

# 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 т. 1 (36-I), 2014 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. Белокрыницкий, Д.В.Большой (відповідальний секретар), д.м.н. Г.К.Васильєв, 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, О.Г.Пихтєєва, д.б.н. Е.М.Псядло, Д.П.Тімошина

**Editorial board**

L.V.Basalaeva, E.P.Belobrov, V.S.Belokrinitskiy, D.V.Bolshoy (the responsible secretary), G.K.Vasiljev, 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.Psiado, D.P.Timoshina

**Склад наукової редакційної ради:**

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Л.І.Власик (Україна), Ю.Л.Волянський (Україна), М.Р.Гжегоський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я. Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), М.О.Колесник (Україна), Ю.І.Кундієв (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), В.Г.Руденко (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.Шайсултанов (Казахстан), К.О.Шаріпов (Казахстан), К.Шрамм (Німеччина), Б.М.Штабський (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

**Structure of scientific editorial council:**

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), K.D.Babov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), Yu.L.Voliansky (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), M.J.Golovenko (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.M.Zaporozhan (Ukraine), V.O.Kaptsov (Russia), M.O.Kolesnik (Ukraine), Yu.I.Kundiev (Ukraine), R.Olszanski (Poland), A.E.Poljakov (Ukraine), M.G.Prodanchuk (Ukraine), V.G.Rudenko (Ukraine), H.Saami (Finland), A.M.Serdjuk (Ukraine), A.V.Skalny V.V. (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), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

**Адреса редакції:**

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

**The address of editorial office:**

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

*Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України 31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія КВ № 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 (Бюл. ВАК України, № 11, 2009)

Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Российский Индекс Научного Цитирования» (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 29.04.2014 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2. Отпечатано с готового макета в типографії "ART-V". г. Одесса, 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 т. 1 (35-I), 2014 г.**

Основан в августе 2005 г.



4

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Проблемные статьи</b>	<b>7</b>	<b>Problem Articles</b>
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТРАНСПОРТНОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ НА ПУТИ ИНТЕГРАЦИИ В ЕВРОПЕЙСКОЕ СООБЩЕСТВО — <i>Панов Б.В.</i>	<b>7</b>	ACTUAL POINTS OF THE STRATEGY OF THE MEDICAL PROVISION OF THE TRANSPORT BRANCH OF UKRAINE ON THE WAY TO EUROPEAN COMMUNITY INTEGRATION — <i>Panov B.V.</i>
<b>Обзорные статьи</b>	<b>12</b>	<b>Review Articles</b>
БИОМЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ — <i>Шарипов К.О., Джайнакбаев Н.Т.</i>	<b>12</b>	BIOMEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF AGING AND LONGEVITY OF ACTIVE — <i>Sharipov K.O., Dzhaynakbaev N.T.</i>
<b>Гигиена, эпидемиология, экология</b>	<b>28</b>	<b>Hygiene, Epidemiology, Ecology</b>
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ИНЖЕНЕРНО-ТЕХНИЧЕСКОГО СОСТАВА АВИАТРАНСПОРТНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ — <i>Зинкин В.Н.</i>	<b>28</b>	CURRENT ISSUES IN THE PERFORMANCE OF SOFTWARE AND CONTINUING HEALTH TECHNICAL STAFF OF AIR TRANSPORT ENTERPRISES — <i>Zinkin V.N.</i>
ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРЧУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ НАЙБІЛЬШ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ УКРАЇНИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ — <i>Хоменко І.М., Фус С.В.</i>	<b>46</b>	STUDYING PECULIARITIES OF THE NUTRITION OF POPULATION DWELLING ON THE MOST RADIOACTIVELY CONTAMINATED TERRITORIES OF UKRAINE UNDER PRESENT-DAY CONDITIONS — <i>Khomenko I.M., Fus S.V.</i>
ЄДИНИЙ РЕЄСТР МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ТА ІДЕНТИФІКОВАНИХ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВ'ЯЗАННЯ — <i>Тверезовський М.В., Чумаченко Т.О., Чумаченко О.В., Трунов О.О., Плешко Е.А., Тверезовський В.М., Саніна І.І.</i>	<b>54</b>	THE UNIFIED REGISTER OF MICROORGANISMS, WHICH WERE ISOLATED AND IDENTIFIED IN UKRAINE: PROBLEMS AND PROSPECTS OF SOLVING — <i>Tverezovskiy M.V., Chumatchenko T.O., Chumatchenko O.V., Trunov O.O., Pleshko E.A., Tverezovskiy V.M., Sanina I.I.</i>
<b>Экспериментальные исследования</b>	<b>61</b>	<b>The Experimental Researches</b>
ВПЛИВ ФЛОКАЛІНУ ТА ДИЛТІАЗЕМУ НА ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ — <i>Гоженко А.І., Філіпец Н.Д.</i>	<b>61</b>	INFLUENCE OF FLOCALIN AND DILTIAZEM ON ION REGULATORY FUNCTION UNDER CONDIONS OF HYPOXIC NEPHROPATHY — <i>Gozhenko A.I., Filipets N.D.</i>
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ГЕЛЯ «СЛЮРЕМ» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ — <i>Новицкая И.К.</i>	<b>66</b>	MORPHOLOGICAL RESEARCH OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY AFTER USE OF REMINERALIZATION «SLYUREM GEL» IN EXPERIMENT — <i>Novitskaya I.K.</i>

<b><u>Содержание:</u></b>		<b><u>Content:</u></b>
ВМІСТ Т- І В-ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ — <i>Колішецька М.А.</i>	73	CONTENT OF T- AND B-LYMFOCYTES IS IN BLOOD OF GUINEA-PIGS AT EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA — <i>Kolishetska M.A.</i>
ВЛИЯНИЕ ГИПОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ИХ ПОТОМСТВА — <i>Николаева О.В., Ковальцова М.В., Татарко С.В., Литвиненко Е.Ю.</i>	76	THE IMPACT OF HYPOCALORIC DIET ON THE MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE PANCREAS OF PREGNANT RATS AND THEIR PROGENY — <i>Nikolayeva O., Kovaltsova M., Tatarko S., Lytvynenko E.</i>
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ЛЕГКОГО И ПЕРИБРОНХИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ — <i>Павлова Е.А.</i>	82	IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN TISSUE OF LUNG AND PERIBRONCHIAL LYMPH NODES DURING CHRONIC HEART FAILURE — <i>Pavlova E.A.</i>
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ КАЛИКС[4]АРЕНА И ИБУПРОФЕНА ПРИ МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ — <i>Александрова А.И.</i>	88	ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NEW DOSAGE FORMS COMPOUNDS BASED ON CALIX [4] ARENE AND IBUPROFEN WHEN LOCAL AND SYSTEMIC TRANSDERMAL ADMINISTRATION — <i>Alexandrova A.I.</i>
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ ЕСМІН® ДЛЯ ІНДУКЦІЇ МЕТАЛОТІОНЕЇНУ ТА ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ КАДМІЮ — <i>Пихтєєва О.Г., Самохіна Н.А., Большой Д.В.</i>	94	EXPERIMENTAL BASIS FOR USE DRUG ESMIN FOR THE INDUCTION OF METALLOTHIONEIN AND CADMIUM TOXIC EFFECTS REDUCTION — <i>Pykhtieieva E.G, Samokhina N.A., Bolshoy D.V.</i>
СУБХРОНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ, ОКСИДА АЗОТА И ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС — <i>Палагина И.А., Лалыменко О.С., Кудря М.Я., Устенко Н.В.</i>	99	SUBCHRONICAL IMPACT OF SUCCINATE-CARRYING COMPOUNDS ON METABOLISM OF LIPIDS, NITROGEN OXIDE AND PROCESSES OF LIPIDS PEROXIDATION IN RATS ORGANISM — <i>Palagina I.A., Lalimenko O.S., Kudria M.Ya., Ustenko N.V.</i>
<b>Клинические аспекты медицины транспорта</b>	<b>107</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАПЛАЗИИ ПО ЖЕЛУДОЧНОМУ ТИПУ И АКТИВНЫХ ФОРМ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ С МЕДИОГАСТРАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ — <i>Авраменко А.А.</i>	107	PREVALENCE OF TYPE GASTRO METAPLASIA AND ACTSVE FORMS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN THE DUODENUM PATIENTS WITH CHRONIC HELICOBACTER PYLORI INFECTION WITH MEDIOGASTRUM ULCERS — <i>Avramenko A.A.</i>
МЕТАБОЛІЧНІ ВЕКТОРИ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАРІАНТУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ — <i>Алипова О.Є.</i>	111	METABOLIC VECTORS OF RESTORATIVE TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS DEPENDING ON ARTERIAL HYPERTENSION VARIANT — <i>Alypova O.E.</i>

<b><u>Содержание:</u></b>		<b><u>Content:</u></b>
ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ — <i>Клименко Э.С., Головки Т.С., Бакай О.А., Свинцицкий В.С.</i>	116	THE PECULIARITIES OF ULTRA SOUND DIAGNOSTICS OF BORDERLINE OVARIAN TUMORS — <i>Klymenko E.S., Golovko T.S., Bakay O.A., Svintsitsky V.S.</i>
МЕХАНІЗМИ ІНІЦІАЦІЇ РЕЦИДИВУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ — <i>Барінов Е.Ф., Кравченко А.Н., Твердохліб Т.А., Баликіна А.О.</i>	130	MECHANISMS OF RELAPSE INITIATION IN COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS — <i>Barinov E.F., Kravchenko A.N., Tverdokhleba T.A., Balykina A.O.</i>
АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК С ЛЕЙКОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ — <i>Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Букалова Т.Н., Тетюра С.А., Бахчиванжи И.А.</i>	134	ANALYSIS OF THE POPULATION WITH LEUKEMIA-ASSOCIATED IMMUNOPHENOTYPE BLAST CELLS FROM PATIENTS WITH ACUTE B-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA — <i>Vilchevskaya E.V., Mikhailichenko V.Yu., Konashenkova V.V., Bukalova T.N., Tetura S.A., Bahchivangi I.A.</i>
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ — <i>Нечепуренко О.Н., Пархоменко Л.К.</i>	139	THEORETICAL SUBSTANTIATION OF A NEW COMPLEX METHOD OF RECURRENT BRONCHITIS TREATMENT IN CHILDREN — <i>Nechepurenko O.N., Parkchomenko L.K.</i>
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОГЛІНАЛЬНО-ВИДІЛЬНУ ТА ГЛІКОГЕНСИНТЕЗУВАЛЬНУ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В РАННІЙ ПЕРІОД КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОВТРАТОЮ — <i>Гудима А.А., Заєць Т.А.</i>	142	THE EFFICIENCY OF CELL THERAPY INFLUENCE ON THE ABSORBINGLY EXCRETORY AND GLYCOGEN-SYNTHESIZING LIVER FUNCTIONS IN THE EARLY PERIOD OF CRANIOSKELETAL INJURY COMPLICATED BY BLOOD LOSS — <i>Hudyma A.A., Zayets T.A.</i>
ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ СИМПАТЭКТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ — <i>Ерошкин А.А., Миминошвили О.И., Михайличенко В.Ю.</i>	146	THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY IN TREATMENT OF UPPER EXTREMITIES OBLITERATING ARTERIES DISEASES — <i>Eroshkin A.A., Mimosnovili O.I., Mikhailichenko V.Yu.</i>
НОВІ АСПЕКТИ ЗАПОБІГАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕГКОГО КОГНІТИВНОГО РОЗЛАДУ («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ — <i>Кириченко А.Г.</i>	152	NEW ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY — <i>Kyrychenko A.G.</i>
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ — <i>Котюжинская С.Г.</i>	155	PATHOLOGICAL CHANGES OF THE LIPID-TRANSPORT SYSTEM WITH DIABETES — <i>Kotyuzhinskaya S.G.</i>
<b>Конференции</b>	<b>161</b>	<b>Conferences</b>
МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ, ВЕТЕРИНАРИИ, ПИТАНИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА И РАЗВИТИЯ»	161	INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE "TRACE ELEMENTS IN MEDICINE, VETERINARY MEDICINE, NUTRITION: PROSPECTS FOR COOPERATION AND DEVELOPMENT"
ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В ТРАНСПОРТНІЙ ГАЛУЗІ»	164	UKRAINIAN THEORETICAL AND PRACTICAL CONFERENCE "METHODS AND TECHNOLOGIES OF REHABILITATION IN THE TRANSPORT SECTOR"
<b>Правила для авторов</b>	<b>166</b>	<b>Rules for Authors</b>

УДК 614.447

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТРАНСПОРТНОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ НА ПУТИ ИНТЕГРАЦИИ В ЕВРОПЕЙСКОЕ СООБЩЕСТВО

**Панов Б.В.**

*Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса; len\_81@rambler.ru*

В статье представлен краткий обзор отечественных и зарубежных литературных данных относительно состояния здоровья водителей и влияния этого фактора на транспортную аварийность. Анализ действующих в Украине нормативно-правовых документов в области определения пригодности водителей к управлению автотранспортом показывает несоответствие украинского законодательства требованиям международных консенсусов в этом кластере. Автором представлены основные стратегические подходы к адаптации украинской нормативной базы в области медицинского обеспечения безопасности дорожного движения к общеевропейским требованиям с учетом обязательного внедрения системы стандартов качества в систему медицинского обеспечения безопасности дорожного движения.

**Ключевые слова:** *аварийность, безопасность дорожного движения, стандарты качества.*

Транспортная отрасль Украины является наиболее динамично развивающейся структурой, а экономическая значимость транспортного кластера для страны является существенной.

В то же время, развитие транспортной отрасли сопровождается и транспортными происшествиями, которые являются одним из основных источников утраты здоровья как работающих на транспорте, так и среди всего остального населения [1, 2]. Ежегодно, по данным Peden et al., 2004, в результате дорожно-транспортных происшествий в Европейском регионе ВОЗ погибают 127 тыс. чел., а многие миллионы пострадавших нуждаются в медицинской помощи. Уровень смертности на украинских дорогах – один из самых высоких в Европе – 10,6 случаев на 100 тыс. населения. А основные причины автопроисшествий – превышение скорости (23,6 %), нарушение правил маневрирования (19,3 %), переход проезжей части в неустановленном месте (7,1 %). Автотранспортные происшествия из-за нарушений состояния здоровья водителя в статистических

сводках не отмечаются за исключением управления транспортом в состоянии опьянения (6,4 %) [4].

В то же время во многих странах среди причин увеличения количества дорожно-транспортных происшествий доминирует человеческий фактор. В это понятие включены: низкая культура поведения водителей и пешеходов на улицах и дорогах, сознательное нарушение Правил дорожного движения [4, 5].

Как видим из статистических данных [4-8], состояние здоровья водителя, наличие у него каких-либо заболеваний, практически не фигурирует! Это можно объяснить либо очень серьезным медицинским контролем при допуске к вождению в различных странах, либо отсутствием какого-либо значимого влияния на безопасность дорожного движения этого фактора – так как большинство водителей, особенно имеющих значительный стаж управления транспортом, критически оценивают свои возможности и возможные последствия от управления транспортом в болезненном состоянии.

В Украине традиционно действует громоздкая и избыточно зарегулированная система медицинских осмотров водителей автотранспорта. Последний, действующий норматив, регулирующий эту процедуру — общий приказ МОЗ Украины и МВД Украины №65/80 от 31.01.2013 р. которым утверждено «Положение о медицинском осмотре кандидатов в водители и водителей транспортных средств». Этот приказ был зарегистрирован Министерством юстиции Украины 22.02.2013 р. за №308/22840. Необходимость немедленного принятия этого норматива, объяснялась полным отсутствием с декабря 2012 р. любого действующего нормативно- правового акта в отрасли медицинских осмотров водителей — предыдущее Положение о медицинском осмотре кандидатов в водители и водителей транспортных средств, утвержденное совместным приказом МОЗ Украины и МВД 05.06.200 р. за №124/345 было снято в декабре 2012 р. с регистрации Министерством юстиции Украины как не отвечающее требованиям законодательных актов государства. Попытки усложнения процедуры медицинских осмотров водителей – создание специальных медицинских комиссий, проведение избыточного количества анализов биосред, все это приводит к тому, что лица, которым необходима медицинская справка водителя, изыскивают «обходные» пути ее получения, быстро и с невысокими затратами [9-10]. Причем большая часть водителей получают эти справки формально! И при этом увеличения случаев ДТП по причине болезни водителей не наблюдается [5, 6, 9, 10]. Следовательно, упростив систему медицинского контроля водителей, приведя эту систему в соответствие с международными консенсусами, можно достичь как реального медицинского контроля состояния здоровья водителей, так и некоторого снижения аварийности за счет реальной оценки функциональной достаточности человека для управления транспортом. Таким образом, взяв

курс на евроинтеграцию, Украина должна оперативно привести и ряд отраслевых нормативных документов в соответствие с международными стандартами в этой области [11].

Прежде всего, необходимо внести изменения в действующее Положение о медицинском осмотре кандидатов в водители и водителей транспортных средств [12] или разработать новое. Основным направлением для разработки нового Положения, которое регулирует медицинские обзоры кандидатов в водители и водителей транспортных средств, безусловно, является обеспечение условий для формирования системы менеджмента качества, которое должно охватывать всю процедуру медицинских осмотров кандидатов в водители и водителей транспортных средств. В основе этой системы следует разработать Медицинские стандарты для водителей, которые в основе своей должны базироваться на определении функциональной достаточности индивидуума к управлению автотранспортом в зависимости от уровней здоровья.

Европейские и американские специалисты пришли к обоснованному выводу о необходимости дать возможность индивидуумам продемонстрировать способность к безопасному управлению транспортным средством даже при наличии каких-то отклонений в уровнях здоровья [11, 13].

Объективной необходимостью является выделение двух основных категорий водителей: водители (кандидаты) некоммерческого транспорта и водители (кандидаты) коммерческого транспорта. Причем последние должны рассматриваться и из позиций медицины труда, то есть как лица, которые поддаются в процессе управления транспортными средствами действия ряда неблагоприятных и вредных производственных факторов, которые оказывают существенное влияние на состояние здоровья водителя, в том числе и на психофизиологические параметры [14].

Исторически сложилось, что медицинская пригодность к управлению автотранспортом основана исключительно на медицинском осмотре и последующем выводе — диагнозе. Однако недавние судебные решения, которые публикуются в международной правовой и медицинской литературе, показывают, что способность водителя к управлению автотранспортом не имеет прямую корреляцию с состоянием здоровья и измеряется индивидуально. Эти судебные решения также подтвердили право индивидуумов быть допущенными к управлению автотранспортом индивидуально по их способности управлять автотранспортом безопасно [11]. Оценка функциональной сохранности управлять автотранспортом безопасно является основой для принятия решения о медицинском допуске водителя.

**Предлагаемые ГП УКРНИИ  
медицины транспорта направления  
разработки стандартов**

Медицинские стандарты для водителей должны касаться трех видов условий:

- функциональные ограничения: Определенные медицинские состояния, или комбинация медицинских состояний, которые могут приводить к ограничению функциональной способности (например — ампутация конечности делает невозможным управление транспортным средством с механической трансмиссией).

- связанные риски: Риск аварийного события через состояние здоровья должен быть выявлен и учтен при решении вопроса о допуске водителя. Некоторые патологические состояния сердечно-сосудистой системы — такие состояния, при которых риск аварийного события во время управления автотранспортом может иметь место (пароксизмальные аритмии, выраженная хроническая быстро прогрессирующая сердечная недостаточность и т.д. Критерии допуска должны оценивать риски аварийности.

- употребление препаратов/веществ, которые влияют на способность управлять автотранспортом: Наркотики, алкоголь и лекарства, снижающие способность водителя адекватно управлять автотранспортом.

Сама процедура определения пригодности индивидуумов к управлению автотранспортом должна быть разделена на два основных направления:

1. Определение пригодности к управлению автотранспортом кандидатов и водителей некоммерческого транспорта.

Необходима разработка процедуры осмотра врачом общей практики (семейным врачом) в медицинском учреждении по месту жительства осматриваемого человека с целью нивелировки возможных рисков от сокрытия анамнеза заболеваний, которые могут иметь место. В случае отсутствия признаков заболеваний, препятствующих управлению автотранспортом, врач допускает осматриваемого, к управлению транспортом соответствующей справкой. При необходимости более углубленного осмотра — направляет пациента к узким специалистам для консультации. Вопрос о допуске решается индивидуально. Обязательно должно быть предусмотрено анкетирование осматриваемого пациента — испытуемый должен гарантировать правильность предоставляемой им информации о своем состоянии здоровья и перенесенных заболеваниях собственноручной подписью.

2. Определение пригодности кандидатов в водители и водителей коммерческого автотранспорта, различных тракторов и дорожно-строительных машин.

Осуществляется медицинскими комиссиями, имеющими право осмотра и обследования контингентов, работающих во вредных и опасных условиях труда. Обязательно проводится психофизиологическое обследование этого контингента до начала медицинского осмотра по методикам и программам, утвержденным согласно требований МЗ Украины.

3. Предрейсовые медицинские осмотры водители коммерческого транспорта.

Порядок и объемы реально возможных и необходимых обследований в настоящее время уже разрабатываются специалистами ГП УКРНИИ медицине транспорта.

Учитывая современное развитие информационных технологий в обеспечении хранения и доступа к специальной информации, считаем необходимым рекомендовать создание баз данных результатов медицинских осмотров кандидатов в водители и водителей транспортных средств на принципах «облачных» технологий, что сделает систему осмотров максимально доступной для различных заинтересованных инстанций, а также снизит коррупционную составляющую, связанную с печатанием и распространением различных существующих сегодня бланков, используемых в процедуре медицинского осмотра данной категории лиц.

ГП УКРНИИ медицины транспорта имеет серьезные наработки в области формирования и нормативного обеспечения аналогичных баз данных в системе медицинских осмотров моряков в соответствии с требованиями международных конвенций [15].

### Литература

- The Bus Crash Causation Study/ Ralph Craft, Magdalene Skretta, Suzanne Cotty / / Analysis Brief Federal Motor Carrier Safety Administration. — January 2010.- Publication No. FMCSA-RRA-10-003.
- Large Truck and Bus Crash Facts 2009 /US Federal Motor Carrier Safety Administration Analysis Division/- October 2011.- 69 p.
- World Report on Child Injury Prevention/M. M. Peden/WHO –UNICEF.-2008.
- Панов Б.В. Новые подходы к медицинскому обеспечению безопасности дорожного движения//Актуальные проблемы транспортной медицины.- 2012№ 4(30).- С. 48-60
- Панов Б.В.Изменение подходов к определению пригодности лиц для управления транспортными средствами – актуальная необходимость//Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми підвищення рівня безпеки, комфорту та культури дорожнього руху».- 16- 17 квітня 2013р.-Харьків 2013.- С.126-127
- World report on road traffic injury prevention: summary/ World Health Organization Geneva.-2004.
- UNECE — Joint Meeting of Experts on ADN (WP.15/AC.2)/Working Documents.- 2006
- Изменить ход истории/ Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире в 2004 году: <http://do.gendocs.ru/docs/index-218973.html>
- Панов Б.В., Квитка Н.И. Проблема изменения подходов к определению пригодности лиц к управлению транспортными средствами//Бюлетень XII чтений им. В.В.Подвысоцкого. 23-24 мая 2013г.- Одесса 2013.-С.80-83
- Панов Б.В. Медицинское обеспечение безопасности дорожного движения: в поисках новых подходов//UA сервис. - 2013, №7.-С.6-9.
- Fitness to Drive: A Guide for Health Professionals/ Dr. Tim Carter/ *Published by Royal Society of Medicine Press Ltd.* – 2006.
- Положение о медицинском осмотре кандидатов в водители и водителей транспортных средств//приказ МЗ и МВД Украины №65/80 от 31.01.2013г.
- Measuring the quality of medical care: A clinical method/Rutstein D.D., et al./ NEJM.-1976.- 294(11):582-8.
- Гоженко А.И., Панов Б.В., Лебедева Т.Л.Состояние медицины труда в транспортной отрасли Украины//Причорноморський екологічний бюлетень.-№1 (43).-2012.-С.169-173.
- Панов Б.В. Информационные технологии в системе медицинского обеспечения морской отрасли Украины – актуальная необходимость//Клиническая информатика и Телемедицина, №2012, т.8, вып. 9, С.186-187

### References

- The Bus Crash Causation Study/ Ralph Craft, Magdalene Skretta, Suzanne Cotty / / Analysis Brief Federal Motor Carrier Safety Administration. — January 2010.- Publication No. FMCSA-RRA-10-003.



2. Large Truck and Bus Crash Facts 2009 /US Federal Motor Carrier Safety Administration Analysis Division/- October 2011.- 69 p.
3. World Report on Child Injury Prevention/M. M. Peden/WHO –UNICEF.-2008.
4. B.V.Panov. New approaches to the medical provision of the road traffic safety//Actual problems of the transport medicine. – 2012№2012№ 4(30).- P. 48-60
5. B.V.Panov. The change in the approaches to the drivers adequacy determination – actual necessity//Materials of the III International scientific conference “The problems of the safety, comfort and cultural rate of the road traffic”. –April,16-17, 2013.- Kharkiv 2013.-P.126-127
6. World report on road traffic injury prevention: summary/ World Health Organization Geneva.-2004.
7. UNECE — Joint Meeting of Experts on ADN (WP.15/AC.2)/Working Documents.- 2006
8. To change the cavalcade of history / IHO report on the health protection in the world in 2004: <http://do.gendocs.ru/docs/index-218973.html>
9. B.V.Panov, Kvitka N.I. The problem of the change in the approaches to the drivers adequacy determination // Bulletin of the XII V.V. Podvysotskiy Lectures. May 23-24, 2013.-Odessa 2013.-P.80-83
10. B.V.Panov. Medical provision of the road traffic safety: in the search of the new approaches//UA service -2013, №7.-P.6-9.
11. Fitness to Drive: A Guide for Health Professionals/ Dr. Tim Carter/ *Published by Royal Society of Medicine Press Ltd.* – 2006.
12. Statement on the medical examination of the driver candidates and drivers of the means of transport//order of the MH and MIA of Ukraine №65/80 from 31.01.2013.
13. Measuring the quality of medical care: A clinical method/Rutstein D.D., et al./ NEJM.-1976.- 294(11):582-8.
14. A.I. Gozhenko, B.V. Panov, T.L.Lebedeva. The state of the labour medicine in the transport sphere of Ukraine//Black sea ecological bulletin.-№1 (43).-2012.-P.169-173.
15. B.V. Panov. Informational technologies in the system of the medical provision of the transport sphere of Ukraine – actual necessity//Clinical informatics and Telemedicine, №2012, vol.8, rel.9, P.186-187

## Резюме

### АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТРАТЕГІЇ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТРАНСПОРТНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ НА ШЛЯХУ ІНТЕГРАЦІЇ У ЄВРОПЕЙСКУ СПІЛЬНОТУ

Панов Б.В.

У статті представлений короткий огляд вітчизняних та іноземних літературних даних відносно стану здоров'я водіїв та впливу цього фактору на транспорту аварійність. Аналіз діючих в Україні нормативно-правових документів у галузі визначення придатності водіїв до керування автотранспортом показує невідповідність українського законодавства вимогам міжнародних консенсусів у цьому кластері. Автором представлені основні стратегічні підходи до адаптації української нормативної бази у галузі медичного забезпечення безпеки дорожнього руху до загальноєвропейських вимог із урахуванням обов'язкового впровадження системи стандартів якості у систему медичного забезпечення безпеки дорожнього руху.

**Ключові слова:** аварійність, безпека дорожнього руху, стандарти якості.

## Summary

### ACTUAL POINTS OF THE STRATEGY OF THE MEDICAL PROVISION OF THE TRANSPORT BRANCH OF UKRAINE ON THE WAY TO EUROPEAN COMMUNITY INTEGRATION

Panov B.V.

In the article a brief review of the Ukrainian and foreign literature sources about the state of health of the drivers and its influence on the transport accident rate is given. The analysis of the existing Ukrainian normative documents in the sphere of the drivers' adequacy to the automobile transport driving determination reveals the inconsistency of the Ukrainian legislation to the requirements of the international consensuses in this cluster. The author gives the main strategic approaches to the adaptation of the Ukrainian legislation in the sphere of the

medical provision of the road traffic safety to the all-European requirements taking into consideration the obligatory implementation of the quality standards into the system of the medical provision of the road traffic safety.

**Keywords:** *accident, road safety, quality standards.*

*Впервые поступила в редакцию 13.05.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

**Обзорные статьи**

**Review Articles**

УДК 612.67+616-053.9

**БИОМЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ**

**Шарипов К.О., Джайнакбаев Н.Т.**

*Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Асфендиарова  
Казахстанско-Российский Медицинский Университет  
г. Алма-Ата, Казахстан; skamalidin@mail.ru*

Рассмотрены современные теории старения. Показано, что проблема старения является одной из самых важных и актуальных тем всего человечества. Проблемы старения и активного долголетия – это межотраслевая и междисциплинарная проблема, которая требует комплексного решения. Необходима разработка государственной политики и механизмов ее осуществления в области обеспечения активного долголетия; разработка законодательной базы; Создание инфраструктуры; Обеспечение информационной базы. Необходимо проведение углубленных научных исследований по ключевым проблемам старения населения и положения пожилых людей, осуществление мониторинга и выборочного социо-экономико-демографического анализа.

**Ключевые слова:** современные теории старения, активное долголетие

**Введение**

Общемировой прогнозируемый рост лиц старшего возраста предполагает увеличение нагрузки на службы здравоохранения и органов социальной защиты в связи с высокой потребностью старшего поколения в различных видах медико-социальной помощи, обусловленной множеством хронических заболеваний. Проблема пожилых определяется тем, что, занимая относительно небольшое место в составе населения, эта группа использует значительные медицинские, социальные и экономические ресурсы государства.

В настоящее время процесс старения населения комплексно не изучен и не получил всесторонней оценки. Существуют многочисленные теории старения.

Старение населения — это комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма.

Международный (Венский) план действий по проблемам старения является первым международным документом по проблемам старения, обеспечивающим руководство процессом осмысления и разработки стратегий и программ по проблемам старения. Он содействует региональному и международному сотрудничеству. Он содержит 62 рекомендации, касающиеся действий в области проведения научных исследований, сбора и анализа данных, профессиональной подготовки и образования, а также охваты-

вают следующие секторальные области: здравоохранение и питание; защита пожилых людей как потребителей; жилье и окружающая среда; семья; социальное обеспечение; обеспечение доходов и занятость; образование.

Таким образом, проблемы старения и активного долголетия – это межотраслевая и междисциплинарная проблема, которая требует комплексного решения, внедрения любых «ноу-хау» технологий в систему здравоохранения, это в свою очередь, не обеспечивает сиюминутного достижения долголетия населения, так как это длительный процесс, требующий анализа, мониторинга и внедрения нанобиотехнологий в систему здравоохранения.

#### **Демографические и социально-психологические аспекты старения**

В опубликованном докладе ООН о мировых демографических тенденциях сообщается, что общая численность населения в 2050 году достигнет 6,6 млрд. человек. При этом количество пожилых людей (старше 60 лет) в мире к этому году составит 2,5 млрд. человек (т.е. почти 38 % от общей численности населения).

Динамика старения населения различается в разных странах в зависимости от экономического и социального развития стран и от осуществляемой ими политики. Анализ демографических показателей многих европейских стран показывает устойчивые тенденции старения населения Европы. В целом страны в контексте старения населения можно разделить на три группы: с ускоренными темпами процесса старения населения (25 % пожилых людей к 2050 году) например Гонконг, Китай, Таиланд, Сингапур, Шри-Ланка, Новая Зеландия, Казахстан, Азербайджан, Грузия, Армения; со средними темпами (от 20 до 25 %), и с низкими темпами (20 %).

В течение всего XX века доля пожилых людей в общей численности населения Земли постоянно увеличивалась.

Ожидается, что эта тенденция сохранится и в XXI веке. Так, в 1950 году пожилые люди (лица в возрасте 60 лет и старше) составляли 8 % мирового населения, в 2000 году — уже 10 %, а в 2050 году, по прогнозам ООН, их доля достигнет 21 %. Еще два десятилетия назад казалось, что демографическое старение населения, т.е. увеличение доли пожилых в общей численности населения, свойственно исключительно развитым странам [1].

Больше всего проблемы старения скажется на расходах по пенсионному обеспечению и по программам здравоохранения, так как их бюджеты в полной мере зависят от возрастной структуры населения [2].

В большинстве стран мира старение снизу является наибольшим из двух факторов, а в постсоветских странах, включая Украину, — единственным. Например, на Украине старение населения частично компенсируется падением продолжительности жизни (с 71 года в 1989 году до 68 в 2005), как в связи с ухудшением медицинского обслуживания и увеличения социального неравенства, так и в связи с распространением эпидемии СПИДа и туберкулеза [3].

На фоне демографического старения многих стран возрастает актуальность исследования социальной активности пожилых людей. Особый интерес в этом плане представляет поиск путей активизации их социального поведения в связи с осознанием изменившейся роли пожилых людей, которые в настоящее время стали более активны, деятельны [4, 5].

Демографические процессы, характеризующиеся постарением населения, отмечаются во всем мире и во многих бывших союзных республиках. В восемнадцати из 20 стран мира с наибольшей долей пожилого населения, находящихся в Европейском регионе ВОЗ, люди старше 65 лет составляют в этих странах 13,3 % до 17,9 % населения. Средний возраст выхода на пенсию в этих государствах

составляет 65 лет.

Изучение значимости характерных для позднего возраста личностно негативных факторов, т.е. «утрат» в широком смысле, для развития разного рода нарушений психического здоровья у пожилых получило особенно интенсивное развитие в 70-90-е годы. Работы, посвященные анализу влияния на здоровье пожилых смены места проживания, роли изоляции и социальной поддержки [6] или значимости физического неблагополучия [7], положили начало целой серии исследований в этой области.

Наиболее бурно развивались исследования по проблеме «жизненных событий» (life events) и их связи с психологической ранимостью стареющей личности и состоянием психического здоровья в старости. Их стрессогенность изучалась в плане ожидаемости события, его нежелательности, а также требований, которое то или иное «событие» предъявляет к психологическим ресурсам личности, находящейся на разных этапах онтогенетического развития [8, 9]. Исследовалась в том числе каузальная связь жизненных событий с конкретными психическими заболеваниями, особое внимание при этом уделялось поздней депрессии [10], тревоге [11] и суицидальному поведению пожилых.

Почти все геронтопсихиатрические эпидемиологические исследования представили убедительные доказательства непрекращающегося роста численности психически больных пожилого возраста. В серии такого рода исследований было достоверно доказано, что выявляемость и официальная регистрация психической патологии в позднем возрасте, как ни в одном другом возрастном периоде, необычайно низка [12]. Исходя из этих данных наиболее адекватным методом аналитической эпидемиологии в геронтопсихиатрии являются популяционные исследования, основанные на сплошном обследовании ограниченных контингентов населения каких-либо территорий или репрезентативных выборок из населения

старших возрастов, проживающих на ограниченной территории.

Одной из основных проблем современной геронтопсихиатрии является проблема аффективных (депрессивных) расстройств [13]. Пристальное внимание к аффективным нарушениям позднего возраста обусловлено их высокой частотой в старших возрастных группах населения. По мнению А.С. Тиганова, увеличение частоты аффективных (в частности, депрессивных) состояний обусловлено как истинным ростом заболеваемости аффективными расстройствами, так и патоморфозом психических заболеваний, которые все чаще приобретают приступообразное течение, что, как правило, сопровождается развитием аффективной патологии.

В современных исследованиях пристальное внимание уделяется изучению связи между соматическим здоровьем и аффективными расстройствами в позднем возрасте. Эпидемиологические популяционные исследования свидетельствуют, что плохое соматическое здоровье является существенным фактором риска развития депрессивных расстройств у пожилых людей [14]. Частота депрессий у пожилых соматически больных колеблется от 15 до 45 % [15]. По данным М. Evans, депрессией страдает 30-70 % соматически больных пожилых людей. В частности, J. Valvanne и соавт., 1996, исследуя пожилое население Хельсинки (Финляндия), установили, что депрессивные расстройства в позднем возрасте тесно коррелируют с плохим зрением, недержанием мочи и болезнью Паркинсона.

Таким образом, приведенные данные подтверждают на разных методологических уровнях концепцию патогенетической значимости неблагоприятных средовых факторов для развития поздних функциональных психозов, а также психических расстройств иных регистров – непсихотического (пограничного) уровня и даже (по некоторым параметрам) – деменцией альцгеймеровского типа.

