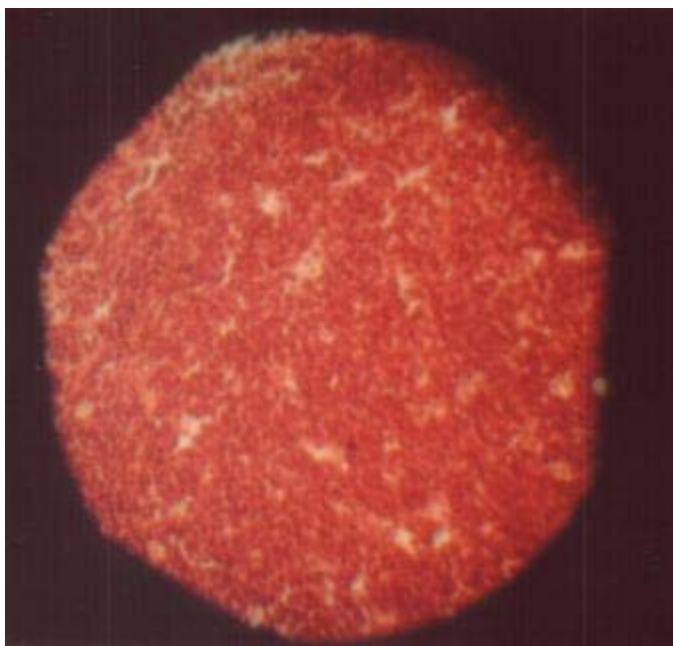
Дольчатая организация железы (островки Лангерганса) определяется на небольших участках в периферийной и центральной части железы. Только единичные островки имеют характерную округлую форму, остальные представлены секторальными остатками. Распределение клеток в сохранившихся островках разреженное (рис.1). Весь препарат заполнен массивом эпителиоцитов железы и остатками трубчатых структур (рис.2). Ядра клеток набухшие, с нечеткими границами, хорошо прокрашены.

Цитоплазмы гомогенные с разной плотностью окраски. Ткань железы отчетно разрыхлена, в разных местах препарата по-разному. Трубчатая организация экзокринной части железы не выражена.

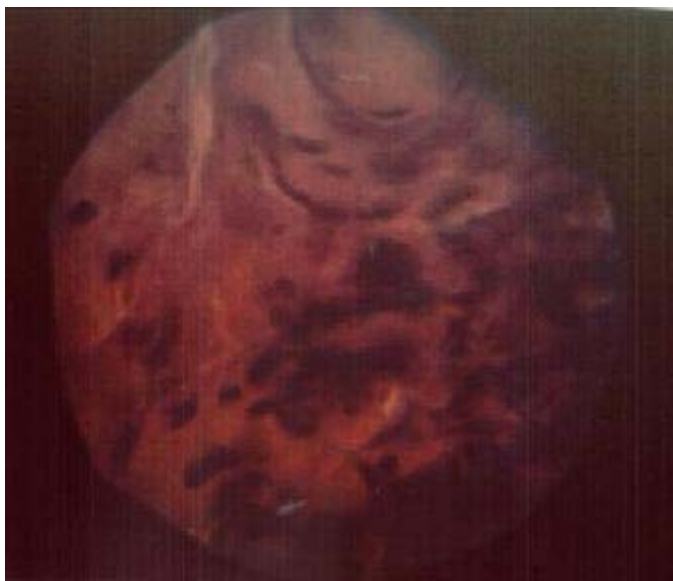
При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы, находившейся в физиологическом растворе насыщенном ксеноном, выявлены отличия от вышеописанных изменений. Слой клеток на поверхности железы отчетно разрыхлен. Островки Лангерганса частично сохранили округлую форму, однако встречаются и фрагменты этих островков. Расположение клеток в островке достаточно неупорядоченное, но плотное. Цитоплазма клеток гомогенная. Ядра части клетки крупные, округлые умеренной окраски, часть ядер темноокрашенные средних размеров, округлые. Определяются эозинофильные включения (рис.3).

Клетки в экзокринных трубочках, там, где они сохранены – крупные, со светлой цитоплазмой. В центре клеток одно достаточно крупное светлое ядро. Часть препарата заполнена хаотично расположенными фрагментами трубочек и островков, клетки которых с нечеткими границами тел и границами ядер.

Гистологическое исследование ткани поджелудочной железы, сохранявшейся в растворе кустодиола, выявило ряд особенностей изменения её структуры. Периферическая часть железы представлена разреженным, очевидно за



**Рис. 1.** Поджелудочная железа кролика 1 час после нахождения в физиологическом растворе. Разрыхленное распределение клеток в островке Лангерганса. Окраска: Гематоксилин-эозин Увеличение:  $\times 100$ .



**Рис. 2.** Поджелудочная железа кролика, 1 час нахождения в физиологическом растворе. Остатки трубчатых структур. Эпителиоцитное набухание ядер. Окраска: Гематоксилин-эозин Увеличение:  $\times 300$ .

счет отека, клеточным массивом. Дольчатая структура сохранена в части препарата. Островки Лангерганса местами сохранены, местами определяются их

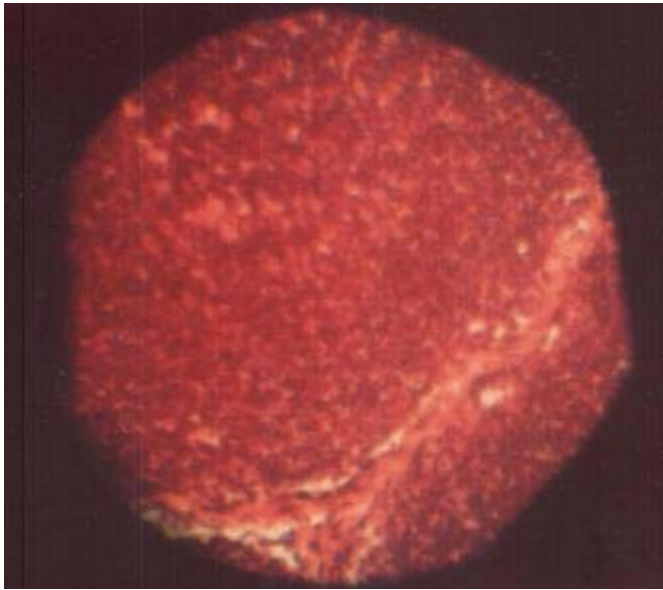
фрагменты. Клетки островков с гомогенной слабобазофильной цитоплазмой. Часть клеток с крупным, хорошо окрашенным ядром, в части клеток ядро мелкое, темное. В экзокринной части трубочки местами определяются, местами клетки располагаются беспорядочно.

В целом ткань железы отечно набухшая.

Гистологическое исследование поджелудочной железы, сохранявшейся в растворе кустодиола, обогащенном ксеноном, выявило ряд особенностей. Прежде всего, поверхность ткани поджелудочной железы представлена плотно упакованными клетками со средних размеров сочными ядрами. Здесь же в периферической зоне определяются равномерно распределенные островки Лангерганса. Клетки их формирующие лежат достаточно плотно, цитоплазма гомогенная с единичными гранулами. Гранулы не крупные. Ближе к центру определяются фрагменты островков, примерно размером в половину целого. Составляют их такие же клетки, как и в целых островках. В этой зоне определяются небольшие эозинофильные включения достаточно неплотные. Центральная зона поджелудочной железы состоит из ткани, отечно разрыхленной. В ней определяются неполные трубочки, включающие в свой состав клетки с большими умеренно окрашенными ядрами и клетки с мелкими темными ядрами.

В целом можно отметить достаточно сохранный структуру периферии поджелудочной железы и дезинтеграцию центральной её части.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что нахождение



**Рис. 3.** Поджелудочная железа кролика, 1 час нахождения в физиологическом растворе, обогащенном ксеноном. Плотное распределение клеток, крупные ядра. Эозинофильные включения. Окраска: Гематоксилин-эозин Увеличение: ×100.

поджелудочной железы вне организма сопровождается деструктивными процессами в её тканях. Консервирующие средства приостанавливают этот процесс. Ксенон самостоятельно и в сочетании с консервантами положительно влияет на сохранность тканей поджелудочной железы, очевидно за счет присутствующего ему мембраностабилизирующего действия. При этом наиболее значительный эффект наблюдается в тканях периферии железы, которые раньше всего контактируют с ксеноном. Очевидно скорость взаимодействия ксенона и клеточных мембран, является важным фактором механизмов его положительного действия.

#### Литература

1. Багненко С.Ф. / Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечение) / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006 – Т.11 – №1. – С. 60 – 66.
2. Дамир Е.А. / Клинико-экспериментальные исследования ксенона / Е.А. Дамир, Н.Е. Буров, Г.Н. Макеев, Д.А. Джабаров // *Анестезиология и реаниматология*. – №

4 – М. – 2001. – С. 76.

3. Ермолов А.С. / Диагностика и лечение острого панкреатита. / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов и др. – М. – «ВИДР» – 2013. – 382с.

4. Міщенко В.В. / Підходи до лікування гострого деструктивного інфікованого панкреатиту / В.В. Міщенко, В.В. Грубник, Р.Ю. Вододюк // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2014. – Т. 18 – № 1(1). – С. 112-115.

5. Савельев В.С. / Острый панкреатит. / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // *Национальное руководство по хирургии*. – 2009 – т.2. – с. 196 – 229.

6. Шалимов А. А. / Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А.А. Шалимов, Грубник В.В. – К.: Здоровье – 2000. – с. 256.

7. Burov N.E. Applying xenon technologies in Russia / N.E. Burov, G.N. Makeev, V.N. Potapov // *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. – 2000. – Vol.9. – P. 132–133.

8. de Sousa S.L. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon / S.L. de Sousa, R. Dickinson, W.R. Lieb, N.P. Franks // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol.92. – N 4. – P. 1055–1066.

9. Kobayashi H. Toxicological significance and physiological role of nitric oxide / H. Kobayashi, T. Suzuki, S. Saito, I. Sato, N. Matsusaka // *Toxicology&Ecotoxicology News/Reviews*. – 1997. – Vol.4. – N.1. – P. 15–19.

10. Yamakura T. A transmembrane site determines sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics / T. Yamakura, C. Borghese, R.A. Harris // *J Biol Chem*. – 2000. – Vol. 275. – N 52. – P. 40879–40886.

#### References

1. Bagnenko S.F. / Acute pancreatitis (Diagnostic protocols and treatment) / S.F. Bagnenko, A.D. Tolstoy, V.B. Krasnogorov, etc. // *Annals of surgical hepatology*. - 2006 - T.11 - №1. - P. 60 - 66.

2. Damir E.A. / Clinical and experimental studies of xenon / E.A. Damir, N.E. Burov, G.N. Makeev, D.A. Jabarov //



- Anaesthesiology and resuscitation. - No. 4 - M. - 2001. - P. 76.
3. Ermolov A.S. / Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Ermolov, P.A Ivanov, D.A Blagovestnov and others - M. - "VIDR" - 2013. - 382 p.
  4. Mishchenko V.V. Approaches to the treatment of acute destructive pancreatitis infected / VV Mishchenko, V. Hrubnyk, RY Vododyuk // Herald of Vinnitsa National Medical University. - 2014 - Vol 18 - number 1 (1). - P. 112-115.
  5. Savelyev V.S. Acute pancreatitis. /V.S. Saveliev, M.I. Filimonov, S.Z. Burnevitch // National manual on surgery. - 2009 - vol.2. - from. 196-229.
  6. Shalimov AA / Chronic pancreatitis. Modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. Shalimov, Grubnik V.V. - K. : Health - 2000. - с. 256.
  7. Burov N.E. Applying xenon technologies in Russia / N.E. Burov, G.N. Makeev, V.N. Potapov // Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. - 2000. - Vol.9. - P. 132-133.
  8. de Sousa S.L. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon / S.L. de Sousa, R. Dickinson, W.R. Lieb, N.P. Franks // Anesthesiology. - 2000. - Vol.92. - N 4. - P. 1055-1066.
  9. Kobayashi H. Toxicological significance and physiological role of nitric oxide / H. Kobayashi, T. Suzuki, S. Saito, I. Sato, N. Matsusaka // Toxicology&Ecotoxicology News/Reviews. - 1997. - Vol.4. - N.1. - P. 15-19.
  10. Yamakura T. A transmembrane site determines sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics / T. Yamakura, C. Borghese, R.A Harris // J Biol Chem. - 2000. - Vol. 275. - N 52. - P. 40879-40886.

### Резюме

#### ВПЛИВ КСЕНОН НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ІЗОЛЬОВАНОЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

*Гоженко А.І., Васильєв А.А.,  
Насібуллін Б.А.*

Результати досліджень показали, що знаходження підшлункової залози поза організмом супроводжується деструктивними процесами в її тканинах. Консервуючі засоби припиняють цей

процес. Ксенон самостійно і в поєднанні з консервантами позитивно впливає на збереження тканин підшлункової залози, очевидно за рахунок властивої йому мембраностабілізуючої дії. При цьому найбільш значний ефект спостерігається в тканинах периферії залози, які раніше контактують з ксеноном. Очевидно швидкість взаємодії ксенону і клітинних мембран є важливим фактором механізмів його позитивної дії.

**Ключові слова:** клітинна мембрана, ксенон, підшлункова залоза, морфологія

### Summary

#### EFFECT OF XENON ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN ISOLATED PANCREATIC GLAND

*Gozhenko A.I., Vasilyev A.A., Nasibullin B.A.*

The results of our studies have shown that finding the pancreas outside the body is accompanied by destructive processes in its tissues. Preservatives stop this process. Xenon alone and in combination with preservatives positively affects the safety of pancreatic tissue, apparently due to its inherent membrane-stabilizing action. In this case, the most significant effect is observed in the tissues of the periphery of the gland, which first contact with xenon. Obviously, the rate of interaction of xenon and cell membranes is an important factor in the mechanisms of its positive action.

**Key words:** cell membrane, xenon, pancreas, morphology

*Впервые поступила в редакцию 10.02.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612-092.9: 612.014.482.4: 577.152.193: 547.441: 615.244

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПТРАЛУ У ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАТІОНОВОЇ РЕДОКС-СИСТЕМИ В СЕЛЕЗІНЦІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

**Терещенко Л.О.**

*Одеський національний медичний університет, Одеса; dubna\_s@mail.ru*

Внаслідок проведених досліджень встановлено, що тотальне гамма-опромінення в дозі 1,5 Гр призводить до глибоких та стійких зрушень у процесах функціонування глутатіонової редокс-системи в селезенці піддослідних тварин. Курсове введення гептралу в дозі 10 мг/кг маси після опромінення викликає відновлення існуючого балансу в системі глутатіону у всі строки експерименту. Зроблено висновок, що курсове введення гептралу після тотального гамма-опромінення у дозі 1,5 Гр сприяє стабілізації в селезенці функціональної спроможності глутатіонпероксидази й глутатіонредуктази, значно збільшує вміст ендogenous відновленого глутатіону, що дозволяє розглядати можливість його використання в комплексному лікуванні променевиx уражень.

**Ключові слова:** *гамма-опромінення, селезінка, відновлений глутатіон, гептрал.*

### Актуальність

Серед медичних наслідків аварій на ядерних об'єктах, у тому числі на Чорнобильській атомній електростанції, особливе місце займає ураження критичних органів і систем, зокрема, кровотворення та імунного захисту. Фактором, що викликає ці ураження в опроміненому організмі, є утворення значної кількості активних форм кисню, ініціація перекисного окислення ліпідів, окислювальна модифікація білків і виснаження антиоксидантних резервів [1].

На сьогоднішній день актуальним залишається пошук засобів ранньої патогенетичної терапії променевиx уражень- малотоксичних, придатних до тривалого застосування, здатних підтримувати толерантність до ефектів низькодозового випромінювання, запобігати формуванню хронічної патології, а саме головне, ефективно гальмувати процеси перекисного окислення, збільшувати буферну ємність та потужність антиоксидантної системи [2]. Одним з найбільш перспективних препаратів, що відповідає цим вимогам, на наш погляд, є гептрал (S-аденозил-L-метіонін)- потужний гепатопротектор, антидепресант, антигіпок-

санти з вираженою антиоксидантною та антирадикальною активністю [3, 4, 5].

Метою даної роботи було дослідження впливу гептралу на процеси функціонування глутатіонової ланки антиоксидантної системи в селезенці щурів за умов одноразового низькоінтенсивного гамма-опромінення в дозі 1,5 Гр.

### Матеріали та методи досліджень

Експериментальні дослідження проведени на 60 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин опромінювали одноразово у дозі 1,5 Гр на гамма-терапевтичному приладі АГАТ-Р № 83 (ізотоп <sup>60</sup>Co) на базі Одеського обласного онкологічного диспансеру, де і проводився відповідний дозиметричний контроль. Технічні умови: потужність дози 0,39 Гр/хв; відстань джерело-поле 100 см; експозиція 2,64 хв.

По завершенні опромінення першій групі тварин вводили внутрішньоочеревинно фізрозчин, а щурам із другої групи вводили гептрал внутрішньоочеревинно через 15 хвилин, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 годин після радіаційного впливу з розрахунку 10 мг/кг маси. По завершенні введення

тварин брали до експерименту через 24 години, 3, 7, 15 діб. У гомогенатах селезінки декапітованих тварин визначали вміст відновленого глутатіону, активність глутатіонредуктази (ГР) й глутатіонпероксидази (ГП), а також кількість окислених та відновлених форм NADP [6]. Отримані дані піддавалися статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою “таблиць Т” з використанням програм “Primer Biostatistics” та “Excel” [7].

### Результати й обговорення

Реакція організму на тотальне одноразове гамма-опромінення у дозі 1,5 Гр на молекулярному рівні характеризується хвилеподібними змінами функціональної спроможності глутатінової редокс-системи, окисленням таких важливих біосубстратів, як відновлений глутатіон та NADPH (рис. 1). Курсове введення гептралу опроміненним тваринам, вже починаючи з першої доби, сприяє підвищенню активності досліджуваних ферментів на фоні збільшеної кількості відновленої форми NADPH. В подальшому спостерігається деяке пригнічення функціонального стану глутатінової системи, але воно значно менше, ніж у тварин, яким препарат не вводили.

Так, на 3 добу після курсового введення гептралу опроміненним тваринам спостерігається зниження у селезінці вмісту відновленого глутатіону на 11,8 %, активності ГР — на 18,4 % та ГП — на 15,3 % порівняно з попереднім терміном. Але порівняно з групою опромінених тварин, які не отримували лікування, кількість відновленого глутатіону вища на 20,1 %, а активність глутатіонредуктази й глутатіонпероксидази — на 55,5 % і 79,7 % відповідно. У кінцевому терміні спостереження рівень відновленого глутатіону не досягає контрольних показників та порівняно з групою тварин, що не отримувала

препарат, він вищий на 27 %. У цей же час активність глутатіонових ферментів трохи знижується відносно попередніх термінів, але є вірогідно вищою від показників інтактної групи і групи тварин, що не отримували гептрал.

Це є підставою для твердження, що препарат викликає позитивні зміни функціональної спроможності глутатінової редокс-системи у селезінці опромінених тварин. Очевидним також є те, що вони викликані участю адеметіоніну у цілому ряді біохімічних реакцій, зокрема, в утворенні таких важливих субстратів як цистеїн, таурин, коензим-А та глутатіон.

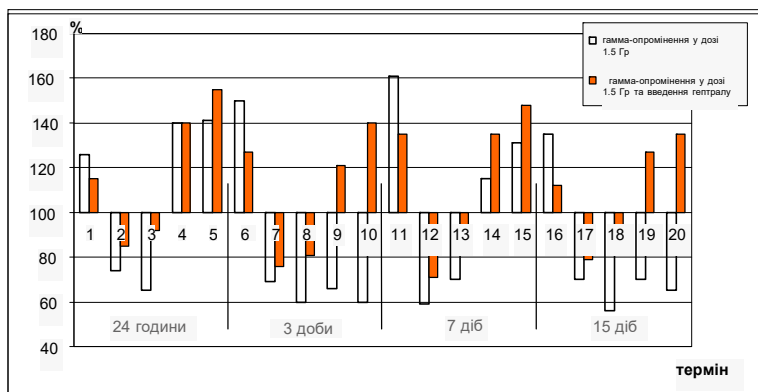


Рис. 1. Співвідношення у системі NADP/NADPH та АОС у селезінці щурів після одноразового  $\gamma$ -опромінення у дозі 1,5 Гр та введення гептралу. 1, 6, 11, 16 — кількість NADP; 2, 7, 12, 17- кількість NADPH; 3, 8, 13, 18 — кількість відновленого глутатіону; 4, 9, 14, 19 — активність глутатіонредуктази; 5, 10, 15, 20 — активність глутатіонпероксидази

Примітка \* —  $P > 0,05$  по відношенню до контролю

### Висновок

Застосування гептралу за запропонованою дозою та схемою введення виявило високу протипроменеву активність у селезінці опромінених щурів, посилення функціональної спроможності усіх ланок глутатінової редокс-системи та покращення співвідношення NADPH/NADP. Гептрал можна використовувати при комплексному лікуванні низькоінтенсивних променевих уражень у низьких дозах.

### Література

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / под ред. Ю.А.Зозули. — К.:

Наукова думка, 1997. — 202 с.

2. Антиоксидантна система, окисна модифікація білків і ліпідів в розвитку порушень життєдіяльності у віддаленому періоді після Чорнобильської аварії / Л.М.Овсяннікова, А.А.Чумак, О.В.Коваленко [та ін.] // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О.Ф.Возіанова, В.Г.Бешка, Д.А.Базики. — К.: ДІА, 2007. — С.422-436.
3. Ефективність гептрала та поліненасичених жирних кислот при оксидативному стресі у тварин / Г.А.Поготова, І.С.Чекман, Н.О.Горчакова [та ін.] // Медична хімія.- 2011.- Т.13, №4. — С.164.
4. Бабак О.Я. Патогенетичні механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки: фокус на клінічне застосування адеметіоніну/ О.Я.Бабак, О.В.Колеснікова // Сучасна гастроентерологія.- 2011.- №3. — С.56-63.
5. Cederbaum A.I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol and cytochrom P450 2E1-induced liver injury /A.I.Cederbaum // World J. Gastroenterol.- 2010. — Vol. 16, № 11. — P. 1366-1376.
6. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — 292 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. — К.: МОРИОН, 2000.- 320 с.

#### References

1. Baraboy V.A., Sutkovoy D.A. Oxydation-antioxidant homeostasis in normal and pathological conditions. Ed.Yu.Zozulya. Kiev, Naukova dumka, 1997: 202 (in Russian).
2. Ovsyannykova L.M., Chumak A.A., Kovalenko O.V. et al. Antyoxydant system, oxidative modification of proteins and lipids in disorders of live in after Chernoble catastrof time [Medical resolts of Chernoble atome electrostation] Ed. O.F.Vozianova, V.G.Bebeshka, D.A.Bazyky. Kiev, DIA, 2007: 422-436 (in Ukrainian).
3. Pogotova G.A., Chekman I.S., Gorchakova N.O. et al. Efficiency of heptral and polyunsaturated fatty acids in condition of oxidative stress in animals. Medichna khimiya 2011; 4: 164 (in Ukrainian).
4. Babak O.Ya, Kolesnikova E.V. Pathogenic

mechanisms of the nonalcoholic fatty liver disease formation: the focus on clinical application of ademethionine. Suchasna gastroenterologiya 2011; 3: 56-63 (in Ukrainian).

5. Cederbaum A.I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol and cytochrom P450 2E1-induced liver injury. World J. Gastroenterol 2010; 16, 11: 1366-1376.
6. Modern methods in biochemistry. Ed. V.N.Orechovicha. Moscow, Medicina, 1977: 292 (in Russian).
7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev, MORION, 2000: 320 (in Russian).

#### Резюме

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПТРАЛА В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАТИОНОВОЙ РЕДОКС-СИСТЕМЫ В СЕЛЕЗЕНКЕ ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС

*Терещенко Л.А.*

В результате проведенных исследований установлено, что тотальное гамма-облучение в дозе 1,5 Гр приводит к глубоким и стойким нарушениям в процессах функционирования глутатионовой редокс-системы в селезенке подопытных животных. Курсовое введение гептрала в дозе 10 мг/кг массы после гамма-облучения вызывает восстановление существующего баланса в системе глутатиона во все сроки эксперимента. Сделан вывод, что курсовое введение гептрала после тотального гамма-облучения в дозе 1,5 Гр способствует стабилизации в селезенке функциональной способности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, значительно повышает содержание эндогенного восстановленного глутатиона, что позволяет рассматривать возможность для рекомендации его использования в комплексном лечении лучевых поражений.

**Ключевые слова:** гамма-облучение, селезенка, восстановленный глутатион, гептрал

**Summary**

EFFECTS OF HEPTRAL IN  
PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF  
GLUTATHION REDOX-SYSTEM IN SPLEEN  
OF IRRADIATED RATS

*Tereschenko L.A.*

As a result of the carried out examinations is established, that total exposure in dose 1,5 Gy reduces in essential violations during functioning of glutathione a redox-system in a spleen of experimental animal. The course introduction of heptal at the rate of 10 mg/kg of a mass after irradiation calls reduction of existing balance in a glutathione system

in all terms of experiment. The deduction is made that course introduction of heptal after total exposures in dose 1,5 Gy promotes stabilization of function ability glutathione reductase and glutathione peroxidase in a spleen, considerably raises a content endogenic reduced glutathione, that allows to consider a possibility for the reference of use it in complex treatment of radiation injuries.

**Key words:** *gamma-irradiation, spleen, reduced glutathione, heptal.*

*Впервые поступила в редакцию 12.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.24-002-092.4/.9-07: 616.155.3-008.13-07

**ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ У ДИНАМІЦІ  
РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

**Чугай О.О., Любінець Л.А.**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;  
olhachuhay1@gmail.com*

Фагоцитоз — один з основних механізмів імунної системи, спрямований на знищення антигенів, в т.ч. бактерійного походження. Провідну роль у фагоцитозі та секреції імунологічно активних речовин відіграють мононуклеарні фагоцити. У статті наведені дані дослідження фагоцитарної активності лейкоцитів у динаміці розвитку експериментальної пневмонії, викликаній культурою *Staphylococcus aureus*. Визначено, що перебіг експериментальної пневмонії характеризувався активізацією макрофагальної фагоцитарної системи, що проявлялось зростанням у крові таких показників, як фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, тест відновлення нітросинього тетразолію в диформазан. На тлі тенденції до рівномірного зростання поглинаючої здатності фагоцитуючих лімфоцитів, середня кількість поглинутих інфекційних агентів і перетравлююча активність моноцитів вірогідно збільшувались на 10 і 20 доби експериментальної пневмонії.

**Ключові слова:** експериментальна пневмонія, фагоцитоз, мононуклеарні фагоцити.

**Вступ**

Дихальна система — це одна з найскладніших мультифункціональних систем у людському організмі. Легені не тільки забезпечують обмін газів, а й беруть участь у багатьох фізіологічних процесах організму, зокрема в імунному захисті. Завдяки постійному контакту з по-

вітряним простором довкілля та посиленій васкуляризації, на легені припадає значне антигенне навантаження, в тому числі різних інфекційних агентів. Для елімінації з організму шкідливих речовин, у легенях активується низка захисних механізмів, зокрема — факторів природже-

ного протиінфекційного імунного захисту як клітинного, так і гуморального. Значну роль при цьому відіграють механічні бар'єри, в першу чергу — мукоциліарна система слизових легень і фізіологічні функції (чхання, кашель тощо) [1].

При порушенні цього бар'єру активується наступна ланка імунного захисту — система фагоцитозу. Провідну роль у фагоцитозі та секреції імунологічно активних речовин відіграють мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги). В альвеолах основними постійними фагоцитарними клітинами є альвеолярні макрофаги. При низькому бактеріальному навантаженні чи інфікуванні маловірулентними грам-позитивними мікроорганізмами, альвеолярні макрофаги можуть ефективно фагоцитувати та знешкоджувати інфекційні агенти [1, 2]. Ці клітини мають відносно велику площу поверхні, що полегшує активний фагоцитоз чи ендцитоз вдихуваних патогенних частинок [3]. Крім того, значна кількість поверхневих рецепторів дозволяє фагоцитувати найрізноманітніші агенти [4]. Моноцити/макрофаги відносяться до антигенпрезентуючих клітин, тобто можуть передавати інформацію про структуру антигену до Т-лімфоцитів і, таким чином – активувати набуту імунну відповідь.

Не менш важливою функцією фагоцитів є здатність до синтезу біологічно активних речовин. Відомо, що активація макрофагів сприяє синтезу понад 100 різних факторів. Зокрема, у відповідь на бактеріальну контамінацію продукується значна кількість прозапальних цитокінів: TNF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 та IL-12, що призводять до розвитку у легенях запального процесу. Крім того, їхня активність веде до утворення активних форм кисню (ROS) та оксиду азоту (NO), що може викликати пошкодження легеневої тканини [5]. Особливістю альвеолярних макрофагів, на відміну від нейтрофілів, є відсутність здатності утворювати активні форми кисню за участю мієлопероксидази. Однак, вони можуть продукувати пероксид вод-

ню за рахунок NADPH-оксидазної системи [6] та активні форми кисню у мітохондріях [7]. Крім того, за участі NO-синтази (NOS2/iNOS) з активних форм кисню та оксиду азоту (NO) можуть утворюватися потужніші бактерицидні агенти, зокрема пероксинітрит [8].

Коли бактерійне навантаження є значним чи виникає інфікування більш вірулентними грам-позитивними мікроорганізмами, такими як *Pseudomonas aeruginosa* чи *Klebsiella pneumoniae*, то для елімінації бактерій залучаються поліморфноядерні нейтрофіли (ПЯН). Вони також є важливими фагоцитуючими клітинами, завдяки здатності до внутрішньоклітинного клінінгу і позаклітинного цитолізу [9].