### Различные теории старения населения

В результате проведенных клинических, демографических и эпидемиологических исследований были сформулированы теории, направленные на выявление основных причин и механизмов процесса старения. Значительная вариабельность, существующая в продолжительности жизни среди различных видов, указывает на генетическую составляющую механизма старения [16]. Это подтверждается и опытами на модельных организмах, так изменения в работе специфических генах может увеличивать продолжительность жизни нематод, дрозофил и мышей [17-19]. Однако биологические основы старения, также как и ключевые компоненты, до сих пор не выявлены. Тем не менее, было установлено, что процесс старения – это комплексный, мультифакторный процесс, в котором одновременно могут взаимодействовать несколько компонентов и тем самым влиять на различные функциональные уровни организма.

Все существующие на сегодняшний день теории старения можно объединить в несколько групп, наиболее часто встречаемые из которых программированные теории старения и теории ошибок. Согласно первой группе теорий старение зависит от биологического расписания этапов роста, развития и созревания. Данное расписание зависит от работы специфических генов, передачи сигналов на системы, за поддержание внутреннего гомеостаза и активацию стресс реакций. Теории ошибок постулируют, что старение является результатом накопления повреждений («ошибок») в ключевых клеточных компонентах и потери генетической целостности. Данные теории позволяют определить факторы среды, индуцирующие повреждения на различных уровнях организма [20, 21].

**Основа современной эволюционной теории** были заложены в 1950 годы. На ранних стадиях становления теории изучение базировалось целиком на

неэкспериментальных теоретических методах исследования. Позднее некоторые аспекты были частично подтверждены в экспериментах на лабораторных популяциях дрозофил и природных популяциях гуппи [22]. Установлено, что признаки раннего старения и долголетия проявляются в последующих поколениях биологических видов в определенных условиях среды. Более того, направление развития может быть предсказано теоретически. Так, например, отбор в сторону позднего деторождения наблюдается у долгоживущих особей, тогда как помещение животных в более жесткие условия среды приводит к повышению уровня смертности от внешних факторов и, как следствие, укорочению продолжительности жизни у последующих поколений [23].

**Теория накопления мутаций**, предложенная Р. Medawar, рассматривает старение, как побочный продукт естественного отбора [24]. Согласно данной теории, старение является неадаптивным признаком, поскольку естественный отбор является малоэффективным отношением признаков, не вносящих вклад в численность потомства. Так вероятность индивидуального воспроизводства является возрастом ассоциированным признаком, который достигает пика у половозрелых особей. С увеличением возраста данные показатели снижаются в силу увеличения вероятности смертности, как от внешних, так и от внутренних факторов. В подобных условиях естественный отбор против неблагоприятных мутаций, проявляющихся в раннем возрасте, действует жестче, поскольку приводит к снижению плодовитости. С другой стороны, мутации, проявляющиеся позднее, являются относительно нейтральными, поскольку не влияют на плодовитость особей и в этой связи они успешно передаются последующим поколениям [25].

**Теория антагонистической плейотропии** основывается на плейотропном действии генов. Так, предполагается что, гены, влияющие на повышенную плодовитость в раннем возрасте, могут не-

благоприятно действовать на более поздних жизненных этапах. Классическим примером плейотропного действия генов может служить ген, отвечающий за накопления кальция в костях, функции которого благоприятны на ранних этапах развития организма, так как снижают вероятность переломов костей, и проявляют негативные эффекты на более поздних этапах, так как повышают вероятность развития остеоартроза [26]. Другим примером данной теории является процесс репликативного старения, который участвует в подавлении опухолеобразования путем включения механизмов клеточного ареста. Установлено что, данный механизм отвечает за супрессию опухолевого роста в раннем возрасте, однако может способствовать канцерогенезу позднее, поскольку известно, что старые клетки могут стимулировать пролиферацию злокачественных новообразований [27].

**Основы современной нейроэндокринной теории** были сформулированы в 1954 году русским геронтологом Владимиром Дильманом. Согласно элевационной (онтогенетической) теории Дильмана старение обусловлено продолжающейся программой развития и действием факторов онтогенеза, которые наряду с развитием также приводят к старению. И поскольку процессы онтогенеза во многом генетически обусловлены, то, по мнению Дильмана, процесс старения также отличается идентичностью у всех особей вида [16].

**Теория регуляции генов** постулирует, что старение является результатом изменения экспрессии генов. Впервые предложенная в 1975 году Kanungo S.M., данная теория позднее была дополнена и расширена. Так, дестабилизация работы генов после полового созревания приводит к накоплению факторов, стимулирующих экспрессию «нежелательных» генов (онкогены) и/или подавлению работы положительных генов (гены супрессоры опухолевого роста) [28].

Молекулярно – генетические исследования возрастных транскрипционных

изменений позволили составить транскрипционный фингерпринт «нормального» старения [29]. Сравнивая полученные данные с данными экспериментальных работ по замедлению или ускорению старения, можно идентифицировать гены, изменение экспрессии которых, играет ключевую роль в процессах старения.

Изучения механизмов старения на модельных организмах, таких как *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila*, позволили выявить, по крайней мере, два консервативных механизма старения [30].

Первый путь включает работу гена *Sir2*, *NAD<sup>+</sup>*-зависимая гистоновая деацетилаза. Исследования последних лет показали, что сиртуины (*Sir2*) связаны с множеством физиологических процессов: регуляция метаболизма, репарация ДНК, ответные реакции на стресс, апоптоз, выживание и долголетие [31]. Также установлено, что сиртуины отвечают за спонтанное повышение физической активности у дрозофил после снижения калорий и эпигенетически регулируют функцию белка P53 в клетках человека [32]. У дрожжей *Sir2* необходим для подавления экспрессии трех локусов: локуса деления клеток, теломер и рибосомальной РНК. Было показано, что дополнительные копии гена *Sir2* способны увеличивать продолжительность жизни как *C. elegans*, так и дрозофилы. Однако механизмы действия гомологов *Sir2* на продолжительность жизни у млекопитающих остаются пока малоизученными. Известно, что белок SIRT1 человека обладает способностью деацетилировать последовательности генов p53, Ku70 и регулирует функции таких ацетилаз, как CBP/p300 [33].

Таким образом, увеличение продолжительности жизни в результате активации консервативных транскрипционных факторов в ответ на снижении специфических сигналов свидетельствует о ключевой роли регуляции экспрессии генов в старении. Понимание точных механизмов действия экспрессии генов на долголетие и старение поможет в со-

здании методов продления активного долголетия.

### **Теория клеточного старения/теория теломераз**

Первые работы по определению способности клеток делиться вне организма были начаты в начале XX века. Исследования 1913 года эмбриональных фибробластов цыплят установили, что клетки соединительной ткани сохраняют способность к активному росту более 28 месяцев. Дальнейшее изучение этих же тканей показало способность к делению после 358 пассажей. Впоследствии автор утверждал, что используемые культуры фибробластов оставались активны и на протяжении 23 лет и были бессмертны. Несмотря на то, что более позднее были установлены четкие границы продолжительности жизни фибробластов *in vitro*, первые исследования имели огромное значение в развитии геронтологии [34].

Авторы показали, что продолжительность жизни человеческих диплоидных эмбриональных клеток равна  $50 \pm 10$  делениям. Также, было установлено, что эмбриональные клетки обладают большим жизненным потенциалом в сравнении со зрелыми соматическими клетками [35].

Регенерация теломерных участков осуществляется при участии фермента теломеразы, избыточная работа которой, в свою очередь, также приводит к предотвращению клеточного старения и иммортизации клеток [36].

Установлено, что специализированные иммортализованные клетки, такие как стволовые, зародышевые и клетки Т-лимфоцитов экспрессируют чрезмерное количество теломеразы, что приводит к восстановлению длины теломер и/или снижает скорость их сокращения. Более того, было показано, что почти во всех раковых клетках наблюдаются механизмы активации теломеразы или другие пути удлинения теломер для предотвращения репликативного старения [37].

Ранние эксперименты на клеточных

культурах от доноров разных возрастов показали взаимосвязь между репликативным потенциалом и возрастом доноров. Так, было показано снижение потенциала роста и деления с увеличением возраста донора. Также было установлено, что организмы с короткой продолжительностью жизни обладают повышенным темпом старения клеток в сравнении с организмами с большей продолжительностью жизни [34].

Процессы клеточного старения могут также наблюдаться в ответ на стрессовые воздействия. В этой связи процессы клеточного старения можно разделить на репликативное старение и стресс-индуцированное клеточное старение [20].

Стресс индуцированное клеточное старение возникает в ответ на различные раздражители, включающие: 1) ДНК повреждения, 2) модификации в структуре гетерохромитина и 3) сильные митогенные сигналы возникающие в результате экспрессии онкогенов [27].

Исследования мышинных эмбриональных фибробластов (MEFs, *mouse embryonic fibroblasts*) показали, что повышение концентрации кислорода (20 %) приводит к активации программы стресс индуцированного старения, тогда как клетки культивируемые в условиях пониженного уровня  $O_2$  (3 %) вообще не стареют. Известно, что MEFs отличаются специфической репликативной продолжительностью жизни: они вступают в фазу клеточного старения после 10-15 делений даже при наличии длинных теломерных участков. Полученные данные свидетельствуют о ключевой роли окислительного стресса в процессах старения клеток мышей *in vitro* и, вероятно, *in vivo* [38].

Следует отметить, что репликативное старение, вероятно, само по себе является причиной старения, поскольку данный механизм в значительной степени отвечает за конечное число делений клеток, обусловленное длиной теломер. С другой стороны, стресс индуцированные

механизмы являются ответной реакцией на стрессовые воздействия, в частности геномная нестабильность и повреждения ДНК. В этой связи СИС может являться клеточным ответом на возраст – ассоциированные молекулярные изменения, функция которых заключается в ускорении и усилении механизмов старения организма [20]. Следует подчеркнуть, что данная теория клеточного старения согласуется с другими теориями накопления повреждений (свободно радикальная теория старения и т.д.).

### **Свободно-радикальная теория старения**

В 1956 году D.Harman предположил, что свободные радикалы, образующиеся в процессе аэробного дыхания, являются причиной накопления окислительного повреждения и приводят к старению и смерти. Открытие процессов образования гидроксил радикалов (ОН) в процессе радиолитического распада воды и выявление ОН в биологических системах, дало основание предположить, что генерация эндогенных радикалов кислорода происходит *in vivo* в результате ферментативных реакций при участии ионов металлов [39]. Выдвинутая гипотеза была подтверждена открытием фермента супероксид дисмутаза супероксида дисмутаза (СОД), что впоследствии стало убедительным доказательством важной роли АФК в биологических системах. Позднее была установлена сигнальная роль активных форм кислорода (АФК) в биологических процессах [40].

В настоящее время существуют многочисленные данные не только о вредных, но и о благоприятных механизмах действия АФК. Физиологические процессы, вовлекающие свободные радикалы и их метаболиты, включают регуляцию функций, контролируемых уровнем кислорода в клетке, усиление сигнализации от различных мембранных рецепторов, включение защитных антиоксидантных компонентов, регуляцию сосудистого тонуса и окислительно-восстановительного равновесия в клетке [41, 42]. В

настоящее время клиницисты уделяют особенное внимание исследованиям регуляции окислительно-восстановительных процессов в развитии различных патологических состояний и процессах старения [43].

Свободными радикалами принято называть молекулы, содержащие один и более неспаренных электронов. В состоянии покоя относительно неактивный кислород благодаря цепи метаболических преобразований может трансформироваться в высоко активные свободные радикалы. Свободные радикалы, такие как супероксид анион ( $O_2^-$ ) и гидроксил радикал (ОН $\cdot$ ) могут образовываться в результате действия следующих ферментов: ферментов митохондриальной дыхательной цепи (комплекс III), ксантиноксидазы (ХО), липооксигеназы, NADPH оксидаз не-фагоцитарной природы (Noxs), гем-оксигеназы (НО), цитохром P450 и моно-оксигеназы [44]. Около 1-2 % кислорода, потребляемого митохондриями, может быть преобразован в  $O_2^-$ . Образованный  $O_2^-$  может вступать во взаимодействия с другими свободными радикалами и тем самым, запускать цепную реакцию генерации АФК. Присоединение дополнительного электрона приводит к формированию молекул пероксида водорода ( $H_2O_2$ ), которые в присутствии свободных ионов металлов переменной валентности, таких как железо и медь, могут вступать в реакцию со свободным кислородом и образовывать очень реактивный гидроксил радикал (реакция Haber-Weiss-Fenton) [45].

Основными источниками свободных радикалов, таких как супероксид анион ( $O_2^-$ ) и гидроксил радикал (ОН $\cdot$ ) являются ферменты митохондриальной дыхательной цепи (комплекс III), ксантиноксидазы (ХО), липооксигеназы, NADPH оксидаз не-фагоцитарной природы (Noxs), гем-оксигеназы (НО), цитохром P450, моно-оксигеназы и синтаза оксида азота (NOS) [46]. Известно, что NOS фермент использует L-аргинин в качестве субстрата и тетрагидробиоптерин ( $H_4B$ ) в качестве кофактора для генерации оксида азота.



Однако в условиях недостаточности субстрата и ко фактора фермент переходит в «разобщенную» («uncoupled») форму и может вырабатывать значительное количество супероксид радикала, который взаимодействуя с NO может образовывать крайне токсичный пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>). ONOO<sup>-</sup>, будучи более стабильным, чем NO, может свободно диффундировать на относительно длинные расстояния и вызывать повреждение клеточных мембран, окисление липидов и нитевые разрывы ДНК [47].

#### **Роль оксида азота в процессах старения**

Оксид азота — двухатомная молекула, состоящая из атомов кислорода и азота связанных ковалентной связью. Молекула NO содержит непарный электрон на молекулярной орбите, благодаря которому оксид азота становится высокореактивным радикалом, и характеризуется способностью проникать через биологические мембраны и взаимодействовать с различными клеточными мишенями не нуждаясь в специфических транспортерах или рецепторах [46].

Уникальные биохимические свойства NO позволяют ему участвовать в различных биологических реакциях как цитопротекторного, так и цитотоксического характера. Биохимические реакции с участием оксида азота можно разделить на две категории: прямые и косвенные [48]. Под окислительным стрессом подразумевают повышение редокс-статуса молекул-мишеней. В свою очередь нитрозотивный стресс приводит к присоединению ионов NO<sup>+</sup> к тиоловым группам, вторичным аминам или гидроксигруппам белков [44]. Предполагается, что отрицательные или положительные эффекты оксида азота могут во многом зависеть от степени окисления-восстановления NO. Восстановление NO супероксид радикалом может приводить к образованию токсических ионов пероксинитрита, тогда как окисление приводит к формированию ионов NO<sup>+</sup>, способных нитрозировать белки и, тем самым,

повышать, либо снижать их биологическую активность [48].

Несмотря на то, что существует много данных о токсических эффектах оксида азота большинство из них являются результатом действия более реактивных производных NO нежели его самого. Так, например, взаимодействие относительно инертного оксида азота с реактивным супероксид анионом приводит к образованию высоко токсичного пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), который является более эффективным в генерации гидроксил радикала и диоксида азота [49]. В физиологических условиях образование пероксинитрита отмечается на очень низком уровне и внутриклеточной антиоксидантной системы более чем достаточно для подавления токсических эффектов. Тем не менее даже незначительное повышение уровня супероксид радикала и оксида азота может значительно увеличить генерацию ONOO<sup>-</sup> [50]. Длительное повышение внутриклеточной концентрации пероксинитрита может приводить к окислительному повреждению ключевых молекул, нарушению внутриклеточной сигнализации и клеточной смерти. Эксперименты на изолированных клетках показали, что супероксид радикал, пероксинитрит и другие формы АФК способны индуцировать смерть клеток миокарда, эндотелия, подавлять активность ферментов митохондриальной дыхательной цепи, вызывать повреждения ДНК, белков и липидов [46]. К числу наиболее быстрых реакций пероксинитрита относятся реакции взаимодействия с переходными металлами в активных центрах белков. Так пероксинитрит может модифицировать геммы содержащие белки, такие как гемоглобин, миоглобин, цитохром C и синтазу оксида азота [51]. Известно, что ONOO<sup>-</sup> может вызывать «разобщение» фермента синтазы оксида азота путем окисления тиолатата цинка в структуре фермента и последующей потере иона цинка и нарушении сайта связывания кофактора тригидробиоптерина и субстрата L-аргинина и, тем самым, увеличивать

генерацию супероксид аниона и в последующем снижать биодоступность NO [52]. Возрастное изменение биодоступности и снижение концентрации оксида азота связывают с эндотелиальными нарушениями. Так некоторыми исследователями было установлено уменьшение экспрессии и активности фермента eNOS равно как и уменьшение экспрессии и активности основной мишени оксида азота растворимой гуанилатциклазы [53].

Возраст ассоциированное снижение экспрессии NOS и снижение концентрации внутриклеточного аргинина усиливает недостаточность NO, что приводит к ограничению кровоснабжения сердца, изменению в потреблении кислорода миокардом и усилению апоптоза эндотелиальных клеток [54].

Известно, также, что оксид азота играет двойственную роль в канцерогенезе. Так было установлено, что если в низких концентрациях оксид азота играет роль опухолевого супрессора, то высокие концентрации NO наоборот являются канцерогенными. Канцерогенный эффект оксида азота, вероятнее всего, связан с его способностью стимулировать ангиогенез в опухолевых тканях и вызывать пероксинитрит- опосредованные мутации ДНК [55]. Выявление пероксинитрит индуцированных повреждений ДНК в очагах воспаления свидетельствует о наличии взаимосвязи между процессами воспаления и опухолеобразования.

Таким образом, очевидно, что оксид азота и его производные играют важную роль в патофизиологии и процессах старения организма. В этой связи является целесообразным более детальное изучение механизмов образования и регуляции синтеза оксида азота.

#### **Антиоксидантная система**

АФК относятся к продуктам нормального клеточного метаболизма и при физиологических условиях не представляют опасности для организма. Вместе с тем, если происходит чрезмерное образование свободных радикалов, то при не-

достаточности систем антиоксидантной защиты развивается состояние окислительного стресса, чреватое накоплением внутриклеточных повреждений и старением. Имеются сообщения о повышенном уровне окисленных форм ДНК и белков у старых организмов. Так, накопление липофусцина, маркера перекисного окисления липидов, было показано во многих биологических видах, таких как нематоды, дрозофилы, пчелы, крысы и обезьяны. Более того, повышенное содержание липофусцина было обнаружено в клетках старых особей, где он занимал более половины объема клеток [56].

Согласно эпидемиологическим данным пищевые антиоксиданты являются ключевыми компонентами профилактики возраст – ассоциированных патологий. Глобальные исследования, также свидетельствуют о географическом и экономическом характере антиоксидантной недостаточности [57]. Было показано, что возрастное снижение иммунных функций организма поддается лечению экзогенными антиоксидантами и наличие индивидуальных различий в антиоксидантном и иммунном статусе, вероятно, ассоциировано с наследственными особенностями системы антиоксидантной защиты и иммунного ответа [58]. Однако многие аспекты генетических составляющих окислительно-восстановительного баланса остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

Генерация и детоксикация свободных радикалов организмом происходит на постоянной основе. Более того, определенный уровень АФК/АФА необходим для нормальной жизнедеятельности клетки. В физиологических условиях образование свободных радикалов находится в определенном сбалансированном состоянии с системой антиоксидантной защиты. Дисбаланс между свободными радикалами и системой антиоксидантов, образованной путем повышенной генерации АФК и/или нарушением в работе антиоксидантной защиты, приводит к окислительному/нитрозилирующему стрессу

и может стать причиной развития таких патологических состояний как атеросклероз, гипертония, диабет и т.д. [59].

**Фармакогенетика** — основа персонализированной медицины. Согласно многочисленным клиническим наблюдениям в больших выборках пациентов одни и те же лекарственные средства (ЛС) могут значительно различаться по эффективности и переносимости. Более того, у ограниченного числа больных они могут стать причиной серьезных патологических реакций, и даже смерти.

В 1957 году A. Motulsky предположил, что побочные реакции в ответ на лекарственные средства могут быть обусловлены генетическими особенностями ферментов, участвующих в метаболизме ЛС. Позднее в 1959 году F. Vogel ввел термин «фармакогенетика». Сначала изучение основных причин индивидуальной варибельности основывались на регистрации метаболитов и других факторов, влияющих на абсорбцию, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС из организма с учетом анализа клинико-генеологического и близнецового методов [60]. Дальнейшее стремительное развитие методов молекулярной генетики создали предпосылки для проведения исследований в рамках «Проект Геном Человека» (Human Genome Project, HGP), в результате которых были идентифицированы более 20 000 генов человека. Полученные данные стали основой для развития «фармакогеномики»: отрасли науки, изучающей индивидуальные особенности в ответ на ЛС учитывая не только варибельность в многочисленных генах, но и взаимодействие генетических и средовых факторов [61].

Широко известно, что метаболизм лекарственных средств включает трансформацию препарата в водорастворимую и легко выводимую из организма форму, более того в процессе биотрансформации происходит переход компонентов лекарственного средства из проактивного состояния в активное и/или превращение компонентов в токсические метаболиты.

Процесс метаболизма лекарственных веществ состоит из 3 фаз: I фаза биотрансформации (модификация) включает процессы окисления, восстановления и гидролиза; во II фазе конъюгации происходит соединение с глюкуроновой или серной кислотой, ацетилирование, метилирование; III фаза – в фазе выведения метаболиты и конъюгаты проходят заключительные модификации и подвергаются экскреции [62].

В зависимости от статуса генетического полиморфизма людей, принимающих лекарственные препараты (метаболизаторы) можно разделить на 3 группы: «медленные» метаболизаторы, «экстенсивные» метаболизаторы и «ультра быстрые» метаболизаторы [63].

«Ультра быстрые» метаболизаторы – люди с повышенной скоростью метаболизма определенных препаратов. Генетически такие индивиды чаще всего являются гомозиготами и/или гетерозиготами по полиморфному аллелю, отвечающему за выработку сверх функционального фермента, или носителями дополнительных копий функциональных ферментов. Быстрый метаболизм лекарственных веществ не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для «экстенсивных» метаболизаторов [63].

Таким образом, в связи с вышесказанным особую актуальность приобретает персонализированный подход к дозированию лекарственных веществ. Так дозирование лекарственных средств, основываясь на генетический статус пациента, позволит минимизировать побочные эффекты и повысить эффективность терапии. Поскольку настоящая Программа исследований ориентирована на оксидативную теорию старения и разработку модели активного долголетия, при выборе генов-кандидатов для анализа маркеров старения очень важно учитывать возможное участие генотипа в реакции организма на антиоксидантную терапию.

### Заключение

Проблема старения является одной из самых важных и актуальных тем всего человечества. Процесс старения населения – явление, происходящее в настоящее время, быстро и масштабно во многих странах всех континентов.

Проблемы старения и активного долголетия – это межотраслевая и междисциплинарная проблема, которая требует комплексного решения, внедрения любых «ноу-хау» технологий в систему здравоохранения, это в свою очередь, не обеспечивает сиюминутного достижения долголетия населения, так как это длительный процесс, требующий анализа, мониторинга и внедрения нанобиотехнологий в систему здравоохранения

В отчете ООН по проблемам положения пожилого населения, четко выделены рекомендации по следующим направлениям:

- Разработка государственной политики и механизмов ее осуществления;
- Разработка законодательной базы;
- Создание инфраструктуры;
- Обеспечение информационной базы.

Информационная база необходима для всестороннего анализа процессов старения населения страны, определения возможных последствий для социально-экономического развития; разработки мероприятий, направленных на улучшение жизни пожилого населения. Прежде всего, необходимо проведение углубленных научных исследований по ключевым проблемам старения населения и положения пожилых людей, осуществление мониторинга и выборочного социо-экономико-демографического анализа.

### Литература

- 1 Аканов А.А. Проблемы геронтологии в Казахстане -2008. — 268с.
- 2 Сафарова Г.Л. Старение городского и сельского населения России // Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями. — М.: МАКС Пресс, 2004. — С. 121–130.
- 3 Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтологии. ООО «Эскулап», 2007. — Том 20, № 2. — С. 26-34.
- 4 Хавинсон В.Х. Старение эпифиза / В.Х. Хавинсон, А.Г. Голубев // Усп. геронтол. – 2002. – Вып. 9. – С. 67–72.
- 5 Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция репаративных процессов в органах иммунной системы при ускоренном старении / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, И.М. Кветной и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – Вып. 12/1, № 22 (93). – С. 57–61.
- 6 Григорьевских В.С. Соотношение эндогенных и экзогенных факторов в возникновении и течении психических расстройств при церебральном атеросклерозе // Журн. невропатол. и психиатр. – 2002.- Т.92, №3. – С. 96-98.
- 7 Жариков Н.М., Иванова А.Е., Юриков А.С. Факторы влияющие на состояние и динамику психического здоровья населения (структура знания и методология) // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. – Т.96, №3. – С. 79-87.
- 8 Krause N. Stressors in salient social roles and well-being in later life // J.Gerontol. - 1994. — Vol.49, N 3. – P.137-148. Orell M.W., Davies A.D.M. Life events in the elderly // Internat. Rev. Psychiatry. -2004.- Vol.6. – P.59-72.
- 9 Калын Я.Б., Гаврилова С.И. Динамика показателей распространенности психических расстройств в население пожилого и старческого возраста (по данным клинико-эпидемиологических исследований населения старших возрастов на ограниченной территории Москвы) // Реформы службы психического здоровья: проблемы и перспективы. Материалы международной конференции 21 – 22 октября 1997 г. / Под ред. Ястребова В.С., Ротштейна В.Г. – М., 2007. – С. 181-189.
- 10 Hays J.C., Kasl S., Jacobs S. Past personal history of dysphoria, social support and psychological distress following conjugal bereavement // J. Amer. Geriat. Soc. – 194. Vol.42. – P.712-718.
- 11 Калын Я.Б., Соколова О.Н., Колыхапов И.В. и др. Лечебно-профилактическая психиатрическая помощь пожилым в муниципальном Центре социальной помощи // Соц. и клин. психиатр. – 2008. — №3. – С. 73-77.
- 12 Концевой В.А., Медведев А.В., Яковлева

- О.Б. Депрессии и старение // Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. Смулевича А.Б. – М., 2007. – С. 114-122.
- 13 Тиганов А.С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики // Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. Смулевича А.Б. – М., 2007. – С. 12-26.
- 14 Virvill P.W., Hall W.D., Stampfer H.G., Emmerson J.P. The prognosis of depression in old age // *Brit.J. Psychiatry.* -1991. – Vol.161. — P. 44-54.
- 15 Davies A.D.M., Wilkinson S.J., Downes J.J. et al. Global ratings of stress in elderly // *Brit.J. Clin. Psychol.* -1989/ — Vol.27. – P. 79-180.
- 16 Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). – Москва: Знание, 1982. – 208 с.
- 17 Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics.* – 1995. – Vol.139(4). — P. 1567-1583.
- 18 Orr W.C., Mockett R.J., Benes J.J., Sohal R.S. Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutases, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster* // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278(29). — P. 26418-26422.
- 19 Baba T., Shimizu T., Suzuki Y., Ogawara M., Isono K., Koseki H., Kurosawa H., Shirasawa T. Estrogen, insulin, and dietary signals cooperatively regulate longevity signals to enhance resistance to oxidative stress in mice // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280(16). — P. 16417-16426.
- 20 Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: Theories of aging // *J Appl Physiol.* – 2003. — Vol. 95(4). — P. 1706-1716.
- 21 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Evolutionary theories of aging and longevity // *ScientificWorldJournal.* – 2002. – Vol. 2. — P. 339-356.
- 22 Stearns S.C., Ackermann M., Doebeli M., and Kaiser M. (2000) Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1997. — P. 3309–3313.
- 23 Reznick D., Buckwalter G., Groff J., and Elder D. The evolution of senescence in natural populations of guppies (*Poecilia reticulata*): a comparative approach. // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol.36. — P. 791–812.
- 24 Partridge L. Evolutionary theories of ageing applied to long-lived organisms // *Experimental Gerontology.* – 2001. — Vol.36. — P. 641-650.
- 25 Gavrilov L.A., and Gavrilova N.S. The reliability theory of aging and longevity // *Theor. Biol.* – 2001. — Vol. 213(4). — P. 527–545.
- 26 Le Bourg. A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? // *Demogr. Res.* [Online]. – Vol. 4(1). — P. 1–28.
- 27 Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., and Wright W.E. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. // *Science.* – 1998. – Vol. 279. — P. 349-352.
- 28 Kanungo M.S. Genes and aging // Cambridge University press. — 1994. — P.320.
- 29 Zou S., Meadows S., Sharp L., Jan L.Y., and Jan Y.N. Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster* // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol.97. – P. 13726-13731.
- 30 Jazwinski S.M. Aging and longevity genes / *Acta Biochim Pol.* — 2000. – Vol. 47(2). – P.269-279.
- 31 Ha C.W., Huh W.K. The implication of Sir2 in replicative aging and senescence in *Saccharomyces cerevisiae* // *Aging (Albany NY).* – 2011. – Vol. 3(3). – P.319-324.
- 32 Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions // *Cell Communication and Signaling.* – 2011. – Vol. 9. – P.11.
- 33 Polito L., Kehoe P.G., Forloni G., Albani D. The molecular genetics of sirtuins: association with human longevity and age-related diseases // *Int J Mol Epidemiol Genet.* — 2010. – Vol. 1(3). – P.214-225.
- 34 Martin G.M. Cellular aging — clonal senescence. A review (Part I) // *Am J Pathol.* – 1977. – Vol. 89(2). – P. 484-512.
- 35 Phipps S.M., Berletch J.B., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. Aging cell culture: methods and observations // *Methods Mol Biol.* – 2007. – Vol. 371. – P. 9-19.
- 36 Donate L.E., Blasco M.A. Telomeres in cancer and ageing // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2011. – Vol. 366(1561). – P. 76-84.
- 37 Kong Y., Cui H., Ramkumar C., Zhang H. Regulation of senescence in cancer and

- aging // *J Aging Res.* – 2011. – Vol. 8. – P. 963172.
- 38 Parrinello S., Samper E., Krtolica A., Goldstein J., Melov S., Campisi J. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts // *Nat Cell Biol.* — 2003. – Vol. 5(8). – P. 741-747.
- 39 Harman D. The aging process // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1981. – Vol. 78. – P. 7124–7128.
- 40 Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol Rev.* — 2002. – Vol.82. — P. 147-195.
- 41 Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53(4 Pt 1). –P. 503-514.
- 42 Storz G., Tartaglia L.A., Ames B.N. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: direct activation by oxidation // *Science.* – 1990. – Vol. 248. – P. 189–194.
- 43 Essick E.E., Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer // *Oxid Med Cell Longev.* – 2010. – Vol. 3. – P. 168-177.
- 44 Yucel D., Senes M. et al. Oxidative/nitrosative stress in heart failure: a critical review // *Turk. J. Biochem.* — 2006. — Vol.31. — P. 86-95.
- 45 Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and Apoptosis // *Science.* — 1998. — Vol.281. — P. 1309-1312.
- 46 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87(1). – P. 315-424.
- 47 Alvarez B., Radi R. Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins // *Amino Acids.* – 2003. – Vol. 25(3-4). – P. 295-311.
- 48 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* – 2007. Vol. 87(1). — P. 315-424.
- 49 Liaudet L., Vassalli G., Pacher P. Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 4809-14.
- 50 Channon K.M., Guzik T.J. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53(4 Pt 1). – P. 515-24.
- 51 Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide // *Acta Biochim Pol.* – 1996. – Vol. 43(4). – P. 645-59.
- 52 Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr.* – 2012. – Vol. 23(4). – P. 222-31.
- 53 Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // *Eur Heart J Suppl* 2002. – Vol. 4. – P. A8–A17.
- 54 Camici G.G., Shi Y., Cosentino F., Francia P., Lüscher T.F. Anti-aging medicine: molecular basis for endothelial cell-targeted strategies — a mini-review // *Gerontology.* — 2011. – Vol. 57(2). P. 101-8.
- 55 Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6(7). – P. 521-34.
- 56 Orta E.A. Advances in age pigment research. *Arch. Gerontol // Geriatr.* — 1991. – Vol. 12. – P. 303–320.
- 57 Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. — Vol. 90. – P. 7915–7922.
- 58 Meydani S.N., Wu D., Santos M.S., Hayek M.G. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62. — P. 1462–1476.
- 59 Durackova Z. Some current insights into oxidative stress // *Physiol Res.* — 2010. – Vol. 59(4). – P. 459-469.
- 60 Meyer U.A. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91. – N. 6. – P. 1983-1984.
- 61 Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease-an update 2011 // *Clin. Chem.* – 2012. – V. 58. – N. 1. – P. 92-103.
- 62 Meyer U.A. Overview of enzymes of drug metabolism // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1996. V. 24. – N. 5. – P. 449-59.
- 63 Bakhouché H, Slanaw O. Pharmacogenetics in clinical practice // *Prague Med. Rep.* 2012. — V. 113. – N. 4. – P. 251-61.

### References

- 1 A.A. Akanov Problems of Gerontology in Kazakhstan -2008. - 268s.
- 2 G..L Safarova Aging urban and rural population of Russia / / Modern problems

- of an aging population in the world: trends, prospects, relationships between generations. - Moscow: MAKS Press, 2004. - S. 121-130.
- 3 Baranov V.S., Baranova E.V. Genetic aspects of aging // *Advances in Gerontology*. OOO "Aesculapius", 2007. - Volume 20, № 2. - S. 26-34.
  - 4 Havinson V.H. Aging epiphysis / VH Havinson, AG Golubev // *Phys. Gerantol.* - 2002. - Vol. 9. - S. 67-72.
  - 5 Havinson V.H. Peptide regulation of reparative processes in the organs of the immune system during accelerated aging / VH Havinson, NS Linkov, IM Kvetnoy etc. // *Scientific statements BSU. Series Medicine. Pharmacy.* - 2010. - Vol. 12/1, № 22 (93). - S. 57-61.
  - 6 Grigoryevskaya V.S. The ratio of endogenous and exogenous factors in the origin and course of mental disorders with cerebral arteriosclerosis // *Zh. Neuropathology. and psychiatrist.* - 2002. - T.92, № 3. - S. 96-98.
  - 7 Jarikov N.M., Ivanova A.E., Yurikov A.S. Factors influencing the state and dynamics of mental health (structure of knowledge and methodology) // *Zh. neurology. and psychiatrist.* - 2006. - T.96, № 3. - S. 79-87. Krause N. Stressors in salient social roles and well-being in later life // *J.Gerontol.* - 1994. — Vol.49, N 3. — P.137-148. Orell M.W., Davies A.D.M. Life events in the elderly // *Internat. Rev. Psychiatry.* -2004.- Vol.6. — P.59-72.
  - 8 Kalyn Ya.B., Gavrilova S.I. Dynamics of indicators rassprostranennosti mental disorders in the population of elderly (according to clinical and epidemiological studies of the older population in a limited area of Moscow) // *Reforms mental health services: problems and prospects. Materials of the International Conference on 21 - 22 October, 1997 / Ed. Yastrebova VS, Rothstein VG - M., 2007. - S. 181-189.*
  - 9 Hays J.C., Kasl S., Jacobs S. Past personal history of dysphoria, social support and psychological distress following conjugal bereavement // *J. Amer. Geriat. Soc.* - 194. Vol.42. — P.712-718.
  - 10 Kalyn Ya.B., Sokolova ON, Kolyhapov IV etc. Medical and preventive mental health care to elderly in municipal social assistance centers // *Soc. and the wedge. psychiatrist.* - 2008. - № 3. - S. 73-77.
  - 11 Kontsevoi V.A., Medvedev A.V., Yakovleva O.B. Depression and aging // *Depression and comorbid conditions / Ed. Smulevich AB - M., 2007. - S. 114-122.*
  - 12 Tiganov A.S. Endogenous depression: the classification and taxonomy // *Depression and comorbid conditions / Ed. Smulevich AB - M., 2007. - P. 12-26.*
  - 13 Virvill P.W., Hall W.D., Stampfer H.G., Emmerson J.P. The prognosis of depression in old age // *Brit.J. Psychiatry.* -1991. — Vol.161. — P. 44-54.
  - 14 Davies A.D.M., Wilkinson S.J., Downes J.J. et al. Global ratings of stress in elderly // *Brit.J. Clin. Psychol.* -1989/ — Vol.27. — P. 79-180.
  - 15 Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). – Москва: Знание, 1982. – 208 с.
  - 16 Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics.* – 1995. – Vol.139(4). — P. 1567-1583.
  - 17 Orr W.C., Mockett R.J., Benes J.J., Sohal R.S. Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutases, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster* // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278(29). — P. 26418-26422.
  - 18 Baba T., Shimizu T., Suzuki Y., Ogawara M., Isono K., Koseki H., Kurosawa H., Shirasawa T. Estrogen, insulin, and dietary signals cooperatively regulate longevity signals to enhance resistance to oxidative stress in mice // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280(16). — P. 16417-16426.
  - 19 Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: Theories of aging // *J Appl Physiol.* – 2003. — Vol. 95(4). — P. 1706-1716.
  - 20 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Evolutionary theories of aging and longevity // *ScientificWorldJournal.* – 2002. – Vol. 2. — P. 339-356.
  - 21 Stearns S.C., Ackermann M., Doebeli M., and Kaiser M. (2000) Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1997. — P. 3309–3313.
  - 22 Reznick D., Buckwalter G., Groff J., and Elder D. The evolution of senescence in natural populations of guppies (*Poecilia reticulata*): a comparative approach. // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol.36. — P. 791–812.
  - 23 Partridge L. Evolutionary theories of ageing

- applied to long-lived organisms // *Experimental Gerontology*. – 2001. — Vol.36. — P. 641-650.
- 24 Gavrilov L.A., and Gavrilova N.S. The reliability theory of aging and longevity // *Theor. Biol.* – 2001. — Vol. 213(4). — P. 527–545.
- 25 Le Bourg. A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? // *Demogr. Res.* [Online]. – Vol. 4(1). — P. 1–28.
- 26 Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., and Wright W.E. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. // *Science*. – 1998. – Vol. 279. — P. 349-352.
- 27 Kanungo M.S. *Genes and aging* // Cambridge University press. — 1994. — P.320.
- 28 Zou S., Meadows S., Sharp L., Jan L.Y., and Jan Y.N. Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster* // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2000. – Vol.97. – P. 13726-13731.
- 29 Jazwinski S.M. Aging and longevity genes // *Acta Biochim Pol.* — 2000. – Vol. 47(2). — P.269-279.
- 30 Ha C.W., Huh W.K. The implication of Sir2 in replicative aging and senescence in *Saccharomyces cerevisiae* // *Aging (Albany NY)*. — 2011. – Vol. 3(3). – P.319-324.
- 31 Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions // *Cell Communication and Signaling*. – 2011. – Vol. 9. – P.11.
- 32 Polito L., Kehoe P.G., Forloni G., Albani D. The molecular genetics of sirtuins: association with human longevity and age-related diseases // *Int J Mol Epidemiol Genet.* — 2010. – Vol. 1(3). – P.214-225.
- 33 Martin G.M. Cellular aging — clonal senescence. A review (Part I) // *Am J Pathol.* — 1977. – Vol. 89(2). – P. 484-512.
- 34 Phipps S.M., Berletch J.B., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. Aging cell culture: methods and observations // *Methods Mol Biol.* — 2007. – Vol. 371. – P. 9-19.
- 35 Donate L.E., Blasco M.A. Telomeres in cancer and ageing // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* — 2011. – Vol. 366(1561). — P. 76-84.
- 36 Kong Y., Cui H., Ramkumar C., Zhang H. Regulation of senescence in cancer and aging // *J Aging Res.* — 2011. – Vol. 8. – P. 963172.
- 37 Parrinello S., Samper E., Krtolica A., Goldstein J., Melov S., Campisi J. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts // *Nat Cell Biol.* — 2003. – Vol. 5(8). – P. 741-747.
- 38 Harman D. The aging process // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 1981. – Vol. 78. – P. 7124–7128.
- 39 Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol Rev.* — 2002. – Vol.82. — P. 147-195.
- 40 Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview // *J Physiol Pharmacol.* — 2002. – Vol. 53(4 Pt 1). —P. 503-514.
- 41 Storz G., Tartaglia L.A., Ames B.N. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: direct activation by oxidation // *Science*. – 1990. – Vol. 248. – P. 189–194.
- 42 Essick E.E., Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer // *Oxid Med Cell Longev.* – 2010. – Vol. 3. – P. 168-177.
- 43 Yucel D., Senes M. et al. Oxidative/nitrosative stress in heart failure: a critical review // *Turk. J. Biochem.* — 2006. — Vol.31. — P. 86-95.
- 44 Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and Apoptosis // *Science*. — 1998. — Vol.281. — P. 1309-1312.
- 45 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* — 2007. – Vol. 87(1). – P. 315-424.
- 46 Alvarez B., Radi R. Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins // *Amino Acids.* – 2003. – Vol. 25(3-4). – P. 295-311.
- 47 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* — 2007. Vol. 87(1). — P. 315-424.
- 48 Liaudet L., Vassalli G., Pacher P. Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways // *Front Biosci.* — 2009. – Vol. 14. – P. 4809-14.
- 49 Channon K.M., Guzik T.J. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors // *J Physiol Pharmacol.* — 2002. – Vol. 53(4 Pt 1). – P. 515-24.
- 50 Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide // *Acta Biochim Pol.* — 1996. – Vol. 43(4). – P. 645-59.



- 51 Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr.* – 2012. – Vol. 23(4). – P. 222-31.
- 52 Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // *Eur Heart J Suppl* 2002. – Vol. 4. – P. A8–A17.
- 53 Camici G.G., Shi Y., Cosentino F., Francia P., Lüscher T.F. Anti-aging medicine: molecular basis for endothelial cell-targeted strategies — a mini-review // *Gerontology.* — 2011. – Vol. 57(2). P. 101-8.
- 54 Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6(7). – P. 521-34.
- 55 Orta E.A. Advances in age pigment research. *Arch. Gerontol // Geriatr.* — 1991. – Vol. 12. – P. 303–320.
- 56 Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. — Vol. 90. – P. 7915–7922.
- 57 Meydani S.N., Wu D., Santos M.S., Hayek M.G. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62. — P. 1462–1476.
- 58 Durackova Z. Some current insights into oxidative stress // *Physiol Res.* — 2010. – Vol. 59(4). – P. 459-469.
- 59 Meyer U.A. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91. – N. 6. – P. 1983-1984.
- 60 Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease-an update 2011 // *Clin. Chem.* – 2012. – V. 58. – N. 1. – P. 92-103.
- 61 Meyer U.A. Overview of enzymes of drug metabolism // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1996. V. 24. – N. 5. – P. 449-59.
- 62 Bakhouché H, Slanash O. Pharmacogenetics in clinical practice // *Prague Med. Rep.* 2012. — V. 113. – N. 4. – P. 251-61.

### Резюме

#### БИОМЕДИЧНІ І СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ СТАРІННЯ І АКТИВНОГО ДОВГОЛІТТЯ

*Шаріпов К.О., Джайнакбаєв Н.Т.*

Були розглянуті сучасні теорії старіння. Показано, що проблема старіння є

однією з найбільш важливих і актуальних тем всього людства. Проблеми старіння і активного довголіття - це міжгалузева і міждисциплінарна проблема, яка потребує комплексного вирішення. Необхідна розробка державної політики та механізмів її здійснення в області забезпечення активного довголіття; розробка законодавчої бази; створення інфраструктури; забезпечення інформаційної бази. Необхідно проведення поглиблених наукових досліджень з ключових проблем старіння населення і становища літніх людей, здійснення моніторингу та вибіркового соціо-економіко-демографічного аналізу.

**Ключові слова:** сучасні теорії старіння, активне довголіття

### Summary

#### BIOMEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF AGING AND LONGEVITY OF ACTIVE

*Sharipov K.O., Dzhaynakbaev N.T.*

*Kazakh National Medical University. S. Asfendiarova*

*Kazakh-Russian Medical University*

*Alma-Ata, Kazakhstan; skamalidin@mail.ru*

Modern theories of aging were examined. Shown that the problem of aging is one of the most important and relevant topics of all mankind. Challenges of aging and active aging - is intersectoral and interdisciplinary problem that requires a comprehensive solution. Necessary to develop public policies and mechanisms for its implementation in the field of active aging; development of the regulatory framework; Creation of infrastructure; Providing information base. Necessary to conduct in-depth research on the key issues of aging and older people, and selective monitoring of socio-economic and demographic analysis.

**Keywords:** modern theories of aging, active longevity

*Впервые поступила в редакцию 28.01.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Гигиена, эпидемиология,  
экология

Hygiene, Epidemiology,  
Ecology

УДК 613.6; 625.098; 656.7

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ИНЖЕНЕРНО-ТЕХНИЧЕСКОГО СОСТАВА АВИАТРАНСПОРТНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

**Зинкин В.Н.**

*Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической  
медицины и военной эргономики) 4 Центрального научно-  
исследовательского института Минобороны России, г. Москва,  
v.n.zinkin@yandex.ru*

Дана характеристика экологической, гигиенической, клинической и социальной значимости авиационного шума, обуславливающая необходимость рассматривать его в качестве ведущего вредного физического фактора, неблагоприятно влияющего на организм инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий. С учетом интенсификации развития авиации подчеркнута необходимость разработки эффективных средств защиты от авиационного шума и своевременной реализации комплекса мероприятий по профилактике его неблагоприятного действия на окружающую среду и авиационных специалистов.

**Ключевые слова:** авиационная антропоэкология, защита от авиационного шума, авиационная акустика, противозумы, борьба с авиационным шумом, авиационная гигиена.

Шум занимает ведущее место среди неблагоприятных факторов производственной среды, а его действие приводит к снижению работоспособности, увеличению общей и профессиональной заболеваемости. Несмотря на большое количество клинических и экспериментальных данных о действии шума на организм человека и животных, широкая распространенность шума в промышленности и на транспорте, увеличение экономических потерь за счет роста заболеваемости лиц «шумовых» профессий, недостаточная эффективность средств защиты от шума и мероприятий по профилактике шумовой патологии, расширение негативного влияния шума на окружающую среду и население обуславливают необходимость активизации исследований по профилактике шумовой патологии [1].

В РФ более двух миллионов чело-

век работают в условиях повышенного воздействия акустических колебаний (шума, инфразвука и ультразвука). Доля рабочих мест, не соответствующих гигиеническим нормативам по шуму, в России составляет 25,48 %. Неудовлетворительные условия труда, воздействие вредных производственных факторов на организм работающих являются основной причиной формирования у них профессиональных заболеваний, в структуре которых доминирует шумовая патология – нейросенсорная тугоухость (НСТ) [2].

Проблемы изучения развития и профилактики шумовой патологии остаются актуальными и для авиации. Это обусловлено тем, что воздушные суда (ВС) и вспомогательное оборудование на авиационных объектах (аэродромы, авиаремонтные заводы, базы, полигоны) являются источниками высокоинтенсив-

ного шума. Научно–технический прогресс, развитие и внедрение новых технологий ведут к модернизации существующих и созданию перспективных образцов авиационной техники. При этом происходит возрастание энерговооруженности летательных аппаратов, сопровождаемое увеличением риска неблагоприятного воздействия условий профессиональной деятельности на состояние здоровья обслуживающего персонала [2, 3].

Результаты анонимного анкетирования авиационных специалистов показали, что его самочувствие и работоспособность в немалой степени связаны с условиями на рабочих местах. Наиболее значительными факторами (в порядке убывания их влияния) для личного состава являются акустический шум (100 % опрошенных), воздействие продуктов сгорания авиационных двигателей и автомобилей (81 %), работа с горюче-смазочными материалами (65 %), неблагоприятное воздействие микроклиматических условий (55 %), воздействие ЭМИ СВЧ – диапазона (20 %) [4].

Поэтому весьма актуальным является на основании анализа собственных результатов исследования и данных научных источников показать особенности формирования авиационного шума, влияния его на окружающую среду, население, инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, способов и методов защиты от него, а также обосновать существующие проблемы,

решение которых будет способствовать профилактике неблагоприятного действия авиационного шума.

### Источники авиационного шума и их акустическая характеристика

Основным источником шума на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий являются ВС. Генерация шума происходит за счет работы основных и дополнительных авиационных двигателей, компрессоров, кондиционеров, а также корпуса планера во время полета. При подготовке ВС к полету, разбеге, взлете, наборе высоты доминирует шум двигателя, при крейсерском полете и посадке – аэродинамический шум, вызываемый обтеканием воздуха планера.

В таблице 1 представлена характеристика акустической обстановки на рабочих местах инженерно–технического состава (ИТС) на аэродроме при обслуживании ВС с работающими двигателями [5, 6].

Источники шума, обусловленные работой двигателя, разделяют на внутренние и внешние [7]. Основным внешним источником для разных типов турбореактивных двигателей является процесс смешивания реактивной струи с атмосферным воздухом за пределами двигателя. Кроме того, источниками шума являются компрессор, камера сгорания, турбина, вентилятор, поток струи газов. Каждый источник шума характеризуется частотным составом различных уровней звукового давления (спектром)

Таблица 1

Характеристика шума на рабочих местах ИТС, создаваемого различными типами летательных аппаратов с работающими двигателями

Вид воздушного судна	Диапазон УЗД (дБ) в полосе частот (Гц)		Общий УЗД, дБ Лин	Уровень звука, дБ А	Время действия шума за летную смену, час	Эквивалентный уровень шума, дБ А	Доза шума, усл.ед (Д/Д <sub>ндо</sub> )
	2–16	31,5–8000					
Самолеты дальней авиации	84–97	101–120	118–123	118–122	0,15–1,8	96–116	0,24–283
Самолеты истребительно-бомбардировочной авиации	93–107	98–123	117–130	109–129	0,2–1,0	94–118	0,25–187
Самолеты транспортной авиации	95–104	96–123	119–126	118–124	0,4–2,25	105–114	6–177
Вертолеты	93–105	96–119	116–124	116–123	0,15–0,66	102–113	2–52

Примечание: здесь и в таблице 3 указан диапазон показателей в зависимости от количества вылетов за смену.

и направленностью излучения. Скорость истечения струи двухконтурных двигателей почти в два раза ниже, чем одноконтурных. Это приводит к существенному снижению шума, возникающего при работе турбореактивных двухконтурных двигателей (ТРД), по сравнению шумом одноконтурных двигателей; турбореактивные двигатели создают более высокочастотный шум, чем турбовентиляторные.

У винтовых самолетов воздушный винт используется в качестве движителя дозвуковых самолетов и его вращение является основным источником шума самолетов этого типа. Винт создает аэродинамический шум в результате турбулентности натекающего потока, образования вихрей, срыва вихрей, взаимодействия ударных волн с потоком на концах лопастей и др. Интенсивность шума определяется частотой вращения винта, а также его аэродинамическими и геометрическими параметрами. Спектр шума – широкополосный с выраженными дискретными составляющими на низких частотах.

Процессы шумообразования вертолетов сложнее. Основная особенность – наличие двух винтов, расположенных близко друг к другу, другая – взаимодействие несущего винта и планера, генерирующее дополнительный шум. Спектральные характеристики вертолетов и винтовых самолетов идентичны. Частота следования лопастей для несущего винта равна приблизительно 21 Гц, для рулевого – около 100 Гц. Из-за сложного характера взаимодействия винтов, а также из-за взаимодействия винта и планера шум вертолетов разных типов существенно различается, но характерным свойством является низкочастотный спектр шума многих типов вертолетов и распространение этого шума на большие расстояния. В спектре шума четко прослеживаются дискретные низкочастотные составляющие и широкополосный шум в высокочастотной области.

Шум в салоне современного само-

лета обусловлен большим количеством источников. Основные из них являются силовая установка, турбулентный пограничный слой и другие источники, связанные с обтеканием самолета, внутренние источники.

Тип двигателей и их расположение определяют шум в салоне. Наибольшие уровни шума регистрируют если двигатели установлены на крыле и пассажирский салон находится под воздействием ближнего акустического поля источников. При компоновке силовой установки в хвостовой части фюзеляжа снижается вклад высокочастотного шума, но возрастает вклад структурного звука (звуковой вибрации).

В турбулентном пограничном слое вокруг фюзеляжа наблюдается случайное поле интенсивных аэродинамических пульсаций в звуковом диапазоне частот (псевдозвуковые пульсации). Эти пристеночные пульсации приводят к колебаниям поверхности фюзеляжа и излучению шума, т.е. конструкция самолета преобразует энергию пульсаций в звуковое излучение. Такой источник шума начинает существенно сказываться на больших, в основном сверхзвуковых, скоростях полета. Спектр шума широкополосный, но при увеличении толщины пограничного поля возрастают низкочастотные составляющие.

Внутренний шум в самолете в большей мере определяется системой кондиционирования, к элементам которой относятся выпускные клапаны, турбохолодильники, вентиляторы, эжекторы, участки воздухопроводов, решетки, жалюзи и насадки индивидуальной вентиляции.

Спектр шума в салоне самолета, как правило, расположен в области низких и средних частот с максимумом в диапазоне 31,5–500 Гц. В течение полета шум в салоне самолета существенно изменяется. Например, в реактивных самолетах с двигателями, расположенными в средней части крыла, выхлопные струи отнесены от пассажирской кабины

Таблица 2

Уровни звукового давления в октавных полосах в кабинах и салонах ВС

Тип летательного аппарата	Уровни звукового давления (дБ) в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц									Уровень звука, дБ А
	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000	
Ту – 154	78	78	80	76	77	78	78	74	72	84
Ил – 62	86	84	82	80	83	84	84	74	72	89
Ил – 96	80	79	80	83	80	77	73	65	50	91
Як – 42	83	75	71	71	80	79	75	70	63	83
Ан – 12	80	94	86	86	85	85	82	78	75	84
Ан – 24	82	102	99	96	88	80	82	74	74	92
Ми – 4	112	110	105	102	90	88	78	76	66	103
Ми – 8	96	102	96	88	86	84	78	72	72	89
Ту – 95	85	91	85	88	91	81	77	80	70	97
Ан – 22	60	60	110	102	96	88	86	92	91	104
Ил – 76	79	80	90	96	86	82	76	67	59	89
Истребители	86	88	88	88	89	98	94	96	98	98

относительно далеко. При взлете основным источником шума является силовая установка. После отрыва от земли шум существенно снижается по причине уменьшения отраженной от поверхности звуковой энергии и увеличения звукоизоляции фюзеляжа после уборки шасси. В режиме горизонтального крейсерского полета шум ослабляется вследствие уменьшения тяги двигателей, но возрастает и становится определяющей низкочастотная составляющая от пограничного слоя.

В таблице 2 представлена характеристика акустической обстановки на рабочих местах летно-подъемного состава во время полетов [1].

Источниками шума на аэродроме являются вспомогательные транспорт-

ные средства и оборудование, широко используемые при подготовке ВС к полетам (аэродромно-подвижный агрегат, топливно-насосная установка, аэродромный кондиционер, установка для проверки гидросистем, тепловые машины и др.), а также технико-эксплуатационные части при проведении ремонтно-регламентных работ [1].

В таблице 3 представлена характеристика акустической обстановки на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий при работе вспомогательного оборудования во время обеспечения полетов и выполнения регламентных работ [1].

На территории авиационных заводов и авиационных ремонтных баз основными источниками шума являются

Таблица 3

Характеристик шума на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий при работе вспомогательного оборудования

Оборудование	Диапазон УЗД (дБ) в полосе частот (Гц)		Общий УЗД, дБ Лин	Уровень звука, дБ А	Время действия шума за летной смены, час	Эквивалентный уровень шума, дБ А	Доза шума, усл.ед (Д/Д <sub>нду</sub> )
	2-16	31,5-8000					
Аэродромный подвижный электроагрегат (АПА-5Д)	101-103	64-100	110	86	2-7	80-85	0,1-0,9
Установка для проверки гидросистем (УПГ-300)	76-78	78-113	113	113	2-7	107-112	40-438
Аэродромный кондиционер (АК-04М)	44-66	78-105	106	106	2-7	100-105	8-87
Вспомогательная силовая установка	78-79	83-116	120	120	2-6	114-119	198-1493
Топливо-насосная установка (ТНУ)	83-89	80-123	126	126	1-3	117-122	203-1876

Примечание: см. табл. 1.

моторно-испытательные станции (МИС), где проводится испытание авиационных двигателей, и цеха, в которых осуществляется ремонт и испытание авиационных агрегатов [8, 9]. В таблице 4 представлена характеристика акустической обстановки на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий при испытании авиационных двигателей и их агрегатов на авиаремонтных заводах.

Особенности авиационного шума обуславливают ряд проблемы, которые необходимо учитывать при планировании развития авиационной техники и мест дислокации авиационных объектов:

в большинстве развитых стран с каждым годом ужесточаются требования санитарных норм по шуму для рабочих мест и населения, что все больше входит в определенное противоречие с темпами развития авиационного транспор-

Таблица 4

Характеристика акустической обстановки на рабочих местах при испытании авиационных двигателей и их агрегатов на авиаремонтных заводах

Наименование рабочего места и испытуемого двигателя или агрегата	Время рабочей смены, ч	Инфразвуковой диапазон				Звуковой диапазон			
		$L_{min}$ , дБ	$L_{max}$ , дБ	$L_{эке}$ , дБ Лин	Доза, %	$L_{Amin}$ , дБ А	$L_{Amax}$ , дБ А	$L_{Aэке}$ , дБ А	Доза, %
МИС, двигатель истребителя типа МиГ-29	6,5	50	84	77	0,3	65	118	100	8 125
МИС, двигатель истребителя типа Л-39	6,5	37	86	75	0,2	65	110	105	25 700
МИС двигатель транспортного самолета Ан-76	6,5	67	102	96	20	79	122	109	64 545
Цех ремонта форсажных регуляторов	6,0	35	77	75	0,1	79	106	102	11 888
Цех ремонта привод гидролопато	6,0	37	84	82	0,8	79	105	104	18 842
Цех ремонта распределитель топлива	6,0	32	71	69	0,04	97	105	102	11 888
Цех ремонта регулятор оборотов расхода топлива	6,0	36	83	84	1	95	103	102	11 888

Примечание:  $L_{min}$  – минимальный уровень,  $L_{max}$  – максимальный уровень,  $L_{эке}$  – эквивалентный уровень.

Анализ акустической обстановки на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий позволяет выделить следующие особенности авиационного шума:

- широкополосный характер шума, включая акустические колебания низко-, средне- и высокочастотного звукового диапазона;
- наличие инфразвуковой составляющей;
- уровни звукового давления практически во всех октавных частотах превышают 100 дБ, что позволяют классифицировать шум как высокоинтенсивный;
- спектр шума широкополосный с наличием нескольких максимумов;
- шумовое воздействие носит циклический характер в течение летной смены, то есть периоды активной нагрузки чередуются с паузами от нескольких десятков минут до нескольких часов.

та и техническими возможностями по борьбе с шумом на авиационной технике с учетом обеспечения безопасности полетов;

высокая энерговооруженность ВС и ряд тактико-технических требований к таким объектам вооружения и военной техники (высокая скорость и маневренность, преодоление больших расстояний и др.) не позволяют в полном объеме использовать существующие эффективные мероприятия по борьбе с шумом непосредственно в источнике, которые используются в гражданской авиации;

широкополосный характер авиационного шума, его высокая интенсивность и наличие инфразвука создают большие сложности по разработке эффективных средств защиты от шума;

совершенствование ВС сопровождается увеличением времени предполетной подготовки и необходимости использования вспомогательной техники, что приводит к увеличению акустической нагрузки на инженерно-технический со-

став авиатранспортных предприятий.

Таким образом, в ближайшие годы количество источников авиационного шума не только не уменьшится, а по всей вероятности будет увеличиваться. Следовательно, инженерно-технический состав авиатранспортных предприятий на своих рабочих местах будет продолжать подвергаться высокой акустической нагрузке.

#### **Влияние на окружающую среду**

В последние годы отмечают увеличение количества и мощности антропогенных источников акустических колебаний, к которым относят наземный, воздушный и водный транспорт, шахтные вентиляторы, газо- и нефтепроводы [10, 12, 13].

Наличие в большинстве из указанных источников низких частот и инфразвука обуславливают их распространения на большие расстояния с незначительной потерей энергии.

Способность таких волн преодолевать огромные расстояния в атмосфере имеет большое значение для живой природы, поскольку различные виды животных (голуби, слоны, жирафы, тигры, носороги и др.) используют инфразвук в качестве средства биокommunikации. Несмотря на некоторое привыкание животных к техногенным источникам шума и инфразвука, отмечается нарушение их физиологических, поведенческих и репродуктивных функций, в том числе сокращение времени питания животных.

Экологические аспекты воздействия акустических колебаний, в том числе и инфразвука, на окружающую природную среду исследовались, в основном, в связи с учебно-боевой деятельностью войск, расширением сети автомагистралей, увеличением аэропортов и скорости полетов самолетов (звуковой удар). Тем не менее, влияние шумового загрязнения на фауну при многих экологически опасных видах производственной деятельности изучено еще недостаточно. Во многом именно этим

объясняется отсутствие федеральных экологических нормативов и стандартов допустимого акустического загрязнения окружающей среды. Между тем снижение уровней шума и инфразвука, возникающих при эксплуатации крупных и протяженных технологических объектов, до природных (фоновых) значений следует рассматривать как одно из важных направлений природоохранной деятельности [14].

Проблема экологической безопасности от авиационного шума при эксплуатации военных авиационных объектов является актуальной и требует решения (создание специальных штатных структурных подразделений, разработка нормативной базы и организации мониторинга).

Таким образом, новая проблема акустического загрязнения окружающей среды, в том числе за счет авиационного шума, входит в число приоритетных экологических проблем.

#### **Медицинские аспекты авиационной акустики**

Проведенные гигиенические исследования показали, что на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий действует комплекс факторов (тяжесть и напряженность труда, микроклимат, керосин, СВЧ, шум и инфразвук). Степень отклонения фактических значений факторов рабочей среды и трудового процесса от гигиенических нормативов находится в диапазоне от допустимого до опасного. Установлено, что наиболее выраженный неблагоприятный вклад в класс условий труда инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий оказывает шум и инфразвук [15–17]. В соответствии с акустической обстановкой на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий (см. таблицы 1–4) наибольшей акустической нагрузке подвергается инженерно-технический состав (ИТС) на аэродроме при подготовке ВС к полетам при работающих двигателях, а также при

выполнении регламентно–ремонтных работ при гонке авиационных двигателей.

В таблице 5 приведены классы условий труда ИТС по инфразвуку и шуму. В соответствии с руководством Р 2.2.2006–05 для инфразвука при обслуживании ВС дальней авиации класс условий труда соответствует допустимому классу 2, транспортной авиации и вертолетов – вредному классу 3.1 и истребительно–бомбардировочной авиации – вредному классу 3.2. По эквивалентному уровню звука при подготовке к полетам ВС условия труда ИТС соответствуют опасному классу 4.

кого состава авиатранспортных предприятий требует от медицинской службы проведения комплекса мероприятий по профилактике неблагоприятного влияния авиационного шума и организации надлежащего контроля на рабочих местах.

Особое место в системе профилактических мероприятий должно занимает аттестация рабочих мест. Порядок аттестации рабочих мест по условиям труда при воздействии авиационного шума должен проводиться в соответствии с приказом Минздравсоцразвития № 342н от 26.04.2011 г. При этом на рабочих местах инженерно-технического состава

Таблица 5

Класс условий труда ИТС при обеспечении полетов различных видов ВС

Фактор	Показатель	Тип летательных аппаратов			
		Дальняя авиация	Истребительно-бомбардировочная авиация	Транспортная авиация	Вертолеты
Инфразвук, дБ Лин	Эквивалентный общий УЗД	95	106	101	102
	ПДУ	100	100	100	100
	Фактическое превышение	–	6	1	2
	КУТ	2	3.2	3.1	3.1
Шум, дБ А	Эквивалентный уровень	129	123	120	117
	ПДУ	80	80	80	80
	Фактическое превышение	49	43	40	37
	КУТ	4	4	4	4

При исследовании условий труда с учетом комбинированного действия вредных факторов дается общая гигиеническая оценка, в которых учитываются эффекты суммации в зависимости от количества факторов и степени выраженности их вредности. На основании этого положения при наличии на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий одновременно шума и инфразвука условия труда должны оцениваться на одну ступень выше. Правомерность такого подхода обусловлена еще и тем, что эти два фактора способны оказывать вредное действие на одни и те же органы и системы, что приводит к суммации и потенцированию их неблагоприятных эффектов.

Сложная гигиеническая обстановка на рабочих местах инженерно-техничес-

авиатранспортных предприятий с учетом специфики авиационного шума должны проводиться измерения не только шума, но и инфразвука, который включен в перечень вредных производственных факторов. В отчете об аттестации должно быть отражено наличие средств защиты от шума и соответствие их эффективности условиям труда.

Сроки проведения аттестации устанавливаются работодателем исходя из того, что каждое рабочее место должно аттестовываться не реже одного раза в пять лет. Предусмотрено проведение внеплановой аттестации. Этим положением нужно пользоваться при поступлении новых видов ВС и авиационного оборудования, являющегося источником шума.

Известно, что вредные и опасные производственные факторы приводят к



увеличению уровня хронической и общей, производственно обусловленной и профессиональной заболеваемости.

Исследования показали, что в группе ИТС величина показателей общей заболеваемости выше, чем в контрольной. Так, число случаев первичной заболеваемости у ИТС составило  $66,1 \pm 7,5$  в контроле –  $43,8 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ), число случаев нетрудоспособности –  $73,3 \pm 11,6$  и  $53,2 \pm 2,9$  ( $p > 0,05$ ), а число дней нетрудоспособности –  $655,3 \pm 44,9$  и  $431,8 \pm 7,2$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Согласно методике оценки заболеваемости величина показателей число случаев и число дней нетрудоспособности в контрольной группе соответствуют уровню «низкий» и «очень низкий». В группе ИТС эти показатели выше, поэтому они относятся к более высокому уровню заболеваемости – «средний» [18, 19].

Среднее значение показателя «число дней нетрудоспособности» в группе ИТС было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе: в классе болезней нервной системы в 2,4 раза, глаз – 3 раза, уха – 5,4 раза, органов кровообращения – 6,3 раза, органов дыхания – 2,2 раза, органов пищеварения – 2,3 раза, кожи – 3,2 раза.

В структуре заболеваемости преобладают классы болезней органов дыхания (41,1 % в группе ИТС и 29,0 % в контроле), системы кровообращения (11,4 % и 2,8 % соответственно), органов пищеварения (10,5 % и 7,1 %), кожи и подкожной клетчатки (6,5 % и 3,0 %),

нервной системы (6,5 % и 4,1 %).

Итак, у ИТС выявлено увеличение общей заболеваемости и заболеваемости по ряду классов болезней, что связано с неблагоприятными условиями их труда. Заболевания органа слуха обусловлены специфическим действием высокоинтенсивного шума, а развитие болезней сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем – неспецифическим проявлением шумовой патологии. Однако у инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий установлен более высокий уровень заболеваемости по классам, как болезни органов дыхания, глаз и кожи, что можно объяснить уже прямым воздействием инфразвука [18–20].

Таким образом, воздействие авиационного широкополосного шума с выраженной инфразвуковой составляющей сопровождается увеличением как общей заболеваемости, так и частоты нозологий, характерных для действия шума и инфразвука, тем самым указывая на феномен суммирования неблагоприятных эффектов при сочетанном влиянии шума и инфразвука.

При исследовании причинной связи различных заболеваний с условиями профессиональной деятельности рассчитаны показатели, позволяющие дать количественную оценку степени связи заболеваний ИТС с условиями их труда (табл. 6).

Среди всех заболеваний ИТС болезни органов дыхания имеют «малую» связь с работой, болезни глаз и органов

Таблица 6

Оценка степени связи заболеваний ИТС, подвергающихся воздействию высокоинтенсивного авиационного шума

Классы болезней	Относительный риск, ед.	Этиологическая доля, %	Категория связи с работой	Оценка степени связи
Болезни нервной системы	2,9	65	3	Высокая
Болезни глаз	1,5	34	4	Средняя
Болезни уха	5,7	82	1	Почти полная
Болезни органов кровообращения	4,2	76	2	Очень высокая
Болезни органов дыхания	1,4	32	5	Малая
Болезни органов пищеварения	1,5	35	4	Средняя
Болезни кожи	3,3	69	2	Очень высокая

пищеварения – «среднюю», болезни нервной системы – «высокую», болезни органов кровообращения и кожи – «очень высокую». Рассчитанные статистические показатели позволяют утверждать, что перечисленные болезни, выявленные у инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, являются профессионально обусловленными.

Самую высокую степень связи с условиями работы ИТС имели болезни уха – «почти полная», что характерно для профессиональных заболеваний. Подтверждают это и данные углубленного медицинского обследования этой категории инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, в результате которого НСТ выявлена у 28 % обследуемых, что соответствует  $K_p = 1$ , а начальные явления НСТ – у 20 % ( $K_p = 2$ ) [21, 22].

При воздействии шума основным критическим органом является орган слуха, что обуславливает физиологические (акустический рефлекс, временное смещение порогов слуха) и клинические проявления (постоянное смещение порогов слуха с последующим развитием НСТ). Кроме того, шум, оказывая опосредованное действие на центральную и сердечно-сосудистую систему, способствует развитию астеновегетативных и сосудистых нарушений, вызывая развития артериальной гипертензии.

При воздействии инфразвука критическим органом является уже не только орган слуха, но и вестибулярный анализатор, органы дыхания. Поэтому он вызывает физиологические изменения со стороны слухового и вестибулярного анализаторов, а в клинической картине отмечается патология органа слуха в виде НСТ, вестибулярные нарушения и формирование патологии органов дыхания в виде хронического бронхита и эмфиземы легких. Оказывая опосредованное действие на центральную и сердечно-сосудистую систему, инфразвук способствует развитию астеновегетативных и сосудистых нарушений, в том числе и

артериальной гипертензии.

К настоящему времени в нашей стране сформировалось четкое понимание того, что воздействие вредных факторов может привести к развитию профессиональных заболеваний, в том числе это относится к шуму и инфразвуку. Эта позиция нашла отражение в приказе Минздравсоцразвития РФ от 27.04.2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». В п. 2.4.1 раздела II этого документа указаны заболевания, связанные с воздействием производственного шума: шумовые эффекты внутреннего уха и НСТ тугоухость двусторонняя. В соответствии с международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого переосмотра (МКБ-10) шумовой патологии соответствует код заболевания Т83.3 (Другие уточненные эффекты воздействия внешних причин) и код внешней причины Y96 (Факторы, имеющие отношение к работе).

Профессиональные заболевания, связанные с воздействием инфразвука, указаны в п. 2.4.2 раздела II: НСТ двусторонняя, вестибулярный синдром, выраженные расстройства вегетативной нервной системы. Инфразвуковой патологии по МКБ-10 соответствует код заболевания Т75.8 (Другие уточненные эффекты воздействия внешних причин) и код внешней причины Y96 (Факторы, имеющие отношение к работе).

В государственной авиации России, на сегодняшний день понятие профессиональные заболевания отсутствует, что является нарушением требований, которые предусмотрены законодательством для федеральных нормативных актов и документов. Это положение противоречит и положениям Международной организации охраны труда. При проведении военно-врачебной экспертизы используют иной подход к определению причинной связи заболеваний у военнослужащих – «военная травма». Определен перечень факторов, действие которых мо-

жет сопровождаться развитием «военной травмы». Однако в него шум и инфразвук не входят.

Необходимо усилить контроль при отборе инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий для работы с источниками шума и инфразвука. В государственной авиации требует совершенствования и приведения к соответствию с федеральными документами и система диспансерного наблюдения за лицами, работающих в условиях воздействия шума и инфразвука [3, 23].

В завершении данного раздела стоит обратить внимание на ряд проблем, решение которых будет способствовать сохранению здоровью инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий при воздействии шума в своей повседневной профессиональной деятельности:

- усиление контроля со стороны администрации и медицинской службы за аттестацией рабочих мест;
- требуется переработка нормативных документов, в соответствии с которыми для шума для государственной авиации установлен предельный уровень 85 дБА, что выше федеральной величины 80 дБА, и отсутствует норматив для инфразвука;
- приведение в соответствие с федеральными и международными требованиями порядка освидетельствования военнослужащих работающих с источниками шума и инфразвука, а также совершенствование диспансерного наблюдения;
- совершенствование системы отбора лиц, работающих с источниками авиационного шума;
- концепция «шумовой болезни» и «инфразвуковой болезни» требует своего завершения и получения юридического статуса в качестве нозологических форм;
- продолжить научные исследования по изучению особенностей шумовой и инфразвуковой патологии, особен-

но при их сочетанном действии, где авиационный шум можно рассматривать в качестве моделирующего фактора.

#### **Влияние шума на работоспособность инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий**

Приведенные исследования показали, что длительное действие авиационного шума способно вызывать у человека целый комплекс преимущественно неприятных субъективных ощущений. В большинстве случаев это проявлялось наличием жалоб на головную боль, головокружение, тошноту, ощущение дискомфорта, нервозность, утомление, нарушение сна, ухудшение слуха [1]. Наличие разнообразных по своему генезу жалоб указывает, в первую очередь, на изменение функционального состояния центральной нервной системы.