**Мета дослідження** — вивчення фагоцитарної активності лейкоцитів у динаміці розвитку експериментальної пневмонії.

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

Експериментальні дослідження проводились на 9 морських свинках (савцях) масою 180-220 г, поділених на 4 групи:

- I група — інтактні морські свинки, 3 тварини (контроль);
- II група — морські свинки з експериментальною пневмонією на 6-ту добу, 2 тварини;
- III група — морські свинки з експериментальною пневмонією на 10-ту добу, 2 тварини;
- IV група — морські свинки з експериментальною пневмонією на 20-ту добу, 2 тварини.

Усіх тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1985). Директиви Ради Європи 86/609/EEC (1986), Закону

України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Відтворювали експериментальну пневмонію шляхом інтраназального введення тваринам культури *Staphylococcus aureus* за методом В.Н. Шляпникова і співав. [10].

Тварин декапітували на 6-ту, 10-ту та 20-ту добу розвитку ЕП. За показниками, що відображають стан макрофагальної системи, вивчали активність фагоцитозу моноцитів/макрофагів у крові. Для цього аналізували фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) за чашечковим методом [11]. В якості тест-об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру *S. aureus* (штам 505). При постановці ФАМ визначали наступні показники: фагоцитарний індекс (ФІ) — відсоток фагоцитуючих моноцитів, фагоцитарне число (ФЧ) — кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит. Також проводили спонтанний НСТ-тест у крові за методикою М.Е. Віксмана, А.Н. Мянського [12].

Отримані результати статистично оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (*M*) за результатами кожного дослідження ± стандартне відхилення (*m*). Достовірними вважались відмінності при  $p < 0,05$  (95,5 %).

#### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявили, що в морських свинок з ЕП спостерігалось зростання показників макрофагальної фагоцитарної системи. Зокрема, виявлено зростання ФЧ на 6, 10 та 20 добу експерименту на 9,8 %, 41,1 %

та на 46 %, відповідно, порівняно з контрольною групою. Крім того, ФІ також зростав, відповідно на 11,9 %, 15,6 % та 22,9 % на 6, 10, та 20 добу дослідження, порівняно з контрольною групою. Подібними визначені результати НСТ-тесту, які також зростали, відповідно на 9,0 %, 9,8 % та 57,8 % на 6, 10 та 20 доби. Звертає на себе увагу те, що на тлі рівномірної тенденції до зростання ФІ впродовж періоду формування пневмонії, інші два показники демонстрували певні періоди максимального зростання. Так, ФЧ збільшилося в 1,4 рази саме на 10 добу експерименту, що було вірогідно більше порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ . Натомість, НСТ-тест, що показує метаболічну перетравлюючу активність лімфоцитів в 1,6 разів вірогідно збільшився на 20 добу порівняно з контрольною групою тварин,  $p < 0,05$ . (Табл. 1).

#### Висновки

Згідно з результатами досліджень, перебіг експериментальної пневмонії характеризувався активізацією макрофагальної фагоцитарної системи, що проявлялось зростанням у крові таких показ-

Таблиця 1

Динаміка показників макрофагальної фагоцитарної системи у крові морських свинок з експериментальною пневмонією ( $M \pm m$ ,  $n = 9$ )

Показник	Інтактні тварини	6 доба ЕП	10 доба ЕП	20 доба ЕП
ФЧ, %	6,0 ± 1,2	6,59 ± 1,0	8,47 ± 2,5*	8,76 ± 1,5*
ФІ, %	70,4 ± 4,2	78,79 ± 4,5	81,42 ± 5,2	86,54 ± 5,3
НСТ, %	6,0 ± 0,9	6,54 ± 1,5	6,59 ± 1,6	9,47 ± 1,8*

Примітка \* —  $p < 0,05$  — порівняння з контрольною групою

ників, як ФІ, ФЧ, НСТ. На тлі тенденції до рівномірного зростання поглинаючої здатності фагоцитуючих лімфоцитів, середня кількість поглинутих інфекційних агентів і перетравлююча активність моноцитів вірогідно збільшувались на 10 і 20 доби експериментальної пневмонії.

Перспектива подальших досліджень

У перспективі планується вивчення показників клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді (фракцій Т і В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів) за умов експериментальної пневмонії і запалення слизової пародонту, корекції зазначених порушень препаратом «Корвітин».

### Література

1. Pathophysiology of pneumonia / S.Nelson, C. M. Mason, J. Knolls, W. R. Summer. // Clin. Chest Med. — 1995. — №16. — P. 1–12.
2. Onofrio J. M. Granulocyte-alveolar macrophage interaction in the pulmonary clearance of Staphylococcus aureus / J. M. Onofrio, G. B. Toews, M. F. Lipscomb. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1983. — №127. — P. 335–42.
3. Endocytosis and the recycling of plasma membrane / R. M.Steinman, I. S. Mellman, W. A. Muller, Z. A. Cohn. // J Cell Biol. — 1983. — №96. — P. 1–27.
4. Aderem A Mechanisms of phagocytosis in macrophages / A. Aderem, D. M. Underhill. // Annu Rev Immunol. — 1999. — №17. — P. 593–623.
5. Gordon S. Alternative activation of macrophages / S. Gordon. // Nat Rev Immunol. — 2003. — №3. — P. 23–5.
6. Hampton M. B. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing / M. B. Hampton, A. J. Kettle, C. C. Winterbourn. // Blood. — 1998. — №92. — C. 3007–17.
7. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS / [A. P. West, I. E. Brodsky, C. Rahner et al.]. // Nature. — 2011. — №472. — P. 476–80.
8. MacMicking J. Nitric oxide and macrophage function / J. MacMicking, Q. W. Xie, C. Nathan. // Annu Rev Immunol. — 1997. — №15. — P. 323–50.
9. Toews G. B. The relationship of inoculum size to lung bacterial clearance and phagocytic cell response in mice / G. B. Toews, G. N. Gross, A. K. Pierce. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1979. — №120. — P. 559–566.
10. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией: метод. указания / [В. И. Шляпников,

Т. Л. Солодова, С. А. Степанов и др.]. — Саратов, 1988. — 30 с.

11. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. — 1990. — № 9. — С. 27–29.
12. Виксман М. Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. рекомендации. / М. Е. Виксман, А. Н. Маянский. — Казань: Казанский НИИЭМ, 1979. — 11 с.

### References

1. Pathophysiology of pneumonia / S.Nelson, C. M. Mason, J. Knolls, W. R. Summer. // Clin. Chest Med. — 1995. — №16. — P. 1–12.
2. Onofrio J. M. Granulocyte-alveolar macrophage interaction in the pulmonary clearance of Staphylococcus aureus / J. M. Onofrio, G. B. Toews, M. F. Lipscomb. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1983. — №127. — P. 335–42.
3. Endocytosis and the recycling of plasma membrane / R. M.Steinman, I. S. Mellman, W. A. Muller, Z. A. Cohn. // J Cell Biol. — 1983. — №96. — P. 1–27.
4. Aderem A Mechanisms of phagocytosis in macrophages / A. Aderem, D. M. Underhill. // Annu Rev Immunol. — 1999. — №17. — P. 593–623.
5. Gordon S. Alternative activation of macrophages / S. Gordon. // Nat Rev Immunol. — 2003. — №3. — P. 23–5.
6. Hampton M. B. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing / M. B. Hampton, A. J. Kettle, C. C. Winterbourn. // Blood. — 1998. — №92. — C. 3007–17.
7. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS / [A. P. West, I. E. Brodsky, C. Rahner et al.]. // Nature. — 2011. — №472. — P. 476–80.
8. MacMicking J. Nitric oxide and macrophage function / J. MacMicking, Q. W. Xie, C. Nathan. // Annu Rev Immunol. — 1997. — №15. — P. 323–50.
9. Toews G. B. The relationship of inoculum size to lung bacterial clearance and phagocytic cell response in mice / G. B. Toews, G. N. Gross, A. K. Pierce. // Am. Rev.



- Respir. Dis. — 1979. — №120. — P. 559–566.
10. The experimental model of acute pneumonia caused by opportunistic bacteria and pathological association: method. instructions / [V. I. Shlapnikov, T. L. Solodova, S. A. Stepanova et al.]. — Saratov, 1988. — 30 p.
  11. Frolov V. M. Determination of phagocytic activity of peripheral blood monocytes from patients / V.M. Frolov, N.A. Peresadin, I.Y. Pshenichnih // Laboratory case. — 1990. — № 9. — P. 27-29.
  12. Viksman M. E. A method for evaluating the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitro blue tetrazolium: Method. recommendations./ M. E. Viksman, A. N. Mayanskiy. — Kazan, 1979. — 11 p.

### Резюме

#### ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Чугай О.А., Любинец Л.А.

Фагоцитоз — один из основных механизмов иммунной системы, направленный на уничтожение антигенов, в т.ч. бактериального генеза. Ведущую роль в фагоцитозе и секреции иммунологически активных веществ играют мононуклеарные фагоциты. В статье приведены результаты исследования фагоцитарной активности лейкоцитов в динамике развития экспериментальной пневмонии, вызванной культурой *Staphylococcus aureus*. Определено, что развитие экспериментальной пневмонии характеризовалось активацией макрофагальной фагоцитарной системы, что проявлялось ростом в крови таких показателей, как фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, тест восстановления нитросинего тетразолия в диформаза. На фоне тенденции к равномерному увеличению поглощающей способности фагоцитирующих лимфоцитов, среднее количество поглощенных инфекционных агентов и процессинговая активность моноцитов

достоверно увеличивались на 10 и 20 сутки экспериментальной пневмонии.

**Ключевые слова:** экспериментальная пневмония, фагоцитоз, мононуклеарные фагоциты.

### Summary

#### PHAGOCYTIC ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN THE DYNAMIC OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA

Chugai O., Lyubinets L.

Phagocytosis — one of the basic mechanisms of the immune system, aimed at the destruction of antigens, including bacterial origin. The leading role in phagocytosis and secretion of immunological active substances play mononuclear phagocytes. The article presents the research data of phagocytic activity of leukocytes in the dynamics of experimental pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*. Determined that the course of experimental pneumonia characterized by activation of macrophage phagocytic system which manifested in growing of blood indicators such as phagocytic index, phagocytic number, nitroblue tetrazolium recovery test in dyformazan. Against the background of the trend towards a uniform increase absorptive capacity of phagocytic lymphocytes, the average number of absorbed infectious agents and digesting activity of monocytes significantly increased at 10 and 20 days of experimental pneumonia.

**Keywords:** experimental pneumonia, phagocytosis, mononuclear phagocytes.

Впервые поступила в редакцию 15.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-002-02-092.9: 664.022.33: 615.37

## КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВАЯ ДИНАМИКА ПРИ КАРАГИНЕНОВОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

*Шевченко А.Н., Бибиченко В.А.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

В опытах на крысах показано, что при введении как карагинена, так и карагинена в сочетании с глюкозаминилмурамилдипептидом, развивается вначале острое воспаление с преобладанием альтеративных и экссудативных реакций, после чего наступает смена фаз воспаления. Наблюдается пролиферация клеточных и тканевых элементов, и воспаление приобретает характер пролиферативного с формированием гранулем.

Начало формирования гранулем как при обычном течении воспаления, так и при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида происходит в одни и те же сроки — на 5-е сутки. Поэтапные изменения в гранулемах также происходят в одни и те же сроки, однако, при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в целом отмечено большее количество лимфо-макрофагальных элементов, клеток фибробластического ряда и более выраженное коллагенообразование.

**Ключевые слова:** воспаление, клеточно-тканевая динамика, глюкозаминилмурамилдипептид.

### Вступление

Воспаление — закономерный компонент механизма развития многих заболеваний, ответная реакция организма на повреждение тканей и органов [1, 2]. Биологическое значение воспаления заключается в локализации, уничтожении и/или удалении из организма его причины; в ограничении и уменьшении последствий его патогенного влияния в организме, а также — в обеспечении процессов последующей репарации [3, 4].

Хроническое воспаление — это патологический процесс, характеризующийся персистенцией патогенного агента, развитием в связи с этим дисфункции иммунной системы и иммунологической недостаточности, что обуславливает своеобразие морфологических изменений тканей в области воспаления и течение процесса по принципу порочного круга, чрезвычайно затрудняющее репарацию поврежденных тканей и восстановление гомеостаза. При этом хроническое воспаление теряет свою био-

логическую целесообразность как защитно-приспособительная реакция организма [5-8].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению хронических воспалительных заболеваний, общая патология, лечение, профилактика хронического воспаления изучены недостаточно [9, 10].

В связи с этим представляет интерес изучение клеточно-тканевой динамики очага вторично хронического воспаления на фоне иммуномодуляторов.

**Целью исследования** явилась оценка возможности влияния глюкозаминилмурамилдипептида на клеточно-тканевую динамику при карагиненовом воспалении в эксперименте.

### Материал и методы

Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой тела 180-200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали внутримышечным введением в область бедра 10 мг л-карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического ра-

створа хлорида натрия [11, 12].

Глюкозаминилмурамилдипептид вводили под кожу спины крысам в дозе 0,1 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно на протяжении всего эксперимента. Доза для крыс определялась по константе биологической активности по формуле Рыболовлева [13, 14].

Контролем для естественного течения воспаления были интактные крысы, для воспаления на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида — крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления.

Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления.

Для морфологического исследования очага воспаления в мышечной ткани бедра экспериментальных животных из места введения используемых в эксперименте растворов вырезали кусочки мягких тканей, которые фиксировали в 10 % растворе забуференного (нейтрального) формалина, затем подвергали стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96 % спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1: 1), хлороформ, после чего заливали парафином. Из приготовленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной 4–5 $\times$ 10<sup>-6</sup> м. Во всех случаях использовали традиционную гистологическую окраску гематоксилином и эозином, а также окраску пикрофуксином по ван Гизону. Каждый исследуемый случай подвергали обзорной микроскопии, при которой оценивали морфологические признаки фаз воспаления, степень выраженности и распространенность воспалительного процесса. С помощью метода окраски по ван Гизону оценивали состояние соединительной ткани и коллагенообразования в ходе воспалительного процесса.

Микропрепараты изучали на микроскопе “Olympus BX-41”.

### Результаты исследований и их обсуждение

При микроскопическом исследовании образцов мышечной ткани бедра контрольной группы и на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида обнаруживаются мышечные волокна в состоянии умеренно выраженной паренхиматозной дистрофии, диффузный умеренно выраженный отек интерстиция (эндомизия и перимизия) и прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон, в последних — слабая очагово-распространенная инфильтрация отдельными клеточными элементами воспалительного ряда: лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, плазмócитами, полиморфноядерными лейкоцитами.

При окраске пикрофуксином по ван Гизону коллагеновые волокна обнаруживаются в зонах рыхлой волокнистой и неоформленной соединительной ткани (между пучками мышечных волокон, эндо- и перимизии).

Через 6 часов в мышечной ткани при обычном течении воспаления и при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в прослойках отечной рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон обнаруживается выраженная воспалительная инфильтрация, представленная преобладанием нейтрофильных (преимущественно сегментоядерных), а также эозинофильных лейкоцитов, и наличием базофильных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, плазмócитов. Данная инфильтрация начинает проникать между мышечными волокнами, раздвигая их. Мышечные волокна в состоянии выраженной паренхиматозной дистрофии с исчезновением поперечной исчерченности и восковидными некрозами части миоцитов. Сосуды местами спазмированы, местами дилатированы, полнокровны.

Коллагеновые волокна в препаратах, окрашенных пикрофуксином по ван Гизону, обнаруживаются в соответствую-

ющих зонах расположения рыхлой волокнистой и неоформленной соединительной ткани.

На 1-е сутки при обычном течении воспаления воспалительный инфильтрат сохраняет клеточный состав, выявленный в сроке наблюдения 6 часов. Однако, помимо густой инфильтрации в прослойках отечной, с явлениями дезорганизации, рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон, выраженная диффузная инфильтрация выявляется в отечном перимизии и эндомизии. Миоциты дистрофичны. В части препаратов обнаруживаются прилежащие к мышечной ткани лимфатические узлы с явлениями гиперплазии лимфоидной ткани — реактивная гиперплазия лимфатических узлов, дренирующих воспалительный очаг.

Коллагеновые волокна в препаратах, окрашенных пикрофуксином по ван Гизону, обнаруживаются в соответствующих зонах расположения рыхлой волокнистой и неоформленной соединительной ткани, однако, в инфильтрированной клетками воспалительного ряда соединительной ткани между пучками мышечных волокон они истончены и укорочены, местами отсутствуют.

На 2-е сутки при обычном течении

воспаления по сравнению с предыдущим сроком наблюдения обнаруживается не только выраженная диффузная преимущественно лейкоцитарная инфильтрация в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон, перимизии и эндомизии, но и разрушение выше названных и дистрофически измененных мышечных волокон. В части случаев в препаратах обнаруживаются лимфатические узлы с явлениями реактивной гиперплазии.

Коллагеновые волокна в соответствующих местах их расположения истончены и укорочены, местами отсутствуют.

На 3-и сутки при обычном течении воспаления отмечено некоторое разрежение плотности лейкоцитарного инфильтрата в прослойках дезорганизуемой рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон и появлением очагов скопления лимфо-макрофагальных элементов по периферии воспалительных инфильтратов (рис. 1). В интерстиции выявляется выраженная лейкоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация. В этот срок в составе воспалительной инфильтрации появляются единичные клетки фибробластического ряда.

Коллагеновые волокна в соответствующих местах их расположения еще более истончены и укорочены, отсутствуют на значительных участках.

На 5-е сутки при обычном течении воспаления в прослойках дезорганизованной рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон местами продолжает увеличиваться количество лимфоцитов, моноцитов, плазмоцитов, макрофагов, базофилов как бы окружая участки, где наблюдается разрежение плотности воспалительного инфильтрата и некротические изменения «соединительно-тканного каркаса».

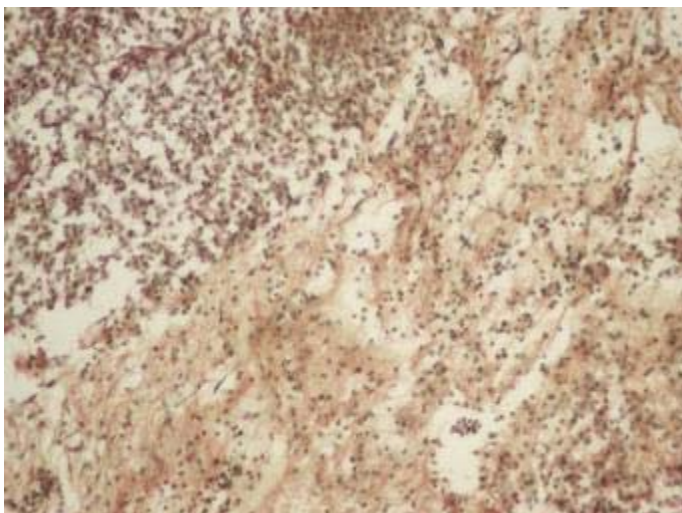


Рис. 1. 3-и сутки вторично хронического воспаления: появление очагов скопления лимфомакрофагальных элементов по периферии инфильтратов. Окраска пикрофуксином по ван Гизону, ×200.

Местами в центрах таких очагов выявляется фибринозно-гнойный экссудат. В интерстиции отмечается выраженная диффузная лейкоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация. В этот срок в составе воспалительной инфильтрации выявляются немногочисленные клетки фибробластического ряда.

Коллагеновые волокна в соответствующих местах их расположения все так же резко истончены и укорочены, отсутствуют на значительных участках.

На 7-е сутки при обычном течении воспаления местами морфологическая картина идентична предшествующему сроку наблюдения, местами в центрах очагов выявляются геморрагии. В интерстиции отмечается выраженная диффузная преимущественно лимфо-макрофагальная инфильтрация с явным присутствием клеток фибробластического ряда.

Коллагеновые волокна по периферии описанных очагов и в эндо- и перимизии утолщаются и удлиняются.

Клеточно-тканевая динамика на 10-е сутки при обычном течении воспаления сходна с описанными выше в предшествующий срок наблюдения изменениями, однако отмечается нарастание количества клеток фибробластического ряда в лимфо-макрофагальной инфильтрации.

Коллагеновые волокна по периферии описанных очагов все более утолщаются и удлиняются.

На 14-е сутки наблюдения микроскопическая картина также сходна с предшествующими двумя сроками наблюдения и также продолжает усиливаться коллагенообразование по периферии инфильтратов в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон и в эндо- и перимизии.

На 21-е сутки наблюдения при обычном течении воспаления в клеточном составе инфильтрата, преимущественно по периферии очагов, обнару-

живается увеличение количества макрофагов. На этом фоне все так же обнаруживаются в центрах очагов кровоизлияния и некроз. Коллагеновые волокна обнаруживаются диффузно, умеренно выражено по периферии воспалительных очагов, в окружающих их участках, а также в эндо- и перимизии.

На 28-е сутки по сравнению с предыдущим сроком наблюдения в воспалительном инфильтрате отмечается значительное увеличение количества макрофагов по периферии и между воспалительных очагов в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон. Там же и в эндо- и перимизии выявляются нерезкие или умеренные склеротические изменения [15, 16].

На 1-е сутки наблюдения на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида клеточный состав воспалительного инфильтрата, располагающегося в прослойках отечной, с явлениями дезорганизации, рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон, сохраняется, однако, по сравнению с 6-м часом на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида выраженная диффузная инфильтрация выявляется в отечных перимизии и эндомизии. Миоциты — в состоянии паренхиматозной дистрофии, местами с исчезновением поперечной исчерченности и восковидными некрозами. В части случаев в препаратах обнаруживаются лимфатические узлы с явлениями реактивной гиперплазии.

Коллагеновые волокна обнаруживаются в соответствующих зонах расположения рыхлой волокнистой и неоформленной соединительной ткани, однако, в инфильтрированной клетками воспалительного ряда соединительной ткани между пучками мышечных волокон они истончены и укорочены, местами отсутствуют.

Клеточно-тканевая динамика на 2-е сутки на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида более сходна с кле-

точно-тканевой динамикой на 3-и сутки при обычном течении воспаления: в инфильтрате несколько снижено количество нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с таким же сроком при обычном течении воспаления отмечается очаговое разрежение клеточной плотности в центральных участках воспалительного инфильтрата в прослойках дезорганизующейся рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон. В интерстиции выявляется выраженная лейкоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация. Однако, в воспалительной инфильтрации количество лимфоцитов, моноцитов, плазмочитов, макрофагов, тканевых базофилов, гистиоцитов, фибробластов по сравнению с предыдущим сроком на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида несколько выше, появляются единичные клетки фибробластического ряда. В периферических зонах воспалительных инфильтратов в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон лимфо-макрофагальные элементы располагаются более плотно.

В части случаев в препаратах обнаруживаются лимфатические узлы с явлениями реактивной гиперплазии.

Коллагеновые волокна в соответствующих местах их расположения истончены и укорочены, местами отсутствуют.

На 3-и сутки наблюдения на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида продолжает сохраняться клеточно-тканевая динамика, описанная на 2-е сутки, однако, в очагах разрежения в центральных участках воспалительного инфильтрата в прослойках дезорганизующейся рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон отмечается несколько большее количество нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

На 5-е — 7-е сутки наблюдения на фоне применения глюкозаминилмура-

милдипептида обнаруживается клеточно-тканевая динамика, сходная с таковой при обычном течении воспаления этих же сроков наблюдения: количество лимфоцитов, моноцитов, плазмочитов, макрофагов, базофилов в прослойках дезорганизованной рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон местами продолжает увеличиваться и данный клеточный инфильтрат как бы окружает участки, где наблюдается разрежение плотности воспалительного инфильтрата и некротические изменения «соединительно-тканного каркаса». Местами в центрах таких очагов выявляется фибринозно-гнойный экссудат и геморрагии. В интерстиции отмечается выраженная диффузная лейкоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация. В эти же сроки в составе воспалительной инфильтрации выявляются немногочисленные клетки фибробластического ряда [15, 16].

Коллагеновые волокна в соответствующих местах их расположения все так же резко истончены и укорочены, отсутствуют на значительных участках.

На 10-е — 14-е сутки клеточно-тканевая динамика на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида сходна с клеточно-тканевой динамикой при обычном течении воспаления. Однако, коллагенообразование более выражено на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида.

На 21-е — 28-е сутки при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с обычным течением воспаления отмечается нарастание количества макрофагов по периферии и между воспалительных очагов в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон (рис. 2). Там же и в эндо- и перимизии выявляются умеренные склеротические изменения (рис. 3).

Таким образом, при введении как карагинена, так и карагинена в сочетании с глюкозаминилмурамилдипептидом, развивается вначале острое воспа-

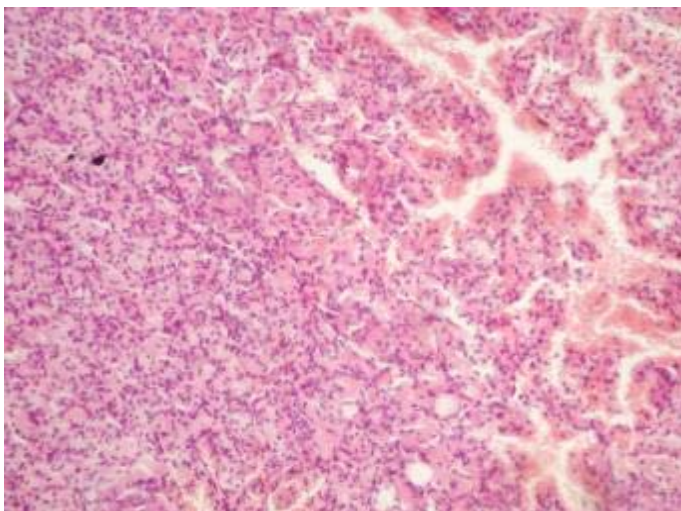


Рис. 2. 28-е сутки вторично хронического воспаления на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида: большое количество макрофагов в клеточном составе инфильтрата по периферии воспалительного очага в прослойке рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином, ×200.

ление с преобладанием альтеративных и экссудативных реакций, после чего наступает смена фаз воспаления. Наблюдается пролиферация клеточных и тканевых элементов, и воспаление приобретает характер пролиферативного с формированием гранулем.

Клеточно-тканевая динамика при обычном течении воспаления и при вос-

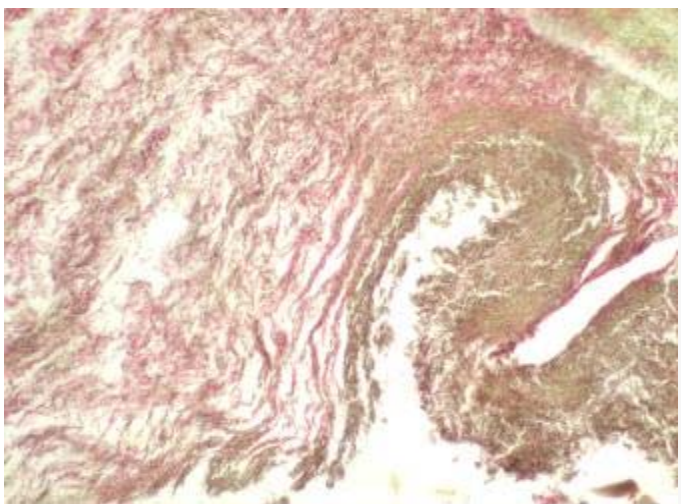


Рис. 3. 28-е сутки вторично хронического воспаления на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида: умеренные склеротические изменения вокруг воспалительного очага в прослойке рыхлой волокнистой соединительной ткани между пучками мышечных волокон. Окраска пикрофуксином по ван Гизону, ×100.

палении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида идентична, морфологические изменения развиваются приблизительно в одни и те же сроки с небольшой разницей в интенсивности процесса. Так, при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в сроке наблюдения на 2-е сутки наблюдаются изменения более схожие с таковыми на 3-и сутки наблюдения при обычном течении воспаления — снижение количества нейтрофилов и очаговое разрежение клеточной плотности в центральных участках воспалительного инфильтрата в прослойках дезорганизующейся рыхлой волокнистой соединительной ткани

между пучками мышечных волокон. Однако на 3-и сутки при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида морфологические изменения становятся идентичными таковым при обычном течении воспаления в этот же срок.

Начало формирования гранулем как при обычном течении воспаления, так и при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида происходит в одни и те же сроки — на 5-е сутки. поэтапные изменения в гранулемах также происходят в одни и те же сроки, однако, при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида в целом отмечено большее количество лимфо-макрофагальных элементов, клеток фибробластического ряда и более выраженное коллагенообразование.

Перспектива дальнейших исследований и изучения клеточно-тканевой динамики очага вторично хронического воспаления на фоне иммуномодулято-

ров будет способствовать усовершенствованию патогенетической терапии и профилактики хронического воспаления.