Исследование функционального состояния центральной нервной системы у инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, систематически подвергающихся воздействию шума, позволило выявить снижение скорости переработки информации, увеличение времени простой и сложной сенсорной реакции на свет и звук, что указывало на нарушение равновесия корковых процессов с преобладанием процессов торможения. Как правило, отклонение указанных показателей от исходных не превышало 20 %. Величина указанных нарушений зависела как от параметров шума (уровня и продолжительности действия), так и от личностных факторов (уровня тревожности, степени экстраверсии и др.). В процессе выполнения заданий операторского профиля испытуемые предъявляли жалобы на сонливость, затруднение концентрации и переключения внимания, ощущение дискомфорта [1, 24, 25].

Воздействия шума приводит не только к снижению работоспособности, но и функциональной надёжности профессиональной деятельности [4, 26].

Надёжность человека–оператора – это его свойство сохранять способность осуществлять определённую деятельность с требуемым качеством в течение требуемого интервала времени, сохраняя требуемый уровень производительности. Нарушение деятельности является событием, имеющим определённую вероятность. Эта вероятность – потенциальная ненадежность действий – использована нами в качестве меры степени влияния шума на надёжность деятельности авиационных специалистов. Количественной основой этой меры является риск возникновения неблагоприятного эффекта (срыв деятельности, ошибочные действия и т.п.). Установлена математическая зависимость между уровнем звука на рабочих местах инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий и потенциальной ненадежностью действий. Кривая модели вероятности события при увеличении уровня шума до 110 дБА носит полого–восходящий характер, а при более высоких уровнях она приобретает экспоненциальный вид. Полученные результаты позволяют использовать такую модель для оценивания потенциальной ненадежности действий технического состава, обслуживающего авиационную технику, при воздействии на него шумового фактора.

Как было показано выше в особо неблагоприятной шумовой обстановке выполняют задачи профессиональной деятельности специалисты инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, принимающие участие в обслуживании самолетов при прогонке и регулировке двигателей и находящиеся в ближнем звуковом поле. Это обстоятельство является причиной ряда авиационных инцидентов, происходящих вследствие ошибочных действий ИТС, обусловленных снижением их работоспособности вследствие нескомпенсированного влияния авиационного шума.

Поэтому актуальной является задача гигиенической нормализации условий труда инженерно-технического состава

авиатранспортных предприятий, а при невозможности ее решения необходимо обеспечить личного состава эффективными средствами защиты от шума (коллективными и индивидуальными).

### **Проблемы защиты от авиационного шума**

В соответствии с требованиями по технике безопасности на рабочих местах, где не удастся добиться снижения шума до ПДУ техническими средствами или это невозможно по технико–эксплуатационным соображениям, следует применять средства индивидуальной защиты (СИЗ), предназначение которых – перекрыть пути проникновения акустических колебаний в организм. Несмотря на такие жесткие требования количество специалистов инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, страдающих от его неблагоприятного воздействия, не уменьшается. Основной причиной этого является отсутствие эффективных СИЗ от шума, причем проблема усугубляется и полным непониманием соответствующих специалистов необходимости обеспечения защиты персонала от воздействия инфразвука.

Выбор СИЗ от шума следует производить применительно к характеру спектра и к уровню шума на рабочих местах. При организации защиты персонала от авиационного шума надо необходимо из его ряда особенностей. Во–первых, авиационный шум широкополосный и представлен во всем частотном звуковом диапазоне с максимумом уровня звукового давления в области средних и высоких частот. Во–вторых, проблема защиты усугубляется наличием в его спектре низкочастотных составляющих и инфразвука, обладающих высокой проникающей способностью и оказывающих влияние на организм человека как через слуховой анализатор, так и за счет непосредственного (прямого) воздействия на все органы и ткани. В–третьих, отсутствие эффективных табельных средств коллективной и индивидуальной

защиты от авиационного шума и инфразвука требует проведения дальнейших научных исследований в этом направлении с целью разработки новых средств защиты [27].

Для защиты органа слуха от авиационного шума, в спектре которого преобладают средние и высокие частоты звукового диапазона, а уровень инфразвуковых колебаний не превышает 100 дБ, необходимо ориентироваться на уровень шума. При уровне авиационного шума до 100 дБ А следует использовать один из типов противошумов: втулки, вкладыши, тампоны или наушники, акустическая эффективность которых, как правило, не превышает 20 дБ. Они обеспечивают ослабление шума, передающегося в орган слуха воздушным путем. С позиции защиты органа слуха и эргономических свойств рекомендуем предпочтение отдавать противошумным наушникам (ПШН).

При уровнях авиационного шума свыше 100 дБ А для защиты органа слуха целесообразно применять ПШН в комбинации с другими типами противошумов. Перечисленные СИЗ предназначены для защиты органа слуха от средне- и высокочастотных звуков, так как именно в диапазоне частот от 1 кГц до 8 кГц такая комбинация противошумов обеспечивает ослабление звука на 20–40 дБ. На частотах ниже 500 Гц многие наушники и вкладыши малоэффективны (ослабление звука не превышает 15 дБ).

При уровнях авиационного шума свыше 110 дБА необходима защита не только воздушного пути передачи звука в орган слуха, но и костного пути. Поэтому здесь целесообразно использовать противошумный шлем (ПШШ), который обеспечивает защиту органа слуха и головы, что обеспечивает защиту обоих путей передачи звука в улитку органа слуха.

При уровнях шума свыше 125 дБА необходима защита не только органа слуха и головы, но и грудной клетки, и

брюшной полости, чтобы обеспечить защиту последних от «воздушной вибрации». Для этого рекомендуется дополнительно использовать противошумные жилеты, пояса и костюмы [28, 29].

Проблема защиты от авиационного шума усугубляется наличием в его спектре выраженных низкочастотных составляющих и инфразвука, обладающих высокой проникающей способностью и оказывающих влияние на организм человека не только через слуховой анализатор, но и за счет непосредственного (прямого) воздействия на все органы и ткани. На рабочих местах при действии авиационного шума, в спектре которого инфразвуковые частоты превышает УЗД 100 дБ, это можно достичь с помощью специальных средств защиты от шума [16, 30].

Специальные средства защиты от шума – это новый класс технических средств индивидуальной защиты, предназначенный для защиты человека от экстракохлерного действия инфразвука и низких частот звукового диапазона. К ним нужно относить ПШН, ПШШ и противошумный жилет, обладающие эффективностью в области низких частот звукового диапазона и инфразвука.

Проведенные в последние годы научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы привели к формулированию новых технических решений, что позволило разработать ПШН для защиты от авиационного шума [31]. Испытания показали, что в соответствии с ГОСТ Р 12.4.212–99 величина одиночного параметра поглощения звука (SNR) у них составил 30 дБ, значение поглощения высокочастотного шума – 28 дБ, среднечастотного шума – 33 дБ и низкочастотного шума – 28 дБ. Особенностью этих наушников является то, что они обладают хорошей эффективностью в области низких, средних и высоких частот звукового диапазона. По акустической эффективности в области высоких и средних частот они не уступают лучшим зарубежным образцам, а в области низ-

ких частот существенно их превосходят.

Разработан экспериментальный образец противошумного жилета для авиационных специалистов, который снижает уровень шума в области средних и высоких частот от 5 до 25 дБ. Жилет прошел испытания на самолетах дальней авиации и истребительно-бомбардировочной авиации и получил хорошие отзывы инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий [1].

К сожалению, наличие СИЗ не всегда способствует решению проблемы защиты от воздействия вредного фактора. Проведенные исследования показали, что, как правило, эффективность СИЗ в рабочих условиях в два раз и более ниже указанной изготовителем [32]. Считаем, что использование комплексного подхода оценки эффективности СИЗ, который включает технические и медицинские способы, позволит установить реальные величины защитных свойств таких средств [33, 34].

Существующие подходы позволяют оценить эффективность СИЗ от шума только от 63–125 Гц. Для расширения диапазона исследования акустической эффективности противошумов в область более низких частот и инфразвука были разработаны методики и технологии, которые требуют научной проработки и внедрения в практику [35–37]. Особенно, это актуально для создания средств защиты от авиационного шума.

Важная роль в обеспечении защиты инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий на рабочих местах от высокоинтенсивного шума, наряду с использованием СИЗ, принадлежит организационно-техническим мероприятиям по оптимизации условий профессиональной деятельности (применение коллективных средств защиты, снижение продолжительности пребывания в зоне шума, чередование периодов работы и отдыха и др.). Необходимо учитывать, что периоды работы, связанные

с обслуживанием производственного оборудования («активный период акустической нагрузки»), чередуются с деятельностью, не связанной с обслуживанием источников шума («пассивный период акустической нагрузки»). В пассивный период акустической нагрузки важно создать комфортные акустические условия и можно проводить реабилитационные мероприятия [13]. Для этого разработаны типовые сооружения для инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, обладающие эффективной защитой от авиационного шума и предназначенные для эксплуатации на аэродромах [1].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние десятилетия в направлении создания средств защиты от авиационного шума, необходимо отметить ряд проблем, которые надо решать:

- отсутствие табельных средств защиты (индивидуальных и коллективных) от авиационного шума требует их разработку и внедрения в практику;
- проведение научных исследований по созданию эффективных технических средств защиты от инфразвука;
- отсутствие контроля со стороны администрации и медицинской службы по использованию специалистами инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий на рабочих местах средств защиты от шума;
- разработка рекомендаций по использованию средств индивидуальной защиты для каждого типа летательных аппаратов.

Таким образом, использование СИЗ от шума является наиболее эффективным способом борьбы с авиационным шумом и предупреждает развитие патологии как органа слуха, так и других органов и систем организма. Выбор СИЗ от шума должен производиться на основании гигиенической оценки акустической обстановки на рабочих местах авиа-

ционных специалистов.

### Заключение

Анализ работ, посвященных изучению авиационного шума, позволяют выделить его экологическую, гигиеническую, клиническую и социальную значимость и рассматривать в качестве ведущего физического вредного фактора, неблагоприятно влияющего на организм инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий, способствующего развитию профессиональной и профессионально обусловленной патологии, увеличению хронических заболеваний и снижению профессионального долголетия.

Ряд особенностей авиационного шума (высокая интенсивность, сочетание шума и инфразвука и др.) обуславливают специфичность его действия. Несмотря на определенные успехи по изучению авиационного шума остаются не решенными ряд проблем. Учитывая динамику роста воздушного транспорта, необходимо проведение всестороннего мониторинга этой отрасли и разработку эффективных и своевременных мероприятий по профилактике неблагоприятного действия авиационного шума на население, окружающую среду и инженерно-технический состав авиатранспортных предприятий.

В связи со спецификой авиационного шума (высокие уровни, продолжительность воздействия и наличие в спектре низких и инфразвуковых частот) важным направлением в системе профилактики вредного действия шума и поддержания работоспособности инженерно-технического состава авиатранспортных предприятий является применение эффективных средств защиты [1, 38]. Однако разработка и внедрение последних на сегодняшний день далеки от завершения, поэтому снижение уровней шума в источнике образования и создание средств защиты от авиационного шума являются одной из ведущих проблем для авиации.

### Литература

1. Солдатов С.К. Человек и авиационный шум / С.К.Солдатов, А.В.Богомолов, В.Н.Зинкин, Ю.А.Кукушкин // Безопасность жизнедеятельности. 2012. № 9 (Приложение). 24 с.
2. О санитарно-эпидемиологической обстановке благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 316 с.
3. Зинкин В.Н. Проблемы экспертизы воздействия высокоинтенсивного шума на специалистов Военно-воздушных сил / В.Н.Зинкин, П.М.Шешегов // Военно-медицинский журнал. 2012. № 1. С.51–54.
4. Солдатов С.К. Методическое обеспечение оценивания и прогнозирования работоспособности операторов, подвергающихся воздействию высокоинтенсивного авиационного шума / С.К.Солдатов [и др.] // Безопасность жизнедеятельности. 2006. № 4. С.11–20.
5. Ушаков И.Б. Потенциальная ненадежность действий оператора как характеристика степени влияния физико-химических факторов условий деятельности / И.Б.Ушаков, Ю.А.Кукушкин, А.В.Богомолов, В.Н.Карпов // Безопасность жизнедеятельности. 2001. № 1. С. 24.
6. Методическое обеспечение и результаты исследования акустической обстановки на рабочих местах специалистов, подвергающихся воздействию авиационного шума / С.А.Щербаков [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. № 12. С. 21-27.
7. Инженерная акустика: теория и практика борьбы с шумом / Под ред. Н.И. Иванова. М.: Логос, 2013. – 432 с.
8. Гигиеническая оценка условий труда работников «шумовых» профессий авиаремонтных заводов / В.Н.Зинкин [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. № 4. С.40–42.
9. Результаты исследований акустической обстановки на рабочих местах инженерно-технического состава авиации / С.А.-Щербаков [и др.] // Проблемы безопасности полетов. 2007. № 3. С. 27.
10. Зинкин В.Н. Инфразвук как вредный производственный фактор / В.Н.Зинкин, И.М.Ахметзянов, М.М.Орихан // Безопасность жизнедеятельности. 2013. № 9.

- С.2–9.
11. Картышев О.А. Новые подходы к установлению размеров санитарно–защитной зоны и санитарных разрывов аэропортов гражданской авиации / О.А.Картышев // Гигиена и санитария. 2013. № 1. С.89–92.
  12. Анализ рисков здоровью, обусловленных сочетанным действием шума и инфразвука / В.Н.Зинкин [и др.] // Проблемы анализа риска. 2011. Т. 8. № 4. С. 82-92.
  13. Зинкин В.Н. Авиационный шум: специфические особенности биологического действия и защиты / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, И.М.Ахметзянов, П.М.Шешегов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т.46, № 2. С.9–16.
  14. Зинкин В.Н. Кумулятивные медико–биологические эффекты сочетанного действия шума и инфразвука / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, С.П.Драган, И.М.Ахметзянов // Экология и промышленность России. 2012. № 3. С.6–49.
  15. Симухин В.В. Методические аспекты нормирования импульсных промышленных шумов / В.В.Симухин, Ю.А.Кукушкин, А.В.Богомолов, А.А.Ворона // Безопасность труда в промышленности. 2013. № 10. С. 32-35.
  16. Психофизиологические аспекты совершенствования методов изучения ошибочных действий летного состава на основе концепции человеческого фактора / С.А.Щербаков [и др.] // Проблемы безопасности полетов. 2007. № 8. С. 10.
  17. Методология исследования эффективности средств индивидуальной защиты от шума в расширенном частотном диапазоне / В.Н.Зинкин [и др.] // Безопасность жизнедеятельности. 2013. № 7. С. 2-8.
  18. Нейросенсорная тугоухость: оценка риска и профилактика / В.Н.Зинкин [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т.47, № 4. С.61–62.
  19. Прогностические аспекты оценивания риска здоровью персонала химически опасных объектов / И.Б.Ушаков [и др.] // Безопасность жизнедеятельности. 2009. № 12. С. 2-7.
  20. Методико-методологические рекомендации авторам инноваций по диагностике функционального состояния человека-оператора / Т.Г.Горячкина [и др.] // Технологии живых систем. 2006. Т. 3. № 3. С. 33-38.
  21. Зинкин В.Н. Анализ рисков здоровью, обусловленных сочетанным действием шума и инфразвука / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, С.П.Драган, И.М.Ахметзянов // Проблемы анализа риска. 2011. Т. 8, № 4. С.82–92.
  22. Медико-социальное прогнозирование профессиональной готовности выпускника военно-учебного заведения / А.А.Ворона [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333. № 1. С. 40.
  23. Аппаратно-программные комплексы для медико-психологического обеспечения контроля надежности профессиональной деятельности человека в условиях высокого риска возникновения чрезвычайной ситуации / Ушаков И.Б. [и др.] // Безопасность жизнедеятельности. 2004. № 3. С. 8.
  24. Методика оценивания умственной работоспособности и надежности профессиональной деятельности специалистов, подвергающихся воздействию авиационного шума / С.В.Кирий [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2008. № 1–2. С.50–56.
  25. Синельников С.Н. Функциональное состояние и работоспособность операторов при действии авиационного шума в зависимости от индивидуальных психофизиологических особенностей / С.Н.Синельников. Автореф. дис....канд. мед. наук. С.–Петербург, 2012. 22 с.
  26. Ушаков И.Б. Физиология труда и надежность деятельности человека. / И.Б.Ушаков, Ю.А.Кукушкин, А.В.Богомолов М.: Наука, 2008. 318 с.
  27. Анализ эффективности средств защиты от шума во взаимосвязи с профессиональной надежностью специалистов «шумовых» профессий / В.Н.Зинкин [и др.] // Медико–биологические и социально–психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011. № 3. С.70–76.
  28. Средства и методы защиты от авиационного шума: состояние и перспективы развития / С.К.Солдатов [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т.45, № 5. С.3–11.
  29. Зинкин В.Н. Акустическая эффективность средств индивидуальной защиты от низкочастотного шума и инфразвука / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, А.В.Россельс, Г.И.Еремин // Безопасность в техносфере. 2013. № 1 (40). С. 64-69.
  30. Особенности сочетанного действия шума



- и инфразвука на организм / В.Н.Зинкин [и др.] // Безопасность жизнедеятельности. 2011. № 9. С.2–10.
31. Пат. №118189 Рос. Федерация; МПК А61F 11/06. Шумозащитные наушники / Аверьянов А.А., Россельс А.В., Твердохлеб В.А. и др.; ЗАО «Научно–производственное объединение «Динафорс». – №2012111726/14; заявл.28.03.2012; опубл. 20.07.2012; Бюл. №20. – 3 с.: ил.
  32. Денисов Э.И. Проблема реальной эффективности индивидуальной защиты и приносимый риск для здоровья работников (обзор литературы) / Э.И.Денисов, Т.В.Морозова, Е.Е.Аденинская, Н.Н.Курьеров // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 4. С.18–25.
  33. Зинкин В.Н. Медико–биологическая оценка эффективности средств индивидуальной защиты от шума / В.Н.Зинкин, И.М.Ахметзянов, С.К.Солдатов, А.В.Богомолов // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 4. – С.33–34.
  34. Медико–биологические эффекты импульсных шумов и особенности их гигиенического нормирования / В.В.Симухин [и др.] // Безопасность в техносфере. 2012. № 6. С. 36–43.
  35. Зинкин В.Н. Технология исследования акустической эффективности средств защиты от низкочастотного шума и инфразвука / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, Г.И.Еремин, С.П.Драган // Мир измерений. 2011. № 10. С.40–45.
  36. Методология экспериментальных исследований акустической эффективности средств индивидуальной защиты от шума в области низких частот / В.Н.Зинкин [и др.] // Информационно–измерительные и управляющие системы. 2011. № 9. С.62–69.
  37. Акустическая эффективность средств защиты от шума / С.П.Драган [и др.] // Медицинская техника. 2013. № 3. С.34–36.
  38. Исследование эффективности средств индивидуальной и коллективной защиты от шума на основе оценки потенциальной ненадежности профессиональной деятельности авиационных специалистов / В.Н.Зинкин [и др.] // Безопасность жизнедеятельности. 2010. №11. С.2–6.
- References**
1. Soldatov S.K. Chelovek i aviacionnyj шум / S.K.Soldatov, A.V.Bogomolov, V.N.Zinkin, Ju.A.Kukushkin // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2012. № 9 (Prilozhenie). 24 s. (in Russian).
  2. O sanitarno–jepidemiologicheskoj obstanovke blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2011 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2012. 316 s. (in Russian).
  3. Zinkin V.N. Problemy jekspertizy vozdejstvija vysokointensivnogo shuma na specialistov Voenno–vozdushnyh sil / V.N.Zinkin, P.M.Sheshegov // Voenno–medicinskij zhurnal. 2012. № 1. S.51–54. (in Russian).
  4. Soldatov S.K. Metodicheskoe obespechenie ocenivanija i prognozirovanija rabotosposobnosti operatorov, podvergajushhihsja vozdejstvu vysokointensivnogo aviacionnogo shuma / S.K.Soldatov [i dr.] // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2006. № 4. S.11–20. (in Russian).
  5. Ushakov I.B. Potencial'naja nenadezhnost' dejstvija operatora kak harakteristika stepeni vlijanija fiziko–himicheskikh faktorov uslovij dejatel'nosti / I.B.Ushakov, Ju.A.Kukushkin, A.V.Bogomolov, V.N.Karpov // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2001. № 1. S. 24. (in Russian).
  6. Metodicheskoe obespechenie i rezul'taty issledovanija akusticheskoj obstanovki na rabochih mestah specialistov, podvergajushhihsja vozdejstvu aviacionnogo shuma / S.A.Shherbakov [i dr.] // Biomedicinskaja radiojelektronika. 2007. № 12. S. 21–27. (in Russian).
  7. Inzhenernaja akustika: teorija i praktika bor'by s shumom / Pod red. N.I. Ivanova.. M.: Logos, 2013. 432 s. (in Russian).
  8. Gigienicheskaja ocenka uslovij truda rabotnikov «shumovyh» professij aviaremontnyh zavodov / V.N.Zinkin [i dr.] / Medicina truda i promyshlennaja jekologija. – 2008. № 4. S.40–42. (in Russian).
  9. Rezul'taty issledovanij akusticheskoj obstanovki na rabochih mestah inzhenerno–tehnicheskogo sostava aviacii / S.A.Shherbakov [i dr.] // Problemy bezopasnosti poletov. 2007. № 3. S. 27. (in Russian).
  10. Zinkin V.N. Infrazvuk kak vrednyj proizvodstvennyj faktor / V.N.Zinkin, I.M.Ahmetzjanov, M.M.Orihan // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2013. № 9. S.2–9. (in Russian).

11. Kartyshev O.A. Novye podhody k ustanovleniju razmerov sanitarno-zashhitnoj zony i sanitarnyh razryvov ajeroportov grazhdanskoj aviacii / O.A.Kartyshev // Gigiena i sanitarija. 2013. № 1. S.89–92. (in Russian).
12. Analiz riskov zdorov'ju, obuslovlennyh sochetannym dejstviem shuma i infrazvuka / V.N.Zinkin [i dr.] // Problemy analiza riska. 2011. T. 8. № 4. S. 82-92. (in Russian).
13. Zinkin V.N. Aviacionnyj shum: specificheskie osobennosti biologicheskogo dejstvija i zashhity / V.N.Zinkin, A.V.Bogomolov, I.M.Ahmetzjanov, P.M.Sheshegov // Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2012. T.46, № 2. S.9–16. (in Russian).
14. Zinkin V.N. Kumuljativnye mediko-biologicheskie jeffekty sochetannogo dejstvija shuma i infrazvuka / V.N.Zinkin, A.V.Bogomolov, S.P.Dragan, I.M.Ahmetzjanov // Jekologija i promyshlennost' Rossii. 2012. № 3. S.6–49. (in Russian).
15. Simuhin V.V. Metodicheskie aspekty normirovanija impul'snyh promyshlennyh шумов / V.V.Simuhin, Ju.A.Kukushkin, A.V.Bogomolov, A.A.Vorona // Bezopasnost' truda v promyshlennosti. 2013. № 10. S. 32-35. (in Russian).
16. Psihofiziologicheskie aspekty sovershenstvovanija metodov izuchenija oshibochnyh dejstvij letnogo sostava na osnove koncepcii chelovecheskogo faktora / S.A.Shherbakov [i dr.] // Problemy bezopasnosti poletov. 2007. № 8. S. 10. (in Russian).
17. Metodologija issledovanija jeffektivnosti sredstv individual'noj zashhity ot shuma v rasshirennom chastotnom diapazone / V.N.Zinkin [i dr.] // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2013. № 7. S. 2-8. (in Russian).
18. Nejrosensornaja tugouhost': oценка riska i profilaktika / V.N.Zinkin [i dr.] // Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2013. T.47, № 4. S.61–62. (in Russian).
19. Prognosticheskie aspekty ocenivanija riska zdorov'ju personala himicheski opasnyh ob#ektov / I.B.Ushakov [i dr.] // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2009. № 12. S. 2-7. (in Russian).
20. Metodiko-metodologicheskie rekomendacii avtoram innovacij po diagnostike funkcional'nogo sostojanija cheloveka-operatora / T.G.Gorjachkina [i dr.] // Tehnologii zhivyh sistem. 2006. T. 3. № 3. S. 33-38. (in Russian).
21. Zinkin V.N. Analiz riskov zdorov'ju, obuslovlennyh sochetannym dejstviem shuma i infrazvuka / V.N.Zinkin, A.V.Bogomolov, S.P.Dragan, I.M.Ahmetzjanov // Problemy analiza riska. 2011. T. 8, № 4. S.82–92. (in Russian).
22. Mediko-social'noe prognozirovanie professional'noj gotovnosti vypusknika voenno-uchebnogo zavedenija / A.A.Vorona [i dr.] // Voенно-медицинский журнал. 2012. T. 333. № 1. S. 40. (in Russian).
23. Apparatno-programmnye komplekсы dlja mediko-psihologicheskogo obespechenija kontrolja nadezhnosti professional'noj dejatel'nosti cheloveka v uslovijah vysokogo riska vznikovenija chrezvychajnoj situacii / Ushakov I.B. [i dr.] // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2004. № 3. S. 8. (in Russian).
24. Metodika ocenivanija umstvennoj rabotosposobnosti i nadezhnosti professional'noj dejatel'nosti specialistov, podvergajushhij vozdeystviyu aviacionnogo shuma / S.V.Kirij [i dr.] // Biomedicinskaja radioelektronika. 2008. № 1–2. S.50–56. (in Russian).
25. Sinel'nikov S.N. Funkcional'noe sostojanie i rabotosposobnost' operatorov pri dejstvii aviacionnogo shuma v zavisimosti ot individual'nyh psihofiziologicheskikh osobennostej / S.N.Sinel'nikov. Avtoref. dis....kand. med. nauk. S.–Peterburg, 2012. 22 s. (in Russian).
26. Ushakov I.B. Fiziologija truda i nadezhnost' dejatel'nosti cheloveka. / I.B.Ushakov, Ju.A.Kukushkin, A.V.Bogomolov M.: Nauka, 2008. 318 s. (in Russian).
27. Analiz jeffektivnosti sredstv zashhity ot shuma vo vzaimosvjazi s professional'noj nadezhnost'ju specialistov «shumovyh» professij / V.N.Zinkin [i dr.] // Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2011. № 3. S.70–76. (in Russian).
28. Sredstva i metody zashhity ot aviacionnogo shuma: sostojanie i perspektivy razvitija / S.K.Soldatov [i dr.] // Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2012. T.45, № 5. S.3–11. (in Russian).
29. Zinkin V.N. Akusticheskaja jeffektivnost' sredstv individual'noj zashhity ot nizkochastotnogo shuma i infrazvuka / V.N.Zinkin, A.V.Bogomolov, A.V.Rossel's,

- G.I.Eremin // Bezopasnost' v tehnosfere. 2013. № 1 (40). S. 64-69. (in Russian).
30. Osobnosti sochetannogo dejstviya shuma i infrazvuka na organizm / V.N.Zinkin [i dr.] // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2011. № 9. S.2-10. (in Russian).
  31. Pat. №118189 Ros. Federacija; MPK A61F 11/06. Shumozashhitnye naushniki / Aver'janov A.A., Rossel's A.V., Tverdohleb V.A. i dr.; ZAO «Nauchno-proizvodstvennoe ob#edinenie «Dinafors». – №2012111726/14; zajavl.28.03.2012; opubl. 20.07.2012; Bjul. №20. – 3 s.: il. (in Russian).
  32. Denisov Je.I. Problema real'noj jeffektivnosti individual'noj zashhity i privnosimyj risk dlja zdorov'ja rabotnikov (obzor literatury) / Je.I.Denisov, T.V.Morozova, E.E.Adeninskaja, N.N.Kur'erov // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2013. № 4. S.18-25. (in Russian).
  33. Zinkin V.N. Mediko-biologicheskaja ocenka jeffektivnosti sredstv individual'noj zashhity ot shuma / V.N.Zinkin, I.M.Ahmetzjanov, S.K.Soldatov, A.V.Bogomolov // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. – 2011. – № 4. – S.33-34. (in Russian).
  34. Mediko-biologicheskie jeffekty impul'snyh шумов i osobnosti ih gigenicheskogo normirovanija / V.V.Simuhin [i dr.] // Bezopasnost' v tehnosfere. 2012. № 6. S. 36-43. (in Russian).
  35. Zinkin V.N. Tehnologija issledovanija akusticheskoy jeffektivnosti sredstv zashhity ot nizkochastotnogo shuma i infrazvuka / V.N.Zinkin, A.V.Bogomolov, G.I.Eremin, S.P.Dragan // Mir izmerenij. 2011. № 10. S.40-45. (in Russian).
  36. Metodologija jeksperimental'nyh issledovanij akusticheskoy jeffektivnosti sredstv individual'noj zashhity ot shuma v oblasti nizkih chastot / V.N.Zinkin [i dr.] // Informacionno-izmeritel'nye i upravljajushhie sistemy. 2011. № 9. S.62-69. (in Russian).
  37. Akusticheskaja jeffektivnost' sredstv zashhity ot shuma / S.P.Dragan [i dr.] // Medicinskaja tehnika. 2013. № 3. S.34-36. (in Russian).
  38. Issledovanie jeffektivnosti sredstv individual'noj i kollektivnoj zashhity ot shuma na osnove ocenki potencial'noj nenadezhnosti professional'noj dejatel'nosti aviacionnyh specialistov / V.N.Zinkin [i dr.] // Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti. 2010. №11. S.2-6. (in Russian).

*Впервые поступила в редакцию 06.01.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

## Резюме

### АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ І ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я ІНЖЕНЕРНО-ТЕХНІЧНОГО СКЛАДУ АВІАТРАНСПОРТНОЇ ПІДПРИЄМСТВ

*Зінкін В.Н.*

Дана характеристика екологічної, гігієнічної, клінічної та соціальної значущості авіаційного шуму, яка обумовлює необхідність розглядати його в якості ведучого шкідливого фізичного фактора, несприятливо впливає на організм інженерно-технічного складу авіатранспортних підприємств. З урахуванням інтенсифікації розвитку авіації підкреслена необхідність розробки ефективних засобів захисту від авіаційного шуму та своєчасної реалізації комплексу заходів з профілактики його несприятливої дії на навколишнє середовище і авіаційних фахівців.

**Ключові слова:** *авіаційна антропоекологія, захист від авіаційного шуму, авіаційна акустика, протишуми, боротьба з авіаційним шумом, авіаційна гігієна.*

## Summary

### CURRENT ISSUES IN THE PERFORMANCE OF SOFTWARE AND CONTINUING HEALTH TECHNICAL STAFF OF AIR TRANSPORT ENTERPRISES

*Zinkin V.N.*

The characteristic of the environmental, hygienic, clinical and social significance of aircraft noise to warrant the need to consider it as a leading harmful physical factors adversely affecting the body engineering and technical staff of air transport enterprises. Given the intensification of aviation stressed the need to develop effective means of protection against aircraft noise and timely implementation of complex measures to prevent its adverse effects on the environment and aviation professionals.

**Keywords:** *aviation anthropoecology protection against aircraft noise, aircraft acoustic insert hearing protector, anti-aircraft noise, aircraft hygiene.*

УДК 613.26/.29-06:614.876(477)

## ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХАРЧУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ НАЙБІЛЬШ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ УКРАЇНИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

<sup>1</sup>Хоменко І.М., <sup>2</sup>Фус С.В.

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Науково-технічний центр "ВИРИА Ltd", м. Київ

Структура харчового раціону населення є досить сталим показником, який формується впродовж декількох поколінь, а його зміни мають місце при соціально-економічних негараздах та екологічних катастрофах. В умовах триваючого в результаті Чорнобильської катастрофи радіоактивного забруднення навколишнього середовища стан харчування жителів Українського Полісся зазнав істотних змін. Постійне вживання радіоактивно забруднених основних продуктів харчування з приватних господарств, недостатня кількість завезених чистих продуктів і незбалансоване по незбалансоване за макро- та мікронутрієнтним складом харчування сприяють збільшенню дози внутрішнього опромінення і зниження стійкості організму до іонізуючого опромінення.

Метою дослідження було вивчення особливостей і гігієнічна оцінка фактичного харчування сільського населення радіоактивно забруднених районів Рівненської області та його впливу на здоров'я.

З метою гігієнічної оцінки стану харчування населення і його особливостей у віддалений період після Чорнобильської катастрофи використовували анкетно-опитувальний (метод 24-годинного відтворення харчування), антропометричний і розрахунковий методи. Для визначення порушень балансу необхідних макро- і мікроелементів в організмі і наявності шкідливих важких металів проводили мультіелементний аналіз волосся (МАН-діагностика) методом рентгено-флуоресцентного аналізу.

Дослідження сучасної структури і складу раціону харчування жителів критичних населених пунктів Північно-Західного Полісся України (на прикладі с. Переходичі Рокитнівського району Рівненської області) показало, що на радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи територіях населення вживає головним чином.

**Ключові слова:** фактичне харчування, продукти харчування місцевого виробництва, доза внутрішнього опромінення, радіологічний захист, радіоактивно забруднені території, мультіелементний аналіз волосся

Відомо, що структура харчового раціону населення є досить сталим показником, який формується впродовж декількох поколінь, а його зміни мають місце при соціально-економічних негараздах та екологічних катастрофах. В умовах триваючого внаслідок Чорнобильської катастрофи (ЧК) радіоактивного забруднення навколишнього середовища стан харчування жителів Українського Полісся зазнав суттєвих змін [1, 2]. Постійне споживання радіоактивно заб-

руднених основних продуктів харчування із приватних господарств, недостатня кількість завезених чистих продуктів, недостатне та незбалансоване за макро- та мікронутрієнтним складом харчування сприяють збільшенню дози внутрішнього опромінення та зниженню стійкості організму до іонізуючого опромінення [3-5].

Враховуючи вищезазначене, **метою дослідження** було вивчення особливостей та гігієнічна оцінка фактичного

харчування сільського населення радіоактивно забруднених районів Рівненської області і його впливу на здоров'я.

**Об'єктом дослідження** стали сучасна структура та склад раціону харчування населення працездатного віку (чоловіки та жінки віком від 18 до 59 років), яке постійно проживає в радіоактивно забруднених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) районах Рівненської області. В межах Північно-Західного Полісся України ним було обрано с. Переходичі.

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

З метою гігієнічної оцінки стану харчування населення та його особливостей у віддалений період після ЧК вивчали показники, що характеризують харчування як чинник навколишнього середовища (нутриєнтний склад, показники якості раціонів харчування, харчового статусу). Для цього використовували анкетно-опитувальний (метод 24-годинного відтворення харчування), антропометричний та розрахунковий методи. Стан фактичного харчування та споживання основних продуктів харчування вивчено у постійно проживаючих 32 осіб у зимово-весняний період.

Серед опитаних було 56,2 % жінок та 43,8 % чоловіків; 87,5 % з них проживали на РЗТ усі роки після аварії на ЧАЭС, 12,5 % — більше 20 років. За чинним законодавством (Закон України «Про правовий режим території, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи» № 795-12 від 28.02.1991 р.) с. Переходичі відносяться до радіоактивно забруднених територій 3-ї зони – зони гарантованого добровільного відселення.

З метою визначення порушень балансу необхідних макро- та мікроелементів в організмі та наявності шкідливих важких металів проводили ультиметричний аналіз волосся (МАВ-діагностика) методом рентгено-флуоресцентного аналізу\* (Дослідження виконувались в українському науково-технічному центрі

МАВ-діагностики "ВІРІА Ltd"; «Методика виконання измерений массовой доли химических элементов в волосах рентгено-флуоресцентным методом» (МВИ № 081\12-4502-00 от 21.07.00, аттестована Украинским государственным НПЦ стандартизации, метрологии и сертификации УкрЦСМ, согласована с Государственной санитарно-эпидемиологической службой Украины – Постановление № 8 от 5.10.00). Дослідження виконували за допомогою рентгено-флуоресцентного аналізатору «ElvaX-med».

Отримані дані піддавали математико-статистичному аналізу з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 і пакету SPSS із використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики [6].

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Дані щодо середнього споживання основних продуктів харчування населенням працездатного віку досліджуваного поселення представлені в табл. 1.

Проведені дослідження засвідчують, що фактичне харчування мешканців РЗТ в основному відбувається за рахунок споживання продуктів харчування місцевого виробництва.