### Литература

1. Клименко Н. А. Роль воспаления в патологии / Н. А. Клименко // Заг. патологія та патол. фізіологія. — 2010. — № 2. — С. 20–21.
2. Клименко Н. А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н. А. Клименко, А. Н. Шевченко. — Харьков: ХНМУ, 2010. — 88 с.
3. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / под ред. М. Т. Абидова. — Нальчик: Полиграфсервис и Т, 2010. — 326 с.
4. Регеда М. С. Запалення — типовий патологічний процес: довідник / М. С. Регеда. — Львів: Сполом, 2005. — 52 с.
5. Пауков В. С. Роль макрофагов в патогенезе ограниченного воспаления / В. С. Пауков, С. А. Даабуль, Н. Ю. Беляева // Арх. патологии. — 2005. — № 4. — С. 3–10.
6. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В. С. Пауков, Б. Б. Салтыков, Н. Г. Ермакова, С. В. Шашлов // Арх. патологии. — 1998. — № 1. — С. 34–38.
7. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д. Н. Маянский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 462 с.
8. Молекулярные механизмы воспаления: учебник / под ред. В. А. Черешнева. — Екатеринбург, 2010. — 261 с.
9. Don't sit on chronic inflammation / T. J. White, A. Cronin, M. F. Lo [et al.] // ANZ J. Surg. — 2012. — Vol. 82, N 3. — P. 181–182.
10. Worthington J. J. TGF $\beta$ : a sleeping giant awoken by integrins / J. J. Worthington, J. J. Klementowicz, M. A. Travis // Trends Biochem. Sci. — 2011. — Vol. 36, N 1. — P. 47–54.
11. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, А. Н. Шевченко, Г. И. Губина-Вакулик // Эксперим. і клініч. медицина. — 2007. — № 2. — С. 24–28.
12. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1993. — № 9. — С. 249–

253.

13. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. — 16-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2010. — 1216 с.
14. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Журн. Акад. мед. наук СССР. — 1979. — № 6. — С. 1513–1516.
15. Koyasu S. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation / S. Koyasu, K. Moro // Front Immunol. — 2012. — Vol. 3. — P. 101.
16. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M. A. Ingersoll, A. M. Platt, S. Potteaux, G. J. Randolph // Trends Immunol. — 2011. — Vol. 32, N 10. — P. 470–477.

### References

1. Klimenko NA The role of inflammation in pathology / NA Klimenko // Zag. Pathology that pathol. Фізіологія. - 2010. - No. 2. - P. 20-21.
2. Klimenko NA Hematological mechanisms of chronic inflammation / NA Klimenko, AN Shevchenko. - Kharkov: KhNMU, 2010. - 88 with.
3. Infectious process and systemic inflammatory response / ed. M.T. Abidova. - Nalchik: Polygraphservice and T, 2010. - 326 p.
4. Regeda MS Zapalennya - a typical pathologic process: an additional / MS Regeda. - Lviv: Spolom, 2005. - 52 c.
5. Paukov VS The role of macrophages in the pathogenesis of limited inflammation / VS Paukov, SA Daabul, N. Yu. Belyaeva // Arch. Pathology. - 2005. - № 4. - P. 3-10.
6. Pathogenetic aspects of chronic inflammation / VS Paukov, B. B. Saltykov, N. G. Ermakova, S. V. Shashlov // Arch. Pathology. - 1998. - No. 1. - P. 34-38.
7. Mayansky DN Lectures on clinical pathology: a guide for doctors / DN Mayanskii. - Moscow: GEOTAR-Media, 2008. - 462 p.
8. Molecular mechanisms of inflammation: a textbook / ed. V. A. Cheresheva. - Ekaterinburg, 2010. - 261 p.
9. Do not sit on chronic inflammation / T. J. White, A. Cronin, M. F. Lo [et al.] // ANZ J. Surg. - 2012. - Vol. 82, No. 3. - P. 181-182.
10. Worthington J. J. TGF $\beta$ : a sleeping giant awoken by integrins / J. J. Worthington, J. J. Klementowicz, M. A. Travis // Trends Biochem. Sci. - 2011. - Vol. 36, No. 1. - P. 47-



- 54.
11. Justification of the model of chronic (secondary chronic) inflammation / NA Klimenko, SV Tatarko, AN Shevchenko, GI Gubina-Vakulik // Eksperim. I klinich. medicine. - 2007. - No. 2. - С. 24-28.
  12. Klimenko NA The role of leukocytes in the reaction of mast cells in the focus of inflammation / NA Klimenko // Bul. Experiment. Biology and medicine. - 1993. - No. 9. - P. 249-253.
  13. Mashkovskiy MD Drugs: a manual for doctors / MD Mashkovsky. - 16 th ed., Revised, corrected. And additional. - Moscow: The New Wave, 2010. - 1216 p.
  14. Rybolovlev, Yu.R., Dosage of Substances for Mammals in the Biological Activity Constant, by Yu. R. Rybolovlev, RS Rybolovlev, Zh. Acad. honey. Sciences of the USSR. - 1979. - No. 6. - P. 1513-1516.
  15. Koyasu S. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation / S. Koyasu, K. Moro // Front Immunol. - 2012. - Vol. 3. - P. 101.
  16. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M. A. Ingersoll, A. M. Platt, S. Potteaux, G. J. Randolph // Trends Immunol. - 2011. - Vol. 32, N 10.-P. 470-477.

### Резюме

КЛІТИННО-ТКАНИННА ДИНАМІКА ПРИ  
КАРАГІНЕНОВОМ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ  
ЗАСТОСУВАННЯ  
ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДА  
*Шевченко О.М., Бібіченко В.О.*

У досліджах на щурах показано, що при введенні як карагінену, так і карагінену в поєднанні з гліюкозамінілмурамілдіпептидом, розвивається спочатку гостре запалення з переважанням альтеративних і ексудативних реакцій, після чого настає зміна фаз запалення. Спостерігається проліферація клітинних і тканинних елементів, і запалення набуває характеру проліферативного з формуванням гранулем.

Початок формування гранулем як при звичайному перебігу запалення, так і при запаленні на тлі введення гліюкозамінілмурамілдіпептида відбувається в одні й ті ж терміни — на 5-ту добу. По-

етапні зміни в гранулемах також відбуваються в одні й ті ж терміни, однак, при запаленні на тлі введення гліюкозамінілмурамілдіпептида в цілому відзначено більшу кількість лімфо-макрофагальних елементів, клітин фібробластичного ряду і більш виражене колагенотворення.

**Ключові слова:** запалення, клітинно-тканинна динаміка, гліюкозамінілмурамілдіпептид.

### Summary

CELLULAR AND TISSUE DYNAMIC IN  
CARRAGEENAN'S INFLAMMATION  
DURING TREATMENT WITH  
GLYUKOZAMINILMURAMILDIPETID  
*Shevchenko A.N., Bibichenko V.A.*

In experiments on rats was showed that the acute inflammation with a predominance of alterative and exudative reaction develops when administered as a carrageenan as well as carrageenan combined with glyukozaminilmuramildipeptid at first, and then shift of the phases of inflammation begins. Proliferation of cellular and tissue elements is observed, and inflammation assumes the character of a proliferative with the formation of granulomas.

Start of formation of granulomas as in the normal course of inflammation, as well as with an inflammation on the background of glyukozaminilmuramildipeptid takes place in the same time — on the 5th day. Incremental changes in granulomas also occur in the same time frame, however, a greater number of lympho-macrophage elements and fibroblasts and a more pronounced collagen formation observed in inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid.

**Key words:** inflammation, cellular and tissue dynamic, glyukozaminilmuramildipeptid.

*Впервые поступила в редакцию 14.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.314+615.322

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПУЛЬПЫ РЕЗЦОВ КРЫС ПРИ ИНТРАДЕНТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ МИКРОБНЫХ ТОКСИНОВ

**Сенников О.Н., Сенникова А.М., Гончарук С.В., Левицкий А.П.**

Государственное учреждение «Институт стоматологии и  
челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины» (г. Одесса)

Внутридесневое введение микробных токсинов (липополисахарид, гиалуронидаза, трипсин) вызывает развитие пульпита и системное воспаление, более всего после введения гиалуронидазы.

**Ключевые слова:** липополисахарид, гиалуронидаза, трипсин, десна, пульпа, сы-  
воротка, эластаза, фосфатазы.

### Введение

Воспалительно-дистрофические процессы в пульпе зубов – довольно частое осложнение кариеса, нередко переходящее в периодонтит и являющееся источником одонтогенных инфекций [1-5].

Причины возникновения воспаления пульпы (пульпита) до сих пор окончательно не раскрыты.

Одной из возможных причин пульпита может быть микробиота полости рта, обильно размножающаяся в зубодесневых карманах, складках слизистой и в зубном налете [6, 7].

В механизме патогенного действия оральной микрофлоры решающую роль играют выделяемые ими токсические факторы (микробные токсины), многие из которых легко проникают через гисто-гематические барьеры и поражают органы и ткани [8, 9].

К числу микробных токсинов относятся и такие соединения как кишечный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС), образуемый условно-патогенной грам-отрицательной микрофлорой [10], фактор проницаемости – фермент гиалуронидаза, расщепляющий гиалуроновую кислоту («межклеточный цемент») и способствующий транслокации бактерий и их токсинов [11] и протеолитические ферменты, расщепляющие белки (коллаген, лизоцим, иммуноглобулины и др.) и

определяющие в значительной степени вирулентность бактерий [12].

**Целью** настоящего исследования стало определение влияния на пульпу зубов вышеперечисленных микробных токсинов при их введении в десну.

### Материалы и методы исследования

В настоящей работе были использованы липополисахарид из *E. coli* 0111В4 (производитель «Sigma», США), фермент гиалуронидаза с активностью 500 ед/мг (производитель «Sigma», США). В качестве протеолитического фермента был использован трипсин из панкреас с активностью 400 ед/мг (производитель «Merck», ФРГ).

Микробные токсины использовали в виде растворов на 0,9 %-ном NaCl в следующих концентрациях: ЛПС 1 мг/мл, гиалуронидаза 2 мг/мл и трипсин 5 мг/мл.

Опыты были проведены на белых крысах линии Вистар (самцы, 2 года, средняя живая масса 322±15 г), распределенных в 4 группы: 1-ая – контроль; 2-ая – получала инъекции в десну в районе корней моляров 0,2 мл раствора ЛПС, 3-я – получала инъекции 0,2 мл раствора гиалуронидазы и 4-ая – 0,2 мл раствора трипсина.

Эвтаназию крыс осуществляли через 3 часа под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопуска-

ния из сердца. Выделяли пульпу из резцов, иссекали десну и получали сыворотку крови.

В гомогенатах пульпы, десны и в сыворотке определяли активность эластазы [13], которая является биохимическим маркером воспаления [14].

В гомогенате пульпы определяли также активность щелочной фосфатазы (ЩФ) – маркер остеобластов и кислой фосфатазы (КФ) – маркер остеокластов [15].

Результаты опытов подвергали стандартной статобработке [16].

### Результаты и их обсуждение

Анатомия зубо-челюстной системы крысы такова, что корень резца начинается в области корней моляров. Резцы крысы удобны для выделения пульпы.

На рисунке представлены результаты определения в пульпе, десне и в сыворотке крови активности эластазы – маркера воспаления. Видно, что самая высокая активность фермента наблюдается в сыворотке крови, а самая низкая в десне, пульпа занимает промежуточное положение. Такое распределение эластазной активности вполне объяснимо, если учесть, что эластаза имеет лейкоцитарное происхождение [13].

Как видно из данных, представленных на рисунке, все три микробных токсына повышают активность эластазы в десне, причем больше всего гиалуронидаза и трипсин. В пульпе достоверное повышение активности эластазы наблюдается после инъекции гиалуронидазы и, особенно, трипсина. Эти данные свидетельствуют о том, что внутридесневые инъекции этих двух ферментов инду-

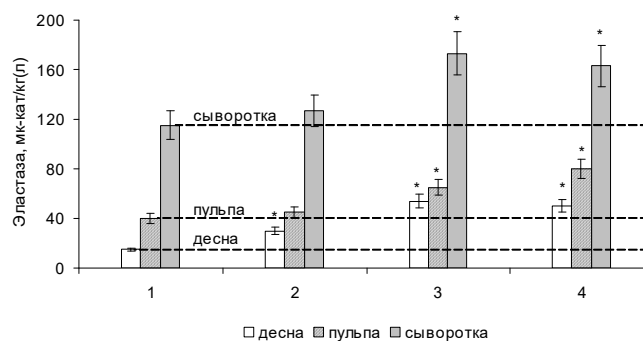


Рис. Влияние микробных патогенов на активность эластазы (1 – контроль, 2 – ЛПС, 3 – гиалуронидаза, 4 – трипсин)  
\* –  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 1

цируют развитие пульпита.

Эти же ферменты достоверно увеличивают активность эластазы и в сыворотке крови, что может указывать на развитие системного воспаления [17].

В таблице представлены результаты определения в пульпе активности фосфатаз. Видно, что все три микробных токсына повышают активность щелочной фосфатазы, однако достоверно лишь гиалуронидаза. Этот фермент больше других повышает и активность кислой фосфатазы. Рассчитанный по соотношению ЩФ/КФ минерализующий индекс (МИ) оказался достоверно повышенным лишь после инъекции гиалуронидазы.

Эти результаты могут быть основанием для проведения дальнейших исследований по использованию гиалуронидазы для стимуляции остеогенеза при регенерации костной ткани.

С другой стороны, способность гиалуронидазы вызывать развитие воспа-

Таблица

Влияние микробных патогенов на активность фосфатаз и минерализующий индекс (МИ) пульпы резцов крыс

№№ пп	Группы	Щелочная фосфатаза, мк-кат/кг	Кислая фосфатаза, мк-кат/кг	МИ
1	Контроль	2270 ± 440	34,5 ± 1,1	65,8 ± 2,9
2	ЛПС	2740 ± 150 $p > 0,05$	40,3 ± 0,5 $p < 0,05$	68,0 ± 3,4 $p > 0,3$
3	Гиалуронидаза	3820 ± 520 $p < 0,05$	45,1 ± 3,4 $p < 0,05$	84,7 ± 4,2 $p < 0,05$
4	Трипсин	3010 ± 300 $p > 0,05$	44,4 ± 3,2 $p < 0,05$	67,8 ± 3,0 $p > 0,3$

ления не только в пульпе, но и в околозубных тканях делает вполне возможным ее использование с целью экспериментального моделирования периодонтита. Такая модель может существенно улучшить поиски новых средств для лечения и профилактики периодонтитов, одного из самых частых осложнений кариеса зубов.

#### Выводы

1. Внутридесневые инъекции микробных токсинов (гиалуронидазы или трипсина) вызывают развитие пульпита и системного воспаления.
2. Гиалуронидаза повышает минерализующую активность пульпы.
3. Гиалуронидаза может быть перспективным средством для моделирования периодонтита.

#### Литература

1. Зависимость реакции пульпы зубов от объема препарирования твердых тканей / В. В. Париков, А. К. Кириченко, Д. П. Шевченко [и др.] // Тезисы докладов 3 Конгресса Международной ассоциации морфологов, Тверь, 20-21 июня 1996 г. – Морфология. – 1996. – 109, № 2. – С. 78.
2. Влияние водного и воздушного охлаждения на ферменты пульпы зуба при воздействии температурно-болевого фактора одонтопрепарирования / Ю. А. Петрович, Г. В. Большаков, Н. Ф. Трусова [и др.] // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. – 1998. – № 3. – С. 16-18.
3. Влияние состояния пульпы зуба на объем реабилитационных мероприятий при комплексном лечении генерализованного пародонтита / А. В. Цимбалистов, В. Д. Жидких, Г. Б. Шторина [и др.] // Проблемы стоматологии и нейростоматологии. – 1999. – № 1. – С. 23-25.
4. Пашаев Ч. А. Новый подход к профилактике кариеса зубов / Ч. А. Пашаев, Л. К. Ибрагимова, Б. М. Гамзаев // Новое в стоматологии. – 2004. – № 7. – С. 24-25.
5. Мороз Б. Т. Влияние депульпирования зубов на регуляцию центральных механизмов обеспечения физиологических функций / Б. Т. Мороз // Институт стоматологии. – 2006. – № 3. – С. 88-89.
6. Шешукова О. В. Роль пародонтопатогенної інфекції в розвитку періодонтитів

- тимчасових зубів / О. В. Шешукова // Український стоматологічний альманах. – 2006. – № 3. – С. 66-68.
7. Сравнительная характеристика микробиоценоза во временных и постоянных зубах в стадии обострения хронического периодонтита / М. Г. Чеснокова, В. И. Самохина, В. Д. Ландинова [и др.] // Стоматология для всех. – 2012. – № 1. – С. 32-35.
  8. Куцевляк В. Ф. Микробная флора полости рта в норме и ее повреждающие факторы при патологии / В. Ф. Куцевляк // Стоматолог. – 2011. – № 10(160). – С. 28-31.
  9. Сухарев Ю. С. Энтеротоксин-продуцирующие патогенные *Escherichia coli* / Ю. С. Сухарев. – Харьков: Коллегиум, 2008. – 346 с.
  10. Wang X. Endotoxins: structure, function and recognition / X. Wang, P. Quinn // *Seria: Sucellular Biochemistry*. – 2010. – v. 53. – 415 p.
  11. Increased hyaluronan and hyaluronidase production and hyaluronan degradation in injured aorta of insulin-resistant rats / A. Chajara, M. Rondi, B. Delpech [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* – 2000. – v. 20, № 6. – P. 1480-1487.
  12. Бондаренко В. М. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса / В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 1999. – № 5. – С. 34-39.
  13. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – Киев: ГФЦ, 2002. – 15 с.
  14. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
  15. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
  16. Кокунин В. А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В. А. Кокунин // Український біохімічний журнал. – 1975. – т. 47, № 6. – С. 776-791.
  17. Митронин А. В. Изучение влияния хронического апикального периодонтита на состояние организма пациента / А. В.

Митронин, И. Д. Понякина // Стоматология. – 2007. – т. 72, № 6. – С. 26-29.

### References

1. Parilov V. V., Kirichenko A. K., Shevchenko D. P. [et al.]. The dependence of dental pulp reaction from volum preparation of solid tissues. Tezisy dokladov 3 Kongressa Mezhdunarodnoi assotsiatsii morfologov, Tver, 20-21 iunia 1996 g. Morfologiya. 1996; 109(2): 78.
2. Petrovich Iu. A., Bolshakov G. V., Trusova N. F. [et al.]. The influence of water and air cooling on dental pulp enzymes at action of temperature-pain factor of odontopreparation. Problemy neirostomatologii i stomatologii. 1998; 3: 16-18.
3. Tsimbalistov A. V., Zhidkikh V. D., Shtorina G. B. [et al.]. The influence of dental pulp state on volume of rehabilitation actions at complex treatment of general periodontitis. Problemy stomatologii i neirostomatologii. 1999; 1: 23-25.
4. Pashaev Ch. A., Ibragimova L. K., Gamzaev B. M. The new approach to caries prophylaxis. Novoe v stomatologii. 2004; 7: 24-25.
5. Moroz B. T. The influence of depulping teeth on the regulation of central mechanism of physiologic function ensuring. Institut stomatologii. 2006; 3: 88-89.
6. Sheshukova O. V. The role of parodontopathogenic infection in periodontitis development of temporary teeth. Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah. 2006; 3: 66-68.
7. Chesnokova M. G., Samokhina V. I., Landinova V. D. [et al.]. Comparative characteristic of microbiocenose into milk and constant teeth in the stage of edged chronic periodontitis. Stomatologiya dlya vseh. 2012; 1: 32-35.
8. Kutsevlyak V. F. Microbial flore of oral cavity and her damage factors at pathology. Stomatolog. 2011; 10(160): 28-31.
9. Sukharev Yu. S. Enterotoksin-produtsiruyushchie patogennye Escherichia coli [The enterotoxin-producing pathogenic Escherichia coli]. Khar'kov, Kollegium, 2008: 346.
10. Wang X., Quinn P. Endotoxins: structure, function and recognition. Seria: Sucellular Biochemistry. 2010; 53: 415.
11. Chajara A, Rondi M., Delpech B. [et al.]. Increased hyaluronan and hyaluronidase production and hyaluronan degradation in injured aorta of insulin-resistant rats. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. 2000; 20(6): 1480-1487.
12. Bondarenko V. M. The factors of bacterial pathogenity and its roles in the development of infections processes. ZhMEI. 1999; 5: 34-39.
13. Levitsky A. P., Stefanov A. V. Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye ingibitorov: metodicheskie rekomendatsii [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]. Kiev, GFK, 2002:15.
14. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.
15. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005:50.
16. Kokunin V. A. Statistical processing of data for a small number of experiments. Ukrai'ns'kyj biohimichnyj zhurnal. 1975; 47(6): 776-791.
17. Mitronin A. V., Pomyakina I. D. The investigation of influence of chronic apex periodontitis on state of patient organism. Stomatologiya. 2007; 72(6): 26-29.

### Резюме

#### БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ПУЛЬПИ РІЗЦІВ ЩУРІВ ПРИ ІНТРАДЕНТАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ МІКРОБНИХ ТОКСИНІВ

*Сенніков О.М., Сеннікова Г.М., Гончарук С.В., Левицький А.П.*

Інтрадентальне введення мікробних токсинів (ліпополісахарид, гіалуронідаза, трипсин) викликає розвиток пульпіту та системного запалення, більше всього після введення гіалуронідази.

**Ключові слова:** ліпополісахарид, гіалуронідаза, трипсин, ясна, пульпа, сироватка, еластаза, фосфатази.

**Summary**

**BIOCHEMICAL INDICES OF PULP STATE AFTER INTRAGUM INTRODUCTION OF MICROBIAL TOXINS**

*Sennikov O.N., Sennikova A..M.,  
Goncharuk S.V., Levitsky A..P.*

*The aim:* To determine of pulp state after intragum introduction of microbial toxins.

*The materials and methods:* Lipopolysaccharide, hyaluronidase and trypsin were introduced into rat gum. After 3 hours was determined the elastase activity in gum, dental pulp and serum. The activity of alkaline and acid phosphatase

was determined in pulp.

*The findings:* Hyaluronidase and trypsin raised the elastase activity in gum, pulp and serum and the activity of phosphatases in pulp.

*The conclusion:* Hyaluronidase and trypsin create pulpitis and systemic inflammation.

**Key words:** *Lipopolysaccharide, hyaluronidase, trypsin, dental pulp, gum, serum, elastase, phosphatases.*

*Впервые поступила в редакцию 11.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.36 – 002.2:616.12 – 008.331.1:579.23+616.611

**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ТА КЛУБОЧКОВОГО КОМПОНЕНТІВ НИРОК ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА КОРЕКЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛОМ**

**Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.**

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), julia.bereg@mail.ru*

104

У статті представлені структурні зміни епітеліального та клубочкового компонентів нирок щурів із хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) та при корекції лізиноприлом. Експериментальні дослідження проведені на 34 білих лабораторних статевонезрілих, з початковою масою тіла 50-70г. Хронічний токсичний гепатит змодельований інтрагастральним введенням олійного розчину  $CCl_4$  в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень впродовж восьми тижнів. Паралельно із гепатотоксинами щодня інтрагастрально вводили лізиноприл (в дозі 20мг/кг).

Результати досліджень показали, що при хронічному токсичному ураженні печінки олійним розчином  $CCl_4$  виникало порушення трофіки тканини нирки, а також розвивався мукоїдний та фібриноїдний набряк артеріол клубочків та строми, що призводило до розвитку дистрофічних змін ендотеліоцитів та мезангіальних клітин. В епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної степені вираженості, поряд із цим мали місце некробіози та некрози окремих епітеліоцитів. Частина некротизованих клітин злушувалась у просвіті каналців. Збережені або частково збережені епітеліоцити розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх були щільними, проте локалізація ядер дещо зміщувалась. Застосування лізиноприлу сприяло зменшенню інтоксикаційного пошкодження судинного компоненту нирки і запобігало розвитку дистрофічно-некротичних змін епітеліального компоненту нирки.

**Ключові слова:** *хронічний токсичний гепатит, щурі, лізиноприл, морфологічні зміни епітеліального та клубочкового компонентів нирок.*

### Вступ

Відомо, що при хронічному токсичному ураженні печінки можуть розвиватись зміни з боку нирок. Сукупність порушень функціонального стану нирок при патології печінки відзначається як гепаторенальний синдром (ГРС). Встановлено, що в патогенезі ГРС провідна роль відводиться активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) (Hayes P.C. et al., 1998). Враховуючи, що до розвитку ГРС велика роль відводиться активації РАС (Rudemiller N.P., Pater M.V., 2016) метою нашого дослідження було дослідити вплив інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (лізіноприлу) на морфологічні зміни у нирках при моделюванні ХТГ (Yim H.E., Yoo K.H., 2017). СС<sub>4</sub> на фоні гепатотоксичної дії викликає порушення функції нирок, як за механізмом ГРС з участю РАС, так і пошкоджуючого впливу на паренхіму нирок, в першу чергу, проксимальних канальців. З літературних джерел відомо, що вплив на ланки РАС за допомогою інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів ангіотензину (АТ) II, можна досягти позитивного терапевтичного ефекту [Бабак, 2008; Коваленко, Лутай, Сіренко, 2007].

**Мета роботи:** дослідити вплив лізіноприлу на структуру епітеліального та клубочкового компонентів нирок при хронічному токсичному гепатиті (ХТГ) у щурів.

### Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 24 білих лабораторних статевонезрілих, з початковою масою тіла 50-70 г. Експерименти на тваринах здійснювали у відповідності до Правил проведення робіт з використанням лабораторних тварин (1977), Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви ЄЕС №609 (1986) на наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з викорис-

танням експериментальних тварин».

Тварини перед початком експерименту всі були розподілені на 3 піддослідних груп по 8 особин у кожній. Перша група - інтактні щури (контроль), друга - із ХТГ, змодельованим інтрагастральним введенням олійного розчину СС<sub>4</sub> в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень впродовж восьми тижнів [Пат. 43704 України]. Тваринам 3-ї групи паралельно із гепатотоксинами щодня протягом шести тижнів у лікувально-профілактичному режимі (О.В. Стефанов, 2001) інтрагастрально вводили лізіноприл (в дозі 20мг/кг, «Астрафарм», Україна). Усіх тварин виводили з експерименту шляхом одномоментної цервікальної дислокації під тіопенталовим наркозом.

Для гістологічного дослідження тканину нирок фіксували в 10 %-му розчині забуференого нейтрального формаліну, дегідрували у спиртах зростаючої концентрації та заливали у целоїдин-парафін (Сорочинников А.П., 2000). Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм здійснювали на санному мікромомі. Забарвлення препаратів здійснювали гематоксиліном та еозином. Огляд та опис гістологічних препаратів проводили під збільшеннями об'єктива та окуляра від 100 до 800 разів під оптико-цифровим мікроскопом Bresser (Germany).

### Результати та їх обговорення

Гістологічне дослідження структури тканини нирки у тварин при хронічному токсичному гепатиті встановило наявність певних морфологічних змін. Зокрема, кровонаповнення органу залишалось нерівномірним, переважно за рахунок розширення судин венозного типу. У кірковому шарі мало місце збільшення розмірів клубочків (Рис. 1) за рахунок вогнищового повнокров'я капілярів та вираженого мукоїдного та фібриноїдного набряку стінок судин (Рис. 2), які поєднувались із розвитком дистрофічних змін в ендотеліоцитах та мезангіальних кітинах. В окремих петлях спостерігались спазми судин. Просвіти клубочків збільшувались.

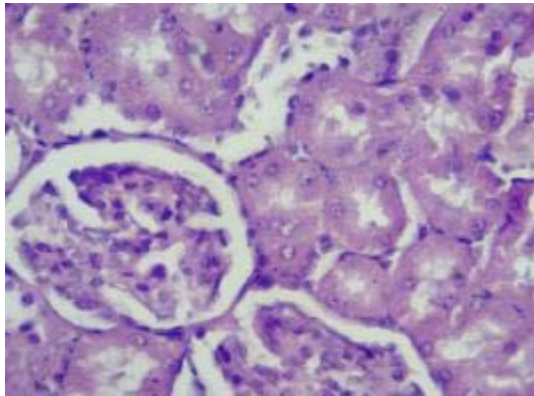


Рис. 1. Збільшення розмірів клубочків кіркового шару нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Розширення клубочків, білкові маси у просвітах вивідних каналців, поодинокі некрози епітеліоцитів).

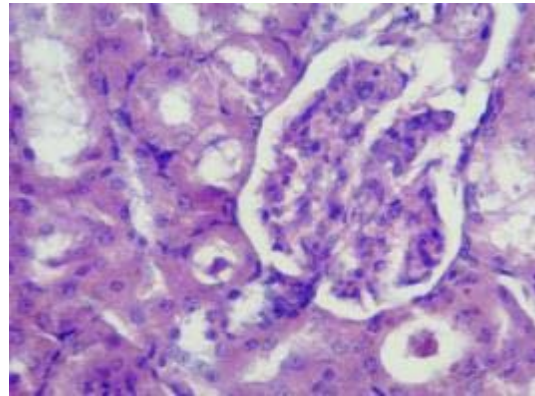


Рис. 3. Структура кіркового шару нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Розширення клубочків, білкові маси у просвітах вивідних каналців, поодинокі некрози епітеліоцитів).

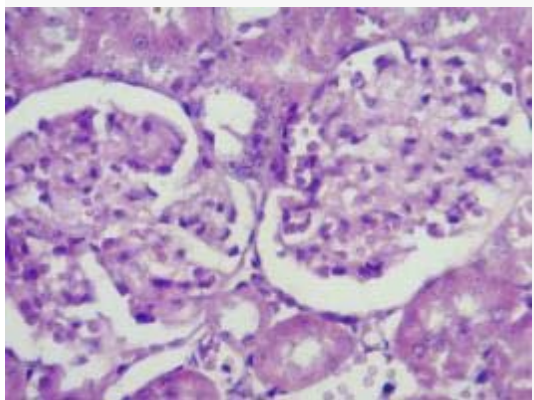


Рис. 2. Кірковий шар нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Розширення клубочків, виражений мукоїдний та фібриноїдний набряк стінки артеріол клубочків, дистрофічні зміни ендотеліоцитів та мезангіальних клітин).

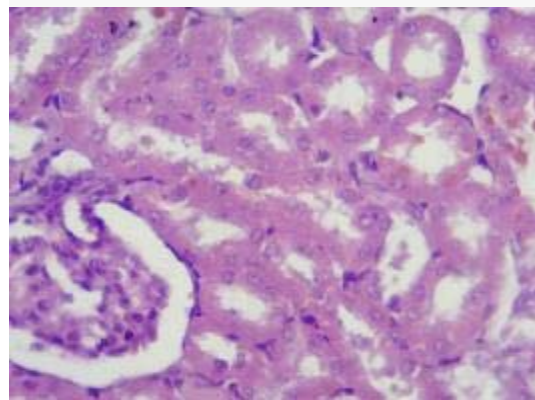


Рис. 4. Кірковий шар нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилином та еозином × 200. (Вогнищеві некрози епітеліоцитів з десквамацією у просвіті каналців).

Строма тканини виражена слабо, стінки окремих артеріол мали ознаки плазматичного просякання. В інтерстиції візуалізувався помірний набряк. Переважна більшість вивідних каналців нирки мала розширені просвіти, частково виповнені білковими масами (Рис. 1).

В епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної ступені вираженості, поряд із цим мали місце некробіози та некрози окремих епітеліоцитів (Рис. 2,3).

Збережені або частково збережені епітеліоцити розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх були частково збереженими, проте локалізація ядер дещо зміщувалась. Частина некротизованих клітин злущувалась у просвіті каналців (рис.4).

Протекторний вплив лізіноприлу при токсичному ураженні печінки спостерігався на структурних характеристиках нирки тварин. Гістологічне дослідження тканини встановило, що кровонаповнення судин було нерівномірним. Клубочки ниркових каналців залишалися частково збереженими (Рис.5).

Розміри судинних клубочків частково зменшувались за рахунок зменшення просвіту капсули. Просвіти судин клубочка дещо звужувались переважно через гіпертрофію ендотеліоцитів та їх ядер (Рис.6). Спостерігалась також гіпертрофія ядер мезангіоцитів, що візуально ущільнювало структуру ниркового тільця. Нефроцити капсули залишалися незмінними.

Строма тканини та стінки судин візуалізувались слабо. В інтерстиційній



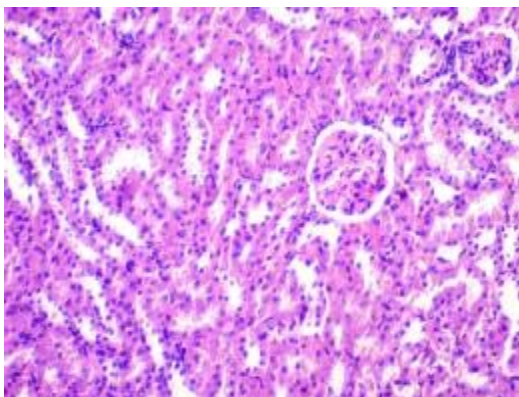


Рис. 5. Кірковий шар нирки тварини при хронічному токсичному гепатиті, корегованому лізіноприлом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 100.

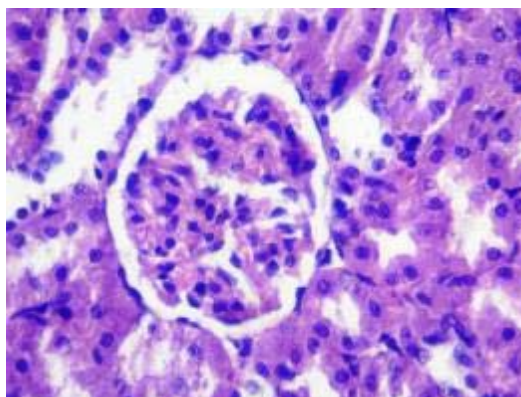


Рис. 7. Вогнищеві прояви білкової дистрофії в епітеліоцитах вивідних каналців, поодинокі некрози. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200.

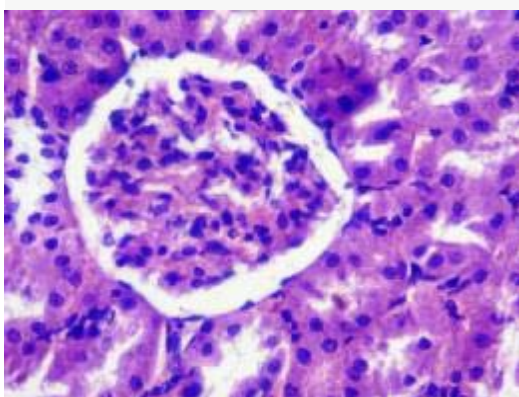


Рис. 6. Зменшення просвіту капсули, гіпертрофія ядер ендотеліоцитів та мезангіальних клітин, часткове звуження просвітів капілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200.

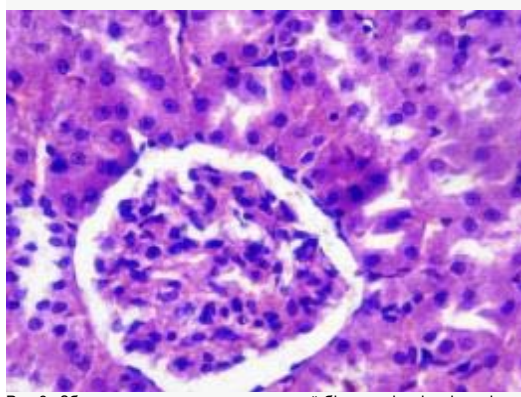


Рис.8. Збережена структура переважної більшості епітеліоцитів вивідних каналців нирки, вогнищева гіпертрофія їх ядер. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200.

тканині залишався помірний набряк. Просвіти переважної більшості вивідних каналців залишались дещо розширеними, містили фрагменти білкових нашарувань.

В окремих епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної ступені вираженості, та некробіози і некрози окремих епітеліоцитів (рис.6,7).

Переважна більшість епітеліоцитів розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх залишались збереженими, ядра частково гіпертрофувались (рис.8).

#### Висновки

1. Встановлено, що ХТГ супроводжувався порушенням трофіки тканини нирки, потенціював розвиток мукоїдного та фібриноїдного набряку ар-

теріол клубочків та строми, що призводило до розвитку дистрофічних змін ендотеліоцитів та мезангіальних клітин. В епітеліоцитах вивідних каналців виявлялась білкова зерниста, місцями гідропічна дистрофія різної ступені вираженості, поряд із цим мали місце некробіози та некрози окремих епітеліоцитів. Частина некротизованих клітин злущувалась у просвіти каналців. Збережені або частково збережені епітеліоцити розташовувались на базальних мембранах, міжклітинні контакти їх були щільними, проте локалізація ядер дещо зміщувалась.

2. Застосування лізіноприлу сприяло зменшенню інтоксикаційного пошкодження судинного компоненту нирки і запобігало розвитку дистрофічно-некротичних змін епітеліально-го компоненту нирки.

**Литература/References**

1. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J.S. Lubel, C.B. Herath, L.M. Burrell, P.W. Angus // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — № 23 (9). — P. 1327-1338.
2. Pat. № 94073 UkraYini, MPK (2015) G09B 23/28. Sposib modelyuvannya patogenetichnogo ilkuvannya apoptozu gepatotsitlv pri hronichnih hvorobah pechlnki / N. A. Rikalo, Yu. M. Beregovenko; vlasnik Vlnnitskiy natslionalniy medichniy unlvrsitet Imeni M. I. Pirogova — № u 2014 05605 opubl. 27.10.2014, Byul. № 20.
3. Fibroz pecheni: sovremennyye predstavleniya o mehanizmah, sposobah diagnostiki i lecheniya / O.Ya. Babak, E.V. Kolesnikova, N.A. Kravchenko // *Suchasna gastroenterologiya*. - #2. — 2009. — S.5-17.
4. Sertsevo-sudinnl zahvoryuvannya. Klasiflkatsiya, standarti dlagnostiki ta ilkuvannya / V.M. Kovalenko, M.I. Lutay, Yu.M. Slrenko — KiYiv: Blznes Pollgraf, 2007. — 128s.
5. Osobennosti lecheniya arterialnoy gipertenzii u bolnyih s zabolevaniyami pecheni / O.M. Drapkina, D.A. Tutnov // *Ros. med. vesti.* — 2008. — # 3 (XIII). — S. 43-48.
6. Pat. 43704 UkraYini, MPK (2009) G09V 23/00. Sposlb modelyuvannya hronlchnogo toksichnogo gepatitu ta tsirozu pechlnki u nestatevozzrllih schurlv / N. A. Rikalo, I. I. Nezhoda, V. A. Rautskls ; vlasnik Vlnnitskiy natslionalniy medichniy unlvrsitet Im. M. I. Pirogova. — № u2009 03490 ; zayavl. 10.04.2009 ; opubl. 25.08.2009, Byul. №16.
7. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv (metodichni rekomendatsiyi) /O. V. Stefanov. — K. : MOZ Ukrayini, Derzhavniy farmakologlchniy tseentr, 2001. — s. 527
8. C-C Motif Chemokine 5 Attenuates Angiotensin II-Dependent kidney injury by limiting renal macrophage infiltration / Rudemiller N.P., Pater M.B. // *American journal of pathology* — 2016 — №186 (11) — P. 2846-2856.
9. Early Treatment with enalapril and leter renal injury in programmed obese adult rats / Yim H.E., Yoo K.H. // *Journal of cellular physiology* — 2017 — №232 (2) — P. 447-455.
10. Low functional programming of renal AT(2)R mediates the developmental origin of glomerulosclerosis in adult offspring induced by prenatal caffeine exposure / Ao Y., Sun Z. // *Toxicology and applied pharmacology* — 2015 — №2 — P. 128-138.
11. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions / Danielle G. Passos-Silva, Thiago Verano-Braga, Robson A. S. Santos // *Clinical Science* — 2012 — №124(7) — P. 443-456.
12. Renin-angiotensin system activation in congenital hepatic fibrosis in the PCK rat model of autosomal recessive polycystic kidney disease / Goto Miwa, Hoxha Nita, Osman Rania // *Jornal of pediatric gastroenterology and nutrition* — 2010 — №50 (6) — P. 639-644.
13. Prorenin Contributes to Angiotensin Peptide Formation in Transgenic Rats With Rat Prorenin Expression Targeted to the Liver / Duncan J. Campbell, Habib Karam // *Hypertension* — 2009 — № 18 — P.1248-1253.
14. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function / Carlos M. Ferrario, Jasmina Varagic // *American Journal of Physiology* — 2010 —№298 (6) — P.1297-1305.

**Резюме**

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО И КЛУБОЧКОВОГО КОМПОНЕНТОВ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И КОРРЕКЦИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ .**

*Рыкало Н.А., Береговенко Ю.М.*

В статье представлены структурные изменения эпителиального и клубочкового компонентов почек крыс с хроническим токсическим гепатитом ( ХТГ ) и при коррекции лизиноприлом. Экспериментальные исследования проведены на 34 белых лабораторных неполовозрелых крыс, с начальной массой тела 50-70г. Хронический токсический гепатит смоделирован интрагастральным введением масляного раствора  $CCl_4$  в дозе 0,1 мл / 100 г массы дважды в неделю в течение восьми недель. Параллельно с гепатотоксинами ежедневно интрагастрально вводили лизиноприл ( в дозе 20 мг/кг).

Результаты исследований показали, что при хроническом токсическом

поражении печени масляным раствором CCL<sub>4</sub> возникало нарушением трофики ткани почки, а также развивался мукоидный и фибриноидный отек артериол клубочков и стромы, что приводило к развитию дистрофических изменений эндотелиоцитов и мезангиальных клеток. В эпителиоцитах выводных канальцев оказывалась белковая зернистая, местами гидропическая дистрофия различной степени выраженности, наряду с этим имели место некробиозы и некрозы отдельных эпителиоцитов. Часть некротизированных клеток десквамировалась в просветы канальцев. Сохранены или частично сохранены эпителиоциты располагались на базальных мембранах, межклеточные контакты их были плотными, однако локализация ядер несколько смещалась. Применение лизиноприла способствовало уменьшению интоксикационного повреждения сосудистого компонента почки и предотвращало развития дистрофически-некротических изменений эпителиального компонента почки.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, крысы, лизиноприл, морфологические изменения эпителиального и клубочкового компонентов почек.

#### Summary

STRUCTURAL CHANGES IN THE EPITHELIAL AND GLOMERULAR COMPONENTS OF THE KIDNEYS OF RATS DUE TO THE MODELING OF CHRONIC TOXIC HEPATITIS AND CORRECTION WITH LISINAPRIL.

*Rikalo N.A., Beregovenko Y.M.*

The article presents the structural changes of epithelial and glomerular components of kidneys of rats with chronic toxic hepatitis (CTH) and with correction of lisinopril.

Experimental studies conducted on 34 white laboratory immature rats with an initial body weight 50-70 gr. chronic toxic hepatitis was modelling by intragastric administration of 0,1 ml/100 g weight CCl<sub>4</sub> oil solution twice a week for 8 weeks. Lisinopril (at a dose of 20 mg/kg) was introduced into the stomach simultaneously with hepatotoxin daily.

It was established that CTH is accompanied by a disturbance of trophics of the kidney tissues, potentiated the development of mucoid and fibrinoid edema of arterioles of the glomeruli and stroma, which led to the development of dystrophic changes in endotheliocytes and mesangial cells. In the epitheliocytes of the tubules, protein granularity was detected, in places hydrophilic dystrophy of varying degrees of severity, along with necrobiosis and necrosis of individual epitheliocytes. Some of the necrotic cells slipped into the lumen of the tubules. The preserved or partially preserved epithelial cells were located on the basal membranes, their intercellular contacts were dense, but the localization of the nuclei shifted somewhat. The use of lisinopril contributed to a decrease in the toxic damage of the vascular component of the kidney and prevented the development of dystrophic-necrotic changes in kidney epithelial component of the kidney.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, rats, lisinopril, morphological factors of the epithelial and glomerular components of the kidney.

*Впервые поступила в редакцию 20.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092.9+616.899+616.441-008.64

## ОЦІНКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

**Гриб В.А., Герасимчук М.Р.**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,  
e-mail: marta\_solomea@yahoo.com*

У дослідженні, що проведене на 42 самцях щурів лінії Вістар, оцінено розвиток порушення когнітивних функцій на фоні експериментального мерказоліл-індукованого гіпотиреозу (ГЗ). Вивчення і оцінку когнітивних функцій здійснено за допомогою тестів «Відкрите поле», «Соціального впізнання» та визначення «Нового об'єкту».

Встановлено, що у тварин з ГЗ із збільшенням тривалості експерименту відзначалось прогресування зниження пізнавально-дослідницьких функцій, порушення пам'яті щодо нових та знайомих предметів чи суб'єктів, що вказує на формування стійкого когнітивного дефіциту.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, когнітивні функції, експеримент, щурі.

### Вступ

Гіпотиреоз (ГЗ) є найбільш поширеним патологічним гормоно-дефіцитним станом, що вражає 1% - 10% від загальної чисельності населення [1], частіше зустрічаючись у жінок старших 60 років [2]. ГЗ супроводжується неадекватною продукцією гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), які впливають на кожен орган і тип клітин в організмі, зокрема на серцево-судинну систему, ендокринну та нервову, зокрема головний мозок [3]. Це у свою чергу призводить до розвитку широкого спектру симптомів, включаючи втому, слабкість, збільшення ваги і депресії, погіршення пам'яті і порушення навчання, прогресивне зниження інтелекту, психічні розлади, атаксії, м'язову слабкість і м'язові судоми та, у крайніх випадках, кому [4].

Окрім того, гормони ЩЗ істотно впливають на дозрівання специфічних нейрональних популяцій, тому їх відсутність у період активного нейрогенезу призводить до незворотної розумової відсталості і супроводжується множинними морфологічними змінами в головному мозку [5].

**Метою роботи** було встановити ступінь прояву розладів когнітивних

функцій у щурів з експериментальним гіпотиреозом.

### Матеріали і методи дослідження

У роботі використано 42 самці щурів лінії Вістар масою 200-230 г. Тварин розділено на 2 групи: I – контрольна; II – з експериментальним гіпотиреозом (ГЗ) за допомогою мерказолілу (1-methyl-2-mercapto-imidazole), «Здоров'я», Харків, Україна протягом 30 днів.

Тиреоїдний статус оцінювали шляхом визначення вмісту ТТГ, вТ<sub>3</sub>, вТ<sub>4</sub> в плазмі крові згідно з інструкціями до стандартних тест-систем: ТТГ (TSH ELISA, Germany), вільного трийодтироніну (Т3) (Т3 EIA KIT, USA), вільного тироксину (Т4) (Т4 EIA KIT, USA) та розрахунку інтегрального тиреоїдного індексу (ІТІ).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою критеріїв непараметричної статистики (Вілкоксона та Sign-тесту) з використанням програми «StatSoft/Statistica 7.0». Результати вважалися вірогідними, якщо коефіцієнт вірогідності був меншим, або дорівнював  $p < 0,05$ , що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Для вивчення і оцінки когнітивних функцій використано наступні тести: 1)

«Відкрите поле» (ВП), який дозволяє оцінити поведінку тварин з урахуванням рівня рухової активності (кількість горизонтальних переміщень), орієнтувально-дослідницьких реакцій (кількість вертикальних переміщень-стійок і заглядань в отвори в підлозі камери), емоційну лабільність (за кількістю дефекацій і актів сечовипускання), грумінгу. 2) Тест «Соціального впізнання» (СВ), під час проведення якого протягом тижня щурі перебували в клітках по одному, опісля їм підсаджували ювенільного самця, фіксували час знайомства до моменту втрати інтересу господаря до молодого гостя. Останнього на 40 хв забирали з клітки, а потім повертали та фіксували час витрачений на повторне знайомство. 3) Тест визначення «Нового об'єкту» (НО), який базується на цікавості щурів щодо вивчення нових предметів. Тварину поміщали в порожню клітку, в якій знаходилось два однакових предмети, фіксували час потрачений на їхнє вивчення. Через 3 хвилини дані предмети і щура забирали. Після 40 хв у клітку назад поміщали піддослідну тварину та клали один старий, вже вивчений предмет, і новий, який відрізнявся за кольором та формою. При цьому фіксували часову різницю у вивченні нового і старого об'єкту.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Уже через тиждень від початку дослідження у щурів з експериментальним гіпотиреозом спостерігались зниження фізичної активності, інтересу до навколишнього середовища, із задовільним апетитом. Після чотирьох тижнів щурі у II групі були млявими, малоактивними, у них знижувався інтерес до факторів зовнішнього середовища, відзначались ознаки облисіння шерстяного покриву, шерсть місцями набувала жовтуватого кольору. У частини самців відмічена підвищена сухість шкіри, що проявлялось її лущенням та появою звиразкувань.

У плазмі крові щурів II групи, які отримували мерказоліл, зафіксовано зменшення вмісту  $T_3$  у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ),

$T_4$  в 3,9 рази ( $p < 0,001$ ) і показника ІТІ в 9 разів ( $p < 0,001$ ) проти даних інтактних тварин. Рівень ТТГ в плазмі крові дослідних щурів достовірно підвищився у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з нормою, що може вказувати на реакцію гіпоталамо-гіпофізарної системи на суттєве зниження вмісту ТГ [6]. Окрім того, розвиток гіпотиреозу був підтверджений морфологічними дослідженнями, результати яких були опубліковані раніше [7].

Під час вивчення у тварин з експериментальним ГЗ орієнтовно-дослідницької та пізнавальної поведінки встановлено, що зі збільшенням тривалості експерименту відзначалось прогресивне пригнічення конгнітивних функцій. Так, кількість обстежених отворів – показник ніркового рефлексу, що свідчить про здатність тварини до дослідження у тесті ВП, була достовірно зниженою у II експериментальній групі. Однак результати експерименту у ВП вказували не тільки на пригнічення дослідницьких функцій, але й зафіксували зниження стійок на задніх лапках при експериментальному ГЗ.

Встановлено також і зміну характеру активності, спрямованої на розпізнавання нових предметів, свідченням чого були дані тестів СВ та НО. За допомогою них зафіксовано знижений інтерес як до незнайомих щурів, так і до невідомих об'єктів. Час розпізнавання старих предметів був більш як у двічі подовженим порівняно з контролем. Зазначені зміни є проявом порушення організації нормальної дослідницької поведінки та пам'яті, зокрема і в ситуації, що провокує тривожність.

Важливою складовою експерименту було вивчення емоційного статусу тварин, який оцінювали за кількістю сечовиділень і дефекацій. Його зростання відзначали тільки на початкових етапах експерименту, що також є проявом тривожності. Поряд із тим характер поведінки тварин з ГЗ на 3-му тижні дослідження вірогідно свідчить про зниження реактивної поведінки.

Доцільним буде звернути увагу на грумінг, який у щурів є важливою характеристикою їхньої гігієнічної поведінки. Значну частину часу гризуну традиційно приділяють вичісуванню свого тіла в порівнянні з переміщенням у просторі, що тісно корелює з руховою активністю. У піддослідних тварин II групи із збільшенням тривалості експерименту відзначалось виражене пригнічення як грумінгу так і рухової активності.

Варто зазначити, що у ряді клінічних досліджень повідомлено про серйозні когнітивні порушення, у тому числі нездатність зосередитися, уповільнення мислення, зниження пам'яті щодо останніх подій та нездатності обчислити і розуміти складні питання під час гіпотиреозу [8]. Повідомляється, що люди похилого віку з ГЗ демонструють погіршення навчання, зорово-просторові здібності і увагу. Крім того, серйозне погіршення навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті зазначено і у тиреоїдектомованих дорослих щурів [9], що також перебивається з результатами нашого експерименту.

#### Висновки

У результаті проведеного дослідження за допомогою тестів «Відкрите поле», «Соціального впізнання» та визначення «Нового об'єкту» встановлено, що когнітивні розлади починають розвиватись уже через тиждень від початку моделювання гіпотиреозу у щурів. Вивчення орієнтувально-дослідницької діяльності свідчило про негативну динаміку стосовно пізнавальних функцій та пригнічення пам'яті із збільшенням тривалості ГЗ, що вказує на формування стійкого когнітивного дефіциту.

#### Література

1. Roberts C.G. Hypothyroidism (Seminar) / C.G. Roberts, P.W. Ladenson // *Lancet*. – 2004. – №363. – P. 793–803.
2. Shayri M. Kansagra. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement / Shayri M. Kansagra, Christopher R. McCudden, Monte S. Willis // *Lab Med*. – 2010. – V. 41(6). – P. 229–

348.

3. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients / C. Carani, A.M. Isidori, A. Granata [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – V. 90. – P. 6472–6479.
4. Anderson G.W. Molecular Aspects of Thyroid Hormone-Regulated Behavior / G.W. Anderson, C.N. Mariash // *Hormones, Brain and Behavior*. – 2002. – P. 539–566.
5. Smith J.W. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review / J.W. Smith, A.T. Evans, B. Costal, J.W. Smythe / *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2002. – P. 45–60.
6. Воронич-Семченко Н.М. Біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпотиреозом в умовах корекції препаратом йодид-100 / Н.М. Воронич-Семченко // *Physiological J.* – 2007. – Т. 53, №6. – С. 73–77.
7. Герасимчук М.Р. Морфофункціональні особливості щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі та фізичному навантаженні / М.Р. Герасимчук, О.Г. Попадинець, Н.Г. Побігун // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2016. – №2(71). – С.49–55
8. Karem H. Alzoubi. Levothyroxin Restores Hypothyroidism-Induced Impairment of Hippocampus-Dependent Learning and Memory: Behavioral, Electrophysiological, and Molecular Studies / Karem H. Alzoubi, Nashaat Z. Gerges, Abdulaziz M. Aleisa, Karim A. Alkadhi // *Hippocampus*. – 2009. – V. 19. –P.66–78.
9. Alzoubi K.H. Nicotine reverses adult-onset hypothyroidism-induced impairment of learning and memory: Behavioral and electrophysiological studies / K.H. Alzoubi, A.M. Aleisa, N.Z. Gerges, K.A. Alkadhi // 2006. – *J. Neurosci. Res.* – V. 84. – P. 944–953.

#### References

1. Roberts C.G, Ladenson P.W. Hypothyroidism (Seminar). *Lancet* 2004; 363: 793–803.
2. Shayri M. Kansagra, Christopher R. McCudden, Monte S. Willis. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement. *Lab Med*. 2010;41(6):229–348.
3. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of

- sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472–6479.
4. Anderson G.W., Mariash C.N. Molecular Aspects of Thyroid Hormone-Regulated Behavior. *Hormones, Brain and Behavior* 2002; 539-566.
  5. Smith JW, Evans AT, Costal B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2002; 45-60.
  6. Voronych-Semchenko N.M. Blood serum indexes in rats with hypothyroidism before and after correction by iodide-100 drug. *Physiological J.* 2007; 53(6), 73-77. (Ukr).
  7. M.R Gerasymchuk, O.G. Popadynets, N.G. Pobigun. Morphofunctional features of thyroid gland in experimental hypothyroidism and moderate physical activities. *Experimental and clinical medicine.* 2016; 2(71): 49–55. (Ukr).
  8. Karem H. Alzoubi, Nashaat Z. Gerges, Abdulaziz M. Aleisa, Karim A. Alkadhi. Levothyroxin Restores Hypothyroidism-Induced Impairment of Hippocampus-Dependent Learning and Memory: Behavioral, Electrophysiological, and Molecular Studies. *HIPPOCAMPUS.* 2009;19:66–78.
  9. Alzoubi K.H., Aleisa A.M., Gerges N.Z., Alkadhi K.A. Nicotine reverses adult-onset hypothyroidism-induced impairment of learning and memory: Behavioral and electrophysiological studies. *J. Neurosci Res.* 2006; 84:944–953.

### Резюме

#### ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

*Гриб В.А., Герасымчук М.Р.*

В исследовании, проведенном на 42 самцах крыс линии Вистар, изучено нарушения когнитивных функций на фоне экспериментального мерказолил-индуцированного гипотиреоза (ГЗ). Изучение и оценку когнитивных функций осуществлено с помощью тестов «Открытое поле», «Социального опознава-

ния» и определение «Нового объекта».

Установлено, что у животных с ГЗ с увеличением продолжительности эксперимента отмечалось прогрессирующее снижение познавательных функций, нарушения памяти относительно новых и знакомых предметов или субъектов, что указывает на формирование устойчивого когнитивного дефицита.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, когнитивные функции, эксперимент, крысы.

### Summary

#### COGNITIVE FUNCTIONS ASSESSMENT IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

*Gryb V.A., Gerasymchuk M.R.*

In an experiment performed on 42 male Wistar rats were studied disorders of cognitive functions on the background of merkazolil-induced hypothyroidism (HP). The study and evaluation of cognitive function performed by «Open Field», «Social recognition» and the recognition of «New object» tests using.

Found that animals with HP with increasing duration of the experiment was noted progression of cognitive decline and research functions, as well as memory impairment due to new and familiar objects or subjects, that indicating the formation of stable cognitive deficits.

**Key words:** hypothyroidism, cognitive function, experiment, rats.

*Впервые поступила в редакцию 14.03.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.248-092:612.215.1.015.13-019]-085.274

## РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ ТА АНТИПРОТЕАЗНОГО ПОТЕНЦІАЛУ В БРОНХАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

**Колішецька М.А.**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
marta.kolishetska@gmail.com*

У експерименті на морських свинках показано, що бронхіальна астма (БА) супроводжується істотним дисбалансом протеїназо-інгібіторної системи (зростання протеолітичної активності на тлі дефіциту інгібіторів протеолізу). Інтенсивність процесів протеолізу, а саме рівень азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену, зростають прямо пропорційно ступеню ураження і досягають максимуму в пізній період експерименту (на 33-тю добу БА). Паралельно фіксуємо зниження активності інгібіторів протеолізу - б1-інгібітора протеїназ та б2-макроглобуліну.

Аналіз результатів впливу запропонованої корекції на протеолітичну активність в бронхах вказує на те, що тіотриазолін проявляє коригуючу дію і сприяє відновленню балансу протеїназо-інгібіторної системи при експериментальній бронхіальній астмі.

**Ключові слова:** *бронхіальна астма, азоальбумін, азоказеїн, азоколаген, б1-інгібітор протеаз, б2-макроглобулін, тіотриазолін.*

### Вступ

Бронхіальна астма (БА) є важливою проблемою в терапевтичній практиці, що обумовлено зростанням частоти захворювання серед усіх вікових груп [1]. Дебют захворювання частіше відзначається в ранньому віці й у 50-80% випадків – у дітей до 5 років. Саме цей період найважчий в аспекті верифікації діагнозу БА [2]. Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових селективних лікарських препаратів, створення спеціальних програм ВООЗ, у частині випадків не вдається досягти контролю цього захворювання [3,4].

З позиції сучасних знань однією з відмінних рис патогенезу БА є порушення регуляції функціонування різних адаптаційних систем, які забезпечують гомеостаз на рівні клітини й організму. Істотна роль серед них надається процесам вільнорадикального окиснення ліпідів, адренергічній системі, кори надниркових залоз [5,6]. У регуляції багатьох процесів життєдіяльності організму важливу роль

відіграють процеси протеолізу, які приймають участь в роботі систем згортання і фібринолізу, активації кінінової і ренін-ангіотензинової систем, системи комплекта, регуляторних пептидів і ряду інших [7]. При розвитку патології в багатьох випадках відбувається розбалансування регуляторних механізмів і розвиток дисбаланса в стані протеїназ і їх інгібіторів. Процеси протеолізу і перекисного окиснення ліпідів тісно взаємозв'язані один з одним [8, 9]. Під впливом багатьох факторів посилюються окисні процеси, які здатні приводити до активності антипротеазної системи і виникненню дисбалансу.