Необхідно зазначити, що всі основні продукти харчування населення споживало місцевого виробництва, за винятком незначної частини масла, сиру, яєць та м'яса птиці. Овочі (картопля, капуста, морква, буряк столовий, цибуля) представлені продуктами місцевого виробництва. Зважаючи на те, що дослідження проводилось у зимово-весняний період, населення в своєму раціоні використовувало квашені огірки та помідори, невелика частка свіжих помідорів придбавалась у торгівельній мережі. Серед інших продуктів, які придбавались у торгівельній мережі, були хліб та хлібопродукти, крупи, макаронні вироби, олія, цукор, кава, чай, цукерки та морозиво.

У кількісному плані раціони харчування характеризуються недостатнім

Таблиця 1. не співвідношення

**Розрахункове середньорічне споживання основних продуктів харчування мешканцями с. Переходичі, кг, л / на одну особу**

Продукти харчування	Розрахункове споживання, усього	У т.ч. споживання місцевих продуктів	Фізіологічні норми*
Молоко, л	67,6	67,6	125,0
Масло, кг	9,0	6,5	5,0
Сир (творог), кг	4,6	4,2	13,5
Сметана, кг	3,6	3,6	5,0
М'ясо (свинина), кг	25,2	25,2	8,0
Сало, кг	10,3	10,3	2,0
М'ясо (яловичина), кг	11,7	11,7	14,0
М'ясо (птиця), кг	3,6	1,8	12,0
Яйця, шт.	314	280	220
Риба, кг	-	-	7,0
Оселедці, кг	3,2		4,0
Картопля, кг	67,9	67,9	95,0
Капуста, кг	13,2	13,2	28,0
Морква, буряк, кг	6,4	6,4	18,0
Цибуля, кг	7,6	7,6	10,0
Огірки (квашені), кг	6,4	6,4	25,0
Помідори, кг	5,8	5,8	
Гриби сушені, кг	3,4	3,4	-
Лісові ягоди (журавлина), кг	1,3	1,3	Фрукти, ягоди свіжі 60,0
Сухофрукти	3,6	3,6	4,0

Примітка: \*Затверджені Постановою Кабінету Міністрів України від 14.04.2000 р. № 656 "Про затвердження наборів продуктів харчування, наборів непродовольчих товарів та наборів послуг для основних соціальних і демографічних груп населення"

споживання молока (на 46 %), сиру (на 66 %), м'яса яловичини (на 16,5 %), птиці (на 70 %), картоплі (на 28,5 %) та овочів (у 2 рази), фруктів та ягід (на 92,4 %). Фрукти та ягоди представлені лише журавлиною та сухофруктами місцевого походження. У складі овочів відмічається недостатнє споживання картоплі (на 28,6 %), капусти (у 2,1 разів), моркви та буряка столового. При цьому населення споживало надмірну кількість свинини (у 3 рази більше), сала (у 5,2 разів більше), яєць (на 42,7 % більше), круп'яних (у 2 рази більше) та макаронних виробів (у 2,5 разів більше).

Нутрієнтний склад та енергетична цінність досліджуваних раціонів харчування порівнювали з "Нормами фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії" від 18.11.1999 р. № 272. За отриманими результатами встановлено нераціональ-

машнє, ковбасні та м'ясні вироби куплені).

Характеризуючи вміст у раціонах харчування мінеральних речовин виявлено, що вміст кальцію на 77 %, калію на 54 %, магнію на 43 %, фосфору на 41 %, заліза на 34 %, йоду на 63 % був нижчим за фізіологічні потреби.

Звертає увагу обмежений асортимент та недостатня кількість овочів та фруктів у щоденному раціоні жителів РЗТ. Фрукти у зимово-весняний період представлені лише журавлиною та сухофруктами власного виробництва. Кількість овочів у раціоні харчування складає 276 г/добу разом з картоплею, фруктів – лише 13,4 г/добу. У харчовому раціоні обмежений вміст продуктів, що містять пектини: буряковий, яблучний, цитрусовий. Визначений вміст пектину в досліджуваних раціонах харчування чоловіків та жінок виявився у 2 рази нижче за фізіо-

логічні потреби, а клітковини – у 3,5 рази.

Фактичне харчування характеризується недостатнім споживанням вітамінів: А – на 75 %, Е – на 20 %, в-каротину та вітаміну С – у 3 рази було нижчим за фізіологічні потреби.

Таким чином, представлені раціони не можна вважати збалансованими як по основним харчовим речовинам, так і по вмісту мінеральних речовин та вітамінів. Для населення, яке проживає на радіоактивно забруднених внаслідок ЧК територіях вкрай важливою є корекція харчування з метою зменшення ризику впливу опромінення. Така корекція повинна

включати, перш за все, вилучення з раціону радіоактивно забруднених продуктів харчування місцевого виробництва – лісових ягід, грибів, а також молока та м'яса за умови заміни їх на завезені. Як свідчать дані проведеного нами соціологічного опитування мешканців Рівненської області, усі роки після ЧК вони споживають радіоактивно забруднені продукти харчування (рис. 1), а забезпечення їх радіоактивно чистими продуктами з 2003 р. призупинено.

Визначення балансу необхідних макро- та мікроелементів в організмі жителів досліджуваного поселення про-

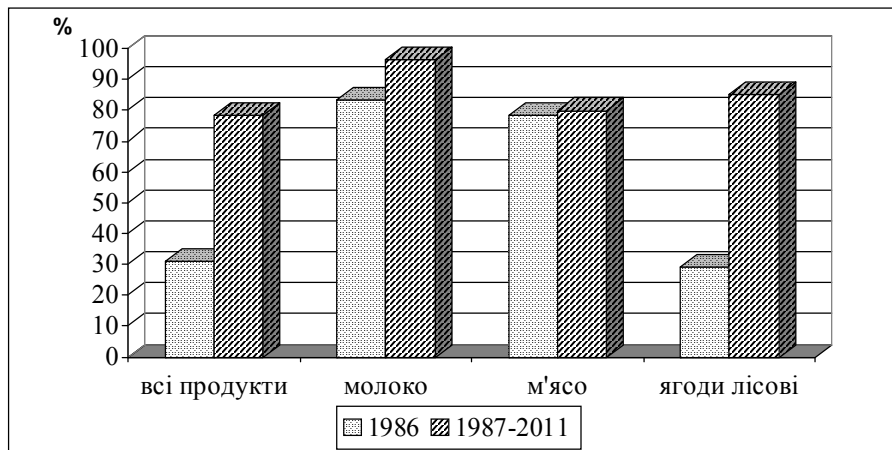


Рис. 1. Питома вага осіб Рокитнівського району Рівненської області, які споживали радіоактивно забруднені харчові продукти місцевого виробництва у різні періоди після катастрофи, %.

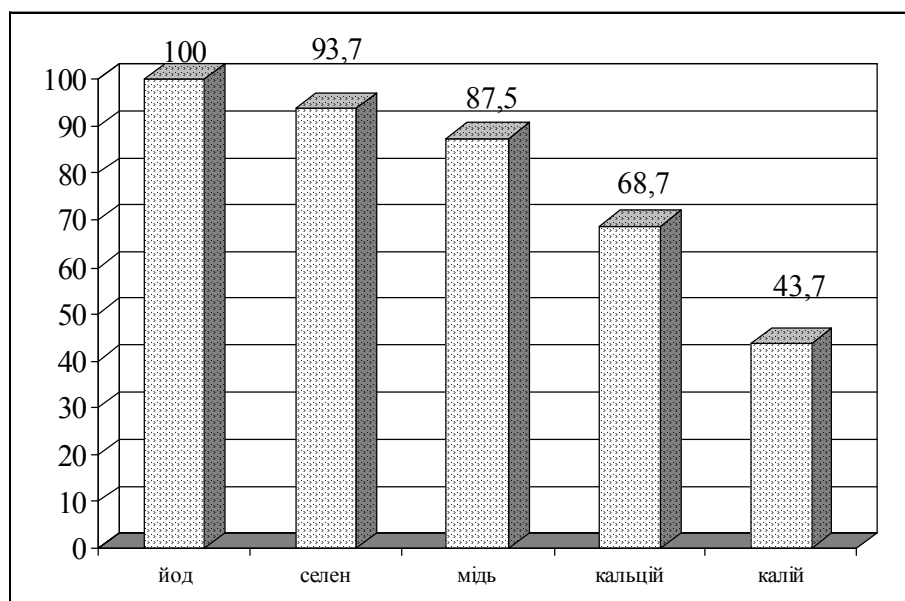


Рис. 2. Питома вага обстежених жителів досліджуваного населеного пункту, у яких виявлено дефіцит основних мінеральних речовин, %

водили із застосуванням мультиелементного аналізу волосся. За сучасними уявленнями існування дефіциту, надлишку або дисбалансу елементів у складі волосся свідчить про порушення їх надходження, засвоєння, виведення або розподілу в організмі. У волоссі містяться практично всі хімічні елементи, які надходять в організм людини з їжею і повітрям. Проведене дослідження дозволило встановити дефіцит калію, йоду, селену, заліза та міді в організмі більшості обстежених (рис. 2).

Отримані результати узгоджуються з даними, отриманими при дослідженні раціону харчування, і свідчать про дисбаланс указаних міне-

ральних речовин та недостатнє надходження їх із щоденним раціоном. Так, у 100 % обстеженого населення виявлено нестачу йоду в організмі, а у 93,7 % — дефіцит селену. В першу чергу це пояснюється їх недостатнім надходженням із продуктами харчування. Цьому значною мірою сприяє бідність ґрунтів та

води Північно-Західного Полісся на вміст цих елементів і незбалансованість харчових раціонів населення цього регіону. Тривалий дефіцит йоду та селену може сприяти зниженню імунітету, розвитку хронічних патологій, в т.ч. захворювань щитоподібної залози.

Так, за даними Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок ЧК, встановлено зростання рівнів захворюваності на непухлинні хвороби ЩЗ, переважно за рахунок вузлового зобу, тиреоїдиту, набутого гіпотиреозу та іншої не пухлинної тиреоїдної патології [7, 8]. З особливою гостротою ця проблема постає для мешканців ендемічних по йоду територій українського Полісся.

Як видно з даних рис. 3 за отриманими нами даними, захворюваність хворобами ендокринної системи у Рівненській області, починаючи з 2001 р. і далі впродовж всього періоду спостереження, перевищувала аналогічні показники в Україні ( $p < 0,05$ ). При цьому вона зросла на 71,36 % (від 723,7 у 2000 р. до 1240,1 на 100 тис. нас. у 2011 р.).

У районах найбільший приріст захворюваності відзначався саме у Рокитнівському районі Рівненської області і складав 193,05 % (від 809,0 у 2000 р. до 2370,8 на 100 тис. нас. у 2011 р.), а її

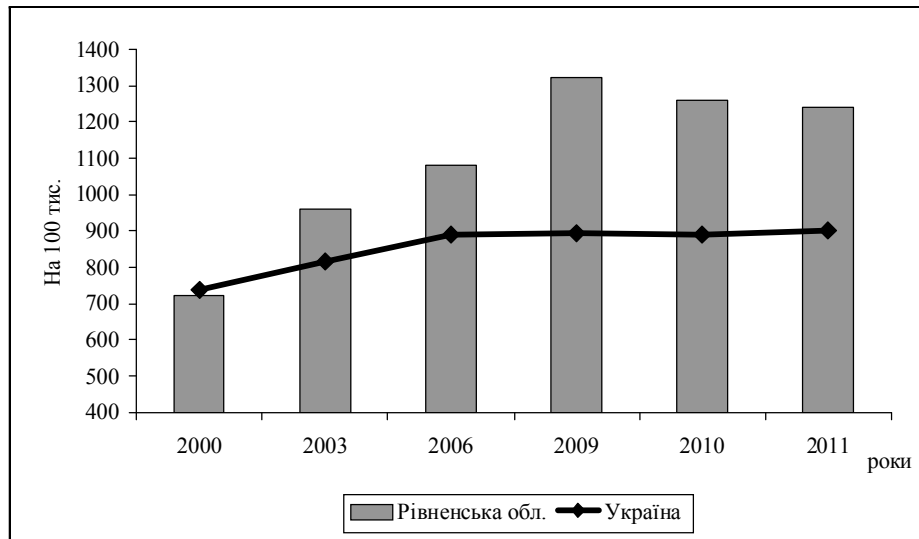


Рис. 3. Захворюваність дорослого населення Рівненської області та України хворобами ендокринної системи, 2000-2011 рр. (рівні на 100 тис. осіб 18 років і старше)

рівні були вірогідно вищими ніж в області ( $p < 0,05$ ) та в Україні ( $p < 0,05$ ).

У 43,7 % обстеженого населення спостерігається дефіцит калію в організмі, що пов'язано з його недостатньою кількістю у харчовому раціоні. Оскільки калій є аналогом цезію, недостатнє надходження і водночас його нестача в організмі негативно впливають на метаболізм останнього. В умовах тривалого проживання на РЗТ важливим є достатнє надходження калію у харчовому раціоні у складі таких продуктів як овочі, фрукти, соки з них. Отримані дані свідчать про необхідність корекції харчового раціону населення досліджуваного населеного пункту.

### Висновки

1. Дослідження сучасної структури та складу раціону харчування мешканців критичних населених пунктів Північно-Західного Полісся України (на прикладі населеного пункту Переходичі Рокитнівського району Рівненської області) показало, що на радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи територіях населення споживало головним чином продукти місцевого виробництва, за винятком незначної частини масла, сиру, яєць та м'яса птиці.



2. За отриманими нами даними, у досліджуваній період раціони харчування містили недостатню кількість молока, сиру, м'яса (яловичини та птиці), овочів, фруктів та ягід. При цьому населення споживало надмірну кількість свинини, сала, картоплі, яєць, круп'яних та макаронних виробів.
3. Виявлено, що фактичне харчування населення РЗТ Рівненської області, не можна вважати збалансованими як по основним харчовим речовинам, так і по вмісту мінеральних речовин та вітамінів.
4. Щоденні раціони містять обмежений асортимент та недостатню кількість овочів та фруктів, недостатню кількість молока та молочних продуктів, риби та рибопродуктів, що зумовлює порушення балансу необхідних макро- та мікроелементів в організмі жителів РЗТ.
5. Тривале проживання на радіоактивно забруднених, ендемічних по йоду та селену територіях Північно-Західного Полісся, споживання радіоактивно забруднених продуктів харчування місцевого виробництва, зміни структури харчового раціону призвели до зростання захворюваності на хвороби ендокринної системи й дифузним зобом I та II-III ступеня дорослого населення Рівненської області та її Рокитнівського району.
6. З метою зменшення ризику опромінення необхідно здійснювати корекцію харчування шляхом заміни радіоактивно забруднених продуктів харчування місцевого виробництва радіоактивно чистими завезеними; забезпечення достатньої кількості молочних продуктів, нежирного м'яса, а також морської риби та продуктів – носіїв йоду, селену, кобальту для повноцінної функції щитоподібної залози.

#### Література

1. Корзун В.Н. Вимоги до харчування населення в умовах радіації та ендемії [Текст] / В.Н Корзун, А.М. Парац // В кн.: Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – С. 707-715.
2. Корзун В.Н. Харчування в умовах широкомасштабної аварії та її наслідків / В.Н. Корзун, В.І. Сагло, А.М. Парац // Укр. мед. часопис. – 2002. – Т. 6/32. — № 11-12. – С. 99-105.
3. Homenko I. State of radionuclide contamination of food of the most radioactively contaminated due to Chernobyl Catastrophe territories of Ukraine: 25 years of observations / I. Homenko, V. Kuznetsov // Journal of Health Sciences (J Health Sci) Poland. — Vol 2 No 6 2012. — P. 25-35.
4. Матасар І.Т. Харчування постраждалих контингентів [Текст] / І.Т. Матасар, Л.І. Петрищенко, Т.В. Матасар // В кн.: Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986-2011. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 1092 с.
5. Гигиена: учебник [Текст] / Под ред. акад. РАМН Г.И. Румянцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 608 с.
6. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К.: Изд-во "Малый друк", 2006. – 558 с.
7. Коваленко, О. М. Щитоподібна залоза і метаболізм / Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи [Текст] / О. М. Коваленко, Д. Є. Афанасьєв, І. Г. Чикалова. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 634-663.
8. Тронько, Н. Д. Щитовидна залоза і радіація (фундаментальні та прикладні дослідження) [Текст] / Н. Д. Тронько, Т. І. Богданова // Журнал АМН України. – 2006, 12. — № 1 (4). – С. 40-49.

#### References

1. Korzun V. N. Requirements for nutrition of the population under radiation and endemia [Text] / V. N. Korzun, A. M. Parats // In the book: Medical consequences of the Chernobyl catastrophe: 1986-2011. – Ternopil: TSMU, 2011. – pp. 707-715 (in Ukrainian).
2. Korzun V. N. Nutrition under a large-scale accident and its consequences / V. N. Korzun, V. I. Sahlo, A. M. Parats // Ukr. Med. Bulletin. – 2002. – Vol. 6/32. — No. 11-12. – pp. 99-105 (in Ukrainian).
3. Khomenko I. M. State of radionuclide contamination of food of the most radioactively contaminated due to the

- Chernobyl catastrophe territories of Ukraine: 25 years of observations / I. Khomenko, V. Kuznetsov // Journal of Health Sciences (J Health Sci.) Poland. — Vol. 2. — No. 6. 2012. — pp. 25-35 (in English).
4. Matasar I. T. Nutrition of the aggrieved contingent [Text] / I. T. Matasar, L. I. Petryshchenko, T. V. Matasar // In the book: Medical consequences of the Chernobyl catastrophe: 1986-2011. — Ternopil: TSMU, 2011. — 1092 p. (in Ukrainian).
  5. Hygiene: textbook [Text] / Edited by Academician of the RAMS G. I. Rummyantsev. — Moscow: GEOTAR-MED, 2001. — 608 p. (in Russian).
  6. Antomonov M. Yu. Mathematical treatment and analysis of medical and biological data / M. Yu. Antomonov — Kyiv.: Publishing house "Malyi druk", 2006. — 558 p. (in Russian).
  7. Kovalenko O. M. Thyroid gland and metabolism / Medical consequences of the Chernobyl catastrophe [Text] / O. M. Kovalenko, D. Ye. Afanas'iev, I. H. Chykalova. — Ternopil: TSMU, 2011. — pp. 634-663 (in Ukrainian).
  8. Tronko M. D. Thyroid gland and radiation (basic and applied research) [Text] / M. D. Tronko, T. I. Bohdanova // Journal of the AMS of Ukraine. — 2006, 12. — No. 1 (4). — pp. 40-49 (in Ukrainian).

### Summary

#### STUDYING PECULIARITIES OF THE NUTRITION OF POPULATION DWELLING ON THE MOST RADIOACTIVELY CONTAMINATED TERRITORIES OF UKRAINE UNDER PRESENT-DAY CONDITIONS

*Khomenko I.M., Fus S.V.*

The structure of the population's nutrition is quite a stable index which has been forming within a few generations and its changes occur in case of social and economic troubles and ecological disasters. After the Chernobyl catastrophe the nutritional status of the population of Ukrainian Polissia has considerably changed due to the radioactive contamination of the environment. Constant consumption of the radioactively contaminated staple foods from the private households, insufficient quantity of the supplied non-contaminated food-

stuffs and unbalanced diet in macro- and micronutrients lead to the increased internal irradiation dose and lower body resistance to the ionizing radiation.

Aim of the research was to study the peculiarities and to conduct hygienic assessment of the actual nutrition of rural population of radioactively contaminated territories of Rivne oblast and to investigate its effect on health.

For the hygienic assessment of the nutritional status of the population and its peculiarities in the remote period after the Chernobyl catastrophe there were used questionnaire (method of the reproduction of 24-hour nutrition), anthropometric and calculation methods. The multielemental analysis of hair (MAH-diagnostics) by means of X-ray fluorescence analysis was used for the detection of imbalance of the essential macro- and microelements in the body and the presence of harmful heavy metals.

The study of modern structure and composition of the food ration of the population dwelling on the critical settlements of Northwest Polissia of Ukraine (on the example of v. Perehodychi, Rokytno district of Rivne oblast) showed that the population dwelling on the radioactively contaminated territories due to the Chernobyl catastrophe mainly consumes radioactively contaminated locally produced foodstuffs. The actual nutrition of the population can not be regarded as a balanced one in the basic nutrients and on the content of minerals and vitamins. The daily diet contains a limited range and lack of fruit and vegetables, milk and dairy products, fish and fish products, and it leads to the imbalance of essential macro- and micronutrients in the body of residents of radioactively contaminated territories.

The prolonged dwelling on the contaminated iodine and selenium endemic areas, consumption of radioactively contaminated locally produced foodstuffs, change of the structure of the diet led to the increased number of the diseases of the endocrine system and its specific nosological forms. To reduce the risk of irra-

diation the correction of nutrition is recommended.

**Key words:** *actual nutrition, locally produced foodstuffs, internal irradiation dose, radiological protection, radioactively contaminated territories, multielemental analysis of hair.*

### Резюме

#### ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ УКРАИНЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*Хоменко І.М., Фус С.В.*

Структура пищевого рациона населения является достаточно устойчивым показателем, который формируется на протяжении нескольких поколений, а его изменения имеют место при социально — экономических проблемах и экологических катастрофах. В условиях продолжающегося в результате Чернобыльской катастрофы радиоактивного загрязнения окружающей среды состояние питания жителей Украинского Полесья претерпело существенные изменения. Постоянное употребление радиоактивно загрязненных основных продуктов питания из частных хозяйств, недостаточное количество завезенных чистых продуктов и несбалансированное по макро — и микро-нутриентам питание способствуют увеличению дозы внутреннего облучения и снижению устойчивости организма к ионизирующему облучению.

Целью исследования было изучение особенностей и гигиеническая оценка фактического питания сельского населения радиоактивно загрязненных районов Ровенской области и его влияния на здоровье.

С целью гигиенической оценки состояния питания населения и его особенностей в отдаленный период после Чернобыльской катастрофы использовали анкетно-опросный (метод 24-часового воспроизведения питания), антропометрический и расчетный методы. Для определения нарушений баланса необ-

ходимых макро-и микроэлементов в организме и наличия вредных тяжелых металлов проводили мультиэлементный анализ волос (МАВ-диагностика) методом рентгено-флуоресцентного анализа.

Исследования современной структуры и состава рациона питания жителей критических населенных пунктов Северо-Западного Полесья Украины (на примере с. Переходичи Рокитновского района Ровенской области) показало, что на радиоактивно загрязненных вследствие Чернобыльской катастрофы территориях население употребляет главным образом радиоактивно загрязненные продукты питания местного производства. Фактическое питание населения нельзя считать сбалансированным как по основным пищевым веществам, так и по содержанию минеральных веществ и витаминов. Их ежедневные рационы содержат ограниченный ассортимент и недостаточное количество овощей и фруктов, молока и молочных продуктов, рыбы и рыбопродуктов, что приводит к нарушению баланса необходимых макро- и микроэлементов в организме жителей радиоактивно загрязненных территорий.

Длительное проживание на радиоактивно загрязненных эндемичных по йоду и селену территориях, употребление радиоактивно загрязненных продуктов питания местного производства, изменения структуры пищевого рациона привели к росту заболеваемости болезнями эндокринной системы и их отдельными нозологическими формами. С целью уменьшения риска облучения рекомендуется осуществлять коррекцию рациона питания.

**Ключевые слова:** *фактическое питание, продукты питания местного производства, доза внутреннего облучения, радиологическая защита, радиоактивно загрязненные территории, мультиэлементный анализ волос.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 576.8.06 : 615.015.8 : 004.9 (477.54)

## ЄДИНИЙ РЕЄСТР МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ТА ІДЕНТИФІКОВАНИХ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВ'ЯЗАННЯ

**Тверезовський М.В.<sup>1</sup>, Чумаченко Т.О.<sup>2</sup>, Чумаченко О.В.<sup>3</sup>, Трунов О.О.<sup>3</sup>,**

**Плешко Е.А.<sup>4</sup>, Тверезовський В.М.<sup>2</sup>, Саніна І.І.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Харків

<sup>3</sup>Одеська національна академія харчових технологій, Одеса

<sup>4</sup>Український НДІ медицини транспорту, Одеса

Запропонована нова форма обліку ідентифікованих мікроорганізмів у вигляді реєстру баз лабораторних даних для клінічних та наукових цілей. Проаналізована актуальність реєстру, заснованого на сучасних інформаційних технологіях, як інструменту моніторингу стримування розвитку полірезистентності мікроорганізмів. Сформульовано переваги реєстру у забезпеченні своєчасною інформацією лікарів, фармацевтів, науковців, пацієнтів щодо біорізноманіття циркулюючих збудників етіологічно значущих мікроорганізмів та їх чутливості до антибактеріальних препаратів для оптимізації адекватної стартової та періопераційної антибіотикотерапії.

**Ключові слова:** реєстр, антибіотикорезистентність, інформаційні технології, користувач інформації, біорізноманіття.

### Вступ

Бактеріальні захворювання є одними з найбільш частих захворювань людини, в боротьбі з якими провідна роль належить антибіотикам. Останнім часом завдяки популяризації антибактеріальної терапії серед населення та нераціональному використанню антибіотиків лікарями, відбувається селекція і циркуляція антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [1–5]. Стійкість до протимікробних препаратів (антибіотикорезистентність) – це здатність деяких мікроорганізмів протистояти впливу протимікробних препаратів, а неконтрольоване зростання числа стійких патогенних мікроорганізмів становить загрозу для життя і призводить до збільшення фінансових витрат при обмежених ресурсах охорони здоров'я [6].

Моніторинг циркулюючих штамів мікроорганізмів та їх антибіотикорезистентності дає можливість лікарям отримати відомості про спектр та рівень резистентності циркулюючих штамів до антибіотиків, які часто використовують-

ся в клінічній практиці, з подальшим обґрунтуванням раціональної етіотропної терапії.

**Метою роботи** була оцінка різноманіття циркулюючих в Україні штамів мікроорганізмів, обґрунтування необхідності запровадження реєстру мікроорганізмів та визначення шляхів інформаційно-технологічного рішення створення Єдиного реєстру мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих в Україні (далі Реєстр), як сучасного інструменту моніторингу циркуляції та стримування розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів.

### Матеріали та методи дослідження

Проведений аналіз сучасної вітчизняної та світової літератури, аналіз та опис інформаційно-технологічного рішення створення Реєстру як інформаційно-аналітичної бази відомостей про циркуляцію та чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

### Результати та їх обговорення

Аналіз наукової літератури показав, що в останні роки з'явилась низка відо-

мостей про постійно зростаючу антибіотикорезистентність від офіційних органів охорони здоров'я по всьому світу, які попереджують про те, що у майбутньому прості інфекційні хвороби можуть не відповідати на лікування [7].

Повідомляється, що в США за період 2009 – 2010 рр. було зареєстровано 69475 випадків інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, виділено 81139 патогенів. Всього 8 мікроорганізмів склали біля 80 % від усіх виділених збудників, а саме, *Staphylococcus aureus* (16 %), *Enterococcus spp.* (14 %), *Escherichia coli* (12 %), коагулазонегативні стафілококи (11 %), *Candida spp.* (9 %), *Klebsiella pneumoniae* і *Klebsiella oxytoca* (8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8 %) і *Enterobacter spp.* (5 %), з них 76 % стафілококів були метицилінрезистентними (MRSA), 89 % ентерококів були резистентні до ванкоміцину [8].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я значний відсоток нозокоміальних інфекцій був спричинений такими високорезистентними бактеріями як MRSA, а також ентерококами та грамнегативними бактеріями, резистентними до ванкоміцину або такими, що мають множинну медикаментозну стійкість [6].

В Україні в теперішній час в системі Держсанепідслужби функціонує понад 800 підрозділів мікробіологічного профілю, серед яких 722 підрозділи бактеріологічного профілю, що працюють з мікроорганізмами, які належать до III – IV груп патогенності. Цими закладами в 2012 р. виконано 23 млн. бактеріологічних досліджень. В 2011 р. закладами та установами Держсанепідслужби України було ідентифіковано 1642 шигел, 3824 сальмонел, 4301 ентеропатогенних ешерихій, 109 коринебактерій, 205 бордетел, 665 менінгококів, 11870 стафілококів та низка інших мікроорганізмів [9]. Результати проведених досліджень дозволили констатувати постійне змінення структури та властивостей циркулюючих штамів мікроорганізмів. Так, за даними авторів [10] у Запорізькій області відбулись зміни

в структурі домінуючих штамів ентеропатогенів, виділених від хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) та носіїв. За період з 1996 по 2011 рр. частка шигел у структурі збудників ГКІ зменшилась з 57,2 % до 3,1 %; діареєгенних кишкових паличок, навпаки, збільшилась з 13,3 % до 29,4 %; питома вага сальмонел також збільшилась з 36 % до 67,5 % відповідно [10].

Результати 1 721 701 досліджень, проведених лабораторіями закладів охорони здоров'я України в 2011 р., показали помітне збільшення полірезистентних штамів мікроорганізмів. Із загальної кількості досліджених штамів визначені як мультирезистентні 20 % *Pseudomonas aeruginosa* та 19 % *Staphylococcus aureus* [11].

Наведені приклади свідчать про те, що значний обсяг проведених лабораторіями Держсанепідслужби України досліджень, змінення структури циркулюючих мікроорганізмів, формування їх резистентності до різних антимікробних препаратів спричиняють певні труднощі при проведенні мікробіологічного моніторингу, утруднюють аналіз ситуації та ускладнюють своєчасне прийняття управлінських рішень. Це, в свою чергу, викликає необхідність оптимізації системи епідеміологічного нагляду за інфекціями шляхом упорядкування та об'єднання інформації про результати лабораторних досліджень, проведених лабораторіями держави.

Централізований збір інформації про виділені та ідентифіковані в Україні мікроорганізми з усіх лікувально- та санітарно-профілактичних закладів і установ медичної галузі різних відомств має певні переваги. Створюється можливість об'єднання та автоматичної обробки великого обсягу інформації про циркуляцію в країні мікроорганізмів та їх властивості, включаючи дані про резистентність до антимікробних препаратів [12].

На даний час, різні відомства мають свої інформаційні банки даних у вигляді

облікових лабораторних журналів, які не включаються до загальнодержавної системи єдиного медичного інформаційного простору, не підлягають всебічному аналізу і не забезпечують загальнодержавну систему епідеміологічного нагляду за інфекціями достовірною інформацією, що ускладнює прийняття оптимальних управлінських рішень щодо проведення ефективних профілактичних та протиепідемічних заходів та економічного розподілу обмежених ресурсів. Тому актуальним і своєчасним є створення Єдиного реєстру мікроорганізмів, циркулюючих на території України, який забезпечуватиме автоматизоване збирання інформації про виділені та ідентифіковані штами мікроорганізмів та їх властивості.

Побудова Реєстру базуватиметься на вітчизняній системі визначення антибіотикорезистентності, регламентованої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 №167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Реєстр являє собою інформаційну систему, призначену для збору, накопичення, обліку, оброблення і зберігання результатів досліджень мікробіологічних лабораторій про виділені мікроорганізми, концентрацію збудника, місце циркуляції, результати ідентифікації та антибіотикограму.

Усі дані Реєстру представлені в зручному вигляді та призначені для поліпшення забезпечення інформаційних потреб медичних співробітників на основі систематизації, впорядкування результатів і спрощення пошуку необхідних досліджень.

Реалізація даного Реєстру поділяється на 3 важливі напрями:

- визначення архітектурної моделі;
- проектування бази даних Реєстру;
- створення інтерфейсної частини Реєстру.

Архітектурною моделлю побудови даного Реєстру пропонується триархитурна

архітектура, основними частинами якої є клієнтський застосунок, сервер застосунків та сервер бази даних [14]. Дана архітектурна модель є найкращим варіантом з точки зору її конфігурації, безпеки, надійності, масштабності, низьких вимог до швидкості каналу передачі між сервером і клієнтом та до продуктивності і технічних характеристик терміналів. Але разом з тим, в порівнянні з клієнт-серверною архітектурою, виникає більш висока складність створення застосунків, адміністрування, більш високі вимоги до продуктивності серверів застосунків і сервера бази даних, до швидкості каналу (мережі) між сервером бази даних і сервером застосунків.

Згідно з триархитурною архітектурною моделлю клієнтським застосунком виступає звичайний web-браузер, сервер застосунків відповідає за інтерфейсну частину Реєстру, а сервер бази даних – за базу даних Реєстру.

При розробці інтерфейсу враховано, що користувачі не мають спеціальної освіти з інформаційних технологій. Для відображення інформації, зважаючи на потреби потенційних зацікавлених користувачів Реєстру (лікарі, фармацевти, науковці), необхідно сформулювати три види інтерфейсів. Відповідно до визначених завдань кожного ймовірного користувача Реєстру пропонується наступний опис сторінок та контенту на них.

Утримувачем та адміністратором Реєстру повинно бути відомство галузі. Дане відомство має сприяти додаванню інформації лабораторіями та її використанню медичними працівниками. Також визначає порядок, види та форми надання інформації користувачам і правила користування.

Порядком одержання інформації користувачем з інформаційного розділу Реєстру є вибір ним форми отримання інформації в інформаційному фонді Реєстру, у поєднанні діагнозу та ймовірних збудників інфекції, профілями антибіотикорезистентності. Результат отриманої

інформації можливо переглядати безпосередньо через web-браузер, зберегти в Excel таблицю або роздрукувати.

Важливою частиною Реєстру, яка забезпечує якість мікробіологічного моніторингу, є розробка бази даних. Базою даних (БД) є сукупність пов'язаних між собою таблиць [14]. Для легкості та зручності керування БД, зміни і додавання даних, гарантованого збереження значних обсягів результатів мікробіологічних досліджень, можлива вільна система керування реляційними базами даних (ВСКРБД) MySQL. ВСКРБД MySQL являє собою один з безлічі програмних засобів (ПЗ) по роботі з SQL (structured query language) базами даних. SQL – це структурована мова запитів, створена для керування реляційними БД.

Для взаємодії сервера застосунків та сервера бази даних, за вищевказаною архітектурною моделлю, пропонується використовувати скриптову мову програмування PHP5, а для «фонового» (без перезавантаження сторінки) обміну даними браузера з сервером застосунків – Ajax [15].

Для формування зовнішнього вигляду інтерфейсної частини Реєстру можливе застосування мови розмітки гіпертекстових документів HTML5 та каскадної таблиці стилів CSS3, а також інтерактивних клієнтських інтерфейсів – мова програмування JavaScript та бібліотека jQuery. Засобами визначення географічного положення клієнта пропонується використання GeolP, а відображення інформації на мапі – Google Maps API [16].

Таким чином, в якості робочої складової реєстру застосовується комп'ютерна інформаційна система, яка підтримує технологію ведення Реєстру і використовується для введення, підготовки та опрацювання даних, які вводяться до Реєстру.

Реєстр має страхову частину, тобто архівну інформацію еталонного фонду Реєстру, яка зберігається на електрон-

них носіях і призначена для відновлення в автентичній формі еталонного фонду Реєстру у разі його повної або часткової втрати.

Інформаційна частина Реєстру – спеціально створена комп'ютерна інформаційна система у формі окремої бази даних, яка призначена для надання широкому колу користувачів інформації з Реєстру.

Запровадження Реєстру сприятиме розпізнаванню ознак антибіотикорезистентності у збудників інфекцій та зниженню ризику нераціональної антибіотикотерапії, визначенню змін співвідношення «користь/ризик», а також забезпеченню додатковим джерелом оперативної інформації лікарів.

Застосування Реєстру може стати практичним кроком до імплементації та реалізації основних положень «Глобальної стратегії ВООЗ зі стримування стійкості до антимікробних препаратів», зниження рівня поширеності антибіотикорезистентних мікроорганізмів, особливо в лікувально-профілактичних закладах, зниження летальності від інфекційних захворювань, викликаних резистентними штамми, забезпечення ефективної антимікробної терапії.

#### Висновки

1. В Україні існує необхідність розробки інструменту моніторингу циркулюючих на різних адміністративних територіях мікроорганізмів для ефективного лікування інфекцій та стримування розвитку їх антибіотикорезистентності.
2. Єдиний реєстр мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих в Україні, здатний скоординувати діяльність закладів України, які проводять мікробіологічні дослідження, та лікувально-профілактичних закладів, які використовують результати мікробіологічних досліджень, що ґрунтуються на забезпеченні реального доступу до баз даних про результати лабораторних досліджень.