Одним із підходів до вирішення проблеми підвищення інгібіторного потенціалу та зменшення окисного є використання антиоксидантів. Питання антиоксидантної терапії у комплексному лікуванні хворих бронхолегеневою патологією неодноразово ставало предметом пильної уваги клініцистів. Проте роль впливу препаратів з антиоксидантними



властивостями на клінічний перебіг захворювання та стан протеїназ-інгібіторної системи у хворих бронхіальною астмою до кінця не вивчено [4, 10]. Тому проведення додаткових досліджень з цієї проблеми є актуальним завданням, яке допоможе підвищити ефективність лікування хворих.

У зв'язку з цим заслуговує на увагу вітчизняний препарат тіотриазолін, який виявляє антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протиішемічні та протизапальні властивості. Антиоксидантні властивості тіотриазоліну проявляються завдяки наявності в структурі молекули тіотриазоліну тіолу сірки, для якої характерні окисно-відновні властивості, та третинного азоту, який зв'язує надлишок іонів водню. Тіотриазолін реагує з активними формами кисню та ліпідними радикалами за рахунок сильних відновлювальних властивостей тіольної групи і запобігає ініціюванню активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази [11].

Тому метою нашої роботи було з'ясувати особливості змін показників протеїназо-інгібіторної системи в бронхах тварин з експериментальною бронхіальною астмою та провести їх корекцію тіотриазоліном.

#### **Матеріал і методи дослідження**

Всі експерименти на лабораторних тваринах були проведені при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Експериментальні дослідження проводились на 72 морських свинках (самцях) масою 180 – 220 г, поділених на 6

груп по 12 тварин у кожній. До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II- тварини з експериментальною БА (5-а доба), до III – морські свинки на 19-у добу модельного процесу, до IV - тварини з експериментальною БА (26-а доба), до V - мурчаки на 33-ю добу експерименту (до лікування тіотриазоліном) і до VI – тварини з модельним процесом БА після застосування тіотриазоліну. Для корекції порушень VI групі тварин вводився препарат тіотриазолін з розрахунку 100 мг/кг внутрішньом'язево з 23 доби експерименту впродовж 10 днів. З метою більш детального аналізу досліджуваних нами показників умовно виділяли два періоди розвитку експериментальної бронхіальної астми: ранній і пізній. Ранній період включав групу тварин із БА на 5-у та 19-у доби експерименту. Пізній – морські свинки на 26-у та 33-ю доби БА.

Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках за методом В.І. Бабица (1979). Попередньо тварин одноразово сенсibiliзували нормальною кінською сироваткою (0,1 мл внутрішньочеревинно). Наступні три дні підряд вводили підшкірно 0,1 мл нормальної кінської сироватки (НКС) з вбитою в автоклаві БЦЖ ( на 1 мг БЦЖ 1,0 мл НКС). Наступні 14 днів щоденно тварини протягом 30 хв. в щільно закритій камері за допомогою розпилювача піддавалися інгаляції НКС по 1,0 мл сироватки на кожну морську свинку. Після закінчення цього терміну кожні 7 днів морським свинкам проводили інгаляції НКС. Потім тварин декапітували і визначали стан протеїназо-інгібіторної системи в бронхах за загальною протеолітичною активністю – за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) і азоколагену (колагеноліз) та інгібіторів протеолізу за вмістом альфа 1-інгібітора протеїназ (б1-ІП), альфа-2-макроглобуліну (б 2-М) за методом Веремєнко К.Н., Голобородько О.П., 1988 [12]. Статистичне опрацювання одержаних

даних здійснювали за методом Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення**

При вивченні протеїназо-інгібіторної системи у бронхах морських свинок при експериментальній БА було встановлено, що в усі досліджувані доби експерименту мали місце вірогідні зміни показників у порівнянні з групою контролю. Також нами проводилось порівняння одержаних даних між різними дослідними групами тварин, які піддавались впливу антигенного чинника та зокрема тривалості його дії.

Аналіз рівня протеолізу ми вивчали за допомогою азоальбуміна, азоказеїна та азоколагена. Визначення рівня азоальбуміну в досліджуваному біологічному матеріалі (бронхи) на 19-у добу БА показало його збільшення на 7,1% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з 5-ю добою експерименту. Прогресія активності цього показника відбувається і надалі відповідно на 19,4% ( $p < 0,05$ ) і 45,9% ( $p < 0,05$ ) на 26-у і 33-ю доби експерименту напроти мурчаків II групи. Подібна тенденція спостерігалась і з боку наступного показника протеолітичної активності - азоказеїну. Відмічаємо поступове підвищення даного показника в залежності від тривалості патологічного процесу: на 19-у, 26-у і 33-ю доби відповідно на 16,8% ( $p < 0,05$ ), 33,7% ( $p < 0,05$ ) і 57,4% ( $p < 0,05$ ) відносно групи мурчаків на 5-у добу експерименту.

Відносно ще одного показника колагенолізу в бронхах, азоколагену, нами виявлено його суттєве збільшення в бронхах по мірі розвитку експериментальної БА. Підвищення даного маркера спостерігалось на 19-у добу на 23,8% ( $p < 0,05$ ), на 26-у добу

на 28,6% ( $p < 0,05$ ) і на 33-ю добу на 47,6% ( $p < 0,05$ ) напроти п'ятої групи мурчаків.

Застосування тіотриазоліну, який має виражену антиоксидантну, імуномодельючу, мембраностабілізуючу дії, призводило до зниження вмісту показників протеїназ в бронхах відповідно азоальбуміна на 42% ( $p < 0,05$ ), азоказеїну на 44% ( $p < 0,05$ ) і азоколагена на 38,7% ( $p < 0,05$ ) напроти морських свинок, яким лікування на 33-ю добу не проводили (рис. 1).

Під час дослідження б2-макроглобуліну в бронхах було виявлено достатнє зниження його концентрації на 59,2% ( $p < 0,05$ ) на 19-у і на 45,1% ( $p < 0,05$ ) на 26-у доби експерименту проти 5-ї доби модельного процесу БА. Далі, на 33-ю добу БА, встановлено ще активніше його зменшення на 76,8% ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з мурчаків II групи.

Аналогічний напрямок мали зміни з



Рис.1. Вплив тіотриазоліну на рівень протеолізу в бронхах морських свинок у динаміці формування БА.

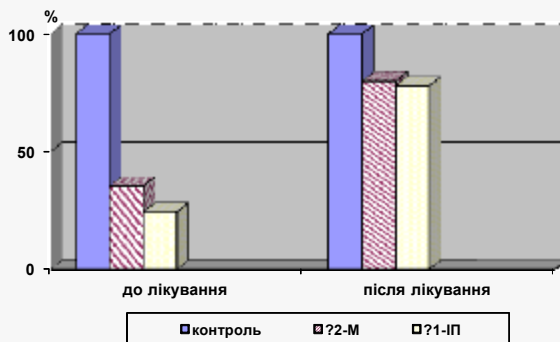


Рис.2. Вплив тіотриазоліну на рівень інгібіторів протеаз у бронхах морських свинок у динаміці формування БА.

боку наступного показника вмісту білкових інгібіторів– б1- ІП в бронхах. Фіксуємо його поступовий спад в залежності від тривалості патологічного процесу: на 19-у, 26-у і 33-ю доби б1- інгібітор протеаз знижується відповідно на 45% ( $p \leq 0,05$ ), 64,7% ( $p \leq 0,05$ ) і 80,6% ( $p \leq 0,05$ ) відносно групи мурчаків на 5-у добу експерименту. Отже, результати досліджень інгібіторів протеїназ в бронхах за умов експериментальної БА встановили їх поступову депресію в залежності від тривалості алергічного процесу, особливо найбільше виражене в мурчаків п'ятої групи (33-я доба).

Результати введення тіотриазоліну показали ефективність та вагоме зростання активності б2-макроглобуліну в бронхах на 124,1% ( $p \leq 0,05$ ), б1-інгібітора протеаз на 220% ( $p \leq 0,05$ ) в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники (рис.2).

#### Висновки

Оцінюючи результати біохімічних досліджень показників протеїназо-інгібіторної системи в бронхах, можна зробити висновок про істотний дисбаланс процесів протеолізу та антипротеазного потенціалу (зростання протеолітичної активності на тлі дефіциту інгібіторів протеолізу). Інтенсивність процесів протеолізу зростають прямо пропорційно ступеню ураження і досягають максимуму в пізній період експерименту ( на 33-тю добу БА).

Аналіз результатів впливу запропонованої корекції на протеолітичну активність в бронхах вказує на те, що тіотриазолін проявляє коригуючу дію і сприяє відновленню балансу протеїназо-інгібіторної системи з вагомим покращенням досліджуваних маркерів при експериментальній бронхіальній астмі.

#### Література

1. Костроміна В.П. Алгоритм своєчасної діагностики бронхіальної астми у дітей / В.П.Костроміна. О.О.Речкіна, В.В.Куц і ін.//Актуальні питання фармацевтичної і

2. медичної науки та практики.- №3(13), 2013.- С. 38- 42.
2. Аліфанова С.В. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей. / С.В. Аліфанова //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2013. - №3 (13). – С.4 – 7.
3. Бронхіальна астма. / М.С.Регада, М.М. Регада, Л.О. Фурдичко, М.А. Колішецька. Вид. п'яте, доп. та переробл. – Львів, 2012. – 147с.
4. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2014. Available at: <http://www.ginasthma.org>
5. Марусик У.І. Показники клітинного імунітету крові у хворих на бронхіальну астму дітей, враховуючи астма-фенотипи / У.І.Марусик, О.В.Макарова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.- №3(13), 2013.- С. 47-49.
6. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens / O.U.Soyer, M.Akdis, J.Ring [at al.]//Allergy. – 2013. - №68. – P.161-170.
7. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children / S.Waserman, P.Nair, D.Snider [at al.]// Allergy, asthma and clinical immunology. – 2012. V.8, Is.16. – P.1-14.
8. Щербак В.В. Влияние применения ингибиторов протеиназы антиоксидантов на формирование воспаления при экспериментальной пневмонии / В.В.Щербак, А.В.Кубышкин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т.6. - № 3. – С.57-63.
9. Untangling asthma phenotypes and endotypes /Aganche I., Akdis C., Jutel M. et al. // Allergy. – 2012. – V. 67, Is. 7. – P. 835–846.
10. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults / Hesselmar, B., Enelund, A.-C., Eriksson, B. et. al.// Journal of Allergy, 2012. P. 1–6.
11. Вплив тіотриазоліну на стан про- та антиоксидантного балансу у м'яких тканинах пародонта за умов хронічного стресу/ Г.В. Опанасенко, О.О. Гончар, С.Б. Французова [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч.1 (59). – С. 246-249.
12. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и

при патологии / К.Н.Веремеенко, О.П. Голубородько, А.И.Кизим // К.: Здоров'я, 1988. – 200с.

### References

1. Kostromina V.P., Rechkina V.P., Kuts V.V .et. al (2013). Algorithm timely diagnosis of asthma in children. Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice.- №3 (13), P. 38- 42. (in Ukrainian)
2. Alifanova S. V. (2013). Risk Factors Of Bronchial Asthma in Children. Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice, 3 (13), 4–7. (in Ukrainian)
3. Regeda, M. S., Furdychko, L. O., Kolishetska, M. A. (2012). Bronchial Asthma Lviv, 147. (in Ukrainian)
4. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2014. Available at: <http://www.ginasthma.org>
5. Marusyk U.I., Makarova O.V. (2013). Indicators blood cell immunity in patients with asthma of children, including asthma phenotypes. Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice.- №3 (13), 2013.- P. 47-49. (in Ukrainian)
6. Soyer O.U., Akdis M., Ring J. (2013). Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. Allergy, № 68. – P.161-170.
7. Waserman, S., Nair, P., Snider, D., Conway, M., Jayaram, L., McCleary, L. M. et. al. (2012). Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 8 (1), 16.
8. Shcherbak V.V., Kubyshkyn A.V. (2011). Effect of application inhibitorov proteynazy antioxidant inflammation in formation at experimental pneumonia. General pathology and pathological physiology, V.6. - № 3. - P.57-63. (in Ukrainian)
9. Aganche I., Akdis C., Jutel M. et al. (2012) Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy. – V. 67, Is. 7. – P. 835–846.
10. Hesselmar, B., Enelund, A-C., Eriksson, B., Padyukov, L., Hanson, L. A., Aberg, N. (2012). The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults. Journal of Allergy, 2012, 1–6.
11. Opanasenko, G. V., Potter, O. O.,

Phrancuzova, S. B., Mankovska, I. N. (2012). Influence of the thiotriazolone on the state of pro- and antioxidant balance in soft fabrics of paradont at the terms of chronic stress. Tavricheskiy medico-biological vistnyk, 15 (3), 246–249. (in Ukrainian)

12. Veremeenko K.N., Goloborodko A.P., Kyzym A.Y. (1988). Proteolysis in norm and at pathology. К .: Health, 200p. (in Ukrainian)

### Резюме

#### РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПРОТЕОЛИЗА И АНТИПРОТЕАЗНОГО ПОТЕНЦИАЛА В БРОНХАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ТИОТРИАЗОЛИНОМ.

*Колишецкая М.А.*

В эксперименте на морских свинках показано, что бронхиальная астма (БА) сопровождается существенным дисбалансом протеиназо-ингибиторной системы (рост протеолитической активности на фоне дефицита ингибиторов протеолиза). Интенсивность процессов протеолиза, а именно уровень азоальбумина, азоказеина и азоколагена, растут прямо пропорционально степени поражения и достигают максимума в поздний период эксперимента (на 33-е сутки БА). Параллельно фиксируем снижение активности ингибиторов протеолиза - б1-ингибитора протеиназ и б2-макроглобулина.

Анализ результатов влияния предложенной коррекции на протеолитическую активность в бронхах указывает на то, что тиотриазолин проявляет корректирующее действие и способствует восстановлению баланса протеиназо-ингибиторной системы при экспериментальной бронхиальной астме.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, азоальбумин, азоказеин, азоколаген, б1-ингибитор протеаз, б2-макроглобулин, тиотриазолин.

**Summary**

THE ROLE OF PROTEOLYSIS PROCESSES AND ANTYPROTEASE POTENTIAL IN THE BRONCHIAL TUBES IN EXPERIMENTAL ASTHMA AND THEIR CORRECTION OF THIOTRIAZOLIN

*Kolishetska M.A.*

In experiments on guinea pigs showed that asthma is accompanied by a significant imbalance proteinase-inhibitory system (an increase of proteolytic activity against the backdrop of proteolysis inhibitor deficiency). Intensity of proteolysis, namely azoalbuminu, azokazeyinu and azokolahenu levels, grow in direct proportion to the degree of lesion and reach a maximum in the later period of the experiment (33 rd

day asthma). Parallel to fix lower activity inhibitor of proteolysis -  $\beta$ 1- proteinase inhibitor and  $\beta$ 2-macroglobulin.

Analysis of the impact of the proposed correction to proteolytic activity in the bronchi indicates that thiotriazolin showing corrective action and helps to restore the balance of proteinase-inhibitory system in experimental asthma.

**Key words:** *asthma, azoalbumin, azokasein, azokolagen,  $\beta$ 1-protease inhibitor,  $\beta$ 2-macroglobulin, thiotriazolin.*

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.5–001.17–001.22–092.9:546.172.6:57.088.6

**ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК**

***Миронченко С.И., Звягинцева Т.В., Наумова О.В.***

*Национальный фармацевтический университет  
Харьковский национальный медицинский университет  
s.mironchenko@ukr.net*

Целью работы явилось установление влияния ультрафиолетового облучения (УФО) на систему оксида азота (NO) и морфофункциональное состояние кожи морских свинок. Исследования проведены на 24 морских свинках-альбиносах массой 400-500 г, подвергшихся локальному УФО. Группой контроля служили интактные морские свинки ( $n = 6$ ). Через 2 часа, 4 часа, на 3-и и 8-е сутки после облучения в коже определяли содержание метаболитов NO (суммарных метаболитов, нитрит-аниона, нитратов) и проводили гистологические исследования. Установлено, что развитие УФ эритемы (1 МЭД) сопровождается накоплением всех метаболитов NO, воспалительно-дегенеративными изменениями, появлением sunburn cells в коже, достигавшими наибольшей степени выраженности на 3-и сутки после облучения. В постэритемный период (8-е сутки) в коже продолжается патологический процесс, подтверждающийся микроскопически (сохраняются пролиферативно-гиперпластические и дегенеративные изменения) и сопровождающийся повышением всех метаболитов NO.

**Ключевые слова:** *оксид азота, морфологические изменения, кожа, ультрафиолетовое облучение*

**Введение**

Избыточное ультрафиолетовое (УФ) излучение вызывает формирование мощной ответной реакции с вовлечени-

ем всех компонентов кожи [1, 2]. Ультрафиолетовое облучение (УФО) индуцирует продукцию оксида азота (NO) – основного медиатора межклеточных взаи-

модействий, в том числе и в иммунной системе [3,4]. Избыточное количество NO приводит к нарушениям иммунологического характера, которые, как известно, играют первостепенную роль в развитии не только ранних, но и отдаленных последствий УФ-излучения: фотостарение, канцерогенез [1]. Поэтому изучение содержания метаболитов NO и морфофункциональных особенностей кожи представляется перспективным в плане уточнения патогенеза и обоснования методов лечения УФ-индуцированных повреждений кожи.

**Цель работы:** установить состояние системы оксида азота и особенности морфологических изменений кожи морских свинок под влиянием локального УФО.

#### Материал и методы

Исследования были выполнены на 24 морских свинках-альбиносах массой 400-500 г. Эритему вызывали облучением в 1 минимальной эритемной дозе (1 МЭД) выбритого участка кожи с помощью ртутно-кварцевого облучателя ОКН-11-М (УФ-лучами А и В), помещенного на расстоянии 10 см от животного, в течение 2 минут. При этом участок кожи экранировался круглой пластинкой, имеющей пять отверстий диаметром 6 мм. Степень реакции оценивали через 2, 4 часа, 3 суток после облучения до момента исчезновения эритемы в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – четкое покраснение, 2 – интенсивная эритема. Суммировали интенсивность 5-и пятен. Уровень повреждающего действия оценивали по интенсивности и длительности эритемной реакции [5]. Группой контроля служили интактные морские свинки ( $n = 6$ ). В коже через 2 часа, 4 часа, на 3-и и 8-е сутки после облучения определяли содержание суммарных метаболитов NO, нитрита-ниона, нитратов спектрофотометрическим методом [6]. Для исследования особенностей морфологических изменений кожи после локального УФО животных декапитировали под общим наркозом

(тиопентал-натрий в дозе 60 мгD кг) на разных сроках эксперимента (2 часа, 4 часа, 3-и сутки, 8-е сутки). Кусочки кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего иссекались кусочки толщиной около 4 мм. Материал подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовались для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселином на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по ван Гизон использовалось для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур [7,8]. Полученные данные обрабатывались статистически методом вариационной статистики [9].

#### Результаты и их обсуждение

У всех морских свинок после локального УФО развивалась эритема. Через 2 часа после облучения суммарная эритема составляла 4,8 балла. Через 4 часа после облучения регистрировался максимум, когда суммарная интенсивность 5-и пятен возрастала до 9,2 балла. На 3-и сутки интенсивность суммарной эритемы была выраженной, составляя 7,7 баллов, но затем постепенно уменьшалась и исчезала на 8-е сутки.

На протяжении всего эксперимента определяется повышение содержания суммарных метаболитов NO в коже. Так, через 2 часа после облучения наблюдается их увеличение в 1,7 раза, через 4 часа после облучения – в 1,8 раза по сравнению с интактными животными. Максимальное увеличение концентрации суммарных метаболитов NO отмечается на 3-и сутки после облучения: в 2,3 раза относительно интактных морских свинок и в 1,3 раза по сравнению с предыдущими сроками. В дальнейшем наблюдается их снижение, однако на 8-е сутки данный показатель остается выше нормы в 1,9 раза.

Выявлено увеличение продукции

нитрит-аниона в коже животных на протяжении всего периода исследования. Так, содержание данного метаболита в коже повышается в 1,5 раза (через 2 и 4 часа после облучения) и 2,1 раза (на 3-и сутки) относительно интактной группы. По мере снижения интенсивности эритемы уровень нитрит-аниона имеет тенденцию к уменьшению, однако на 8-е сутки сохраняется высоким (в 1,8 раза) по сравнению с интактными животными

Уровень нитратов в коже также повышается. Так, через 2 и 4 часа после облучения уровень нитратов увеличивается в 1,7 и 1,8 раза по отношению к интактной группе. В дальнейшем — на 3-и сутки после облучения — уровень данного метаболита еще больше увеличивается (в 2,3 раза) относительно показателей интактных морских свинок. В последующем сроке (на 8-е сутки) отмечается тенденция к снижению содержания нитратов относительно предыдущего срока, однако их уровень остается высоким, превышая норму в 1,9 раза. Полученные данные свидетельствуют о значительном накоплении в коже концентрации всех метаболитов NO в условиях УФ-индуцированного стресса.

При морфологическом исследовании кожи на протяжении 8-и суток выявляются нарушения ее гистоструктуры.

Так, через 2 часа после УФО гистологические изменения в коже минимальны и характеризуются слабо выраженными экссудативными изменениями в виде нерезкого полнокровия сосудов и краевого стояния лейкоцитов в их просвете, а также появлением признаков дермо-эпидермальной активности.

Через 4 часа после УФО нарастают дисциркуляторные изменения, что морфологически проявляется выраженным полнокровием сосудов с набуханием эндотелия и отёком дермы, межклеточным отёком эпидермиса с утратой межклеточных контактов с вакуолизацией ткани в области дермо-эпидермального соединения, появлением лейкоци-

тарной инфильтрации дермы. В структурных компонентах кожи отмечаются альтеративные изменения, что морфологически проявляется вакуольной дегенерацией и появлением апоптозно изменённых эпидермоцитов (sunburn cells) как результат УФ повреждения нуклеарной ДНК [1, 2], исчезновением эпидермальных макрофагов, нерезко выраженными изменениями коллагеновых и эластических волокон дермы (набухшие с участками утолщения и фрагментации).

На 3-и сутки эксперимента установлены значительные гистологические изменения. Отмечается утолщение эпидермиса за счет увеличения рядов клеток шиповатого слоя до 2-3. Эпидермоциты шиповатого слоя преимущественной с признаками вакуольной дегенерации, среди них во всех наблюдениях встречаются многочисленные sunburn cells — с пикнотичным ядром и эозинофильной цитоплазмой. Последние располагаются поодиночке, а в 2-х наблюдениях формируют группы из 3-4 экземпляров. Базальные кератиноциты расположены плотно друг к другу, ядра их интенсивно базофильные, ориентированы преимущественно вертикально. Встречаются многочисленные митозы. Роговой слой утолщен, с участками, содержащими сохранившиеся клетки с ядрами (паракератоз). В половине наблюдений очагово в эпидермисе встречаются мелкие скопления лейкоцитов. Отмечаются признаки дермо-эпидермальной активности с формированием участков вакуолизации, а в 3-х наблюдениях со слабо выраженными дезинтегративными изменениями дермо-эпидермального соединения. Сохраняется отёчность дермы, за счёт чего формирующие её коллагеновые и эластические волокна выглядят разобшёнными. Коллагеновые волокна набухшие, неравномерно фуксинофильные, эластические волокна — утолщены, с участками фрагментации. Дерма инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами, плотность которой варьировала от слабо до умеренно выраженной. Перивас-

кулярно, вокруг придатков кожи несколько чаще в сравнении с предыдущим сроком обнаруживаются инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, немногочисленных тканевых базофилов и нейтрофилов.

К 8-м суткам эксперимента (на момент исчезновения эритемы) наблюдается смена экссудативной фазы воспаления на пролиферативную. Микроскопически в препаратах кожи исследуемых животных отмечается утолщение эпидермального пласта за счёт шиповатого, зернистого и рогового слоёв. Усиление пролиферативной активности базальных кератиноцитов обуславливает развитие гиперпластических процессов в эпидермисе, сочетающихся с дистрофическими изменениями эпидермоцитов и дискератозом. Параллельно отмечается снижение выраженности лейкоцитарной и нарастание лимфомакрофагальной инфильтрации дермы. Выраженность отёка дермы по сравнению с предыдущим сроком снижается, соединительнотканые волокна расположены более компактно. Вследствие усиления пролиферативной и синтетической активности фибробластов нарастает коллагенизация дермы, изменяется содержание и структура эластических волокон. Неравномерно фуксинофильные коллагеновые и эластические волокна утолщены, последние очагово фрагментированы.

Следовательно, даже однократное ультрафиолетовое облучение (1 МЭД) кожи морских свинок вызывает интенсификацию синтеза NO, что подтверждается увеличением всех его метаболитов в коже. Развитие УФ-эритемы характеризуется воспалительно-дегенеративными процессами в коже, что проявляется морфофункциональным изменением дермо-эпидермального соединения, инфильтрацией лейкоцитами в эпидермисе и дерме, деструкцией коллагеновых и эластических волокон, появлением апоптических кератиноцитов (sunburn cells). В постэритемный период, у облученных животных продолжается патологический

процесс, сопровождающийся повышением содержания всех метаболитов NO в коже и подтверждающийся микроскопически. Это может приводить к серьезным иммунным нарушениям и развитию отдаленных негативных эффектов.

### Выводы

1. Развитие УФ эритемы (1 МЭД) у морских свинок характеризуется накоплением метаболитов NO и воспалительно-дегенеративными изменениями в коже, достигавшими наибольшей степени выраженности на 3-и сутки после облучения:

- умеренное повышение содержания метаболитов NO в коже (через 2 и 4 часа после облучения) сопровождается дисциркуляторными изменениями, сочетающимися с вакуолизацией в области дермо-эпидермального соединения. Через 4 часа после УФО гистологические изменения возрастают, что сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией дермы, незначительными изменениями коллагеновых и эластических волокон дермы. Появляются апоптозно изменённые кератиноциты (sunburn cells).
- на 3-и сутки эксперимента при максимальном повышении метаболитов NO в коже гистопатологические изменения в ней достигают максимальной выраженности: в коже присутствуют многочисленные sunburn cells, наблюдаются признаки дермо-эпидермальной активности, выраженная инфильтрация дермы лейкоцитами, деструкция коллагеновых и эластических волокон.

2. В постэритемный период (8-е сутки) в коже продолжается патологический процесс, подтверждающийся микроскопически (сохраняются пролиферативно-гиперпластические и дегенеративные изменения, в том числе дистрофического характера) и сопровождающийся накоплением всех метаболитов NO.

**Дальнейшие исследования** будут



посвящены установлению взаимосвязей нитроксидергических процессов с морфофункциональным состоянием кожи морских свинок, подвергшихся локальному УФО, а также обоснованию применения препаратов, влияющих на синтез NO.

### Литература

1. Janovska J., Voicshovska J., Kasparane L. Sun induced skin damage and immunosuppression // Romania journal of clinical and experimental dermatology. – 2015. – May. – P. 84–90.
2. Bosch R., Philips N., Suarez-Perez J.A et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with Phytochemicals // Antioxidants. - 2015. - № 4. - P. 248-268.
3. Миронченко С.И. Метаболиты оксида азота при ультрафиолет-индуцированных повреждениях кожи морских свинок / С.И. Миронченко, Т.В. Звягинцева. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014- Т. 14. – № 3 (47). – С. 231-234
4. Orpländer C. The Role of Photolabile Dermal Nitric Oxide Derivates in Ultraviolet Radiation (UVR)-Induced Cell Death / C. Orpländer, C. V. Suschek // International Journal of Molecular Sciences. – 2013. – № 14. – P. 191-204.
5. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства. К.: Авиценна; 1998: 189.
6. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клини. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С 15–18.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1960. – 648 с.
8. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
10. clinical and experimental dermatology, May, pp. 84–90.
11. Bosch R., Philips N., Suarez-Perez J.A et al. 2015, «Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with Phytochemicals», Antioxidants, No 4, pp. 248-268.
12. Mironchenko S.I., Zvyagintseva T.V. 2014, «Metabolites of nitric oxide in ultraviolet-induced damage to the skin of guinea pigs», Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy, Vol. 14, No 3 (47), pp. 231-234 (in Russian).
13. Orpländer C., Suschek C. V. 2013, «The Role of Photolabile Dermal Nitric Oxide Derivates in Ultraviolet Radiation (UVR)-Induced Cell Death», International Journal of Molecular Sciences, No 14, pp. 191-204.
14. Stefanov A V. 1998, «Bioscreening. Drugs», K. : Avitsenna, 189 p. (in Russian).
15. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. 2005, «The screening method for determining the level of nitrogen oxide metabolites», Clinical laboratory diagnostics, No 6, pp. 15-18. (in Russian).
16. Lilli R. 1960, «Pathohistological technique and practical histochemistry», M. : World, 648 p. (in Russian).
17. Pirs E. 1962, «Histochemistry (theoretical and applied)», M. : Foreign Literature, 962 p. (in Russian).
18. Glants S. 1998, «Medico-biological statistics», M.: Practice, 459 p. (in Russian).

### Резюме

#### ВПЛИВ ЛОКАЛЬНОГО УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ НА МЕТАБОЛІТИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ШКІРИ МОРСЬКИХ СВИНОК

Миронченко С.І., Звягінцева Т.В.,  
Наумова О.В.

Метою роботи було встановлення впливу ультрафіолетового опромінення (УФО) на систему оксиду азоту (NO) і морфофункціональний стан шкіри морських свинок. Дослідження проведені на 24 морських свинках-альбіносах масою 400-500 г, які зазнали локального УФО. Групою контролю служили інтактні морські свинки (n=6). Через 2 години, 4 години, на 3-ю і 8-у добу після опромінення в

шкірі визначали вміст метаболітів NO (сумарних метаболітів, нітрит-аніону, нітратів) і проводили гістологічні дослідження. Встановлено, що розвиток УФ еритеми (1 МЕД) супроводжується накопиченням усіх метаболітів NO, запально-дегенеративними змінами, появою sunburn cells в шкірі, що досягали найбільшого ступеня виразності на 3-ю добу після опромінення. У постеритемний період (8-а доба) в шкірі триває патологічний процес, що підтверджується мікроскопічно (зберігаються проліферативно-гіперпластичні і дегенеративні зміни) і супроводжується підвищенням всіх метаболітів NO.

**Ключові слова:** оксид азоту, морфологічні зміни, шкіра, ультрафіолетове опромінення

#### Summary

THE IMPACT OF LOCAL ULTRAVIOLET EXPOSURE ON NITROGEN OXIDE METABOLITES AND MORPHOLOGICAL STATE OF SKIN IN GUINEA PIGS

Myronchenko S.I., Zvyagintseva T.V., Naumova O.V.

The purpose of the study was to determine the impact of ultraviolet (UV) exposure on nitric oxide (NO) system and mor-

phofunctional state of the skin in guinea pigs. The study involved 24 albino guinea pigs weighing 400-500 g, exposed to local ultraviolet irradiation. The control group included intact guinea pigs (n = 6). The content of NO metabolites (total metabolites, nitrite anion, nitrates) was determined in the skin in 2 hours, 4 hours, on the 3<sup>rd</sup> and 8<sup>th</sup> days after the exposure, and histological studies were performed. The study showed that the development of UV erythema (1 MED) was accompanied by the accumulation of all NO metabolites, inflammatory-degenerative changes and sunburn cells in the skin, reaching the greatest severity on the 3<sup>rd</sup> day after the exposure. Post-erythematous period (on the 8<sup>th</sup> day) was characterized by the extension of the pathological process in the skin, which was confirmed microscopically (proliferative-hyperplastic and degenerative changes persisted), accompanied by an increase in all NO metabolites.

**Keywords:** nitric oxide, morphological changes, skin, ultraviolet irradiation

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092+616.24+616.37-002+616-08

## РОЛЬ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ L-АРГІНІН ІНДУКОВАНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

**Черкасова В.В.**

*ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”*

*e-mail: kaliostrovik85@gmail.com*

У статті представлені результати дослідження проведеного на 82 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, яким було змодельовано гострий панкреатит (ГП) та проведено дексаметазонову корекцію. У крові тварин через 12, 24 та 48 годин визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) для оцінки стану ендогенної інтоксикації (ЕІ).

Встановлено, що розвиток ГП супроводжує масове виділення трипсину, яке призводить до руйнування протеїнового компоненту мембран клітин різних органів, на що вказує елевація рівня МСМ<sub>2</sub> при довжині хвилі 280 нм. У свою чергу це сприяє масовому вивільненню нуклеопротеїнового компоненту (МСМ<sub>1</sub> при довжині хвилі 254 нм), що супроводжує розвиток резорбційно-некротичних змін у підшлунковій залозі та інших органах.

Окрім того доведено, що при введенні дексаметазону на початкових етапах розвитку ГП відбувається сповільнення процесів ЕІ, тоді як відтерміноване введення препарату не супроводжується вірогідним зниженням ендотоксемії.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, ендогенна інтоксикація, молекули середньої маси, щурі.

### Актуальність дослідження

Аналіз літературних джерел свідчить, що незважаючи на значний прогрес у вивченні гострого панкреатиту (ГП), він залишається одним з найважчих критичних станів, про що свідчить рівень смертності, який сягає 60% і не має тенденції до зниження. Однією із головних причин високої летальності є те, що це захворювання з великою мінливістю тяжкості перебігу. Важка форма ГП характеризується панкреонекрозом, який супроводжується запальними реакціями, ферментемією, активацією цитокінів та синдромом загальної інтоксикації. Всі ці патогенетичні ланки можуть призводити до поліорганної недостатності, яка часто розвивається в перші 12-48 години від початку дії ушкоджуючого фактора [1].

Так, В.С. Савельєв та співавтори запропонували окремо виділити токсемічні ускладнення ГП, до яких відно-

сять [2]: панкреатогенний шок; ускладнення з боку дихальної системи (панкреатогенний пневмоніт, плеврит, гострий респіраторний дистресс синдром); ускладнення з боку печінки, нирок та травного тракту (панкреатогенна токсична дистрофія печінки та нирок, панкреатогенний ерозивно-геморагічний гастроентерит); ускладнення з боку ЦНС (панкреатогенний деліріозний синдром, панкреатогенна кома); панкреатогенна деструкція кістково-суглобового апарату [3].

При патологічних процесах, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією (ЕІ), у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість продуктів метаболізму, більшість з яких входить до молекул середньої маси (МСМ), тобто речовин середньої молекулярної маси від 300 до 5000 Д. Більшу частину МСМ складають пептиди, глікопептиди, ендорфіни, аміноцукри, поліаміни, інсулін, глюкагон, адренкортикотропний гормон,

вазопресин, окситоцин, ангіотензин, ліпофусцин, атерогенно окислені ліпопротеїди, нуклеотиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів та ін. Даний показник використовується як маркер ендотоксемії різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу та можливих ускладнень [4]. Відповідно до вище зазначеного, уніфікованими маркерами інтоксикаційного синдрому можна запропонувати МСМ.

Ефективними речовинами, які зменшують активність запальних процесів та можуть попереджувати токсичне ушкодження багатьох органів при ГП є препарати глюкокортикоїдів, зокрема дексаметазон.

**Метою роботи** було встановити закономірності розвитку ендогенної інтоксикації при гострому L-аргінін індукованому панкреатиті та за умов дексаметазонової корекції.

#### Матеріали та методи

Дослідження проводилися на 82 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, що утримувались на стандартному раціоні з вільним доступом до води. Тварини були розділені на 4 групи: I – інтактна група тварин (n = 10); II – контрольна (n = 10), внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин, з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура; III – з моделлю гострого панкреатиту (n = 32), IV – з експериментальним ГП та корекцією препаратом «Дексаметазон», («Дарниця», Київ, Україна) (n = 30). Всі дослідження проводили під загальним знечуженням, з використанням кетаміну (40 мг/кг). Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого відношення» (N 1759-VI від 15.12.2009). Після закінчення експерименту всі тварини піддавалися евтаназії.

Експериментальний панкреатит відтворювали двома внутрішньоочеревинними ін'єкціями 20% розчину L-аргі-

ніну в сумарній дозі 5 г/кг з одногодинним інтервалом. Розчин дексаметазону вводили внутрішньом'язево з розрахунку 1мл на 100 г. Препарат вводили тваринам із модельованим ГП за 1 годину до забору матеріалу (на 11, 23 та 47 год). Забір крові для біохімічного дослідження проводили через 12, 24 та 48 годин від початку експерименту.

Оцінку стану ендогенної інтоксикації проводили за визначенням вмісту МСМ у крові щурів за модифікованим методом Н.І. Габріелян і співавторів (1981 р.) [5]. Метод базується на осадженні високомолекулярних пептидів і білків біологічних рідин з використанням трихлороцтової кислоти і кількісним визначенням в отриманому центрифугуванням супернатанті середньомолекулярних пептидів за поглинанням в монохромному потоці світла при довжині хвилі 254 нм та 280 нм. Відповідно, МСМ<sub>1</sub> (254 нм – ідентифікується нуклеопротеїновий компонент) та МСМ<sub>2</sub> (280 нм – продукти протеолізу білків).

Отримані дані обробляли із застосуванням непараметричних критеріїв на персональному комп'ютері за допомогою програми «Statistica 7» («Statsoft, Inc.» – США). Достовірність оцінювали за критерієм Вілкоксона. Відмінності вважались достовірними, якщо величина P складала 95% і більше (p<0,05).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені біохімічні дослідження свідчать про інтенсифікацію процесів EI вже протягом перших 12-ти годин, на що вказують збільшення рівня МСМ в сироватці крові (p<0,05) у порівнянні з контролем в обох дослідних групах. Так, у III групі тварин МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> достовірно зростали в 1,7 рази (рис. 1 та рис. 2). Тоді як за умов корекції дексаметазоном відзначався значно нижчий приріст: МСМ<sub>1</sub> – всього на 9,5% (p>0,05), що на 44,25% (p<0,05) нижче як у щурів з ГП (рис. 3). При цьому елевація МСМ<sub>2</sub> – 16,61% (p>0,05), а це на 31,6% (p<0,05) менше як у III групі (рис. 4), що вказує

на доцільність раннього застосування дексаметазону, і є вагомим профілактичним фактором щодо ушкодження дезінтоксикаційних систем організму [5].

Найбільш виражені зміни щодо вмісту обох фракцій середньомолекулярних пептидів спостерігали через 24 год від початку дослідження у тварин з експериментальним ГП. Встановлено достовірний їх приріст, при цьому  $MCM_1$  – у 2,4 рази, а  $MCM_2$  – у 2,2 рази. З продовженням терміну дослідження у IV групі також відзначалось інтенсифікація процесів EI – у 2,4 ( $p < 0,05$ ) та 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Так, оскільки MCM “ маркери

ендотоксикозу, то різке зростання їх вмісту вказує на пік розвитку та генералізації синдрому EI. Інтоксикаційний синдром спричинений вивільненням панкреатичних ферментів, таких як трипсин, амілаза, фосфоліпази та інші, стимулює підвищений розпад тканин, посилення катаболічних процесів, внаслідок накопичення надлишкової кількості біологічно активних речовин, деформованих білкових метаболітів та інших токсичних речовин ендогенного походження [6].

Наступний етап експерименту супроводжувався зниженням інтенсивності розвитку ендотоксемії, про що свідчать наступні значення MCM на 48 год: у III групі  $MCM_1$  зростили всього на 7,5% ( $p > 0,05$ ), а  $MCM_2$  – на 8,6% ( $p > 0,05$ ) порівняно з даними на 24 год. Подібна тенденція недостовірного зростання MCM відзначалась і за умов дексаметазонової корекції у тварин з ГП, хоча показники  $MCM_1$  і  $MCM_2$  зростили відносно контролю у 2,6 та 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно, що може вказувати на активацію компенсаторних механізмів.

Варто зазначити, що розпад білкових молекул, внаслідок якого утворюються MCM, відбувається при дії протеїназ. У результаті проведених досліджень відмічено їх превалювання при довжині хвилі 254 нм, які свідчать про деструктивно-некротичні зміни за рахунок елевації нуклеопротейнового компоненту, що також відповідає літературними даними [7]. Тоді як показники  $MCM_2$ , при довжині хвилі 280 нм, що відображають продукти протеолізу білків, зростили з менш вираженою інтенсивністю, що переважає з даними ряду науковців [8].

Оскільки рівень MCM за-

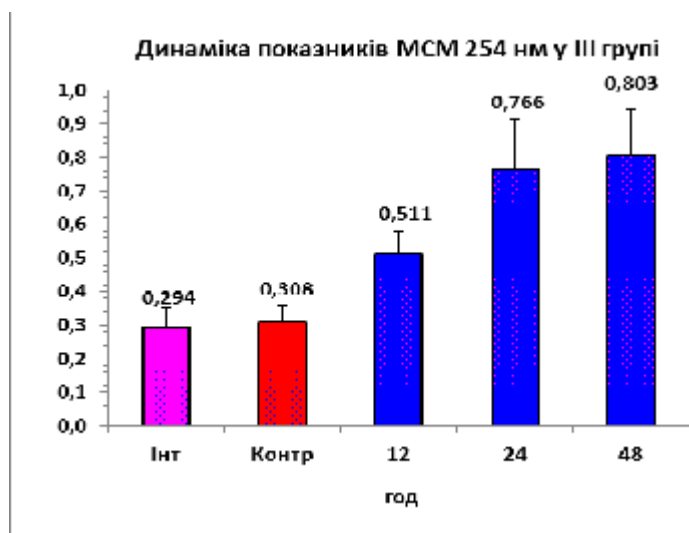


Рис. 1. Графічний аналіз рівня середньомолекулярних пептидів ( $MCM_1$ ) у щурів при експериментальному гострому панкреатиті

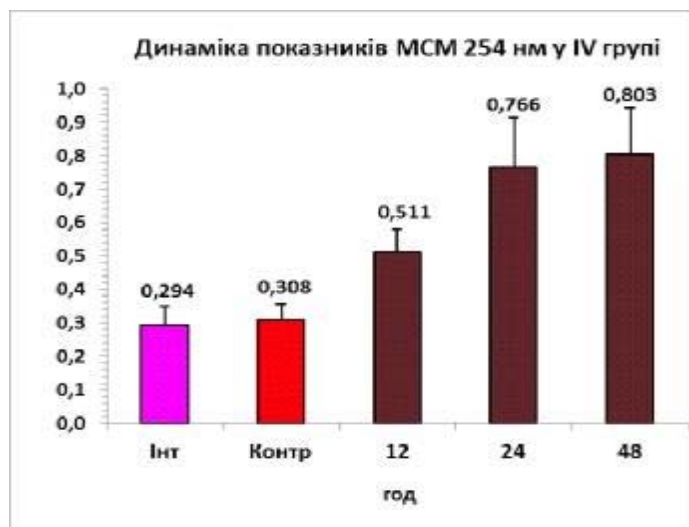


Рис. 2. Графічний аналіз рівня середньомолекулярних пептидів ( $MCM_1$ ) у щурів при експериментальному гострому панкреатиті та за умов корекції дексаметазоном

лежить, з одного боку, від інтенсивності розпаду біополімерів, а з іншого – від зменшення швидкості їх виведення через органи дезінтоксикації, такі як нирки та печінка, можна припустити порушення обох складових цього процесу. Таким чином, отримані дані підтверджують залежність ступеня EI від тривалості та активності патологічного процесу і співпадають з типовою динамікою відносно інших патологічних станів [9, 10].

### Висновки

Отримані результати дослідження показали, що гострий L-аргінін індукований панкреатит супроводжується інтенсивною ендogenous інтоксикацією, яка може приводити до ушкодження різних органів та систем.

Оскільки при ГП значно виражена ферментемія, масове виділення трипсину, що призводить до руйнування протеїнового компоненту мембран клітин різних органів, внаслідок цього відбувається масове вивільнення нуклеопротеїнового компоненту, що супроводжує розвиток резорбційно-некротичних змін у підшлунковій залозі та в паренхіматозних органах таких як легені, печінка, нирки.

Доведено, що при введенні дексаметазону на початкових етапах розвитку ГП відбувається сповільнення процесів EI, тоді як відтерміноване введення препарату не супроводжується вірогідним зниженням ендотоксемії.

### Література

1. Down-regulation of tumor necrosis factor-associated factor 6 is associated with progression of acute pancreatitis complicating lung injury in mice / Xiangyu Zhou, Yuan Li, Junli Ding [at al.] // Exp.

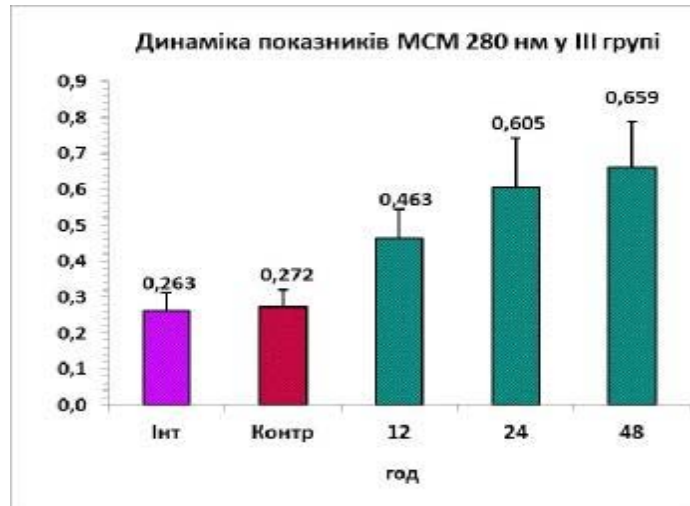


Рис. 3. Графічний аналіз рівня середньомолекулярних пептидів (МСМ<sub>2</sub>) у щурів при експериментальному гострому панкреатиті

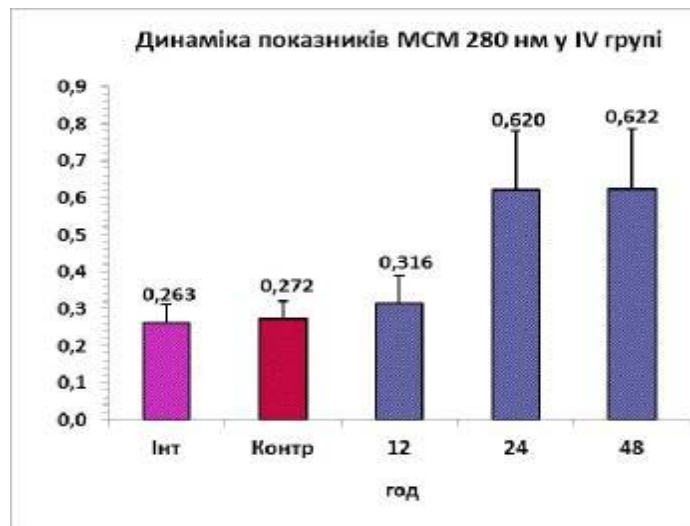


Рис. 4. Графічний аналіз рівня середньомолекулярних пептидів (МСМ<sub>2</sub>) у щурів при експериментальному гострому панкреатиті та за умов корекції дексаметазоном

Med. – 2009. – №217. – Р. 279–285.

2. Савельев В.С. Острый панкреатит. – Медицина, Москва, 1983. – 240с.
3. Орел В.В. Прогнозування розвитку ускладнень гострого панкреатиту в ранній післяопераційний період / В.В. Орел // Український медичний часопис. – 2003. – №6 (38). – С. 120–122.
4. Андрейчин М.А. Методи дослідження ендogenous інтоксикації організму. Методичні рекомендації МОЗ України. / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко, А.З. Ничик, Н.А. Ничик // — Київ, 1998. — С. 1–31
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 3-е изд. – М.

- : МЕДпресс-информ, 2009. – 896с.
6. Кузьмак І.П. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами білої поганки. / І.П. Кузьмак, І.М. Кліщ, О.З. Яремчук // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2012. – № 33. – С. 154–157.
  7. Попадинець О.Г. Взаємозв'язок структурних змін у стінці сечового міхура під впливом різноманітних факторів із біохімічними процесами. / О.Г. Попадинець, А.М. Ерстенюк // Архів клінічної медицини. – 2012. – № 1 (18). – С. 72–77.
  8. Вміст молекул середньої маси та олигопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу. / Т.В. Коваль, Т.В. Іщук, Я.Б. Раєцька [ та ін. ] // Біологічні системи. – 2015. – Т. 7., № 2. – С. 143–148.
  9. Харченко О. Вміст трипсиноподібних ферментів і молекул середньої маси плазми крові як потенційні маркери хронічної алкогольної інтоксикації. / Харченко О. // Біологія. – 2014. – № 3 (68). – С. 61–64.
  10. Gerasymchuk M.R., Klishch I.P., Varnava N.Ya. Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies. *Inter-Medical*; 2015, 3(9). – P. 21 – 24.
  - intoxication in rats of different ages under conditions of acute poisoning by toadstool. / I.P. Kuzmak, I.M. Klishch, O.Z. Yaremchuk // *Scientific bulletin of the Uzhgorod university*. – 2012. – №33. – С. 154–157. (in Ukrainian)
  7. Popadynets O.G. The relationship of structural changes in the bladder wall under the influence of various factors of biochemical processes. / O.G. Popadynets, A.M. Ersteniuk // *Archives of clinical medicine*. – 2012. – №1 (18). – P. 72–77. (in Ukrainian)
  8. The content of the middle mass molecules and oligopeptides in blood and tissues of rats under conditions of acid burn of the esophagus. / T.V. Koval, T.V. Ishchuk, Y.B. Rayetska [at all.] // *Biological systems*. – 2015. – V. 7., № 2. – P. 143–148. (in Ukrainian)
  9. Harchenko O. Content of trypsin-like enzymes and middle mass molecules in plasma as potential markers for chronic alcohol intoxication. / O. Harchenko // *Biology*. – 2014. – №3(68). – P. 61–64. (in Ukrainian)
  10. Gerasymchuk M.R. Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies. / M.R. Gerasymchuk, I.P. Klishch, N.Y Varnava // *Inter-Medical*. – 2015. – №3 (9). – P. 21 – 24.

### References

1. Down-regulation of tumor necrosis factor-associated factor 6 is associated with progression of acute pancreatitis complicating lung injury in mice / Xiangyu Zhou, Yuan Li, Junli Ding [at al.] // *Exp. Med*. – 2009. – №217. – P. 279–285.
2. Savelyev V.C. *Acute pancreatitis*. – Medicine, Moscow, 1983. – P. 240. (in Russian)
3. Orel V.V. Prediction of complications of acute pancreatitis in the early postoperative period. / V.V. Orel // *Ukrainian Medical Journal*. – 2003. – №6 (38). – P. 120–122. (in Ukrainian)
4. Andreychyn M.A. *Methods of endogenous intoxication. Guidelines Ministry of Health of Ukraine*. / M.A. Andreychyn, M.D. Beh, V.V. Demyanenko, A.Z. Nychyk, N.A. Nychyk // — Kiev, 1998. — P. 1–31. (in Ukrainian)
5. Kamyshnikov V.S. *Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics*. – 3-rd edition. – M. : MEDpress-inform, 2009. – P. 896. (in Russian)
6. Kuzmak I.P. The dynamics of endogenous

### Резюме

РОЛЬ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ L-АРГИНИН ИНДУЦИРОВАННОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ПРИ КОРРЕКЦИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

*Черкасова В.В.*

В статье представлены результаты исследования, проведенного на 82 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г, которым был смоделирован острый панкреатит (ОП) и проведена коррекция дексаметазоном. В крови животных через 12, 24 и 48 часов определяли содержание молекул средней массы (МСМ) для оценки состояния эндогенной интоксикации (ЭИ).

Установлено, что развитие ОП сопровождается массовым выделением трипсина, которое приводит к разрушению протеинового компонента мембран клеток различных органов, на что указывает элевация уровня МСМ<sub>2</sub> при длине

волны 280 нм. В свою очередь это способствует массовому высвобождению нуклеопротеинового компонента (МММ<sub>1</sub> при длине волны 254 нм), сопровождает развитие резорбционно-некротических изменений в поджелудочной железе и других органах.

Кроме того доказано, что при введении дексаметазона на начальных этапах развития ОП происходит замедление процессов ЭИ, тогда как отсроченное введение препарата не сопровождается вероятным снижением эндотоксемии.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, крысы.

#### Summary

ROLE OF MIDDLE MASS MOLECULES IN EXPERIMENTAL L-ARGININE INDUCED PANCREATITIS AND THE CORRECTION BY DEXAMETHASONE

*Cherkasova V.V.*

The article presenting the results of research on 82 white male rats of Wistar line weight 180-220 g, on which was modeled acute pancreatitis (AP) and correction by dexamethasone. Animal blood samples were taken on 12, 24 and 48 hours of AP

to determine the content of middle mass molecules (MMM) for the assessment of endogenous intoxication (EI).

It was established that the development of AP accompanies massive release of trypsin, which leads to the destruction of protein components of cell membranes in various organs, as indicated by the elevation of MMM<sub>2</sub> at a wavelength of 280 nm. In turn, this contributes to the massive release nucleoprotein component (MMM<sub>1</sub> at a wavelength of 254 nm) that accompanies the development of resorptive-necrotic changes in the pancreas and other organs.

Also demonstrated, that after administered dexamethasone in the early stages of the AP, is slowing EI process, while the postponed introduction of the drug is not accompanied by a probable decrease of endotoxemia.

**Key words:** acute pancreatitis, endogenous intoxication, middle mass molecules, rats.

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.33: 342.092

## ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

**Левицкий А.П.<sup>1</sup>, Гоженко А.И.<sup>2</sup>, Левченко Е.М.<sup>3</sup>, Васюк В.Л.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины» (г. Одесса); flavan@mail.ru

<sup>2</sup>ГУ «Украинский НИИ медицины транспорта МЗУ» (г. Одесса)

<sup>3</sup>КУ «Одесская областная клиническая больница»

<sup>4</sup>Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

Высокожировой рацион в сочетании с кишечным дисбиозом вызывает развитие стеатогепатита, что указывает на целесообразность использования для его профилактики антидисбиотических средств.

**Ключевые слова:** высокожировой рацион, кишечный дисбиоз, неалкогольный стеатогепатит.



### Введение

Неалкогольный стеатогепатит представляет собой состояние повышенного содержания триглицеридов в паренхиме воспаленной печени, обусловленные многими факторами [1-3]. Если раньше главной причиной стеатогепатита считали чрезмерное потребление алкоголя [4], то в последнее время значительно выросло число больных, у которых алкоголь не является причиной развития стеатогепатита (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ). В этом случае причинами НАСГ рассматривают ожирение [5, 6], сахарный диабет 2 типа [7], метаболический синдром [8]. Хотя есть и противоположные мнения, рассматривающие НАСГ, как первопричину всех этих вышеперечисленных заболеваний [9, 10].

В последние десятилетия появилось значительное количество работ, показавших важную роль микробного фактора в патогенезе ожирения [11], сахарного диабета 2 типа [12], метаболического синдрома [13] и атеросклероза [14].

В качестве микробного фактора в этих работах рассматривают повышенное содержание условно патогенных бактерий в микробной системе организма [15]. Это состояние определяется как дисбиоз, при котором определяется не только нарушение видового и количественного состава микробов (дисбактериоз), но и увеличение в крови выше порогового уровня кишечного эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) [16].

**Целью** настоящего исследования стало определение роли кишечного дисбиоза в патогенезе НАСГ.

### Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на 20 белых крысах линии Вистар (самцы, 6 месяцев,  $354 \pm 15$  г), распределенных в 3 группы: 1-ая (8 гол.) — норма, получала стандартный комбикорм вивария (содержание жира 7 %), 2-ая (6 гол.) получала высокожировую рацион (ВЖР) (+ 15 % подсолнечного масла к стандартному

комбикорму) и 3-я (6 гол.) получала ВЖР и с первого дня опыта в течение 5 дней получала с питьевой водой антибиотик линкомицин в дозе 60 мг/кг для воспроизведения дисбиоза [17].

Эвтаназию животных осуществляли на 21-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. В гомогенате печени определяли содержание триглицеридов (ТГ) ферментативным методом [18], уровень маркеров воспаления [19]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы; активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [20], лизоцима (показатель уровня неспецифического иммунитета) [20]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [20].

В сыворотке крови определяли уровень «печеночных» маркеров: содержание билирубина [21], активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) [21] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [19], а также содержание ТГ [18].

Статобработку полученных результатов осуществляли в соответствии с указаниями [22].

### Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты определения содержания триглицеридов в печени и в сыворотке крови крыс, получавших ВЖР или ВЖР + дисбиоз. Из этих данных видно, что ВЖР достоверно увеличивает содержание ТГ в печени (на 38 %), а при сочетании ВЖР с дисбиозом содержание ТГ в печени увеличивается на 49 %.

В сыворотке крови крыс, получавших ВЖР, содержание ТГ увеличивается всего на 12 % ( $p > 0,05$ ), а получавших ВЖР + Дисбиоз — на 36 % ( $p < 0,01$ ).

В таблице 2 представлены результаты определения в ткани печени биохимических маркеров воспаления. Из этих

Таблица 1 стеатогепатит.

Влияние дисбиоза на уровень триглицеридов в печени и в сыворотке крови крыс, получавших ВЖР ( $M \pm m$ )

№№ пп	Группы	Триглицериды	
		печень, ммоль/кг	сыворотка крови, ммоль/л
1	Норма, $n = 8$	$6,66 \pm 0,24$	$0,33 \pm 0,02$
2	ВЖР, $n = 6$	$9,30 \pm 0,88$ $p < 0,05$	$0,37 \pm 0,01$ $p > 0,05$
3	ВЖР+дисбиоз, $n = 6$	$9,92 \pm 0,67$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	$0,45 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$

Примечание.  $p$  — в сравнении с гр. 1,  $p_1$  — в сравнении с гр. 2.

Таблица 2

Влияние дисбиоза на уровень маркеров воспаления в печени крыс, получавших ВЖР ( $M \pm m$ )

№№ пп	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Норма, $n = 8$	$41,6 \pm 1,0$	$0,41 \pm 0,02$
2	ВЖР, $n = 6$	$38,7 \pm 2,9$ $p > 0,1$	$0,52 \pm 0,01$ $p < 0,01$
3	ВЖР+дисбиоз, $n = 6$	$56,2 \pm 3,6$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$0,58 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примечание. См. табл. 1.

В таблице 3 представлены результаты определения в ткани печени активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Видно, что у крыс, получавших ВЖР, активность уреазы возрастает в 1,8 раза, тогда как у крыс, получавших ВЖР на фоне кишечного дисбиоза, активность уреазы возрастает почти в 5 раз, что свидетельствует о значительном росте микробной обсемененности печени.

данных видно, что у крыс, получавших ВЖР, повышается уровень лишь одного маркера — эластазы, тогда как у крыс, получавших ВЖР + дисбиоз, достоверно возрастает уровень обоих маркеров воспаления: МДА на 35 %, эластазы на 42 %. Эти данные свидетельствуют о том, что при сочетании ВЖР с дисбиозом в печени развивается воспаление, т. е.

Активность лизоцима печени, напротив, достоверно снижается у крыс, получавших ВЖР (на 37 %) или ВЖР + дисбиоз (на 66 %), что свидетельствует о снижении уровня неспецифического иммунитета в этом органе.

В результате этого, степень дисбиоза в печени крыс, получавших ВЖР, возрастает в 2,86 раза, а получавших ВЖР на фоне кишечного дисбиоза — в 14,15 раза.