3. Реалізація Реєстру забезпечить інформаційну обізнаність лікарів щодо біорізноманіття локальних і регіональних циркулюючих збудників інфекцій та їх антибактеріального профілю, сприятиме призначенню стартової та періопераційної терапії такими антибактеріальними препаратами, до яких чутливі циркулюючі штами.
  4. Впровадження Реєстру в систему епідеміологічного нагляду за інфекціями дозволить своєчасно приймати раціональні управлінські рішення і економно розподіляти наявні ресурси, що матиме економічну ефективність заходів.
  5. Реєстр сприятиме розвитку цілеспрямованих пошукових стратегічних розробок фармацевтичної промисловості щодо антибактеріальних препаратів, виходячи з можливої зміни домінуючих на субдомінуючі штами мікроорганізмів.
2010. – V.116(4). – P. 967 – 997.
  5. Self-medication with antibiotic in rural population in Greece: a cross-sectional multicenter study / Skliros E., Merkouris P., Papazafiropoulou A., [et al.] // BMC Fam. Pract. – 2010. – Aug.8.
  6. Информационный бюллетень ВОЗ №194. Устойчивость к противомикробным препаратам. – Май 2013 г.
  7. Hirschler B. Last-line antibiotics losing ability to kill superbugs in EU // Reuters. – LONDON, Nov 15, 2013. – <http://www.reuters.com/article/2013/11/15/us-europe-antibiotics-idUSBRE9AE0L620131115>
  8. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010 / Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2013. – № 34 (1). – P. 1-14.
  9. Глушкевич Т.Г. Бактеріологічні лабораторії державної санепідслужби України на сучасному етапі / Т.Г. Глушкевич // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології / Матеріали наради-семінару. – Іллічівськ: ТОВ Лерадрук, 2012. – С. 1 – 8.
  10. Серотипова характеристика основних збудників гострих кишкових інфекцій на Запоріжжі / Н.М.Поліщук, В.Г.Козирева, Л.С. Ковязіна [та ін.] // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології: Матеріали наради-семінару. – Іллічівськ: ТОВ Лерадрук, 2012. – С. 15 – 16.

#### Напрями подальших досліджень

У подальшому необхідна розробка складових інтерфейсів користувачів, організаційно-методичних підходів для реалізації запропонованого Єдиного реєстру мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих в Україні.

#### Література

1. Antibiotic prescription strategy for acute sore throat: a prospective observational cohort study / Little P., Stuart B., Hobbs F.D. [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Jan 16.
2. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / Costelloe C. [et al.] // BMJ. – 2010. – № 340. – P. 2096.
3. Meropol S.B. Risk and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / Meropol S.B., Localio A.R., Mentlay J.P. // Ann. Fam. Med., 2013. – №11(2). – P. 165 – 172.
4. Perils of quinolone in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms / Rangaraj G., Granwehr B.P., Jlang Y. [et. al.] // Cancer. – 2010. – V.116(4). – P. 967 – 997.
5. Self-medication with antibiotic in rural population in Greece: a cross-sectional multicenter study / Skliros E., Merkouris P., Papazafiropoulou A., [et al.] // BMC Fam. Pract. – 2010. – Aug.8.
6. Информационный бюллетень ВОЗ №194. Устойчивость к противомикробным препаратам. – Май 2013 г.
7. Hirschler B. Last-line antibiotics losing ability to kill superbugs in EU // Reuters. – LONDON, Nov 15, 2013. – <http://www.reuters.com/article/2013/11/15/us-europe-antibiotics-idUSBRE9AE0L620131115>
8. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010 / Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2013. – № 34 (1). – P. 1-14.
9. Глушкевич Т.Г. Бактеріологічні лабораторії державної санепідслужби України на сучасному етапі / Т.Г. Глушкевич // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології / Матеріали наради-семінару. – Іллічівськ: ТОВ Лерадрук, 2012. – С. 1 – 8.
10. Серотипова характеристика основних збудників гострих кишкових інфекцій на Запоріжжі / Н.М.Поліщук, В.Г.Козирева, Л.С. Ковязіна [та ін.] // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології: Матеріали наради-семінару. – Іллічівськ: ТОВ Лерадрук, 2012. – С. 15 – 16.
11. Барницька І.Ф. Щодо вдосконалення мікробіологічного моніторингу нозокоміальних інфекцій / І.Ф. Барницька // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології: Матеріали наради-семінару. – Іллічівськ: ТОВ Лерадрук, 2012. – С. 21 – 24.
12. Проблема інформаційного забезпечення лікарів за результатами моніторингу чутливості збудників інфекцій до антибактеріальних препаратів / М.В. Тверезовський, М.А. Завалій, Ю.М. Ачкасова [та ін.] // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи:



- міжнар. наук.–практ. конф., 3–4 жовт. 2013 р., Харків: матеріали. – X: «Цифрова друкарня №1», 2013. – С. 236–240.
13. Тверезовський М.В. Інформаційно-технологічне забезпечення обліку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків в медичній практиці / М.В.Тверезовський, Т.О. Чумаченко, Е.А.Плешко // Інфекційні хвороби: невіршені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика): читання присвяч. пам'яті академіка Л. В. Громашевського: наук.–практ. конф., 10-11 жовт. 2013 р., Київ. – К., 2013. – С. 105–107.
  14. Зрюмов Е.А. Базы данных для инженеров: учебное пособие / Е.А. Зрюмов, А.Г. Зрюмова; Алт. гос. техн. ун-т им. И.И. Ползунова. – Барнаул :Изд-во АлтГТУ, 2010. – 131 с.
  15. Фаулер, Мартин. Архитектура корпоративных программных приложений.: Пер. с англ. – М.: Издательский дом “Вильямс”, 2006. – 544 с.: ил. – Парал. тит. англ.
  16. Ленгсторф, Джейсон. PHP и jQuery для профессионалов.: Пер. с англ. – М.: ООО “И.Д. Вильямс”, 2011. – 352 с.: ил. – Парал. тит. англ.
- References**
1. Antibiotic prescription strategy for acute sore throat: a prospective observational cohort study / Little P., Stuart B., Hobbs F.D. [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Jan 16.
  2. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / Costelloe C. [et al.] // *BMJ.* – 2010. – № 340. – P. 2096.
  3. Meropol S.B. Risk and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / Meropol S.B., Localio A.R., Mentlay J.P. // *Ann. Fam. Med.*, 2013. – №11(2). – P. 165 – 172.
  4. Perils of quinolone in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms / Rangaraj G., Granwehr B.P., Jlang Y. [et. al.] // *Cancer.* – 2010. – V.116(4). – P. 967 – 997.
  5. Self-medication with antibiotic in rural population in Greece: a cross-sectional multicenter study / Skliros E., Merkouris P., Papazafiropoulou A., [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2010. – Aug.8.
  6. WHO fact sheet number 194. Antimicrobial resistance. - May 2013
  7. Hirschler B. Last-line antibiotics losing ability to kill superbugs in EU // Reuters. – LONDON, Nov 15, 2013. – <http://www.reuters.com/article/2013/11/15/us-europe-antibiotics-idUSBRE9AE0L620131115>
  8. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010 / Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2013. – № 34 (1). – P. 1-14.
  9. Glushkevich T.G. Bacteriological Laboratory of State Sanitary Epidemiological Service of Ukraine at the present stage / T.G. Glushkevich // Actual problems of bacteriological laboratory monitoring and medical parasitology / Proceedings of the seminar. - Illichevsk: OOO Leradruk, 2012. - P. 1-8.
  10. Serotypic description of the main causative agents of acute intestinal infections in Zaporizhia / N.M.Polischuk, V.H.Kozyryeva, LS Kovyazina [et al.] // Actual problems of bacteriological laboratory controls and Medical Parasitology: Proceedings of the seminar. - Illichiv's'k: OOO Leradruk, 2012. - P. 15-16.
  11. Barnitskaya I.F. Regarding the improvement of microbiological monitoring of nosocomial infections / I.F. Barnitskaya // Actual problems of bacteriological laboratory controls and Medical Parasitology: Proceedings of the seminar. - Ilyichevsk: OOO Leradruk, 2012. - P. 21 - 24.
  12. The problem of providing medical information on the results of monitoring the sensitivity of pathogens to antibiotics / M.V. Tverezovsky, M.A. Zavaliy, Yu.M. Achkasova [et al.] // Epidemiological studies in clinical medicine: achievements and prospects: Intern. scientific-practical. conf., Oct 3-4. 2013, Kharkov materials. - X: “Digital printing number 1”, 2013. - P. 236-240.
  13. Tverezovskyy M.V. Information-technological support accounting microbial resistance to antibiotics in medical practice / M.V.Tverezovskyy, T.A. Chumachenko, E.A.Pleshko // Infectious diseases: unsolved problems (diagnosis, etiopathogenetical features, treatment, prevention): Read devote. memory of academician LV Gromashevsky: scientific-

- practical. conf., Oct 10-11. 2013, Kiev. - K., 2013. - P. 105-107.
14. Zryumov E.A. Databases for Engineers: Tutorial / E.A. Zryumov, A.G. Zryumova; Alt. Reg. tehn. Univ. II Polzunova. - Barnaul Univ AltSTU, 2010. - 131.
  15. Fowler, Martin. Enterprise Application Architecture. Russ. from English. - Moscow: Publishing House "Williams", 2006. - 544 p.: II.
  16. Lengstorf, Jason. PHP and jQuery for professionals. Russ. from English. - Moscow: OOO "ID Williams", 2011. - 352.: II.

### Резюме

#### ЕДИНЫЙ РЕЕСТР МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ И ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ В УКРАИНЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ

*Тверезовский М.В.<sup>1</sup>, Чумаченко Т.А.<sup>2</sup>,  
Чумаченко А.В.<sup>2</sup>, Трунов А.А.<sup>3</sup>, Плешко  
Е.А.<sup>4</sup>, Тверезовский В.М.<sup>2</sup>, Санина И.И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет, Одесса

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Харьков

<sup>3</sup>Одесская национальная академия пищевых технологий, Одесса

<sup>4</sup>Украинский НИИ медицины транспорта

Предложена новая форма учета идентифицированных микроорганизмов в виде реестра баз лабораторных данных для клинических и научных целей. Проанализирована актуальность реестра, основанного на современных информационных технологиях, как инструмента мониторинга сдерживания развития полирезистентности микроорганизмов. Сформулированы преимущества реестра в обеспечении своевременной информацией врачей, фармацевтов, ученых, пациентов о биоразнообразии циркулирующих этиологически значимых микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам для оптимизации адекватной стартовой и периоперационной антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** *реестр, антибиотикорезистентность, информационные технологии, пользователь информации, биоразнообразие.*

### Summary

#### THE UNIFIED REGISTER OF MICROORGANISMS, WHICH WERE ISOLATED AND IDENTIFIED IN UKRAINE: PROBLEMS AND PROSPECTS OF SOLVING

*Tverezovskyi M.V.<sup>1</sup>, Chumatchenko T.O.<sup>2</sup>,  
Chumatchenko O.V.<sup>3</sup>, Trunov O.O.<sup>3</sup>,  
Pleshko E.A.<sup>4</sup>, Tverezovskyi V.M.<sup>2</sup>,  
Sanina I.I.<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Kharkov National Medical University, Kharkov

<sup>3</sup>Odessa National Academy of Food Technologies, Odessa

<sup>4</sup>Ukrainian Research Institute of Transport Medicine

A new form of accounting of the identified microorganisms in the form of registry without laboratory data for clinical and research purposes was proposed. The relevance of the registry based on the modern information technologies, as a tool for monitoring the containment of development of microorganisms polyresistance was analyzed. Advantages of the registry in providing the timely information for doctors, pharmacists, scientists, patients about biodiversity of circulating etiologically significant microorganisms and their sensitivity to antibacterial drugs in order to optimize the adequate initial and perioperative antibiotic therapy were formulated.

**Key words:** *registry, antibiotic resistance, information technology, user of information, biodiversity.*

*Впервые поступила в редакцию 13.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.61-008.68-085

**ВПЛИВ ФЛОКАЛІНУ ТА ДИЛТІАЗЕМУ НА ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ  
ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ****Гоженко А.І., Філіпець Н.Д.***Український НДІ медицини транспорту, Одеса**Буковинський державний медичний університет, Чернівці, e-mail:  
natalya.dmi@gmail.com*

В експериментах на лабораторних нелінійних білих щурах досліджено зміни іонорегулювальної функції нирок після введення флокаліну та дилтіазему (по 5 мг/кг, 7 днів) за умов хронізації гіпоксичної гістогемічної нефропатії (ГГГН). Встановлено, що під впливом флокаліну у щурів з ГГГН підвищувався концентраційний індекс ендogenous креатиніну, відновлювались процеси проксимальної канальцевої реабсорбції іонів натрію, зменшувався калійурез. Після застосування дилтіазему у щурів з ГГГН концентраційний індекс ендogenous креатиніну і проксимальний транспорт іонів натрію не змінювались, активувався дистальний транспорт іонів натрію, збільшувались натрійурез і калійурез. Зроблено висновки, що флокалін чинить захисний вплив на клубочковий та канальцевий сектори нефрону, тоді як дилтіазему притаманний лише тубулопротекторний ефект.

**Ключові слова:** флокалін, дилтіазем, іонорегулювальна функція, гіпоксична нефропатія.

**Вступ**

Одним із найбільш розповсюджених патологічних станів із одночасним залученням усіх життєво важливих органів є гіпоксія. Насамперед, фазний розвиток поліорганних гіпоксичних ушкоджень клінічно характеризується кардіо- та цереброваскулярними дисфункціями. Завдяки величезним компенсаторним властивостям ці зміни тривалий час не відображаються на діяльності і гістоструктурі нирок. Разом із тим, навіть легкі порушення адаптивних гомеостатичних реалних реакцій зумовлюють патофізіологічні механізми незворотних наслідків гіпоксії [1, 2]. Тому перспективним є формування нових напрямків медикаментозної нефропротекції на підґрунті чіткого уявлення про функціональний стан нирок після дії гіпоксичних чинників [3, 4].

**Метою** нашої роботи було вивчення змін показників діяльності нирок за умов кисневого дефіциту, а також дослідження впливів нового активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих ( $K_{ATP}$ ) каналів флокаліну та блокатора кальцієвих каналів (БКК) дилтіазему на іонорегулювальну функцію нирок за умов розвитку гіпоксичної нефропатії у щурів.

**Матеріали та методи**

Досліди виконували на 24-х лабораторних нелінійних білих щурах масою 0,15-0,17 кг, яких утримували у звичайних умовах віварію на гіпонатрієвому раціоні харчування (зерно пшениці) з вільним доступом до відстояної водопровідної води. Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

**Матеріали та методи**

Для моделювання гіпоксії вводили підшкірно 1 % розчин метгемоглобіноутворювача нітриту натрію (НН) в дозі 50 мг/кг маси тіла і через 30 хвилин вводили

ли внутрішньоочеревинно 0,1 % розчин 2,4-динітрофенолу (ДНФ) у дозі 3 мг/кг маси тіла. Після введення НН у дозі 50 мг/кг розвивається гемічна гіпоксія середнього ступеня важкості [5]. ДНФ є класичним агентом, який викликає розвиток гістотоксичної гіпоксії внаслідок розщеплення процесів окиснення і фосфорилування. Отже, в нашій модифікації виникла комбінована гістогемічна гіпоксія (ГГГ) [6]. Через 30 днів після моделювання ГГГ внутрішньошлунково через металевий зонд вводили впродовж семи днів субстанцію флокаліну (5 мг/кг, I група) та дилтіазем (*Sanoft*, Франція, 5 мг/кг, II група) на 1 % слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг. Інтактним щурам (контрольна група) і нелікованим щурам (група з ГГГ) вводили аналогічну кількість розчинника. Функціональний стан нирок досліджували за умов індукованого 5 % водного діурезу. Після останнього введення всім щурам здійснювали водне навантаження шляхом внутрішньошлункового введення підігрітої до 37°C водопровідної води в кількості 5 % від маси тіла і поміщали в обмінні клітки. Через дві години під легким ефірним наркозом проводили евтаназію щурів. У сечі та в плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, креатинін у сечі визначали за методом Фоліна на КФК-2, у плазмі крові – за методом Поппера в модифікації Мерзона за реакцією з пікріновою кислотою із наступним колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом [7]. Показники, які характеризують функціональний стан нирок, розраховували за загально-визнаними формулами [8]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics" з використанням t-критерію Стьюдента.

#### **Результати досліджень та їх обговорення**

Зміни іонорегулювальної функції нирок за умов розвитку гіпоксії під впли-

вом НН та ДНФ характеризувались зниженням на 37,8 % натрійурезу і на 25,6 % – калійурезу (табл.). Фільтраційне завантаження іонами натрію зменшувалось на 35,3 % внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що підтверджувалось падінням індексу ендогенного креатиніну на 28,5 %. Зменшення ШКФ спричинювало зниження на 3,3 % відносної реабсорбції води. Специфічним впливом гіпоксії є ренін-ангіотензин-альдостеронова стимуляція [9], результатами якої були зменшення ШКФ, зниження на 10,4 % кліренсу безнатрієвої води, підвищення на 34 % показника дистальної реабсорбції іонів натрію стандартизованого за клубочковою фільтрацією (КФ). Зниження вмісту іонів натрію у зменшеному об'ємі гломерулярного фільтрату відобразалося на каналцево-му натрієвому транспорті. Фракції натрію, що екскретуються та реабсорбуються зменшувались відповідно на 33,3 % і 35,3 %. Реабсорбція іонів натрію у проксимальному відділі нефрону знижувалась на 36,9 %.

Після впливу прогіпоксичних чинників зменшувалась екскреція іонів калію з сечею, що може спостерігатись при хронічній нирковій недостатності [10]. Зниження на 25,6 % калійурезу (відповідно до динаміки діурезу:  $4,3 \pm 0,18$  мл/2 год проти  $4,8 \pm 0,11$  мл/2 год в контролі,  $p < 0,05$ ), зменшення ШКФ і проксимальної каналцевої реабсорбції засвідчує процес хронізації ГГГ нефропатії (ГГГН).

Після введення флокаліну в дозі 5 мг/кг (сім днів) посилювались фільтраційні процеси, про що свідчить аналіз кліренсу ендогенного креатиніну (див. табл.). Після відкриття  $K_{ATP}$ -каналів концентраційний індекс креатиніну у щурів з ГГГН збільшувався на 83,5 % і на 29,4 % був вищий за контрольне значення. Відносна реабсорбція води за умов активації ШКФ зростала на 5,6 % у щурів з ГГГН і на 2,2 % збільшувалась у порівнянні з контролем, діурез не змінювався. Динаміка фільтраційного заряду іонів натрію відповідала змінам ШКФ.

Порівняно з нелікованою групою, фільтраційна фракція іонів натрію зростала на 20,5 %. У щурів з ГГН реабсорбована фракція іонів натрію збільшувалась на 86,6 %, підвищувалась відносна реабсорбція іонів натрію. На тлі високого фільтраційного заряду і натрієвого навантаження каналців, концентрація іонів натрію в плазмі крові, в сечі та натрійурез не змінювались, стандартизований за КФ показник екскреції іонів натрію у щурів з ГГН зменшувався на 56 %.

Покращення фільтраційних процесів поєднувалось з тубулопротекторними впливами флокаліну. Внаслідок гальмування ренін-ангіотензинових реакцій після активації  $K_{ATP}$ -каналів знижувався натрій-затримувальний ефект альдостерону. Стандартизований за КФ показник дистальної реабсорбції іонів натрію у щурів з ГГН зменшувався на 43,6 %. Здатність  $K_{ATP}$ -каналів підтримувати енергетичний баланс пошкоджених гіпоксією клітин функціонально відображалась на змінах енергозалежного процесу транспорту іонів натрію у проксимальному відділі нефрону. Проксимальна реабсорбція іонів натрію у щурів з ГГН збільшувалась на 95 %.

Після введення флокаліну, порівняно з контрольними даними, знижувалась концентрація іонів калію в сечі на 40,3 %, калійурез зменшувався на 44,9 %. Разом із тим, порівняльний аналіз показників I-ї групи з даними у щурів з ГГН свідчить про модулюючий вплив флокаліну на калієвий баланс за умов розвитку гіпоксичного пошкодження нирок. На тлі активації  $K_{ATP}$ -каналів концентрація іонів калію в сечі знижувалась на 38,4 %, калійурез зменшувалась на 26 %. Калійзберігаючу реакцію можна було б також пов'язати зі зниженням альдостеронових впливів. Однак, зважаючи на коефіцієнт концентрації  $Na^+/K^+$  в сечі, можна припустити, що флокалін стабілізує процеси секреції і реабсорбції іонів калію в клітинах каналців нефрону.

У щурів із гіпоксичним ураженням під впливом дилтіазему концентраційний

індекс креатиніну не змінювався, а в порівнянні з I-ю групою зменшувався на 47,9 % і на 32,6 % був нижчим за контроль (див. табл.). Незважаючи на притаманну вазодилатуючу дію, бензотіазепіновий БКК дилтіазем і активатор  $K_{ATP}$ -каналів флокалін різняться за інтенсивністю судинорозширювальних ефектів, за гемодинамічними ренальними механізмами і станом фільтраційної функції нирок [11, 12]. Відповідно до тенденцій ШКФ, фільтраційний заряд іонів натрію у щурів із ГГН після введення дилтіазему не змінювався та на 47,21 % знижувався порівняно з I-ю групою. Також не відрізнявся від значення у нелікованих щурів показник реабсорбованої фракції іонів натрію і був на 47,2 % нижче, ніж у I-ї групи. Концентрація іонів натрію в сечі під впливом дилтіазему досягала значень контролю, а у порівнянні з I-ю групою збільшувалась на 70,2 %. Мало місце трикратне збільшення стандартизованого за КФ показника екскреції натрію порівняно з групою щурів, яким вводили флокалін.

За умов розвитку гіпоксичної нефропатії дилтіазем протидіє звуженню судин, однак, порівняно з флокаліном, не чинить цитопротективний ефект значним усуненням енергодефіциту проксимальних каналців за рахунок відкриття  $K_{ATP}$ -каналів. Проксимальна реабсорбція іонів натрію у щурів з ГГН не змінювалась, а в порівнянні з I-ю групою – знижувалась на 50 %. Клубочково-каналцевий баланс підтримувався альдостеронозалежною реабсорбцією іонів натрію у дистальних каналцях нефрону, які функціонували за умов ГГН. Показник дистальної реабсорбції іонів натрію в перерахунку на КФ збільшувався на 48,9 % порівняно з інтактними щурами і на 97 % – у порівнянні з I-ю групою.

Концентрація іонів калію після введення дилтіазему на 33,3 % перевищувала значення у нелікованих щурів і на 86 % була вищою, ніж у I-ї групі. Швидше за все, під впливом флокаліну підвищується каналцева секреція іонів калію

у дистальному відділі нефрону. Після введення препарату калійурез збільшувався на 84,3 % порівняно з І-ю групою і досягав рівня показника у інтактних щурів.

### Висновки

1. Розвиток хронічної гістогемічної гіпоксичної нефропатії у щурів після введення нітриту натрію та динітрофенолу характеризувався зменшенням концентраційного індексу ендogenous креатиніну, зменшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію та зниженням іонovidільної функції нирок.
2. Під впливом активатора калієвих каналів флокаліну у щурів з гістогемічною гіпоксичною нефропатією підвищувався концентраційний індекс ендogenous креатиніну, відновлювались енергозалежні процеси проксимальної каналцевої реабсорбції іонів натрію, зменшувався калійурез.
3. Після застосування блокатора кальцієвих каналів дилтіазему у щурів із гіпоксичним пошкодженням нирок концентраційний індекс ендogenous креатиніну і проксимальний транспорт іонів натрію не змінювались, активувався дистальний транспорт іонів натрію, збільшувались натрійурез і калійурез.
4. Зміни іонорегулювальної функції нирок після активації  $K_{ATP}$ -каналів за умов хронізації гіпоксичної нефропатії зумовлені захисними впливами флокаліну на клубочковий і на каналцевий сектори нефрону, тоді як дилтіазему притаманний лише тубулопротекторний ефект.

### Література

1. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K.U. Eskardt, W.M. Bernhardt, A. Weidemann [et al.] // *Kidney Int Suppl.* – 2005. -№ 99. – P. 46-51.
2. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure // *M. Nangaku // J Am Soc Nephrol.* – 2006. Vol. 17, № 1. – P. 17-25.
3. Гоженко А.И. Протекторная роль актива-

ции аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов при развитии острого гипоксического поражения почек / А.И. Гоженко, Н.Д. Филипец // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2013. – № 5 (1). – С. 84-86.

4. Gozhenko A. Flokalinе and diltiazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy / A. Gozhenko, N. Filipets, W. Zukow // *Journal of Health Science.* – 2013. – Vol. 3, № 12. – С. 389-398.
5. Путилина Ф.Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени, в почках / Ф.Е. Путилина, Н.Д. Ещенко // *Вопросы медицинской химии.* – 1971. – Т. 17, № 2. – С.161-165.
6. Філіпец Н.Д. Морфологічні зміни тканин нирок за умов поєданого застосування нітриту натрію та 2,4-динітрофенолу / Н.Д. Філіпец, А.І. Гоженко, І.С. Давиденко // *Вісник морфології.* – 2013. – Т.19, № 2. – С. 268-271.
7. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // *Лабораторное дело.* – 1969. — №7. – С. 441-442.
8. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [А.І. Гоженко, С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий та ін.]. – Київ, 2009. – 47 с.
9. Angiotensin subtype-2 reseptors inhibit rennin biosynthesis and angiotensin II formation / Siragy Helmy, Xue Chun, Abadir Peter [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 133-137.
10. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.М.Рябов, Ю.В.Наточин. – Спб.: Лань, 1997. – 304 с.
11. Філіпец Н.Д. Функціональні зміни нирок щурів за умов фармакологічної активації калієвих каналів / Н.Д. Філіпец, А.І. Гоженко // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 324-327.
12. Филипец Н.Д. Сравнительная оценка нефропротективных свойств модуляторов калиевых и кальциевых каналов при экспериментальном поражении почек / Н.Д. Филипец, А.И. Гоженко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 10-12.

### References

1. Eskardt K.U., Bernhardt W.M., Weidemann A. et al. 2005, Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease, *Kidney Int Suppl*, № 99, pp. 46-51.
2. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure 2006, *J Am Soc Nephrol*, Vol. 17, № 1, pp. 17-25.
3. Gozhenko A.I., Filipets N.D. The protective role of adenosine triphosphate sensitive potassium channels activation under conditions of acute hypoxic lesion of kidneys, 2013, *Vestnik KAZNMU*, № 5 (1), pp. 84-86. (in Russian)
4. Gozhenko A., Filipets N., Zukow W. Flokaline and diltiazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy, 2013, *Journal of Health Science*, Vol. 3, № 12, pp. 389-398.
5. Putilina F.E., Eschenko N.D. Influence of hypoxia and 2,4-dinitrophenol on lactate dehydrogenase reaction in brain, liver and kidneys, 1971, *Issues of Medical Chemistry*, Vol. 7, №2. – pp. 161-165. (in Russian)
6. Filipets N.D., Gozhenko A.I., Davydenko I.S. Morphological changes of the kidneys tissue of he rats in the case of the combination of the usage of sodium nitrite and 2,4-dinitrophenol, 2013, *Reports of Morphology*, Vol. 19, № 2, pp. 268-271. (in Ukrainian)
7. Mikheeva A.I., Bogodarova I.A. Sulphosalicylic method for determination of urine protein, 1969, *Laboratory Work*, №7. – pp. 441-442. (in Russian)
8. Gozhenko A.I., Shtrygol S.Y., Lisovyy V.M. Methods for experimental modeling of lesion of kidneys for pharmacological studies: [method. recommendations], 2009, Kiev, 47 p. (in Ukrainian)
9. Siragy Helmy, Xue Chun, Abadir Peter et al. Angiotensin subtype-2 reseptors inhibit rennin biosynthesis and angiotensin II formation, 2005, *Hypertension*, Vol. 45, № 1, pp. 133-137.
10. Ryabov S.I., Natochin Y.V. Functional Nephrology, 1997, Spb.: Lan, 304 p. (in Russian)
11. Filipets N.D., Gozhenko A.I. Functional changes of kidneys in rats under the conditions of pharmacological activation of ATP-dependent potassium channels 2013, *Reports of Vinnytsia National Medical University*, Vol. 17, № 2, pp. 324-327. (in Ukrainian)
12. Filipets N.D., Gozhenko A.I. A Comparative Assessment of Nephroprotective Properties of Potassium and Calcium Channel Modulators in Experimental Renal Injury, 2014, *Experimental and Clinical Pharmacology*, Vol. 77, № 1, pp. 10-12. (in Russian)

### Резюме

#### ВЛИЯНИЕ ФЛОКАЛИНА И ДИЛТИАЗЕМА НА ИОНОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Гоженко А.И., Филипец Н.Д.*

В экспериментах на лабораторных нелинейных белых крысах исследованы изменения ионорегулирующей функции почек после введения флокалина и дилтиазема (по 5 мг/кг, 7 дней) в условиях хронизации гипоксической гистогемической нефропатии (ГГГН). Установлено, что под влиянием флокалина у крыс с ГГГН повышался концентрационный индекс эндогенного креатинина, восстанавливались процессы проксимальной канальцевой реабсорбции ионов натрия, уменьшался калийурез. После применения дилтиазема у крыс с ГГГН концентрационный индекс эндогенного креатинина и проксимальный транспорт ионов натрия не изменялись, активировался дистальный транспорт ионов натрия, увеличивались натрийурез и калийурез. Сделаны выводы, что флокалин проявляет защитное влияние на клубочковый и канальцевый секторы нефрона, тогда как для дилтиазема характерен только тубулопротекторный эффект.

**Ключевые слова:** флокалин, дилтиазем, ионорегулирующая функция, гипоксическая нефропатия.

### Summary

#### INFLUENCE OF FLOCALIN AND DILTIAZEM ON ION REGULATORY FUNCTION UNDER CONDIONS OF HYPOXIC NEPHROPATHY

*Gozhenko A.I., Filipets N.D.*

In experiments on non-linear white rats we have studied the changes of ion

regulatory function of kidneys after administration of flocalin and diltiazem (5 mg/kg, 7 days) under conditions of chronic hypoxic histohemic nephropathy (HHN). Under the influence of flocalin in rats with HHN we have observed the increase of concentration index of endogenous creatinine, renewal of the processes of proximal tubular sodium reabsorption, decrease of potassium uresis. After the administration of diltiazem in rats with HHN the index of endogenous creatinine and proximal transport of sodium ions did

not change, while the distal transport of sodium ions activated, sodium uresis and potassium uresis increased. We have concluded that flocalin reveals protective influence on glomerular and tubular sectors of the nephron, whilst diltiazem shows only tubular protection.

**Key words:** *flocalin, diltiazem, ion regulatory function, hypoxic nephropathy.*

*Впервые поступила в редакцию 25.02.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.311:611.08:615.831.2

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ГЕЛЯ «СЛЮРЕМ» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Новицкая И.К.**

*Одесский национальный медицинский университет (Одесса)*

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния геля для полости рта, включающего минеральные компоненты, на слизистую оболочку.

Для проведения эксперимента была использована модель развития токсического воспаления СОПР, развивающегося в результате действия метилметакрилата.

Сформировали три группы животных: интактные (группа сравнения), с моделью воспаления, модель воспаления и обработка реминерализующим гелем «Слюрем».

Результаты показали, что в группе сравнения СОПР была в норме. Во второй группе наличие негранулематозного воспаления (явления акантоза в эпителии, роговой слой неравномерно утолщен, слущивается). Выявляются отдельные дегенеративно измененные эпителиальные клетки и нарушение их дифференциации по слоям, фокальный отек эпителиоцитов, их вакуольная дегенерация, изъязвление базальной мембраны. Субэпителиальный слой отечен и в нем определяется периваскулярная лимфоидная инфильтрация. В третьей группе структура эпителиального покрова практически не отличается от нормы, отмечается нарушение дифференциации эпителиоцитов по слоям, отмечается неравномерная толщина эпителия, незначительный отек стромы.

Вывод. Гель «Слюрем» может быть использован в качестве лечебного и профилактического средства.

**Ключевые слова:** *слизистая оболочка полости рта, воспаление, метилметакрилат, гель для полости рта.*

Гели для полости рта широко используются в стоматологии в качестве гигиенических, профилактических и лечебных средств [1-3].

Достаточно часто их используют в

ортопедической стоматологии для улучшения адаптации к съемным протезам [4-6].

Гели могут служить искусственной слюной при сухости слизистой оболочки



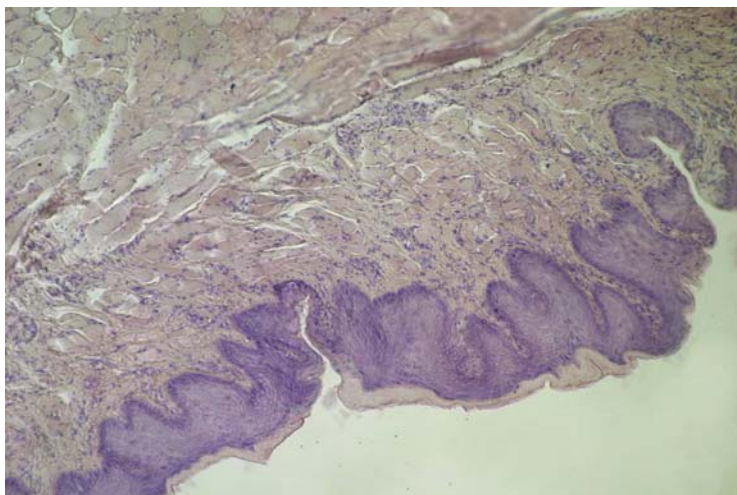


Рис. 1. Слизистая оболочка полости рта интактной крысы.  
Гематоксилин и эозин. х 40.

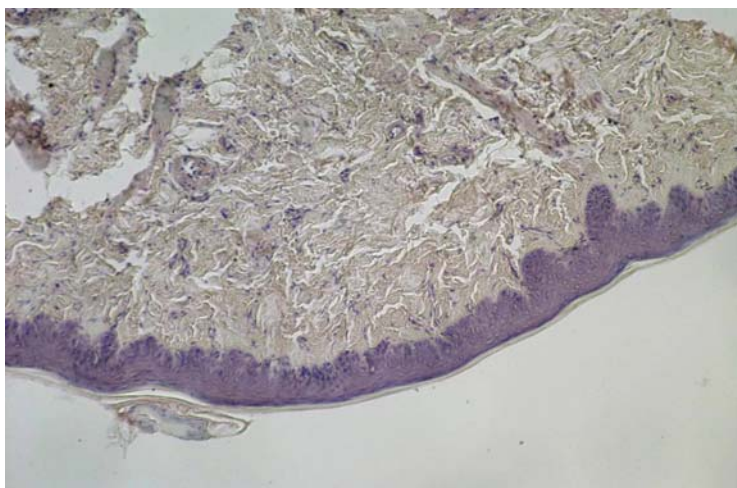


Рис. 2. Слизистая оболочка полости рта интактной крысы.  
Гематоксилин и эозин. х 40.

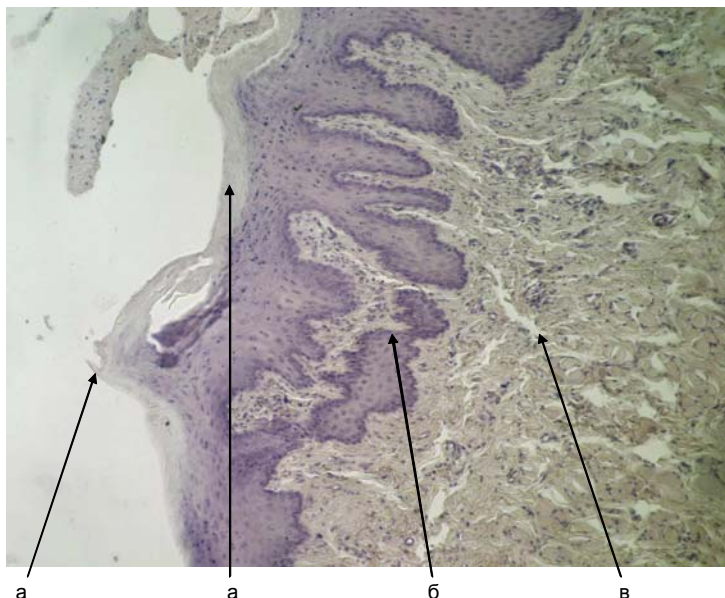


Рис. 3. Слизистая десны крысы при воздействии метилметакрилата. Акантоз эпителия (б), нарушения ороговения и неравномерная толщина рогового слоя с явлениями его сращивания. Нарушение дифференциации клеток по слоям (а). Воспалительный инфильтрат (в).  
Гематоксилин и эозин. х 40.