Таблица 3

Влияние дисбиоза на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в печени крыс, получавших ВЖР ( $M \pm m$ )

№№ пп	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза, ед.
1	Норма, $n = 8$	$0,036 \pm 0,005$	$110 \pm 12$	$1,00 \pm 0,20$
2	ВЖР, $n = 6$	$0,065 \pm 0,010$ $p < 0,05$	$69 \pm 9$ $p < 0,05$	$2,86 \pm 0,37$ $p < 0,05$
3	ВЖР+дисбиоз, $n = 6$	$0,173 \pm 0,024$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$37 \pm 7$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$14,15 \pm 1,72$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание. См. табл. 1.

Таблица 4

Влияние дисбиоза на уровень «печеночных» маркеров в сыворотке крови крыс, получавших ВЖР ( $M \pm m$ )

№№ пп	Группы	Билирубин, мк-моль/л	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1	Норма, $n = 8$	$4,0 \pm 0,2$	$0,33 \pm 0,01$	$2,8 \pm 0,2$
2	ВЖР, $n = 6$	$4,2 \pm 0,3$ $p > 0,3$	$0,34 \pm 0,01$ $p > 0,3$	$2,8 \pm 0,2$ $p = 1,0$
3	ВЖР+дисбиоз, $n = 6$	$4,9 \pm 0,3$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,44 \pm 0,03$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,02$	$5,4 \pm 0,4$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примечание. См. табл. 1.

В таблице 4 показано изменение уровня в сыворотке крови «печеночных» маркеров. Из этих данных видно, что уровень печеночных маркеров существенно возрастает лишь при сочетании ВЖР с кишечным дисбиозом. Увеличение уровня билирубина и ЩФ свидетельствует о раз-

вители холестаза, а увеличение активности АЛТ (на 33 %) указывает на цитолиз гепатоцитов [21].

Таким образом, проведенные нами исследования показали решающую роль кишечного дисбиоза в патогенезе стеатогепатита, возникающего у лиц с чрезмерным потреблением жиров и ожирением. Полученные данные могут служить основанием для определенной переориентации стратегии профилактических мероприятий при НАСГ. На повестку дня должен быть поставлен вопрос о необходимости использования для профилактики НАСГ антидисбиотических средств [23].

Сочетание ВЖР и дисбиоза является экспериментальной моделью НАСГ и может использоваться для оценки эффективности антидисбиотических средств.

#### Выводы

1. Сочетание высокожирового рациона с кишечным дисбиозом вызывает развитие стеатогепатита.
2. Для профилактики стеатогепатита необходимо использовать антидисбиотические средства.

#### Литература

1. Неалкогольный стеатогепатит: диагностика и лечение, основанные на факторах риска / М. М. Северова, Т. Н. Лопаткина, А. В. Русских [и др.] / Фарматека. — 2011. — № 8. — С. 50-56.
2. Махов В. М. Жировая дистрофия печени и стеатогепатит — возможность смешанного варианта / В. М. Махов, А. А. Соколова // РМЖ. — 2011. — т. 19, № 5. — С. 282-287.
3. Геномные, протеомные и метаболомные предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением. Сообщение 1 / О. О. Черняк, Т. Б. Сенцова, И. В. Ворожко [и др.] // Вопросы питания. — 2015. — т. 84, № 4. — С. 18-24.
4. Абдурахманов Д. Т. Алкогольный гепатит / Д. Т. Абдурахманов // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — т. 18, № 1. — С. 12-16.
5. Висцеральное ожирение как предиктор

атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Д. Фадеевко, Т. А. Соломенцева, К. А. Сытник [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 2 (82). — С. 22-27.

6. Комшилова К. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. — 2015. — № 2 (43). — С. 35-39.
7. Боднар П. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу: патогенез, діагностика та лікування / П. М. Боднар, Г. П. Михальчин, Н. М. Кобиляк // Ендокринологія. — 2012. — т. 17, № 1. — С. 94-101.
8. Anderson N. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis / N. Anderson, J. Byrlak // Pharmacol. Rev. — 2008. — v. 60, № 3. — P. 311-357.
9. High-salt in addition to high-fat diet may enhance inflammation and fibrosis in liver steatosis induced by oxidative stress and dyslipidemia in mice / Y. Uetake, H. Ikeda, R. Irie [et al.] // Lipids in Health and Disease. — 2015. — v. 14, № 6. — P. 1-8.
10. Fibrinogen production is enhanced in an in vivo model of non-alcoholic fatty liver disease: an isolated risk factor for cardiovascular events? / E. Yeung, P. Treskes, S. Martin [et al.] // Lipids in Health and Disease. — 2015. — v. 14, № 86. — P. 1-8.
11. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // Nature. — 2006. — v. 444, № 21/28. — P. 1027-1031.
12. Левицкий А. П. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. — Одесса: КП ОГТ, 2012 — 197 с.
13. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P. D. Cani, R. Bibboni, C. Knauf [et al.] // Diabetes. — 2008. — 57 (6). — P. 1470-1481.
14. Эпидемиологические взаимосвязи пародонтита, дисбиоза кишечника, атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме / Н. Б. Петрухина, О. А. Зорина, И. М. Рабинович [и др.] // Стоматология. — 2015. — т. 94, № 2. — С. 16-19.

15. Багнюк В. Умовно патогенні інфекції: як їм протидіяти / В. Багнюк // Вісник НАН України. — 2006. — № 4. — С. 52-63.
16. Wang X. Endotoxins: structure, function and recognition / X. Wang, P. Quinn // *Series: Subcellular Biochemistry*. — v. 53. — Springer, 2010. — 415 p.
17. Вплив дисбіозу на стан печінки та ліпідного обміну щурів, які отримували високожировий раціон / В. В. Ткачук, В. І. Величко, О. М. Левченко [та ін.] // *Одеський медичний журнал*. — 2014. — № 2 (142). — С. 27-31.
18. Інструкція до набору реактивів для визначення тригліцеридів у сироватці і плазмі крові ензиматичним колориметричним методом / ТУ У 24.4-24607793-020-2003.
19. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.].— Одеса, 2010. — 16 с.
20. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. — К.: ГФЦ, 2007. — 22 с.
21. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. —Одесса: Экология, 2005. — 616 с.
22. Лапач О.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
23. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. — 2014. — № 4. — С. 80-88.
4. Abdurakhmanov D. T. Alcoholic hepatitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2009; 18 (1): 12-16.
5. Fadeenko G. D., Solomentseva T. A., Sytnik K. A [et al.]. Visceral obesity is predictor of atherogenesis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Suchasna gastroenterologiya* 2015; 2 (82): 22-27.
6. Komshilova K. A, Troshina E. A Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015; 2 (43): 35-39.
7. Bodnar P. M., Mikhal'chishin G. P., Kobilyak N. M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus 2 type: pathogenesis, diagnostika and treatment. *Endokrinologiya* 2012; 17 (1): 94-101.
8. Anderson N., Byrlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60 (3): 311-357.
9. Uetake Y, Ikeda H., Irie R. [et al.]. High-salt in addition to high-fat diet may enhance inflammation and fibrosis in liver steatosis induced by oxidative stress and dyslipidemia in mice. *Lipids in Health and Disease*. 2015; 14 (6): 1-8.
10. Yeung E., Treskes P., Martin S. [et al.]. Fibrinogen production is enhanced in an in vivo model of non-alcoholic fatty liver disease: an isolated risk factor for cardiovascular events? *Lipids in Health and Disease*. 2015; 14 (86): 1-8.
11. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A [et al.]. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444 (21/28): 1027-1031.
12. Levitsky A P., Tsiselskiy Yu. V. Disbioz, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki [Dysbiosis, diabetic retinopathy and prebiotics]. Odessa, KP OGT, 2012: 197.
13. Cani P. D., Biliboni R., Knauf C. [et al.]. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57 (6): 1470-1481.
14. Petrukhina N. B., Zorina O. A., Rabinovich I. M. [et al.]. Epidemiologic correlations of parodontitis, intestinal dysbiosis, atherogenic dyslipidemia at metabolic syndrome. *Stomatologiya* 2015; 94 (2): 16-19.
15. Bagnyuk V. Conditional pathogenic infections: as to counteract? *Visnyk NAN* (4): 18-24.

### References

- Ukrai'ny. 2006; (4): С. 52-63.
16. Wang X., Quinn P. Endotoxins: structure, function and recognition. *Serial: Subcellular Biochemistry*. Springer 2010; 53: 415.
  17. Tkachuk V. V., Velichko V. I., Levchenko E. M. [et al.]. The influence of dysbiosis upon the contents of lipids in blood serum and in liver of rats, kept on highly fat diet. *Odes'kij medichnij zhurnal*. 2014; 2 (142): 27-31.
  18. The instruction to the set of reagents for the determination of triglycerides in blood serum and plasma with enzymatic colorimetric method. TU U 24.4-24607793-020-2003.
  19. Levitsky A P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
  20. Levitsky A P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.
  21. Goryachkovskiy A. M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3<sup>rd</sup> ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.
  22. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.
  23. Levitsky A P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. *Visnyk stomatologii*. 2014; 4: 89-92.

### Резюме

#### ДИСБІОТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

*Левицький А.П., Гоженко А.І.,  
Левченко О.М., Васюк В.Л.*

Високожировий раціон в поєднанні з кишковим дисбіозом викликає розвиток стеатогепатиту, що вимагає застосування для його профілактики антидисбіотичні засоби.

**Ключові слова:** високожировий раці-

*он, кишковий дисбіоз, неалкогільний стеатогепатит.*

### Summary

#### DYSBIOTIC ASPECTS OF EXPERIMENTAL NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

*Levitsky A.P., Gozhenko A.I.,  
Levchenko E.M., Vasyuk V.L.*

**Aim:** To investigate of role of intestinal dysbiosis in nonalcoholic steatohepatitis.

**Materials and methods:** Rats were feed high fat diet (fodder plus 15 % sunflower oil). One group of rats received high fat diet (HFD) on experimental intestinal dysbiosis, wich obtained by introduce of lincomycin in drinking water. The duration of experiment was 21 days. The content of triglyceride (TG), activity of elastase, urease, lysozyme and content of malondialdehyde (MDA) were determined in liver homogenates. The content of MDA, activity of ALT and alcalin phosphatase (AP) were determined in serum. Degree of dysbiosis was determined by ratio of relative activities of urease and lysozyme.

**Results:** HFD increased content of TG in liver, but no increased levels of hepatic marks (bilirubine, ALT and AP). Combination of HFD and intestinal dysbiosis increased level of TG in liver and in serum, increased levels of inflammation marks (MDA and elastase) and decreased of level of lysozyme in liver.

**Conclusion:** Combination HFD and intestinal dysbiosis is essential to development of steatohepatitis. Antidysbiotic means is a need to prophylactic of nonalcoholic steatohepatitis.

**Keywords:** *high fat diet, intestinal dysbiosis, nonalcohol steatohepatitis.*

*Впервые поступила в редакцию 30.03.2016 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 541.49: 547.288.3: 615.276.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ $\text{SnCl}_4$ С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА

**Александрова А.И., Прокопчук Е.Г., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Кравченко И.А.**

Одесский национальный университет им. И.Мечникова, Одесса, Украина  
Одесский национальный политехнический университет, Одесса, Украина  
*pochtawt@me.com*

Статья посвящена исследованию противовоспалительных свойств комплексных соединений  $\text{SnCl}_4$  с салицилоилгидрозонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида на модели отеков, вызванных введением гистамина и трипсина. В работе приведены новые данные о противовоспалительной активности изучаемых комплексов в диапазоне 1 - 24 часа после начала эксперимента.

**Ключевые слова:** противовоспалительная активность, комплексные соединения, бензальдегид,  $\text{SnCl}_4$ , гидразоны.

### Вступление

На настоящий момент одной из наиболее важных и изучаемых проблем медицины является воспаление. Принято считать, что воспаление это сформировавшаяся в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма на патогенный раздражитель и на вызываемое им повреждение. Воспаление относят к фундаментальным патологическим процессам, которые составляют патофизиологическую основу большинства заболеваний человека. Современной медицине известно большое число средств, обладающих противовоспалительной активностью, как из группы стероидных, так и нестероидных препаратов.

Производные салициловой кислоты, относящиеся к группе нестероидных препаратов, являются классическими противовоспалительными средствами [1,2], а также оказывают выраженное жаропонижающее, обезболивающее, кератолическое и антиоксидантное действие [3]. Препараты комплексного действия составляют особый интерес для лечения больных. При одновременном поступлении в организм компонентов комбиниро-

ванных препаратов, можно наблюдать ряд преимуществ: усиливается терапевтическое действие компонентов комплекса, данные препараты легче переносятся больными, исключается полипрагмазия в процессе лечения.

В этом плане представляло интерес изучение противовоспалительного действия комплексных соединений  $\text{SnCl}_4$  с салицилоилгидрозонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида, а также соединений, которые содержат функциональные группы, входящие в состав комплексов. Ранее было доказано, что комплексные соединения  $\text{SnCl}_4$  с салицилоилгидрозонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида обладают противовоспалительной активностью на модели каррагинан-индуцированного воспаления.[4] В проведенных исследованиях, нами были использованы модели острого асептического воспаления с выраженной отечной реакцией. Для изучения возможных механизмов действия комплексных препаратов использовались следующие модели воспалительного отека: трипсиновая и гистаминовая. Гистамин – один из основных медиаторов воспаления. Под влиянием гистамина наступает реф-

лекторный спазм просвета артериол и прекапилляров, который быстро сменяется расширением всей сосудистой сети зоны воспаления и прежде всего посткапилляров и венул с последующим замедлением кровотока, образованием участков стаза и развитием микротромбозов. В случае использования трипсина происходит активация протеиназактивируемых 2-рецепторов, приводящая к активному синтезу циклооксигеназы-2 [5]. Таким образом, использование данных моделей воспалительного отека с разными механизмами развития воспаления позволяет выделить возможные точки приложения противовоспалительного действия.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 180- 220 г, которые содержались на стандартном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде. Все исследования соответствовали правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) [6] и принципам Национального конгресса Украины по биоэтике (Киев, 2003 г.) [7].

Для проведения эксперимента нами были использованы модели острого асептического воспаления, вызывающие выраженный отёк. Воспалительную реакцию вызывали введением следующих растворов флогенов: 0,2 мл 0,1% водного раствора гистамина и 0,2 мл 0,5% водного раствора трипсина. Введение всех флогенов осуществлялось в тыльную поверхность стопы задней лапы крысы [8].

Исследования проводились на 10 группах животных по 5 голов в каждой. За 0,5 ч. до введения воспалительного агента каждая группа животных получала перорально: 1-2 группа – контрольные группы (для гиста-

минового и трипсинового воспалений), соответственно; 3-4 группам – вводили эмульсионные растворы комплексов  $\text{SnCl}_4$  с салицилоилгидразами бензальдегида (I) и 4-бромбензальдегида (II) в перерасчете на остаток салициловой кислоты (40 мг/кг), соответственно; 5-6 – вводили эмульсию в твине-80 бензальдегида; 7-8 - вводили эмульсию в твине-80 4-бромбензальдегида; 9-10 группам вводили раствор салициловой кислоты.

Противовоспалительное действие соединения оценивали по изменению морфологических показателей – ширины и объема поражённой конечности животных относительно исходных значений до введения флогенов. Изменение ширины фиксировали электронным штангенциркулем УТ-7201 (фирма YATO, Польша), изменение объема стопы определяли с помощью цифрового плетизмометра (UgoBasile, Китай).

Результаты эксперимента и их обсуждение

Трипсиновое воспаление является быстроразвивающимся острым процессом. Динамика изменения объема стопы при трипсиновом воспалении приведена на рис. 1.

Согласно полученным данным, при использовании комплексного соединения II выраженный противовоспалительный эффект наблюдался уже через час после начала эксперимента и прирост

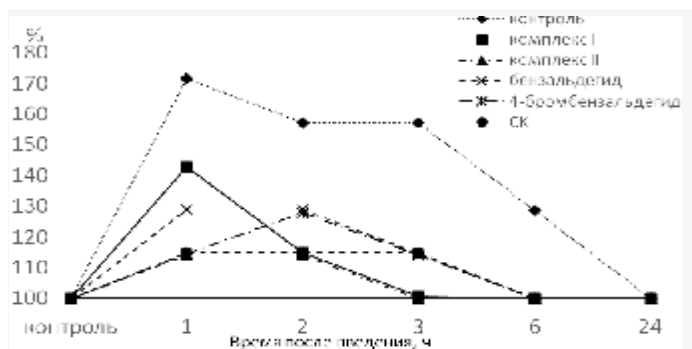


Рис.1. Изменение объема поражённой конечности при трипсиновом воспалении (% от контроля).

Таблица 1

Изменение ширины пораженной конечности при трипсиновом воспалении (% от контроля)

Соединение Время	Контроль- ная группа	Комп- лекс I	Комп- лекс II	Бенз- аль- дегид	4-бром- Бензаль- дегид	СК
0 (контроль)	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1
1	171,7 ± 0,1	154,3 ± 0,1	147,8 ± 0,2	131,3 ± 0,2	139,1 ± 0,4	145,7 ± 0,3
2	169,6 ± 0,2	147,8 ± 0,2	143,5 ± 0,1	125,0 ± 0,2	132,6 ± 0,2	139,1 ± 0,3
3	152,2 ± 0,1	139,1 ± 0,1	139,1 ± 0,1	121,7 ± 0,1	123,9 ± 0,5	130,4 ± 0,3
6	143,5 ± 0,2	123,9 ± 0,1	121,7 ± 0,1	117,4 ± 0,1	119,6 ± 0,6	121,7 ± 0,2
24	100 ± 0,1	100 ± 0,2	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,2	100 ± 0,2

I и II. Салициловая кислота обладает противовоспалительным эффектом схожим с действием комплексного соединения II, и через шесть часов после введения салициловой кислоты объем пораженной конечности достиг контрольных показателей. Как следует из приведенных на

объема пораженной конечности составлял всего 14%, в отличие от использования комплексного соединения I, противовоспалительное действие которого было значительно слабее и увеличение объема составило 43%. В контрольной группе животных прирост объема составил 71% от исходных значений. Необходимо отметить, что у животных, которым вводились комплексные соединения I и II, уже через три часа после начала эксперимента, размер и цвет поврежденной лапы вернулись в исходное состояние. Действие салициловой кислоты, бензальдегида и 4-бромбензальдегида использовались в данном эксперименте для установления вклада функциональных групп в общую противовоспалительную активность комплексных соединений

рис 1 данных, бензальдегид и 4-бромбензальдегид также обладают противовоспалительным действием на модели трипсинового отека. Показатели объема пораженной конечности после введения бензальдегида и 4-бромбензальдегида достигли контрольных спустя 6 часов после начала эксперимента, однако 4-бромбензальдегид обладал более выраженным противовоспалительным действием. Возможно, высокая эффективность комплексного соединения II обусловлена синергизмом действия 4-бромбензальдегида и салициловой кислоты, входящих в его структуру. Для оценки противовоспалительного действия биологически-активных веществ, кроме определения изменения объема пораженной конечности, использовали и изменение

ее ширины в месте поражения. Согласно данным, приведенным в табл.1, динамика изменения ширины пораженной конечности своим профилем похожа на изменение объема, но контрольные показатели при использовании всех изучаемых соединений достигаются только в 24 часа после введения флоггена, что, по-видимому, связано с физиологией рассасывания.

На примере гиста-

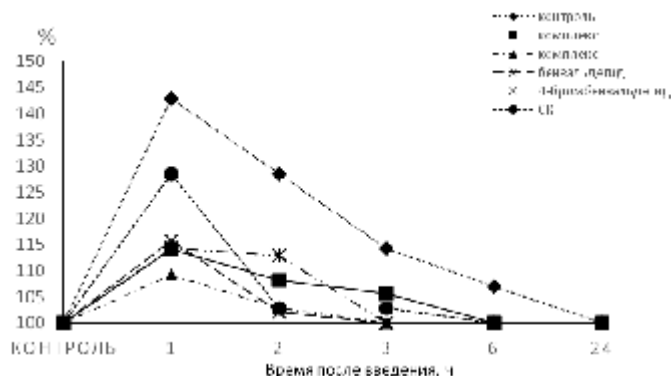


Рис.2 Изменение объема пораженной конечности при гистаминовом воспалении (% от контроля)



Изменение ширины пораженной конечности на модели гистаминового воспаления (% от контроля)

Таблица 2

Соединение Время	Контроль- льная группа	Комплекс I	Комплекс II	Бензаль- дегид	4-бром- бенз- альде- гид	СК
0 (контроль)	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1
1	151,2 ± 2,1	112,7 ± 1,1	117,6 ± 2,2	139,5 ± 1,8	130,2 ± 2,2	122,7 ± 2,3
2	130,2 ± 3,0	104,7 ± 2,2	108,1 ± 1,8	125,6 ± 1,0	127,9 ± 2,2	109,3 ± 2,0
3	118,6 ± 2,0	100 ± 2,2	100 ± 1,8	114,0 ± 1,0	116,3 ± 2,3	104,7 ± 2,3
6	114,0 ± 2,0	100 ± 2,3	100 ± 1,8	102,3 ± 2,0	105,6 ± 2,3	100 ± 2,3
24	100 ± 2,0	100 ± 2,1	100 ± 1,9	100 ± 2,3	100 ± 2,1	100 ± 2,0

Так, через час после начала эксперимента прирост объема пораженной конечности при использовании бензальдегида и 4-бромбензальдегида составил 15%, а через три часа показатели объема достигли контрольных значений.

Как и на модели трипсинового воспаления, изуче-

ние динамики изменения ширины пораженной конечности (табл. 2), после введения комплексных соединений I и II и соединений, входящих в их структуру, приводило к снижению воспалительной реакции (рис.2).

Данные, представленные на рис.2 свидетельствуют, что комплексные соединения I и II обладают выраженным противовоспалительным действием также и на модели гистаминового отёка. Так, через час после начала эксперимента прирост объема пораженной конечности для комплексного соединения II составил всего 9%, а уже спустя три часа данные достигли контрольных показателей. Противовоспалительная активность комплексного соединения I не имеет достоверных статистических отличий от показателей комплексного соединения II, так, через 6 часов после начала эксперимента показатели объема пораженной конечности достигли контрольных. В контрольной группе прирост объема пораженной конечности через час после начала эксперимента составил 42,8%, а показатели объема достигли контрольных через 24 часа. Салициловая кислота также оказывает заметный противовоспалительный эффект, но уступает по эффективности комплексным соединениям. На этой модели бензальдегид и 4-бромбензальдегид также обладают выраженной противовоспалительной активностью.

ние динамики изменения ширины пораженной конечности (табл. 2), после введения комплексных соединений I и II и соединений, входящих в их структуру, показало, что данный показатель по своему профилю совпадает с показателями изменения объема ширины пораженной конечности.

### Выводы

На основе проведенного исследования было показано, что комплексные соединения SnCl<sub>4</sub> с салицилоилгидразами бензальдегида и 4-бромбензальдегида обладают выраженным противовоспалительным действием на моделях трипсинового и гистаминового воспалений. Наиболее выраженный вклад в противовоспалительное действие комплексов I и II вносит остаток и салициловой кислоты и в меньшей степени остатки бензальдегида и 4-бромбензальдегида. Также впервые было показано, что бензальдегид и 4-бромбензальдегид обладают собственной выраженной противовоспалительной активностью.

### Литература

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *NatNewBiol* 1971; 231:232-235.
2. Насонов Е.Л., Лабезник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

- Клинические рекомендации. М., 2006;
3. Randjelovic P., Veljkovic S., Stojiljkovic N., Sokolovic D., Ilic I., Laketic D., Randjelovic D., Randjelovic N.. 2015, «The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid», Acta facultatis medicae Naissensis, 32(4), pp. 259-265
  4. Шматкова Н.В. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-R-бензилиден-салицилоилгидразинато- N, O) олова (IV)], где R = OCH<sub>3</sub>, Br, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и их противовоспалительная активность / Н.В. Шматкова, И.И. Сейфуллина, А.И. Александрова, А.В. Полищук. // Вісник ОНУ. Хімія.- 2013. - Т. 18 (46)-№.2. - С. 16-24
  5. Chen T.L., Lin Y.F., Cheng C.W. 2011, «Anti-inflammatory mechanism of proteinase-activated receptor 2-inhibiting peptide in human synovial cell» J. Biomed. Sci.; No 18, pp. 43
  6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — No 123. — 51 p.
  7. Загально-етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — 8, No 1. — С. 142-145.
  8. Стефанов О. В. Доклинические исследования лекарственных препаратов. — К.: Авиценна, 2001. — 528 с.

#### References

1. Vane JR. 1971, «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs», NatNewBiol; Vol. 231, pp. 232-235.
2. Nasonov E.L., Labeznik L.B., Mareev V.Y. 2006, «The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines» Moscow;
3. Randjelovic P., Veljkovic S., Stojiljkovic N., Sokolovic D., Ilic I., Laketic D., Randjelovic D., Randjelovic N.. 2015, «The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid», Acta facultatis medicae Naissensis, 32(4), pp. 259-265
4. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Alexandrova A.I., Polishchuk A.V., «Complexes [tetrahloro-(N-4-R-salitsiloilgidrazinatio- benzylidene-N, O) of tin (IV)], where R = OCH<sub>3</sub>, Br, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> and their anti-inflammatory activity» 2013. Visnyk ONU. Khimii ; Vol. 46, No 2, pp. 16-24. [inRussian]
5. Chen T.L., Lin Y.F., Cheng C.W. 2011, «Anti-inflammatory mechanism of proteinase-activated receptor 2-inhibiting peptide in hu-

- man synovial cell» J. Biomed. Sci.; No 18, pp. 43
6. «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes», 1986., Strasbourg: Council of Europe; No 123. pp. 51
7. «General ethical principles of animal experiments», 2003, Endocrinology; Vol. 8, No 1, pp. 142-145. [inUkrainian]
8. Stefanov O.V., 2001, «Preclinical studies of drugs.», Avicenna; pp. 528

#### Резюме

#### ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ SnCl<sub>4</sub> С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА

*Александрова А. И., Прокопчук Е.Г., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Кравченко И.А.*

В опытах на крысах были изучены противовоспалительные свойства новых комплексных соединений SnCl<sub>4</sub> с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида на гистаминовой и трипсиновой моделях асептического воспаления стопы. Был изучен вклад бензальдегида и 4-бромбензальдегида в противовоспалительную активность комплексов. Развитие воспалительного процесса оценивали по изменениям объема и ширины воспаленной стопы. Применение комплексных соединений приводило к нормализации объема и ширины стопы через три часа после начала эксперимента. В контрольной группе ширина и объем воспаленной конечности на 45-70% превышали значение до индукции воспаления. Впервые было доказано, что бензальдегид и 4-бромбензальдегид обладают собственной выраженной противовоспалительной активностью.

**Ключевые слова:** *противовоспалительная активность, комплексные соединения, бензальдегид, трипсин, гистамин.*

**Summary**

ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF  
NEW COMPLEXES OF SnCl<sub>4</sub> WITH  
BENZALDEHYDE AND 4-  
BROMOBENZALDEHYDE SALICYLOYL  
HYDRAZONES

*Aleksandrova I.O., Prokopchuk E.G.,  
Shmatkova N.V., Seyfullina I.I.,  
Kravchenko I.A*

Anti-inflammatory properties of new complexes of SnCl<sub>4</sub> with benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde salicyloyl hydrazones the was studied in the rats using models of trypsin- and histamine-induced inflammation of paw. Solutions of benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde were also used to determine their contribution to the anti-inflammatory activity of the complexes. The development of inflammatory process was assessed by changes in the volume and width of the inflamed paw. The use of complexes of SnCl<sub>4</sub> with benzaldehyde and 4-

bromobenzaldehyde salicyloyl hydrazones for treatment resulted in normalization of the width and volume of the inflamed paw following three-hour treatment. In control vs. experimental animals the width and volume of the inflamed paw exceeded the pre-inflammation values by 45-70%. Also, for the first time it has been proven that benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde possess their own anti-inflammatory activity.

**Key words:** *anti-inflammatory activity, complex compound, benzaldehyde, trypsin, histamine.*

*Вперше поступила в редакцию 12.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.248+616.24-002)-092.9-092:612.015.11.

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, АКТИВНОСТІ  
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ  
СИСТЕМИ В КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ПНЕВМОНІЇ**

***Кравець Б.Б., Любінець Л.А.***

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Кафедра патологічної фізіології*

У роботі встановлено підвищення продуктів ліпопероксидації – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду на 1-у, 14-у і 21-у доби бронхіальної астми та пневмонії. Антиоксидантний захист супроводжувався зростанням активності супероксид-дисмутази та каталази на 1-у і 14-у доби і зниженням цих маркерів на 21-у добу. Також виявлено порушення рівноваги між протеолізом та інгібіторами протеаз у сторону переважання протеолітичної активності на тлі депресії інгібіторів.

**Ключові слова:** *бронхіальна астма, пневмонія,*

На сьогодні питома вага бронхіальної астми (БА) становить від 0,6 до 2% від усієї патології органів дихання. Досить часто в практичній медицині зустрічаються випадки поєднаної патології, зокрема БА та пневмонії, яка продовжує

залишатись однією з найважливіших медико-соціальних проблем[7]. Усе це свідчить про необхідність проведення глибших наукових досліджень при вивченні патогенезу цих захворювань, зокрема ролі порушень перекисного окис-

нення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ) та протеїназо-інгібіторної системи з метою розробки ефективніших методів діагностики та лікування[6,10].