полости рта [7, 8].

Следует отметить, что гель является композицией пролонгированного действия. Контактывая со слизистой оболочкой полости рта за счет высокой всасывательной способности последней, гели способны оказать высокий лечебно-профилактический эффект.

Вместе с тем отсутствуют сведения о влиянии длительного действия геля непосредственно на слизистую оболочку.

**Цель настоящего исследования** состояла в изучении влияния геля для полости рта, включающего минеральные компоненты, на слизистую оболочку (СОПР).

#### Материалы и методы исследования

Гель для полости рта «Слюрем» (патент Украины № 81886), предназначен для профилактики кариеса у лиц с гипосаливацией. В состав геля включены препараты, являющиеся источниками ионизированных форм кальция и фтора.

Гидроксиапатит (*Calcium hydroxyphosphate* — регулятор обмена  $Ca^{2+}$  и фосфора), включенный в реминерализующий гель «Слюрем», является основой неорганического матрикса твердых тканей человека. Содержит химические элементы в таких же ионных формах, в которых они находятся в живых организмах, поэтому не вызывает реакции отторжения в любых формах его применения [9].

Нами использована новая форма кальция — Нанокальцид суспензия (гидроксиапатит кальция). Гидроксиапатитные наноконкомпозиты отличаются тем, что имеют очень высокую био-

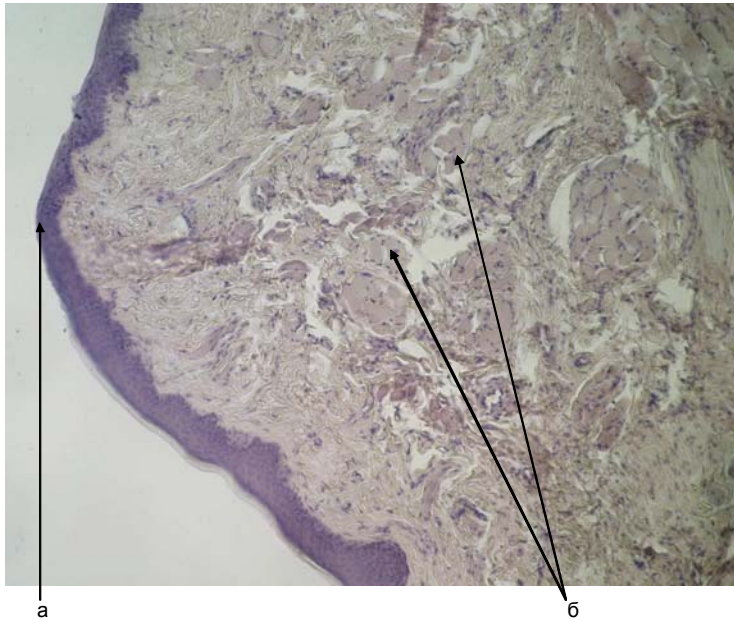


Рис. 4. Слизистая десны крысы после применения метилметакрилата. Отмечается неравномерное истончение эпителиального покрова, местами отсутствует роговой слой (а). В субэпителиальном слое выявляется выраженный отек с незначительной дезорганизацией коллагеновой стромы (б). Гематоксилин и эозин. х 40.



Рис. 5. Слизистая десны крысы при воздействии метилметакрилата. Нарушение дифференциации клеток по слоям, роговой слой истончен (а). Отек и вакуолярная дегенерация эпителиоцитов (б). В подэпителиальном слое выявляется диффузная инфильтрация лимфоцитами. Гематоксилин и эозин. х 40.

доступность кальция и фосфора [10]. Доказана эффективность применения нанокомпозитов для реминерализации зубов после их отбеливания [11].

Фтористый натрий (*Sodium fluoride*), включенный в состав реминерализующего геля, используется в средствах, предназначенных для профилактики и лечения кариеса [12, 13].

Гель изучали в эксперименте на белых крысах. Для проведения эксперимента была использована модель снижения слюноотделения, развивающегося в результате токсического действия метилметакрилата – мономера акриловой пластмассы [14].

Основой геля является натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и продукт морских водорослей – альгинат натрия.

Исследования проведены на 30 белых крысах, которые были разделены на 3 группы: 1-я – интактные животные; 2-я группа — обработка слизистой оболочки полости рта 1 %-ным раствором мономера (метилэфира метакриловой кислоты) в течение 1 месяца; 3-я группа – обработка мономером + гель «Слюрем».

Мономер наносили на слизистую оболочку полости рта крыс. Начиная со второй недели обработки СОПР мономером, в течение последующих 14 дней, животным наносили гель в количестве 50 мг на слизистую оболочку рта с помощью ватного тампона и распределяли по всей поверхности СОПР.

По окончании исследований проводили эвтаназию животных (под тиопеналовым наркозом) и производили забор фрагментов слизистой оболочки полости рта (десна, переходная складка) для морфологического исследования, проведенного согласно стандартной методике [15].

#### Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований представлены на рис. 1-8.

Морфологическое изучение гистологических препаратов показало, что у

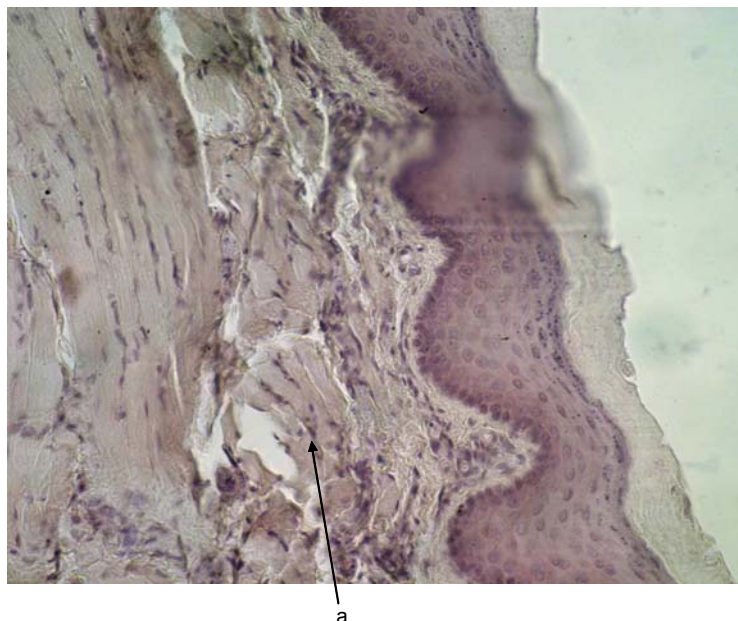


Рис. 6. Слизистая оболочка полости рта крысы (переходная складка) при воздействии метилметакрилата + гель «Слюрем». Эпителиальный слой обычного строения, незначительный отек стромы (а). Гематоксилин и эозин. х 70.

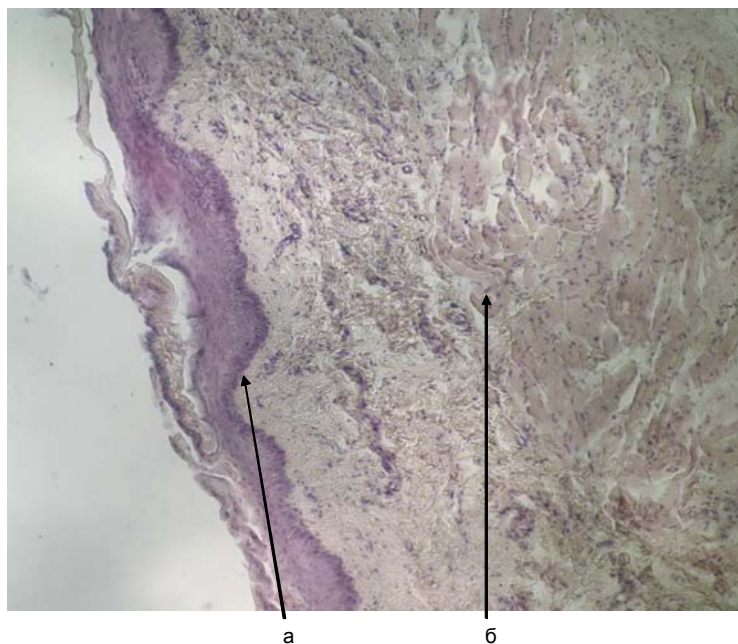


Рис. 7. Слизистая оболочка полости рта крысы (переходная складка) при воздействии метилметакрилата + гель «Слюрем». В некоторых местах неравномерная толщина эпителия (а) Незначительный отек стромы (а). Гематоксилин и эозин. х 40.

интактных животных слизистая оболочка представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием (рис. 1, 2). Отмечается равномерность ороговения. Четко выявляется базальная мембрана. Эпителиальные клетки четко дифференцированы по слоям. В поверхностно расположенных клетках выявляются зерна кератогиалина. Отмечается незначи-

но выраженный акантоз. В субэпителиальном слое встречаются единичные лимфоциты.

Результаты морфологического исследования СОПР у животных после обработки ее метилметакрилатом показаны на рис. 3-5.

В слизистой оболочке полости рта крысы при применении метилметакрилата выявляются довольно выраженные изменения, как эпителиального слоя, так и подэпителиального. В эпителии выражены явления акантоза, нарушение структуры рогового слоя. Роговой слой становится неравномерной толщины, сдушивается. В нем выявляются отдельные дегенеративно измененные эпителиальные клетки. Отмечается нарушение дифференциации эпителиальных клеток по слоям.

При этом преобладают клетки средних и поверхностных слоев. Выражен фокальный отек эпителиоцитов, а местами их вакуольная дегенерация. В некоторых случаях выявляется разрушение базальной мембраны и изъязвление. Субэпителиальный слой отечен и в нем определяется периваскулярная лимфоидная инфильтрация, свидетельствующая о наличии негранулематозного воспаления.

В 3-ей группе экспериментальных животных (одновременная обработка СОПР метилметакрилатом и гелем «Слюрем») результаты представлены на рис. 6-8.

При использовании геля «Слюрем» структура эпителиального покрова практически не отличается от нормы за исключением некоторого нарушения дифференциации эпителиоцитов по слоям, отмечается нанеравномерная толщина

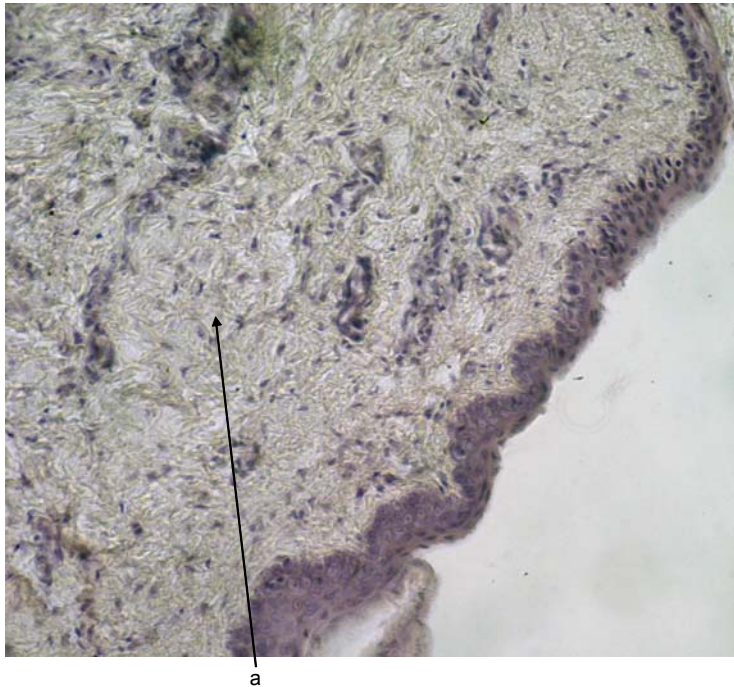


Рис. 8. Слизистая оболочка десны крысы при воздействии метилметакрилата + гель «Слюрем». Эпителиальный слой обычного строения. Незначительный отек стромы (а). Гематоксилин и эозин. х 40.

эпителия, а также незначительный отек стромы.

Таким образом, результаты морфологического исследования СОПР, показали, что гель «Слюрем» не оказывает раздражающего действия и не изменяют структуру слизистой, а после токсического поражения слизистой оболочки полости рта восстанавливают ее целостность.

### Вывод

Длительный контакт гелевых композиций, разработанных на органической основе — натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и продукта морских водорослей (альгината натрия), со слизистой оболочкой полостью рта не оказывает негативного действия, и подобные композиции могут быть использованы в качестве лечебных и профилактических средств.

### Литература

1. Сёмкина О.А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (обзор)/ О.А. Сёмкина // Химико-фармацевтический журнал. - 2005. - № 7. - С. 30-36
2. Панкрушева Т.А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспа-

лительных заболеваний пародонта/ / Т.А.Панкрушева, Н.В.Автина, А.А. Панкрушев //Вестник новых медицинских технологий. - 2009. - № 1. - С. 139-141.

3. Кузьмина И.Н. Дополнительные средства гигиены полости рта: предназначение и способы применения/ Кузьмина И.Н., Смирнова Т.А. //Dental forum.- 2012.- № 1.- С. 29 – 34.

4. Садовский В.В. Эффективность применения стоматологических гелей для экранирования съемных зубных протезов/ В.В.Садовский, Ю.Г. Романова //Стоматология для всех. - 2013. - № 2 .- С. 54-56.

5. Маслов А.В. Клинико-экспериментальное обоснование способа профилактики и лечения протезных стоматитов: Дис..... канд. мед. наук: 14.01.22. - Одесса, 2004. – 152 с.

6. Бабий Р.И. Эффективність застосування коригувального гелю «Мальцит» при протезуванні знімними зубними протезами пацієнтів із гіпосалівацією/ / Одеський медичний журнал. – 2006. — №3. – С.37-39.

7. Терешина Т.П. Ксеростомия. Диагностика. Основные принципы профилактики и лечения (сообщение 2).//Дентальные технологии.-2007.-№3

8. Гринин В.М.. Применение геля Oralballance у пациентов с ксеростомией //Пародонтология.-2000.-№3.-С.50-52.

9. Лекция по остеологии. Многоуровневый характер структуры минерального матрикса и механизмы его формирования/ Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б., Щербак И.Г.//Гений ортопедии.-2005.- №2.-С.89-94.

10. Морфофункциональное состояние костной ткани при введении коллагеново-гидроксиапатитных нанокомпозитов/ [Павлова Т.В., Мезенцев Ю.А., Павлова Т.В и др.]/Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.-2009.- Т.59, №7.-С.28-33.

11. Kim Y.S. Effect of nano-carbonate apatite to prevent re-stain after dental bleaching in vitro/ Kim Y.S., Kwon H.K., Kim B.I. //J. Dent. 2011.- Vol. 39,№9.-P.636-642.

12. Кисельникова Л.П. Перспективы местно-

- го применения фторидов в клинической стоматологии/ Л.П. Кисельникова // Стоматология для всех.-2007.-№3.-С.18-21
13. Косенко К.Н. Профилактическая гигиена полости рта/ К.Н.Косенко, Т.П.Терешина. – Одесса: КП ОГТ. – 2003. – 296 с.
  14. Терешина,Т.П. Влияние остаточного мономера акриловых зубных протезов на функциональную активность слюнных желез (экспериментальное исследование)/ Т.П.Терешина, Р.И.Бабий//Вестник стоматологии.-2005.-№2.-С.25-27.
  15. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники/ Г.А.Меркулов.-М.:Медицина, 1961.-339 с.

### References

1. Siomkina O.A.Ointments, gels, liniments and creams, containing the phytomedicals (review) / of O.A. Siomkina //Chemico-pharmaceuticheskiy journal-2005.-№ 7.-P.30-36.
2. Pankrusheva T.A. Medical forms used in local therapy of inflammatory diseases of periodont// of T.A.Pankrusheva, N.VAvtina, A.A. Pankrushev //Vestnik novyh medicinskiykh technologiy.-2009.-№ 1.-P.139 -141.
3. Kuzmina I.N. Additional funds of hygiene of cavity of mouth : destiny and methods of application/ of Kuzmina I.N., SmirnovaT.A. //Dental forum.- 2012.- № 1.- P. 29 — 34.
4. Sadovskiy V.V Efficiency of application of stomatological gels for screening of overdentures/ of V.V.Sadovskiy, U.G. Romanova //Stomatologiya dlya vseh.-2013.-№2.-P.54-56.
5. Maslov A.V. Clinical-experimental ground of method of prophylaxis and treatment of prosthetic stomatitis : Dis...cand.med.nauk: 14.01.22.- Odessa, 2004.-152 p.
6. Babiy R.I. Effective of using the correct gel “Malcyt” by prosthetic denturies appliances of patients with sialochesis// Odesskiy medichnyy journal. — 2006. — №3. — С.37-39.
7. Teryoshina T.P. Xerostomia. Diagnostics. Basic principles of prophylaxis and treatment(report 2).//Dentalnyi technologiyi.-2007.-№3.
8. Grinin V.M. Application of gel of Oralballance for patients with the xerostomia //Parodontologiya.-2000.-№3.-P.50-52.
9. Lecture of osteology. Multilevel character of structure of mineral matrice and

- mechanisms of his forming/ Avrunin A.S., Tihilov R.M., Abolin A.B., Sherbak I.G.// Geniy orthopedii.-2005.-№2.-P.89-94.
10. The morphologyfunctional state of bone tissue at introduction of collagen-hydroxyapatite nanocomposites / [Pavlova T.V., Mezencev U.A., and other]//Scientific lists of the Belgorod state university. Series: Medicina.Pharmacia.-2009.-T.59, №7.-P.28-33.
  11. Kim Y.S. Effect of nano — carbonate apatite to prevent restain after dental bleaching in vitro/ Kim Y.S., Kwon H.K., Kim B.I. //J. Dent. 2011.- Vol. 39,№9.-P.636-642
  12. Kiselnikova L.P. Perspective of local application of fluorids in clinical stomatology/L.P. Kiselnikova // Stomatologiya dlya vseh.-2007.-№3.-P.18-21.
  13. Kosenko K.N. Prophylactic hygiene of oral cavity/ K.N. Kosenko, T.P.Teryoshina Odesa: KP OGT. — 2003. — 296 p.
  14. Teryoshina T.P. Influence of remaining monomer of acrylic dentures on functional activity of salivary glands (experimental research) / T.P.Teryoshina, R.I.Babiy// Vestnik stomatologii. - 2005. - № 2. - P. 25-27.
  15. Merkulov G.A Course of pathogistologicheskoy technique/ G.A. Merkulov -M.: Medicina, 1961. - 339 p.

### Резюме

#### МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ РЕМІНЕРАЛІЗУЮЧОГО ГЕЛЮ “СЛЮРЕМ” В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Новицька І.К.

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження полягала у вивченні впливу гелю для порожнини рота, що включає мінеральні компоненти, на слизову оболонку.

Для проведення експерименту було використано модель розвитку токсичного запалення СОПР, що розвивається в результаті дії метилметакрилату.

Сформували три групи тварин: інтактні (група порівняння), з моделлю запалення, модель запалення і обробка ремінералізуючим гелем «Слюрем».

Результати показали, що в групі порівняння СОПР була в нормі. У другій групі наявність негранульоматозного запалення (явища акантозу в епітелії, роговий шар нерівномірно потовщений, лущиться). Виявляються окремі дегенеративно змінені епітеліальні клітини і порушення їх диференціації по шарах, фокальний набряк епітеліоцитів, їх вакуольна дегенерація, виразкові зміни базальної мембрани. Субепітеліальний шар набряклий в ньому визначається периваскулярна лімфоїдна інфільтрація. У третій групі структура епітеліального покриву практично не відрізняється від норми, відзначається порушення диференціації епітеліоцитів по шарах, нерівномірна товщина епітелію, незначний набряк строми.

Висновок. Гель "Слюрем" може бути використаний як лікувальний і профілактичний засіб.

**Ключові слова:** слизова оболонка порожнини рота, запалення, метілметакрилат, гель для порожнини рота.

### Summary

MORPHOLOGICAL RESEARCH OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY AFTER USE OF REMINERALIZATION «SLYUREM GEL» IN EXPERIMENT

Novitskaya I.K.

Odessa national medical university

The purpose of the real exploring consisted of research influence of gel for the oral cavity including mineral components, on a mucous membrane.

For realization of experiment the model of development the toxic inflammation in MMOC, developing as a result of action by methylmethacrylate.

Formed three groups of animals: intact (group of compare), with the model of inflammation, model of inflammation and treatment by remineral gel "Slurem".

Results showed that: in the group of compare MMOC was in a norm. In the second group a presence of ungranulomatous inflammation (of the phenomenon of acanthosis is in an epithelium, a horny layer is unevenly incrassate, exfoliation). The separate degenerative changed epithelial cells and violation of their differentiation come to light on layers, focal edema of epithelial cells, their vacuolar degeneration, ulcerating of basal membrane. A subepithelial layer is edematous and perivascular lymphotic infiltration is determined in him. In the third group the structure of epithelium cover practically does not differ from a norm, violation of differentiation of epithelial cells is marked on layers, the uneven thickness of epithelium, insignificant edema of stroma, is marked.

Conclusion. Gel "Slurem" can be used as treatment and prophylactic means.

**Keywords:** mucous membrane of an oral cavity (MMOC), inflammation, methylmethacrylate, gel for an oral cavity.

Впервые поступила в редакцию 07.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК: 616.248:616.155.32]-092.9

## ВМІСТ Т- І В- ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

**Колішецька М.А.**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;  
marta.kolishetska@gmail.com*

В роботі встановлено поступове зниження рівня Т-лімфоцитів з найнижчим ступенем їх вираження у найпізніший етап експерименту (33-я доба), що свідчить про виснаження клітинної ланки імунітету при даному модельному процесі. Водночас, зафіксовано підвищення В-лімфоцитів як в ранньому, так і пізньому періоді експериментальної бронхіальної астми, яка свідчить про активацію гуморального імунітету на усіх етапах її формування.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, імунна система, Т- і В – лімфоцити.

### Вступ

За останні десятиріччя відмічається неухильна тенденція до зростання числа бронхолегеневих захворювань [1, 2]. Питома вага бронхіальної астми (БА) складає від 0,6 до 2 % від усієї патології органів дихання. Згідно з літературними даними бронхіальною астмою страждають у різних країнах світу від 1 до 10 % жителів. В загальному вважається, що на земній кулі БА хворіють не менше 2 % всього населення. У результаті цього захворювання щорічно вмирають біля 2 млн. людей [3].

Сучасна концепція розглядає бронхіальну астму як хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке регулюється різними клітинними елементами (еозинофіли, Т-лімфоцити, макрофаги) і медіаторами [4, 5]. Запалення при БА є результатом змін в імунній системі: при наявності сенсibiliзації тривалий вплив антигена викликає активацію специфічних Т- лімфоцитів хелперів, які стимулюють синтез імуноглобуліна Е (Ig E) В-клітинами, а також, посередництвом секреції різних цитокінів, втягують в запальний процес різні групи лейкоцитів. Т-лімфоцити можуть безпосередньо посилювати ріст, диференціацію, активацію і виживання клітин, які приймають участь в запальній реакції [1, 6].

З літературних джерел відомі етіологічні чинники захворювання, проте

механізми формування, зокрема особливостей порушення окремих показників імунітету, повністю не з'ясовані. Взаємовідношення чинників клітинного і гуморального імунітету, місце імунопатологічних реакцій в механізмах тканинних пошкоджень легенів вивчені недостатньо [1]. Зважаючи на це, визначення порушень як клітинної так і гуморальної системи імунітету має важливе значення для розуміння окремих ланок патогенезу цього бронхолегеневого захворювання.

Тому метою нашого дослідження було вивчення Т- і В- лімфоцитів у крові морських свинок при експериментальній БА в динаміці захворювання.

### Матеріал та методи досліджень

Експериментальні дослідження проводились на 60 морських свинках (самцях) масою 180 – 220 г, поділених на 5 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 БА. З метою детального аналізу та інтерпретації показників імунітету в різні доби експерименту виділяли умовно два періоди розвитку експериментальної БА: 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. Бабича (1979). Усіх тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985). Усім групам морських свинок проводили визначення вмісту Т- та В-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана [7]. Цифрові результати опрацьовані статистичним методом з використанням критерію Стюдента.

### Результати досліджень та обговорення

Проведені результати дослідження показали, що в морських свинок на 5-у добу експериментальної БА рівень Т-лімфоцитів (Е-РОЛ) у крові знизилась на 18,3 % (р d" 0,05) в порівнянні з контролем. Пізніше на 19-у добу експерименту спостерігався подальший спад зазначених тестів (на 25,3 % (р d" 0,05) нижче відносно інтактних тварин). У більш пізні періоди розвитку модельного процесу, зокрема на 26-у і 33-ю доби було встановлено зниження Т-лімфоцитів на 30,1 % і 38,9 % відповідно в порівнянні з контрольними величинами (рd"0,05). Таким чином, проведено дослідження із визначенням Т-лімфоцитів у крові морських свинок показало поступове їх зниження, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунітету при даному бронхолегеневому захворюванні (рис. 1).

Дослідження Рівень Т- та В-лімфоцитів у крові морських свинок в динаміці формування БА (% від контролю)

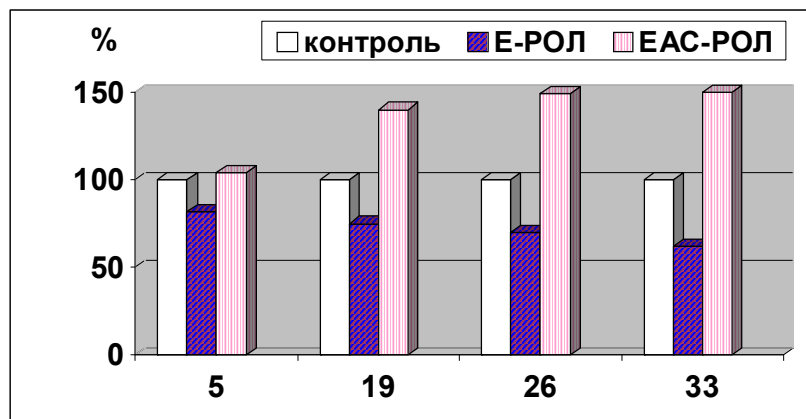
який характеризує стан імунітету, були В-лімфоцити (ЕАС-РОЛ), що визначали у крові морських свинок при експериментальній БА показало їх зростання, як в ранньому, так пізньому періоді. На початкових етапах формування експерименту (5-а і 19-а доби) встановлено підвищення вмісту В-лімфоцитів у крові на 4,1 % (р d" 0,05) і 39,9 % (рd"0,05) проти контрольних величин. У четвертій групі морських свинок з БА показано і надалі зростання В-лімфоцитів на 49,3 % (р d" 0,05), а у найбільш пізній етап експерименту (33-я доба) встановили найвищу величину зростання на 65,5 % (р d" 0,05) в порівнянні із групою здорових тварин, що свідчить про активацію функціонального стану імунітету при БА.

### Висновки

Отримані результати дають змогу стверджувати, що експериментальна бронхіальна астма супроводжується поступовим зниженням рівня Т-лімфоцитів з найнижчим ступенем їх вираження у найпізніший етап експерименту, що свідчить про виснаження клітинної ланки імунітету при даному модельному процесі. Водночас, експериментальна БА характеризується активацією гуморального імунітету на усіх етапах її формування.

### Література

1. Регеда М.С. Бронхіальна астма. / М.С.Регеда, М.М. Регеда, Л.О. Фурдичко, М.А. Колішецька // Вид. п'яте, доп. та переробл. – Львів 2012. – 147с.





2. Holguin F.B. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset / F.B.Holguin, E.R.B. Bleecker, W.B. Busse et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – V. 127, Is. 6. – P. 1486–1493.
3. Михайлюк І.О. Стан імунної системи легенів в нормі і при хронічних неспецифічних захворюваннях / І.О. Михайлюк, О.Г. Курик, Ю.П. Артиш // Галицький лікарський вісник. — 2005. – Т.12. – №4. – С.152-154.
4. Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М.І.Марущак // Вісник наукових досліджень. №3. – 2011. – С.108-111
5. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 2 (46). – С. 69–71.
6. Hesselmar B. The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults / B. Hesselmar, A. Enelund, B. Eriksso et al. // J Allergy. – 2012. – Article ID 163089. – P. 6.
7. Гембицкий Е.В. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях советской армии и военно-морского флота: Методическое пособие / Е.В. Гембицкий // Центральное военно-медицинское управление МО СССР, 1987. — С. 15-17.

#### References

1. Regeda M.S., Regeda M.M., Furdychko L.O., Kolishetska M.A. 2012, «Bronchial asthma», Vol.5, Lviv, 147p. (in Ukrainian)
2. Holguin F.B., Bleecker E.R.B., Busse W.B. 2011, «Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset», J Allergy Clin. Immunol., V. 127, pp. 1486–1493.
3. Mikhaylyuk I.O., Kurik O.G., Artysh Y.P. 2005, «The state of the immune system of lungs at norm and at the chronic nonspecific diseases», Galychina medical announce, T.12, №4, pp. 152-154. (in Ukrainian)
4. Maruschak M.I. 2011, «Features of pathogenic mechanisms of endogenous intoxication and humoral immunity at the experimental sharp defeat of lungs», Announcer of scientific researches, №3, pp. 108-111. (in Ukrainian)
5. Umanec T.R. 2011, «Clinic-anamnestic features of phenotypes of bronchial asthma for children», Perinatology and paediatrics, № 2(46), pp. 69–71. (in Ukrainian)
6. Hesselmar B., Enelund A., Eriksso B. 2012,

«The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults», J Allergy, Article ID 163089, P. 6.

7. Gembickiy E.V. 1987, «Estimation of immune status of organism in medical establishments of soviet army and military-marine to the fleet», Methodical manual, pp. 15-17. (in Russian)

#### Резюме

#### СОДЕРЖИМОЕ Т- И В- ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

*Колишецкая М.А.*

В работе установлено постепенное снижение уровня Т-лимфоцитов с самой низкой степенью их выражения в самый поздний этап эксперимента (33-я сутки), который свидетельствует об истощении клеточного звена иммунитета при данном модельном процессе. В то же время, зафиксировано повышение В-лимфоцитов как в раннем, так и позднем периоде экспериментальной бронхиальной астмы, которая свидетельствует об активации гуморального иммунитета на всех этапах.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, иммунная система, Т- и В-лимфоциты.*

#### Summary

#### CONTENT OF T- AND B- LYMFOCYTES IS IN BLOOD OF GUINEA-PIGS AT EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA

*Kolishetska M.A.*

Gradual decreasing of level of T-cell had been determined in this research with the lowest degree of their expression in the latest stage of experiment (33-th day) which testifies to exhaustion of cellular link of immunity at this model process. At the same time, the increase of B-limphocytes is fixed both in early and late period of experimental bronchial asthma which testifies to activating of humoral immunity on all stages

**Key words:** *bronchial asthma, immune system, T- and B- lymphocytes.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.37–092.9–092:612.345

## ВЛИЯНИЕ ГИПОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ИХ ПОТОМСТВА

**Николаева О.В., Ковальцова М.В., Татарко С.В., Литвиненко Е.Ю.**

*Харьковский национальный медицинский университет, e-mail:  
yamarinka@ukr.net*

В поджелудочной железе беременных крыс, получавших гипокалорийную диету, и у их потомства выявлены морфофункциональные изменения: уменьшение объёма паренхимы и площади ацинусов, отёк, фиброз и липоматоз стромы, её воспалительная инфильтрация, дистрофические изменения ядер и цитоплазмы, активизация апоптоза ациноцитов; у крысят так же наблюдалась незрелость паренхимы, полнокровие капилляров; у крыс-матерей выявлена гиперферментемия, а у их потомства гипоферментемия на фоне снижения уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина. Подобные морфофункциональные изменения поджелудочной железы у животных создают предпосылки для развития её стойкой экзокринной дисфункции и формирования на её основе различной органической патологии.

**Ключевые слова:** гипокалорийная диета, морфофункциональное состояние поджелудочной железы, беременные крысы и их потомство

### Введение

Актуальной проблемой современной медицины являются функциональные нарушения поджелудочной железы (ПЖ), вызванные влиянием различных экзогенных патогенных факторов. Заболевания поджелудочной железы занимают значительное место в структуре заболеваемости детей и взрослых [1, 2]. Следует отметить, что внимание ученых сосредоточено на изучении патологии ПЖ у взрослых, хотя в детском возрасте существует не меньше проблем относительно нарушения эндокринной функции ПЖ, которые могут быть причиной её заболеваний, как у детей, так и у взрослых [1]. Это свидетельствует о том, что истоки патологии ПЖ могут брать начало в антенатальном периоде онтогенеза и одним из её факторов развития может быть белковая недостаточность [3], которая негативно влияет на систему мать-плод и вызывает нарушение нормального развития ПЖ на различных этапах антенатального периода. Целью исследования явилось уточнение патогенетических механизмов повреждения ПЖ, путём изучения морфофункционального

состояния экзокринной части ПЖ беременных крыс и их потомства при гипокалорийной диете.

### Материалы и методы

При выполнении исследования использована экспериментальная модель, разработанная авторами [4]. Изучены морфофункциональные изменения ПЖ беременных крыс и их потомства популяции WAG/G Sto с использованием гистологического, цитохимического, цитоморфометрического и биохимического методов. Все группы экспериментальных животных включали 10 голов. Основные группы: беременные крысы (1 гр.) и их потомство – новорождённые крысята (гр. 1.1), 1-месячные крысята (гр. 1.2), 2-месячные крысята (гр. 1.3). Группу сравнения составили животные, получавшие сбалансированное питание: беременные крысы (2 гр.), новорождённые крысята (гр.2.1), 1-месячные крысята (гр. 2.2), 2-месячные крысята (гр. 2.3).

В сыворотке крови по прилагаемым инструкциям определялись  $\alpha$ -амилаза и липаза (спектрофотометрический метод) с помощью набора реагентов La Chema

(Чехия),  $\alpha_1$ -антитрипсин (иммунотурбодиметрический метод) с помощью набора реагентов фирмы «Диалаб» (Австрия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета анализа программ Microsoft Excel-2003, компьютерной программы Biostat.exe – 2008 с использованием однофакторного дисперсионного анализа [5].

### Результаты

У 100 % крыс основной группы (1-й) по сравнению с животными группы сравнения (2-й) наблюдается уменьшение объёма паренхимы (на 8,7 %,  $p < 0,001$ ) и увеличение объёма стромальной части ПЖ (на 23,3 %,  $p < 0,001$ ) (табл. 1). При этом имеет место существенное снижение средней площади ацинусов (на 20,1 %,  $p < 0,001$ ), что может быть морфологической основой гипопанкреатизма.

У новорождённых крысят (гр. 1.1) наблюдаются изменения ПЖ, аналогичные таковым у их матерей (1 гр.), но степень их выраженности по сравнению с животными группы сравнения (гр. 2.1) больше: относительный объёма паренхимы уменьшен на 18,5 % ( $p < 0,05$ ), относительный объём стромы увеличен на 41,4 % ( $p < 0,05$ ). Средняя площадь аци-

нусов также уменьшена, но менее существенно (на 7,7 %), чем у взрослых животных (табл. 2).

За два месяца жизни крысят основных групп (1.2 и 1.3) произошло увеличение относительного объёма паренхимы и уменьшение относительного объёма стромы на 6 %, а площадь ацинусов в среднем стала больше на 2,4 %, что меньше аналогичных показателей у крысят групп сравнения (2.1 и 2.2) (см. табл. 2). Это свидетельствует о том, что рост ПЖ у крысят основных групп происходит преимущественно за счёт увеличения стромальной части, в то время как у крысят от матерей, получавших полноценное питание, за счёт железистой ткани.