**Метою** нашого дослідження було дослідити зміни показників ПОЛ, АОЗ та протеїназо-інгібіторної системи в процесі розвитку БА та пневмонії.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводились на 48-х морських свинках – самцях, масою тіла 0,35 – 0,40 кг. Було взято 4 групи тварин. Перша (18) – контроль. Друга (10)-морські свинки на 1-шу добу БА та пневмонії. Третя і четверта групи (по 10 у кожній) – тварини відповідно на 14-у та 21-у доби цих експериментальних моделей хворіб. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Дослідження проведені з додержанням науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними, та положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей. Стан вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідів в легенях визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) за методом Гаврилова В.Г., Мишкорудної М.І. (1989) [2] і малонового діальдегіду (МДА) за методом Коробейникова Е.Н.(1989) [5]. Ступінь активності антиоксидантної системи АОС оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази (СОД) за методом Fried R.(1975) [8] та каталази (КТ) за методом Holmes B., Masters C.(1970) [9]. Визначення протеолітичної активності, б1-інгібітора протеаз (б1-ІП) та б2-макроглобуліну (б2-М) за методом К.Н.Веремеєнко, О.П.Голобородько(1988) [3]. БА відтворювалась за методом

Бабича В.І. (1970)[1]. Експериментальну пневмонію моделювали за методом Шляпнікова В.Н.,Солодова Т.Л. (1988)[4]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення**

В результаті проведених досліджень виявили, що у морських свинок з БА та пневмонією спостерігається підвищення продуктів ПОЛ та зниження активності антиоксидантної системи (АОС) в крові. Нами встановлено, що БА та пневмонія супроводжується зростанням рівня показників МДА в крові на 23,1% (P<0,05), 64,4% (P<0,05) та 69,5% (P<0,05) відповідно на 1-у, 14-у і 21-у доби проти контролю (Рис.1). Рівень ДК показав зростання на 1-у, 14-у і 21-у

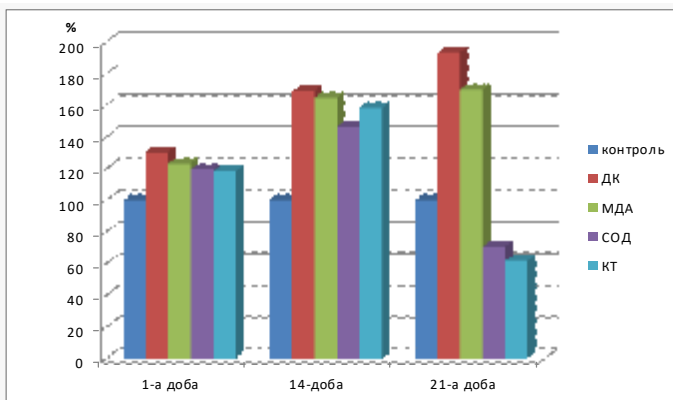


Рис.1. Зрушення показників прооксидантної і антиоксидантної систем в крові морських свинок у динаміці розвитку бронхіальної астми та пневмонії (у % від контролю)

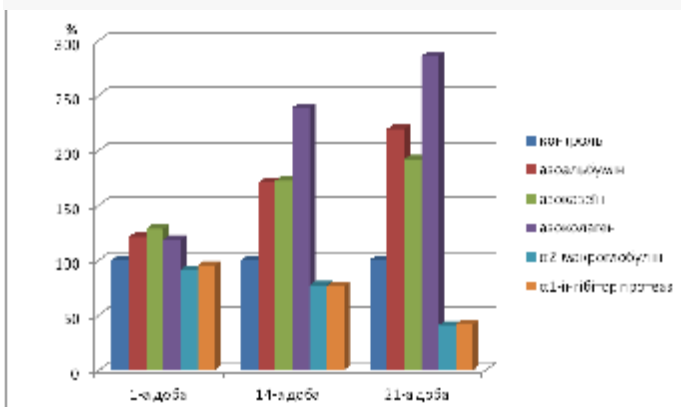


Рис.2. Зміни протеолітично-інгібіторної системи в крові тварин в динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми та пневмонії (у % від контролю)

доби відповідно 30,4% ( $P < 0,05$ ), 68,7% ( $P < 0,05$ ) та 93,2% проти інтактних тварин (Рис.1). Водночас, активність СОД зросла на 19,6% ( $P < 0,05$ ) та 46,3% ( $P < 0,05$ ) відповідно на 1-у та 14-у доби експериментальних процесів хворіб проти контролю (Рис.1) Далі, на 21-у добу рівень СОД в крові знизився на 29,3% ( $P < 0,05$ ) відносно першої групи морських свинок (Рис.1). Аналогічно відбулися зміни активності КТ в крові, яка показала зростання на 1-у і 14-у доби відповідно на 18,4% ( $P < 0,05$ ) та 58,3% ( $P < 0,05$ ) проти контролю (Рис.1). На 21-у добу відбулися протилежні зміни, а саме зниження рівня КТ на 38,4% ( $P < 0,05$ ) відносно інтактної групи тварин (Рис.1). Отримані результати можуть свідчити про активацію процесів ПОЛ та зниження активності АОС, особливо на 21-у добу БА та пневмонії.

Стан протеїназо-інгібіторної системи в крові оцінювали за вмістом азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену, б1-ІП та б2-М. Нами встановлено поступове підвищення рівня азоальбуміну в крові на 21,4% ( $P < 0,05$ ), 70,6% ( $P < 0,05$ ) та 119,4% ( $P < 0,05$ ) відповідно на 1-у, 14-у і 21-у доби проти контролю (Рис.2). Азоказеїн зріс в крові на 28,6% ( $P < 0,05$ ), 72,4% ( $P < 0,05$ ) та 91,6% ( $P < 0,05$ ) відповідно на 1-у, 14-у і 21-у доби проти інтактних тварин (Рис.2). Інший показник протеолізу азоколаген показав підвищення в крові на 18,6% ( $P < 0,05$ ), 138,6% ( $P < 0,05$ ) та 185,8% ( $P < 0,05$ ) відповідно на 1-у, 14-у і 21-у доби проти першої групи тварин (Рис.2).

Результати дослідження показали, що на 1-у добу формування БА та пневмонії вміст б1-ІП знизився на 4,7% ( $P < 0,05$ ) відносно інтактних тварин (Рис.2). Далі, на 14-у і 21-у доби відбулося подальше падіння рівня цього маркера на 23,8% ( $P < 0,05$ ) та 58,4% ( $P < 0,05$ ) проти першої групи тварин (Рис.2). Крім визначення б1-ІП, досліджували вміст б2-М в динаміці розвитку БА та пневмонії. Встановлено, що рівень даного показника в крові знижувався на 8,4% ( $P < 0,05$ ),

22,7% ( $P < 0,05$ ) та 59,1% ( $P < 0,05$ ) відповідно на 1-у, 14-у і 21-у доби проти контролю (Рис.2).

**Висновок.** БА та пневмонія супроводжується поетапним зростанням метаболітів ВРО та поступовою депресією АОС, що вказує на розвиток оксидативного стресу. Дослідження протеїназо-інгібіторної системи в крові показало підвищення активності азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену та зниження б1-ІП і б2-М, що вказувало на порушення рівноваги між протеолізом та інгібіторами протеїнази у сторону переважаючого протеолітичної активності на тлі депресії інгібіторів.

### Література

1. Бабич В.И. Модификация метода экспериментальной модели бронхиальной астмы у морских свинок // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1979. – Т. 3. – С. 159.
2. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови./В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкуродная// Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца.-К.:Здоровье,1989.-С.170-171.
3. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н.Веремеенко, О.П.Голобородько, А.И.Кизим // К.:Здоров'я,1988.-200с.
4. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патогенными бактериями и их ассоциацией: мет. указ. / укл. Шляпников В.Н., Солодова Т.Л., Степанов С.А. и др. – Саратов, 1988. – 30 с.
5. Коробейникова Е.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуратовой кислотой/Е.Н. Коробейникова// Лаб.дело.-1989.-№7.-С.8-10.
6. Регада М.С. Пневмония. Монография, Вид. четверте, доп.та перер./ М.С.Регада, С.І. Нестерук, М.М. Регада. - Львів, 2012.-С.140.
7. Регада М.С. Бронхіальна астма. Монографія. / М.С. Регада, М.М.Регада, Л.О.-Фурдичко–Вид. п'яте, доп. та перер.- Львів, 2012.-С.147.
8. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide filiii/ R.Fried/

/ Biochemie.-1975.Vol.57,№5.P.657-660

9. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase/ R .Holmes,C.Masters // FEBS Lett. –1970. –vol.11, №1. –P.45-48.
10. Lim I. A praespective hospital study of the actiology of community pneumonia / I.Lim, D.R.Shaw, D.P.Stanleg // Med.I.Austr. – 1989. –151, №2. –P. 87-91.

#### References

1. Babich V.I. Modification of the method of the experimental model of bronchial asthma in guinea pigs // Problems of pathology in the experiment and in the clinic. - Lvov, 1979. - T. 3. - P. 159.
2. Gavrilov V.B. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma / VB Gavrilov, MI Mishkudnaya // Laboratory diagnostics of coronary heart disease.-K.: Zdorovyе, 1989.-P.170-171.
3. Veremeenenko K.N. Proteolysis in norm and with pathologists / K.N. Veremeenenko, OPGoloborodko, A.I. Kizim // K.: Zdorovja, 1988.-200s.
4. Experimental models of acute pneumonia caused by opportunistic bacteria and their association: meth. decree. / Off. Shlyapnikov VN, Solodova TL, Stepanov SA And others - Saratov, 1988. - 30 p.
5. Korobeinikova, N.N. Modification of the definition of LPO products in reaction with thiobarbituric acid / Є.N. Korobeinikova // Lab.delo-1989.-№ 7.-P.8-10.
6. Regeda M.S. Pneumonia Monograph, View. Quarter, Additional Report / M.S.Regeda, S.I. Nesteruk, M.M. Rheda - Lviv, 2012.-P.140.
7. Regeda M.S. Bronchial asthma. Monograph. / M.S. Reged, MMRgeda, LO Fardichko-Kind. П'яте, доп. That of the perv.- Lviv, 2012.-P.147.
8. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii/ R.Fried// Biochemie.-1975.Vol.57,№5.P.657-660
9. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase/ R .Holmes,C.Masters // FEBS Lett. – 1970. –vol.11, №1. –P.45-48.
10. Lim I. A praespective hospital study of the actiology of community pneumonia / I.Lim, D.R.Shaw, D.P.Stanleg // Med.I.Austr. – 1989. –151, №2. –P. 87-91.

Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

#### Резюме

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, АКТИВНОСТИ  
АНТИОКСИДАНТНЫХ ЗАЩИТЫ И  
ПРОТЕИНАЗЫ-ИНГИБИТОРНОЙ  
СИСТЕМЫ В КРОВИ МОРСКИХ  
СВИНОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И  
ПНЕВМОНИИ

*Кравец Б.Б., Любинець Л.А.*

В работе установлено повышение продуктов липопероксидации - диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на первый, четырнадцатый и двадцать первого дня бронхиальной астмы и пневмонии. Антиоксидантную защиту сопровождался ростом активности супероксиддисмутазы и каталазы на первом и четырнадцатого дня и снижением этих маркеров на двадцать первый день. Также выявлены нарушения равновесия между протеолизом и ингибиторами протеаз в сторону преобладания протеолитической активности на фоне депрессии ингибиторов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, пневмония

#### Summary

THE EVOLUTION OF LIPID  
PEROXYDATION, ANTIOXIDANT  
PROTECTION AND PROTEINASE-  
INHIBITORY SYSTEMS IN BLOOD OF  
GUINEAS PIGS IN EXPERIMENTAL  
BRONCHIAL ASTHMA AND PNEUMONIA

*Kravets B., Lyubinets L.*

In research work founded increasing products of lipid peroxydations - malonic dialdehyde, diene conjugate on 1 th, 14 th and 21 th days of experimental bronchial asthma and pneumonia. Antioxidant protection accompanied by increased of superoxyde dismutase and catalase on 1 th and 14 th days. After 21 th days there was a decrease of these indicators in blood. Also revealed an imbalance between protease inhibitors and proteolysi into the side of the predominance of proteolytic activity against a background of depression inhibitors.

**Key words:** bronchial asthma, pneumonia.

УДК 616.37–091.8–092.9:613.24/.25:613.65:612.015.11

## ВПЛИВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ЩУРІВ У ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Ніколаєва О.В., Павлова О.О., Сіренко В.А., Ковальцова М.В.,  
Сулхдост І.О., Добровольська О.М.*

*Харківський національний медичний університет, Україна*

*e-mail: yamarinka@ukr.net*

У вагітних щурів встановлено, що іммобілізаційний стрес призводить до перебудови морфофункціонального стану підшлункової залози, у вигляді деструктивних змін у панкреоцитах та призводить до гемодінамічних порушень; визиває цитокіновий дисбаланс (підвищення інтерлейкіну-12), тим самим посилює пошкодження залози у всіх тварин.

**Ключові слова:** іммобілізаційний стрес, цитокіни, підшлункова залоза, щури.

### Введення

У медичній літературі висвітлено, що стрес призводить до розладів здоров'я людини та тварин, сприяє виникненню хвороб, є джерелом органних і системних порушень, у тому числі призводить до патології підшлункової залози (ПЗ) [1]. Стрес є яскраво вираженою адаптивною реакцією, але в той же час він може бути причиною розвитку багатьох патологічних процесів: гіпотермії, гіпоглікемії внаслідок пригнічення секреції інсуліну, порушення катаболізму білків, зниження частоти дихання та серцевих скорочень [2]. В свою чергу Г. Сельє ввів уявлення про стрес (англ. stress - напруга) як неспецифічну відповідь організму на фактори зовнішнього або внутрішнього середовища, що порушують гомеостаз [3].

**Метою** дослідження було визначити зміни у морфофункціональному стані ПЗ та з'ясувати баланс про- і протизапальних цитокінів у вагітних щурів при дії іммобілізаційного стресу.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на лабораторних щурах популяції WAG/G Sto, що утримувались у стандартних умовах виварію (10 щурів) – група контролю (2 гр.) та на 10 щур-самках, які перебували в умовах стресу – основна група (1 гр.). Моделювання стресу проводилося шля-

хом щоденної іммобілізації щурів у спеціальних клітинах-пеналах в різні часові інтервали за схемою: 1-й день – 9<sup>00</sup> - 15<sup>00</sup> (6 годин), 2-й день – 15<sup>00</sup> - 19<sup>00</sup> (4 години), 3-й день – 12<sup>00</sup> - 18<sup>00</sup> (6 годин), 4-й день – 9<sup>00</sup> - 7<sup>00</sup> (12 годин), 5-й день – 15<sup>00</sup> - 17<sup>00</sup> (2 години), 6-й день – 8<sup>00</sup> - 11<sup>00</sup> (3 години), 7-й день - немає іммобілізації [4].

Морфологічне дослідження ПЗ проведено за загальноприйнятими методиками з використанням гістологічних і морфометричних методів [5]. Біохімічне дослідження проводилось імуноферментним методом на підставі вивчення в сироватці крові рівнів інтерлейкіну-4 («Вектор БЕСТ», Новосибірськ) та інтерлейкіну-12 (Elisa Kit, Ani Biotech Oy, Finland) за прикладеними інструкціями.

Отримані результати піддалися статистичній обробці. Визначали середнє арифметичне значення (M), стандартне відхилення середнього значення (y) і помилку середнього (m). Для перевірки гіпотези о рівності середніх величин використовувався критерій F [6].

Виведення щурів з експерименту здійснювалося відразу після народження потомства з дотриманням морально-етичних принципів роботи на тваринах відповідно до вимог і норм, типового положення з питань етики МОЗ України

№ 690 від 23.09.2009 р.

### Результати

Аналіз особливостей структурно-функціонального стану частини ПЗ показав, що на відміну від групи порівняння, у всіх щурів після стресового навантаження виявлено виражений набряк і повнокрів'я сполучної тканини з ознаками порушення гемодинаміки: судини розширені, переповнені кров'ю з явищами стазу. Зміна проникності стінок судин обумовлює просочування рідкої частини крові і формених елементів в інтерстиціальний простір. Саме з цим можна пов'язати набряк сполучнотканинного прошарку. У свою чергу, порушення кровообігу чинить негативний вплив на самі клітини ПЗ, так як супроводжується розвитком гіпоксії. В умовах гіпоксії може порушуватися функціонування ПЗ, що проявиться порушенням її структури. Так само виявлені зміни в екзокринних відділі ПЗ у вигляді вакуольної дистрофії цитоплазми (у 100% щурів), патології ядер ациноцитів – каріопікноз, каріорексис, каріолізіс, маргінація хроматину (у 40% тварин). Подібні зміни супроводжувалися розладами в ендокринному відділі ПЗ у вигляді візуального зменшення кількості та зміни форми острівців (ОЛ) (у 100% щурів), дегрануляції та вакуолізації цитоплазми б- та в-клітин (у 100%), каріопікнозу та каріорексису в-клітин (у 100%), конденсації та маргінації хроматину б- та в-клітин (у 100%).

Гістохімічний аналіз показав, що в 1-й групі в екзокриноцитах та ендокри-

ноцитах знижений вміст ДНК (++) - (+++), РНК (+++) і нейтральних мукополісахаридів (+) у порівнянні з 2-ю групою (+++ і +++ і +++ відповідно), що свідчить про зниження функціональної активності екзокринного відділу ПЗ, зокрема, продукції білково-слизового секрету.

За даними біохімічного дослідження з'ясовано, що у 100% щурів основної групи має місце підвищення рівня ІЛ-12 у сироватці крові на відміну від тварин групи контролю. Зміни ІЛ-4 виявилися більш різноманітними. У щурів 1-ї гр. має місце підвищення (у  $10\% \pm 9,5$  тварин), в переважній більшості зниження його рівня (у  $70\% \pm 14,5$ ,  $p < 0,01$ ) і рідко відмічено його нормальний показник (у  $20 \pm 12,6\%$ ).

Результати дослідження показали, що середній рівень ІЛ-12 у сироватки крові щурів основної групи становив  $31 \pm 1,6$  пкг ( $p < 0,01$ ), тоді як у групі контролю дорівнював  $9,5 \pm 0,4$  пкг. Показник ІЛ-4 у щурів 1-ї гр. складав  $1,1 \pm 0,2$  пкг/мл, тоді як у 2-ї гр. він становив  $1,9 \pm 0,1$  пкг/мл (рис. 1).

Для з'ясування ступеня пропорційності зміни рівня ІЛ-12 і ІЛ-4 ми визначили показник співвідношення  $ІЛ-12/ІЛ-4$ . Встановлено, що його рівень у щурів 1-ї гр. суттєво підвищений, а саме у 5,4 рази ( $p, < 0,001$ ) по відношенню до групи контролю (див. мал. 1).

Характер зміни рівня ІЛ-12 (підвищення) та ІЛ-4 (зниження) дає підстави зазначити, що шляхом реалізації імунної відповіді на ушкодження ПЗ у щурів-ма-

146

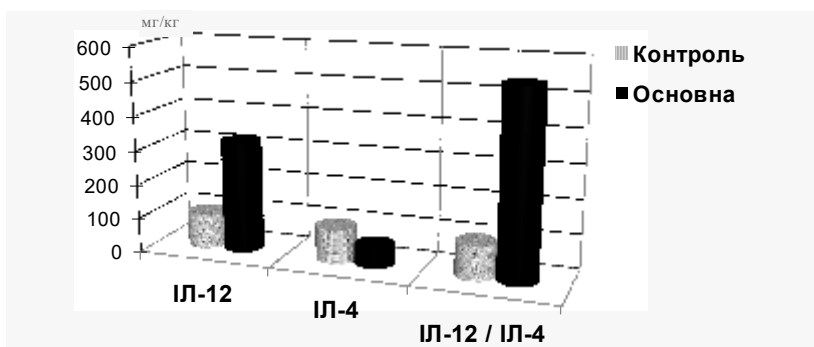


Рис. 1 Вміст цитокінів у сироватці крові ( $M \pm m$ ) у щурів (у % від нормативу)



терів 2-ї і 3-ї груп імунна відповідь на ушкодження ПЗ реалізується активацією реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді. Така ситуація може обумовити збільшення ступеня пошкодження тканини ПЗ і обумовити хронізацію її патологічних змін, результатом чого з часом може бути розвиток у тварин хронічного панкреатиту.

#### Виводи

1. Імобілізаційний стрес під час вагітності щурів негативно впливає структурні компоненти екзо- та ендокриного апарату ПЗ та проявляються сполученням дистрофічних, атрофічних і склеротичних змін та тлі дисциркуляторних і гемореологічних порушень ПЗ.
3. У щурів, які перебували в умовах хронічного стресу протягом вагітності спостерігається системна гуморальна відповідь у вигляді дисбалансу про- і протизапальних цитокінів з переважанням маркерного цитокіна Th1-лімфоцитів, що свідчить про переважне залучення в патогенез ушкодження ПЗ клітинної ланки імунітету.
4. Стресування під час вагітності в певних умовах може сприяти розвитку функціональних розладів з боку різних органів і систем (у тому числі ПЗ), та бути причиною різноманітної органічної патології.

#### Література

1. Basha R.H. в-Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats / Basha R.H. // Chem. Biol. Interact. – 2016 . – № 5 (245) . –Р. 50-58.
2. Голуб, И.Е. Морфофункциональные изменения в надпочечниках экспериментальных животных при хроническом иммобилизационном стрессе / И.Е. Голуб, В.Ю. Лебединский, А.В. Изатулин, О. Н. Шашкова // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 9 – С. 82-84.

3. Резников, А. Г. Обзор литературы / Literature Review/ А. Г. Резников //Международный эндокринологический журнал. – 2007. - № 4 (10)
4. Пат. 82414 UA, A61D 99/00, G09B 23/28 Спосіб моделювання хронічного імобілізаційного стресу / Николаева О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г. (UA); № u 2013 03868, опубл. 25.07.2013. Бюл. № 14. – 4 с.
5. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М.: Мед., 1961.–339 с.
6. Гланц, С. Медико-біологічна статистика / С. Гланц; пер. з англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.

#### References

1. Basha R.H. (2016), «в-Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats», Chem. Biol. Interact, № 5 (245), pp. 50-58.
2. Golub I.E., V.Ju. Lebedinskij, A.V. Izatulin, O. N. Shashkova (2009), «Morfofunkcional'nye izmeneniya v nadpochechnikah jeksperimental'nyh zhivotnyh pri hronicheskom immobilizaciiomno stresse, Uspehi sovremennogo estestvoznaniya», [Morphofunctional changes in the adrenal glands of experimental animals with chronic immobilization stress], № 9, pp. 82-84 [in Russian].
3. Reznikov A.G. (2007), Obzor literatury [Literature Review], Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal, № 4 (10) [in Russian].
4. Nikolaeva, O.V., & Kovaltsova, M.V., & Evtysenko T.G. (2013). Sposib modeluvannj immobilization chronic stress [Sposib modelyuvannya chronichnogo imobilizaciiomno stressy] Pat. 82414 UA, A61D 99/00, G09B 23/28. – Bul., 14, 4 [in Ukrainian].
5. Merculov, G.A. (1998) Kyrs patologogistologicheskoy texniki [Course of patologogistologicheskoy technology]. Moskov [in Russian].
6. Glans, S (1998). Mediko-biologicheskay statistika [Of Biomedical Statistics]. Moskov [in Russian].

**Резюме**

**ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО  
СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ  
КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Николаева О.В., Павлова Е.А.,  
Сиренко В.А., Ковальцова М.В.,  
Сулхдост И.А., Добровольская Е.М.*

У беременных крыс установлено, что иммобилизационный стресс приводят к перестройке морфофункционального состояния поджелудочной железы, в виде деструктивных изменений в панкреацитах и приводит к гемодинамическим нарушениям; вызывают цитокиновый дисбаланс (повышение интерлейкина-12), тем самым усиливают повреждение железы у всех животных.

**Ключевые слова:** иммобилизационный стресс, цитокины, поджелудочная железа, крысы.

**Summary**

**THE EFFECT IMMOBILIZATION STRESS  
OF STATE OF THE HEALTH RATS DURING  
EXPERIMENT**

*Nikolayeva O., Pavlova E., Sirenko V.,  
Kovaltsova M., Sulhdost I.,  
Dobrovolskaya E.*

According to the study, we found that a chronic stress adversely affects the morphofunctional state of the pancreas: degenerative changes in the exocrine and endocrine cells, violation of geodynamics; adversely affects the cytokines change – rise of interleukin-12, in these way increased risk factor for future chronic pathology of the pancreas.

**Keywords:** immobilization stress, cytokines, pancreas, pregnant rats.

*Впервые поступила в редакцию 12.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

Некролог

Necrologue

## СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ БОРИСА МИХАЙЛОВИЧА ШТАБСКОГО

24.06.1929 — 12.04.2017



12 апреля 2017 перестало биться сердце известного в Украине и мире ученого гигиениста и токсиколога, педагога высшей школы, лауреата премии имени Ю. Кагана Украинского научного общества токсикологов, доктора медицинских наук, профессора Бориса Михайловича Штабского.

С его именем связано немало новых идей, фундаментальных и прикладных научных трудов, официально признанных методических и методологических решений и практических рекомендаций для ученых, врачей-гигиенистов и токсикологов, захватывающие, аргументированные доклады на научных конференциях ... Его постоянный научный поиск был направлен на решение проблем, связанных с профилактической медициной. Сегодня невозможно не вспомнить о Борисе Михайловиче, когда речь идет о теории и методологии исследования кумуляции ксенобиотиков,

изучение их комбинированного действия; системное регламентирование веществ; проработка методов токсикологической оценки и гигиенического нормирования ксенобиотиков и их смесей в различных средах обычных и экстремальных условий труда и состояния окружающей среды; методологию токсикологической оценки и регламентирования действия ксенобиотиков и их комбинаций; экспериментальное обоснование нормативов вредных химических веществ и их смесей в водоемах; эколого-гигиеническая оценка питания детей.

Борис Михайлович прожил нелегкую жизнь. Трудовой путь он начал с 13 лет (начала в эвакогоспитали № 3358, позже - на ремонтно-механическом заводе). Путь в медицину выбрал 1950, вступив в Львовский государственный медицинский институт. После его окончания в 1956 получил направление на кафедру общей гигиены, где и началось становление Б. Штабского как выдающегося ученого и педагога.

Уже через год в медицинских журналах появились его первые научные разработки по вопросам гигиены детей и подростков. Но вскоре почувствовал призвание к токсикологии, когда выяснил причины и условия возникновения химических дерматитов у шахтеров Львовско-Волынского угольного бассейна и предложил меры по их профилактике. После этого и начал систематические экспериментальные исследования и методические разработки в области профилактической токсикологии. 1965 он защитил кандидатскую диссертацию на тему: "Оксид углерода как клеточный яд", а в 1975 - докторскую диссертацию "Методические основы изучения кумуляции в токсиколого-гигиенических исследованиях" (развито новое представление, доказана необходимость применения совокупности количественных критериев при определяющей значимости показателей кинетики первичной токсиген-



ной реакции и объединенных лимитивальных эффектов).

Профессор Б. Штабский работал на кафедре общей гигиены до 1977 г., последовательно занимая должности старшего лаборанта, ассистента, доцента. Затем перешел на кафедру гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков, где в 1979-1981 и 2000-2007 годах работал профессором, а в 1981-2000 возглавлял кафедру гигиены и профилактической токсикологии. В течение 1977 - 1991 годов Борис Михайлович возглавлял также лабораторию научно-исследовательского сектора кафедры нормальной физиологии и гигиены питания.

Борис Михайлович является автором около 350 научных работ, в том числе соавтором 8 монографий (последняя из них - "Очерки профилактической медицины" - вышла под его редакцией 2008), двух изданий учебника "Гигиена питания с основами нутрициологии" (1999, 2007), в который впервые в учебной литературе включен раздел "Алиментарная токсикология"; 4 справочников, 2 авторских свидетельства на изобретения, более 50 гигиенических нормативов ксенобиотиков в воде водоемов и суточных



рационах питания. Подготовил трех докторов и четырех кандидатов медицинских наук.

В течение многих лет профессор Б.М. Штабский работал в качестве эксперта над развитием санитарного законодательства в области химической безопасности человека, был членом секции "Гигиена воды и санитарная охрана водоемов" и секции по установлению ПДК пестицидов в воздухе рабочей зоны, проблемных комиссий "Научные основы гигиены окружающей среды", "Научные основы гигиены питания", членом правлений украинских научных обществ гигиенистов и токсикологов, председателем Львовского научного общества токсикологов со времени его организации в 1981.



Бориса Михайловича связывали с нашим институтом долгие годы научного сотрудничества и человеческой дружбы. Он был приглашенным лектором на Первой и второй школе токсикологов в Одессе в 2005 и 2010 годах, был активным автором и членом редакционной коллегии нашего журнала.

«Бог благословит успешно пройти путь только того, кто идет ...» - так подбадривал молодых ученых Борис Михайлович. Он всегда был большим жизнелюбом, по-настоящему светлым и добрым человеком, рядом с ним было спокойно и надежно. В наших сердцах навсегда останутся благодарность и светлая память ...

*Редакционная коллегия журнала, администрация и коллектив УкрНИИ медицины транспорта, Ассоциация микроэлементологов Украины, Одесское отделение Научных обществ токсикологов и гигиенистов*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством *Elsevier* (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте нашего журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи, — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".  

При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:  
 Author AA, Author B.V., Author C.C. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.  
 Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала [aptm.org.ua](http://aptm.org.ua)
6. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (\*.doc, \*.rtf) (на носителях либо по электронной почте — [journal-medtrans@rambler.ru](mailto:journal-medtrans@rambler.ru)). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
  - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
  - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
  - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
  - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
  - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
  - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
  - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
  - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
  - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например:  $t = 2,3$  (но не  $t=2.3$ ); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
  - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.