При микроскопическом исследовании ПЖ крыс, находившихся на низкокалорийной диете, обнаружен междольковый и внутридольковый фиброз стромы в виде разрастания широких пластов соединительной ткани разной степени зрелости, местами молодой, отёчной, местами более грубоволокнистой, с преобладанием коллагеновых волокон (у 80 %  $\pm 12,6$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, выявлены внутри- и междольковый липоматоз и отёк стромы (у 80 %  $\pm 12,6$ ,  $p < 0,001$ ), умеренно выраженная воспалительная инфильтрация с участием лимфоцитов, значительного количества плазмочитов с примесью нейтрофильных гранулоцитов по ходу соединительнотканых прослоек (у 40 %  $\pm 15,5$ ), дистрофические изменения ядер (кариопикноз, кариорексис, кариолизис) и снижение морфофункциональной активности и белково-синтетических процессов в части эк-

Таблица 1

Морфометрические данные структурных элементов экзокринной части поджелудочной железы у крыс-матерей ( $M \pm m$ )

Структурные элементы	Крысы-матери		P
	Группа 1 (основная)	Группа 2 (контроль)	
Паренхима, %	65,04 $\pm$ 0,6	71,65 $\pm$ 0,2	< 0,001
Строма, %	34,96 $\pm$ 0,6	28,35 $\pm$ 0,2	< 0,001
Площадь ацинусов, мкм <sup>2</sup>	599,4 $\pm$ 1,6	750,6 $\pm$ 0,7	< 0,001

Примечание. P – сравнение между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Морфометрические данные структурных элементов экзокринной части поджелудочной железы у крысят ( $M \pm m$ )

Структурные элементы	Возраст крысят					
	Новорожденные		1 месяц		2 месяца	
	Гр. 1.1	Гр. 2.1	Гр. 1.2	Гр. 2.3	Гр. 1.3	Гр. 2.3
Паренхима, %	56,3 $\pm$ 1,2*	69,1 $\pm$ 1,1	64,7 $\pm$ 1,1* ( $p_1 = 0,008$ )	73,4 $\pm$ 1,9	62,3 $\pm$ 1,1* ( $p_{1,2} < 0,001$ )	87,9 $\pm$ 1,6
Строма, %	43,7 $\pm$ 1,2*	30,9 $\pm$ 1,1	35,3 $\pm$ 1,1*	26,6 $\pm$ 1,9	37,7 $\pm$ 1,1*	12,1 $\pm$ 1,6
Площадь ацинусов, мкм <sup>2</sup>	665,5 $\pm$ 2,2*	720,8 $\pm$ 2,4	657,4 $\pm$ 2,1* ( $p_1 < 0,001$ )	806,7 $\pm$ 2,3	681,7 $\pm$ 2,8* ( $p_{1,2} < 0,001$ )	951,7 $\pm$ 2,1

Примечания. 1). \* $p < 0,001$  (сравнение с группой контроля).

2).  $p_1$  – сравнение с гр. 1.1;  $p_2$  – сравнение с группой 1.2.

зокриноцитов (у 100 %), активизация процесса апоптоза ациноцитов (у 100 %).

У новорождённых крысят микроскопически были выявлены изменения в ПЖ в целом аналогичные таковым у их матерей, причём наблюдались они у 100 % особей. Но, помимо указанных выше изменений ПЖ крыс-матерей, у крысят имела ещё и незрелость стромы (у 100 %), умеренное полнокровие карилляров (у 100 %) и гидропическая дистрофия цитоплазмы экзокриноцитов (у 100 %), а липоматоз стромы отсутствовал. По мере роста крысят большинство из указанных морфологических изменений ПЖ сохраняются до 2-месячного возраста. Положительная динамика заключается в отсутствии незрелости стромы и уменьшении (в 5 раз) частоты встречаемости внутри- и междолькового склероза стромы у 2-месячных животных, отсутствии воспалительной инфильтрации стромы у крысят 1.2. и 1.3 групп. Вместе с тем, появляются отсутствовавшие у новорождённых крысят очаговый липоматоз паренхимы (у 50 % ± 15,8 крысят гр. 1.2), междольковый и внутридольковый липоматоз стромы в виде небольших очагов (у 50 % ± 15,8 крысят гр. 1.2 и 1.3), дистрофические изменения внутри- и междольковых протоков (у 100 % крысят гр. 1.2 и 1.3).

Таким образом, результаты исследования показали, что при гипокалорийной диете беременных крыс возникают значительные морфологические изменения в ПЖ не только у них самих, но и у их потомства. Причём выявленные изменения являются стойкими и сохраняющиеся у животных вплоть до 2-месячного возраста. Для того, чтобы выяснить сказываются ли имеющиеся морфологические изменения ПЖ на состоянии её внешнесек-

реторной активности, изучен уровень в крови липазы,  $\alpha$ -амилазы, а также  $\alpha_1$ -антитрипсина, содержание которого косвенно отражает уровень трипсинемии [6].

Проведенные исследования показали, что у 100 % крыс, получавших гипокалорийную диету, имеет место существенное повышение уровня панкреатических ферментов в крови: среднее содержание  $\alpha$ -амилазы повышено в 2,7 раза, липазы – в 4,3 раза (таблица 3). Уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина снижен в 3 раза, что может быть обусловлено как недостаточной активностью антипротеазной системы плазмы крови вследствие резкого ограничения энергетических субстратов (в частности белка), так и активным потреблением плазменных ингибиторов (возможно, истощением защитных механизмов) вследствие длительной гипертрипсинемии.

В отличие от крыс-матерей, у крысят групп 1.2 и 1.3 гиперферментемия не наблюдалась. Гиполипаземия сохраняется у всех крысят; гипоамилаземия установлена у 90 % и 60 %, животных 1.2 и 1.3 групп соответственно, т.е. в динамике отмечается увеличение количества животных с нормальным уровнем  $\alpha$ -амилазы.

Кроме того, на втором месяце жизни удваивается численность крысят, имеющих нормальный уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина (20 % в гр. 1.3 против 10 % в гр. 1.2). Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция ПЖ в течение первых двух месяцев жизни крысят сохраняется

Таблица 3  
Содержание в крови ферментов ПЖ и  $\alpha_1$ -антитрипсина у крыс-матерей и их потомства ( $M \pm m$ )

Показатели	Крысы-матери		Возраст крысят			
	Гр. 1	Гр. 2	1 месяц		2 месяца	
			Гр. 1.2	Гр. 2.2	Гр. 1.3	Гр. 2.3
$\alpha$ -Амилаза (мг/с·л)	6,0 ± 0,4*	2,2 ± 0,2	1,15 ± 0,03*	1,34 ± 0,04	1,81 ± 0,05* ( $p_1 = 0,276$ )	2,0 ± 0,05
Липаза (мкМ/мин·л)	6,4 ± 0,4*	1,5 ± 0,1	0,69 ± 0,02*	2,01 ± 0,03	0,82 ± 0,02* ( $p_1 < 0,001$ )	1,96 ± 0,04
$\alpha_1$ Антитрипсин (нг/мл)	10,0 ± 0,3*	30,4 ± 1,4	12,1 ± 0,4*	24,6 ± 1,0	27,4 ± 0,6* ( $p_1 = 0,198$ )	32,1 ± 0,9

Примечания. 1). \* $p < 0,001$  (сравнение с группой контроля).  
2).  $p_1$  – сравнение с гр. 1.1;  $p_2$  – сравнение с группой 1.2.

достаточно выраженной, однако у части животных имеются позитивные сдвиги в сторону её нормализации.

Уровень гипоферментемии и гипо- $\alpha_1$ -антитрипсинемии у 1-месячных крысят оказался существенным: среднее содержание  $\alpha$ -амилазы составляет 86 % ( $p < 0,001$ ) от показателя в группе контроля, липазы – 34,4 % ( $p < 0,001$ ),  $\alpha_1$ -антитрипсина – 81,6 % ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 3). У 2-месячных крысят также наблюдается гипоферментемия однако степень её выраженности меньше, чем у 1-месячных (содержание  $\alpha$ -амилазы возросло на 4,7 %, липазы – на 7,5 %,  $\alpha_1$ -антитрипсина – на 36,2 %). Такой уровень показателей манифестирует экзокринную гипофункцию ПЖ вследствие уменьшения количества ациноцитов и их повреждения у крысят, которые в антенатальном периоде испытывали энергетический дефицит вследствие гипокалорийной диеты их матерей.

Таким образом, на основании результатов исследования и данных литературы негативное влияние гипокалорийной диеты на морфофункциональное состояние ПЖ можно представить следующим образом. При резком ограничении энергетических субстратов в рационе питания крыс увеличивается выход белка из богатых белком ациноцитов ПЖ, что постепенно приводит к атрофии экзокринной паренхимы ПЖ [7] с замещением её соединительной и жировой тканью (развитие фиброза и липоматоза), активации процесса апоптоза экзокриноцитов, что подтверждено морфологически в нашем исследовании. Однако в течение кого-то времени компенсаторные возможности ПЖ, обусловленные гиперфункцией неповреждённых ациноцитов и выработкой ими большого количества ферментов, позволяют обеспечивать адекватное пищеварение даже в условиях значительной потери функционально активной массы её паренхимы. Вероятно, именно это и имеет место у наших экспериментальных животных. Следует отметить ещё одно обстоятель-

ство, с которым может быть связан гиперпанкреатизм у голодающих животных. Это стресс, который они испытывают в такой ситуации. Как известно, он реализуется через активацию симпатoadrenalовой системы. При этом компенсаторно повышается активность и парасимпатической нервной системы (принцип «акцентированного антагонизма»). В результате может стимулироваться активность ацинарных клеток ПЖ как норадреналином (через  $\alpha$ -адренорецепторы), так и (что более существенно) ацетилхолином [6]. Активация панкреатических ферментов (особенно превращение трипсиногена в трипсин) в протоках и ткани ПЖ является чрезвычайно агрессивным фактором повреждения ПЖ, запуская процесс её аутолиза с развитием панкреатита (он имел место у 40 % крыс-матерей и 100 новорождённых крысят). Процессы аутолиза и воспаления в ПЖ являются ещё одной причиной гиперферментемии у крыс за счёт развития феномена «уклонения» ферментов в кровь [8]. Дефицит белка и других нутриентов в питании нарушает синтез тканевых и сывороточных ингибиторов протеолитических ферментов [7]. В такой ситуации длительная гипертрипсинемия чревата ещё большим истощением активности антипротеиназной системы (что наблюдается у экспериментальных животных в нашем исследовании) [9]; ферментно-ингибиторный дисбаланс в ткани ПЖ и в крови усугубляет нарушения в ПЖ и, в свою очередь, является фактором риска развития панкреатита [10].

Экзокринный аппарат ПЖ у крысят начинает активно функционировать с момента начала их энтерального питания, т.е. после рождения. Однако низкокалорийная диета их матерей, обуславливающая недостаток энергетических субстратов в антенатальном периоде развития, приводит к активации в клетках процессов аутофагии [11], что результируется уменьшением количества ациноцитов, их повреждением со сниже-

нием функциональной активности и развитием воспалительного процесса. Результаты исследования свидетельствуют о том, что патологические изменения ПЖ, имеющиеся у крысят на момент рождения, являются довольно стойкими и даже на фоне сбалансированного питания в значительной мере сохраняются до 2-месячного возраста, являясь морфологической основой экзокринной панкреатической недостаточности.

#### Выводы

1. У всех беременных крыс, находившихся на гипокалорийной диете в течение длительного времени (до и во время беременности), имеют место выраженные морфологические изменения ПЖ: уменьшение объёма паренхимы и площади ацинусов (у 100 %), отёк, внутри- и междольковый фиброз и липоматоз стромы (у 80 %), её воспалительная инфильтрация (у 40 %), дистрофические изменения ядер и активизация процесса апоптоза ациноцитов (у 100 %).
2. У 100 % крыс наблюдается высокий уровень ферментемии и снижение содержания  $\alpha_1$ -антитрипсина, что свидетельствуют о компенсаторной гиперфункции неповреждённых экзокриноцитов и ферментно-ингибиторном дисбалансе в ткани ПЖ и в крови.
3. При гипокалорийной диете беременных крыс возникают значительные морфологические изменения в ПЖ у их новорождённого потомства. В целом они аналогичны таковым у их матерей, но, кроме того, имеется незрелость паренхимы, умеренное полнокровие капилляров и гидропическая дистрофия цитоплазмы экзокриноцитов (у 100 %), а воспалительная инфильтрация стромы отмечается у 100 % животных. Большинство из указанных морфологических изменений ПЖ сохраняются до 2-месячного возраста. Положительная динамика заключается в исчезнове-

нии воспалительной инфильтрации (к 1-му месяцу жизни), отсутствии незрелости стромы и уменьшении частоты встречаемости внутри- и междолькового склероза стромы у 2-месячных животных. Однако появляются очаговый липоматоз паренхимы и стромы (у 50 %), дистрофические изменения протоков ПЖ (у 100 %).

4. У 100 % крысят имеет место гиполипаземия, у 90 % — гипоамилаземия и снижение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина, что свидетельствует об экзокринной гипофункции ПЖ вследствие уменьшения количества ациноцитов и их повреждения у крысят, которые в антенатальном периоде испытывали энергетический дефицит, обусловленный гипокалорийной диетой их матерей.
5. Выявленные морфофункциональные изменения ПЖ у крыс и их потомства создают предпосылки для развития стойкой экзокринной дисфункции ПЖ и формирования на её основе различной органической патологии.

#### Литература

1. Talley, N. J. Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine and Pancreas / N. J. Talley, S. V. Kane and M. B. Wallace // Blackwell Publishing. – 2010. – P. 525
2. Koopmann, M. C. Total parenteral nutrition attenuates cerulein-induced pancreatitis in rats / M. C. Koopmann, M. D. Baumler, C. J. Boehler, F. L. Chang et. // Pancreas. – 2010. – Vol. 39, №3. – P. 377-84
3. Osowski, C. M. The binary switch that controls the life and death decisions of ER stressed в cells / C. M. Osowski, F. Urano // Curr. Opin. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 23, №2. – P. 207-15
4. Пат. 81453 UA, G09B 23/28 (2006.01), G09B 23/34 (2006.01) Спосіб моделювання аліментарної білкової недостатності [текст] / Ніколаєва О. В., Ковальова М. В., Євтушенко Т. Г. (UA); заявник Харківський національний медичний університет (UA). — № у 2013 01910, заявл. 18.02.2013; опубл. 25.06.2013. Бюл. № 12. – 4 с.

5. Гланц, С. Медико-біологічна статистика [Текст] / С. Гланц; з англ. С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
6. Губергриц, Н. Б. Клиническая панкреатология [Текст] / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
7. Маев, И. В. Хронический панкреатит. Учебное пособие [Текст] / И. В. Маев. – М: ВУМНЦ, 2003. – 85 с.
8. Смирнов, К. В. Адаптационно-компенсаторные возможности поджелудочной железы в условиях гипокинезии [Текст] / К. В. Смирнов. – М: Медицина. – 1990. – с. 231
9. Nobar, S. M. Inhibition of human pancreatic proteinases by human plasma alpha2-antiplasmin and antithrombin / S. M. Nobar, O. Guy-Crotte, M. Rabaud, J. G. Bieth // Biol. Chem. – 2004. – № 5. – p.7
10. Zhukova, E. N. Role of bioantioxidants depression and deficiency of protease inhibitor alpha 1-antitrypsin in mechanisms activating free radical oxidation and proteolysis in chronic pancreatitis / E. N. Zhukova // Ter. Arkh. – 2000. – № 72 (2). – p. 29-31.
11. Kuma, A. The role of autophagy during the early neonatal starvation period / A. Kuma, M. Hatano, M. Matsui, A. Yamamoto // Nature. – № 432. – 2004. – p. 1032 -1036
6. Gybergrits, N.B. *Klinicheskay pankreatologia [Clinical pancreatology]*. Donetsk [in Ukrainian].
7. Maev, I.V. (2003) *Xronicheskiy pankreatit [Chronic pancreatitis]*. Moskov [ in Russian].
8. Smirnov, K.V. *Adaptacionno-kompensatornie vosmognosti podgelydochnoy gelesi v ysloviakh hypokihesii [Adaptive-compensatory potential pancreatic hypokinesia]*. Moskov [ in Russian].
9. Nobar S.M., Guy-Crotte O., Rabaud M., Bieth J.G., 2004 «Inhibition of human pancreatic proteinases by human plasma alpha2-antiplasmin and antithrombin», Biol. Chem, № 5, p.7
10. Zhukova E.N., 2010, «Role of bioantioxidants depression and deficiency of protease inhibitor alpha 1-antitrypsin in mechanisms activating free radical oxidation and proteolysis in chronic pancreatitis», № 72 (2), p. 29 — 31.
11. Kuma A., Hatano M., Matsui M., Yamamoto A., 2004, «The role of autophagy during the early neonatal starvation period», Nature, № 432, p. 1032 -1036

#### Резюме

#### ВПЛИВ ГІПОКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ВАГІТНИХ ЩУРІВ ТА ЇХ ПОТОМСТВА

Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Татарко С.В., Літвиненко О.Ю.

Харківський національний медичний університет

У підшлунковій залозі вагітних щурів, які отримували гіпокалорійну дієту, та у їх нащадків виявлені морфофункціональні зміни: зменшення обсягу паренхіми та площі ацинусів, набряк, фіброз та ліпоматоз строми, її запальна інфільтрація, дистрофічні зміни ядер та цитоплазми, активізація апоптозу ациноцитів; у щурят так само спостерігалася незрілість паренхіми, повнокров'я капілярів; у щурів-матерів виявлена †гіперферментемія, а у їх нащадків гіпоферментемія на тлі зниження рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину. Подібні морфофункціональні зміни підшлункової залози у тварин створюють передумови для розвитку її стійкої екзок-

#### References

1. Talley N.J., Kane S.V., Wallace M.B. 2010, «Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine and Pancreas», Blackwell Publishing, P. 525
2. Koopmann M.C., Baumler M.D., Boehler C.J., Chang F.L. 2010, «Total parenteral nutrition attenuates cerulein-induced pancreatitis in rats», Vol. 39, №3, P. 377-84
3. Osowski C.M., Urano F., 2010, «The binary switch that controls the life and death decisions of ER stressed v cells», Curr. Opin. Cell. Biol, Vol. 23, №2., P. 207-215
4. Nikolaeva, O.V., & Kovaltsova, M.V., & Evtyschenko T.G. (2013). Sposib modeluvannj alimentarnoi bilkovoї nedostatnosti [Sposib modelyuvannya alimentarnoi bilkovoї nedostatnosti] *Pat. 81453 UA, G09B 23/28 (2006.01), G09B 23/34 (2006.01), Bul. – Bul.*, 12, 4 [in Ukrainian].
5. Glans, S (1998). *Mediko-biologicheskay statistika [Of Biomedical Statistics]*. Moskov [ in Russian].

ринної дисфункції та формування на її основі різної органічної патології.

**Ключові слова:** гіпокалорійная дієта, морфофункціональний стан підшлункової залози, вагітні щури та їх нащадки

**Summary**

THE IMPACT OF HYPOCALORIC DIET ON THE MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE PANCREAS OF PREGNANT RATS AND THEIR PROGENY

*Nikolayeva O., Kovaltsova M., Tatarko S., Lytvynenko E.*

*Kharkov National Medical University*

The pancreas of pregnant rats treated with hypocaloric diet, and their progeny revealed morphological changes: reduced parenchymal area and acini, edema, fibrosis and lipomatosis stroma, its inflammatory infiltration, degenerative

changes in the nuclei and cytoplasm, activation of apoptosis of exocrine pancreatic cells; young rats also presented immaturity of the parenchyma, moderate congestion of the capillaries; rats-mothers revealed hyperenzymemia while their progeny hyperenzymemia on the background of reducing  $\alpha_1$ -antitrypsin level. Similar morphological changes of the pancreas in animals create the preconditions for the development of its resistant exocrine dysfunction and forming the basis for its various organic pathology.

**Keywords:** *hypocaloric diet, morphology and function of the pancreas, pregnant rats and their progeny.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616. 12 – 008. 46 – 036. 12:[616.24+616.428]- 092.18

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ЛЕГКОГО И ПЕРИБРОНХИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Павлова Е.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет, e-mail: slegg@mail.ru*

При выяснении участия клеток иммунной системы в местных иммунных реакциях легких и перибронхиальных лимфоузлов при хронической сердечной недостаточности с помощью иммуногистохимических методов по сравнению с острой сердечной недостаточностью установлено, что в ткани легкого выявлена относительная активация Т-клеточных популяций, что приводит к увеличению продукции IL-6, в то время как уменьшение количества макрофагов приводит к снижению продукции IL-1, в то же время в ткани перибронхиальных лимфатических узлов, выражен дефицит как Т-, так и В-лимфоцитов, а также клеток-продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов и увеличена популяция макрофагов экспрессирующих рецепторы к CD56+ что свидетельствует о компенсаторной активации неспецифического гуморального звена иммунитета имеющего адаптивный характер и направленного на восстановление функционального состояния иммунной системы

**Ключевые слова:** *хроническая сердечная недостаточность, бронхоассоциированная лимфоидная ткань, перибронхиальные лимфоузлы, иммунокомпетентные клетки.*

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидирующей причиной смертности во всем мире и приобрели статус важнейшей медико-социальной проблемы. Исходом многих ССЗ являет-

ся хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром со сложным патогенезом, характеризующийся дисбалансом между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца [1, 3]. Нарушение



микроциркуляции в малом круге приводит к повреждению тканей и, по-видимому, нарушению клеточного и гуморального, общего и местного иммунитета [2, 4, 5, 14]. В воздухоносных путях иммунная система легких представлена бронхоассоциированной лимфоидной тканью (БАЛТ), располагающейся в толще покровного эпителия, возле желез и в строме. БАЛТ играет важную роль в местных защитных реакциях легких, обеспечивая сохранение функции слизистой оболочки, определяя тяжесть и продолжительность заболевания [10, 11]. Также представляет интерес изучение изменений в перибронхиальных лимфатических узлах, где происходит размножение лимфоцитов, поступающих в ткани [6, 8, 9, 12], и поэтому актуальным является изучение состава структурных компонентов Т- и В-зон и данных о содержании функционально активных клеток в ткани легких и перибронхиальных лимфатических узлов при ХСН [2, 4, 6, 9, 10].

**Целью** исследования явилось изучение иммуногистохимических изменений в ткани легких и перибронхиальных лимфоузлов при ХСН в сравнении с ОСН для получения более полного представления об участии клеток иммунной системы в местных иммунных реакциях.

#### **Материалы и методы**

Исследованы легкие и перибронхиальные лимфатические узлы в 20 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц сопоставимых по полу и возрасту. Причинами смерти были: острая сердечная недостаточность (ОСН) — контроль и ХСН. У всех были исключены воспалительные заболевания на основании макро- и микроскопического исследования. Материал фиксировали в 10 % водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали парафиновой. Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Brosman. Иммунные клетки дифференцировали с помощью

моноклональных антител (МКА) фирмы «Serotec» к различным клонам клеток: CD3+ (общая популяция Т-лимфоцитов), CD22+ (общая популяция В-лимфоцитов), CD8+ (Т-супрессоры цитотоксические), CD4+ (Т-хелперы), CD56+ (моноциты/ макрофаги), CD18+ (нейтрофильные гранулоциты), IgA-, IgM-, и IgG-, а также IL-1- и IL-6 — продуценты. В качестве люминисцентной метки использовали F (ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов, меченные ФИТЦ. Препараты изучали в люминисцентном микроскопе ЛЮМАМ-И2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова в люминисцентном микроскопе. Полученные данные обрабатывали с использованием пакета программного обеспечения STATISTYKA v 6.0 компании «StatSoft».

#### **Результаты**

В изученном материале кусочков легочной ткани, умерших от ХСН, основными зонами сосредоточения иммунных клеток в легких как и в группе контроля, являлись межальвеолярные перегородки, периваскулярные пространства, а также БАЛТ. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток (табл. 1), отражают интегральные результаты, полученные при исследовании как альвеолярного, так и бронхиального компонентов легких. Также как и в контроле, в межальвеолярных перегородках при ХСН были обнаружены основные клоны иммунных клеток — CD3+, CD22+, CD56+. При этом, отмечалось достоверное уменьшение макрофагальной популяции, а также тенденция к уменьшению В-клеточного компонента местных иммунных реакций. В тоже время популяция Т-лимфоцитов, увеличивалась за счет снижения содержания CD4+, и увеличения — CD8+- клеток.

В межальвеолярной ткани и просвете альвеол присутствовали клетки — продуценты преимущественно IgM, IgA,

Таблица 1

Иммуногистохимические показатели в препаратах легкого (в %) при ХСН ( $M(m), n = 10$ )

Группы	Клетки, экспрессирующие рецепторы							IL-продуцирующие		Ig-продуцирующие клетки		
	CD3+	CD4+	CD8+	CD22+	CD56+	CD18+	CD4+/CD8+	IL-1 $\beta$	IL-6	IgM	IgA	IgG
ОСН	48,0 (4,5)	65,0 (3,8)	35,0 (2,4)	49,0 (3,9)	9,0 (0,6)	3,0 (0,05)	1,85 (0,01)	9,0 (1,1)	11,0 (1,0)	22,0 (1,5)	20,0 (1,9)	3,6 (0,006)*
ХСН	49,0 (3,8)	64,0 (4,6)	37,0 (1,9)	44,0 (4,4)	6,0 (0,7)*	4,2 (0,08)	1,72 (0,05)	7,5 (0,4)	13,0 (0,9)	17,0 (2,0)	11,0 (1,7)*	1,5 (0,003)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  — достоверность различий с контролем

тогда, как IgG выявлялся в виде «следа». Также как и в контроле, нейтрофильные гранулоциты (CD18+) были единичными.

В БАЛТ при ХСН обнаруживались все изучаемые нами популяции иммунных клеток — В-лимфоциты (CD22+), клетки — продуценты IgM, IgA, IgG, Т-лимфоциты (CD3+), в том числе CD4+ и CD8+, а также макрофаги (CD56+) и единичные CD18+. Анализ относительных объемов выше указанных клеток свидетельствует, что в легочной ткани умерших от ХСН выявляется достоверный дефицит макрофагов — в 1,5 раза, а также клеток-продуцентов IgA — в 1,8 раза, IgM — в 1,3 раза соответственно по сравнению с контролем. Если при ОСН количество клеток-продуцентов IgG увеличивается, то при ХСН относительный объем их достоверно снижается — в 2,4 раза. Кроме того, видна тенденция к уменьшению популяции В-лимфоцитов — в 1,1 раза и к увеличению популяции Т-лимфоцитов — в 1,02. Следует заметить, что внутри популяции Т-лимфоцитов отмечается большее, чем в контроле, возрастание супрессорной активности, и, как следствие, в 1,07 раза снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (табл. 1). Сохраняется выявленная при ОСН тенденция в отношении изменения количества клеток-продуцентов IL-1 и IL-6. Относительный объем первых достоверно уменьшается — в 1,2 раза, а вторых — наоборот достоверно увеличивается — в 1,18 раза (табл. 2).

Таким образом для местных иммунных реакций легких при ХСН характерно наличие существенного дефицита макрофагальной популяции и продуцентов IgA на фоне относительной недостаточ-

ности В-лимфоидного компонента и активации Т-клеточной популяции, внутри последней с нарастанием супрессорной активности. Как и при ОСН, среди иммунных клеток усиливается дефицит IL-1 — и увеличивается содержание IL-6 — продуцентов. Дефицит CD56+ при ХСН может быть связан с недостаточностью кровообращения, вследствие чего и уменьшается поступление моноцитов, экспрессирующих этот рецептор, в легкие. К иммунопатологическим процессам, развивающимся при ХСН, следует также отнести фиксацию на поверхности эпителиальных базальных мембран иммунных комплексов, состоящих из IgM и IgA, а на сосудистых базальных мембранах еще и IgG. Среди разнообразных влияний иммунных комплексов на ткани общепризнанна их роль в развитии альтерации базальных мембран, повышении сосудистой проницаемости, обусловленной гипоксией, с одной стороны, и усиление явлений дистрофии и некробиоза в эпителиоцитах, с другой.

Иммуногистохимическое исследование перибронхиальных лимфоузлов выявило, что среди лимфоцитов коры преобладали В — лимфоциты, экспрессирующие рецепторы к CD22+, там же встречались клетки — продуценты IgM и IgG, реже IgA. По периферии фолликулов и в диффузном корковом плато выявлялись Т-лимфоциты- CD3+, CD8+. В паракортикальной зоне преимущественно локализовались Т-лимфоциты — CD3+, CD8+ и CD4+. Вокруг посткапиллярных венул и на границе паракортикальной зоны и мозгового вещества встречались В-лимфоциты (CD 22+), а также макрофаги, в цитоплазме которых содержался темно-коричневый и черный пигмент. Также как и в группе контроля

Таблица 2

Иммуногистохимические показатели в препаратах перибронхиальных лимфатических узлов  
(в %) при ХСН ( $M(m), n = 10$ )

Группы	Клетки, экспрессирующие рецепторы						IL-продуцирующие		Ig-продуцирующие		
	CD3+	CD4+	CD8+	CD22+	CD56+	CD4+/CD8+	IL-1 $\beta$	IL-6	IgM	IgA	IgG
ОСН	45,0 (2,4)	65,0 (3,0)	22,0 (1,2)	31,0 (2,0)	16,0 (1,0)	2,95 (0,4)	0,9 (0,01)	0,5 (0,02)	2,0 (0,1)	0,3 (0,02)	3,0 (0,3)*
ХСН	45,5 (3,2)	62,0 (3,6)	21,0 (1,8)	14,0 (1,4)**	30,0 (1,8)**	3,14 (0,6)	0,6 (0,05)*	0,4 (0,01)	2,4 (0,2)	0,2 (0,01)*	3,5 (0,5)

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  - достоверность различий с контролем.

(ОСН), в мягкотных тязях локализовались преимущественно макрофаги, часть из которых экспрессировала рецепторы к CD56+, другая — не экспрессировала эти рецепторы. Отмечалось также присутствие В- и Т-лимфоцитов, плазмобластов и плазмоцитов. Результаты иммуногистохимических исследований в группе ХСН мало отличались от таковых — контроля, однако была увеличена популяция макрофагов, уменьшен относительный объем Т- и В- лимфоцитов, равно как и клеток-продуцентов IL и Ig. Среди Т-клеточной популяции сохранялся дефицит супрессоров, что приводило к увеличению, по сравнению с контролем ИРИ. Результаты количественной оценки основных клонов иммунных клеток приведены в таблице 2.

Таким образом, при ХСН, по сравнению с ОСН, в перибронхиальных лимфатических узлах имела место атрофия лимфоидного компонента на фоне существенных склеротических изменений. В 50 % наблюдений атрофия сочеталась с выраженным опустошением лимфоидного компонента, что, по-видимому связано с хронической циркуляторной гипоксией (более выражена при ХСН, по сравнению с ОСН), возникающей вследствие нарастающей сердечной недостаточности и с разрастанием соединительной ткани вокруг зон скопления пыли, высвобождающейся в результате гибели большого количества макрофагов — экспрессирующих рецепторы к CD56+

Также отмечалось некоторое уменьшение Т — лимфоцитарной популяции и IL-продуцирующих клеток. Сре-

ди Т-лимфоцитов был выражен дефицит супрессоров и как следствие несколько повышался ИРИ, а увеличение В-лимфоцитарной популяции не сопровождалось увеличением клеток-продуцентов Ig. Отсутствие признаков активной реакции лимфоидной ткани на антигенное воздействие при ХСН указывает на наличие скрытой, вторичной иммунной недостаточности.

**Перспективы дальнейших исследований** в данном направлении возможны в виде изучения иммуногистохимических особенностей ткани легкого и перибронхиальных лимфатических узлов при пневмонии, риск развития которой на фоне ХСН достаточно велик.

#### Выводы

1. В легочной ткани при ХСН по сравнению с контролем отмечается выраженный дефицит макрофагальной популяции продуцентов IgA на фоне относительной недостаточности В-лимфоидного компонента и активации Т-клеточной популяции, внутри которой нарастает супрессорная функция, что, по-видимому, обусловлено перманентной циркуляторной гипоксией
2. При ХСН также отмечается усиление дефицита IL-1, по — видимому, связанное с уменьшением макрофагальной популяции, и увеличивается содержание IL-6-продуцентов, на фоне активации Т-клеточной популяции.
3. В ткани перибронхиальных лимфатических узлов при ХСН по сравнению с ОСН нарастает дефицит как Т-, так

и В-лимфоцитов и клеток — продуцентов иммуноглобулинов и интерлейкинов, а также увеличено количество клеток, экспрессирующих рецепторы к CD56+, что свидетельствуют о компенсаторной активации неспецифического гуморального звена иммунитета имеющего адаптивный характер и направленного на восстановление функционального состояния иммунной системы

#### Литература

1. Барна О. М. Маркеры запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань / О. М. Барна // ЛікиУкраїни. – 2007. – № 115/116. – С. 6–11.
2. Кокряков В. Н. Очерки о врождённом иммунитете / В. Н. Кокряков. – СПб. : Наука, 2006. – 261 с.
3. Воронков Л. Г. Внезапная сердечная смерть у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л. Г. Воронков // Український медичний часопис. – 2004. – № 1. – С. 24–32.
4. Патогенетичний аналіз імунної системи: основні принципи / О. К. Фролов, Є. Р. Федотов, В. В. Копійка, Л. О. Фролова // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2004. – № 3. – С. 14–21.
5. Порядин Г. В. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г. В. Порядин, Ж. М. Салмаси, А. Н. Казимирский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 1. – С. 2–7.
6. Сапин М. Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах// Морфология. “ 2007. “ Т. 131, № 1. “ С. 18”22.
7. Ярилин А. А. Естественные регуляторные Т-клетки / А. А. Ярилин // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 43–48.
8. A spatially-organized multicellular innate immune response in lymph nodes limits systemic pathogen spread / W. Kastenmüller, P. Torabi-Parizi, N. Subramanian [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 150, N 6. – P. 1235”1248.
9. Card C. M. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity/ C. M Card, S. S Yu, M. A. Swartz // J.Clin.Invest. – 2014. – Vol. 124, N 3. – P. 943”952.
10. Lymphatic endothelial cells – key players in regulation of tolerance and immunity / E. F. Tewalt, J. N. Cohen, S. J. Rouhani, V. H. Engelhard // Front. Immunol. – 2012. –Vol. 28, N 3. “ P. 305.
11. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity / J. E. Moyron-Quiroz, J. Rangel-Moreno, K. Kusser [et al.] // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10, N 9. – P. 927–934.
12. Systems biology approaches for understanding cellular mechanisms of immunity in lymph nodes during infection / H. P. Mirsky, M. J. Miller, J. J. Linderman, D. E. Kirschner // J. Theor. Biol. – 2011. – Vol. 287. “ P. 160”170.
13. The immunologic profile of adoptively transferred lymphocytes influences stroke outcome of recipients / D. Zierath, J. Schulze, A. Kunze [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2013. – Vol. 263, N 1/ 2. –P. 28”34.
14. Weigent D. A. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity / D. A. Weigent // Cell. Immunol. – 2013. – Vol. 285, N 1/2. – P. 118”132.

#### References

1. Barna, O.M. (2007). Markeri zapalennja v stratifikaciji riziku sercevo-sudinnih zahvorjuvan'. [Markers inflammation in the risk stratification of cardiovascular disease]. Liki Ukraïni, 115/116, 6-11 [in Ukrainian].
2. Kokrjakov, V.N. (2006) Oчерki o vrozhdjonnom immunitete. [Essays about innate immunity]. Sankt-Peterburg: Nauka [in Russian].
3. Voronkov, L.G. (2004). Vnezapnaja serdechnaja smert' u bol'nyh s hronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'ju. [Sudden cardiac death in patients with chronic heart failure]. Ukrayins'kyi medychnyy chasopys, 1,24-32 [in Ukrainian].
4. Frolov, O.K., Fedotov, E.R., Kopijka, V.V., & Frolova, L.O. (2004). Patogenetychnyj analiz imunnoi' systemy: osnovni pryncypy. [Pathogenetic analysis of the immune system: basic principles]. Eksperymental'na ta klinichna fiziologija ta biohimija- Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry, 3, 14-21 [in Ukrainian].
5. Porjadin, G.V., Salmasi, Zh.M., & Kazimirskij, A.N. (2006). Aktivacionnye markery limfocitov kak pokazateli dizreguljacii immunnoj sistemy pri

- vospalenii. [lymphocyte activation markers as indicators of dysregulation of the immune system during inflammation]. Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija — Pathological physiology and Experimental Therapy, 1, 2-7 [in Ukrainian].
6. Sapin, M.R. (2007). Limfaticheskaja sistema i ee rol' v immunnyh processah. [lymphatic system and its role in immune processes]. Morfologija — Morphology, 131, 1, 18-22 [in Ukrainian].
  7. Jarilin, A.A. (2007). Estestvennye reguljatornye T-kletki. [Natural regulatory T cells]. Rossijskij medicinskij zhurnal — Russian Medical Journal, 1, 43-48 [ in Russian ].
  8. Kastenmüller, W., Torabi-Parizi, P., Subramanian, N., Ldmmermann, T., & Germain, R.N. (2012). A spatially-organized multicellular innate immune response in lymph nodes limits systemic pathogen spread. Cell, 150(6), 1235-1248.
  9. Card, C. M, Yu, S.S, & Swartz, M.A. (2014). Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest, 124(3), 943-952.
  10. Tewalt, E.F, Cohen, J.N, Rouhani, S.J, & Engelhard, V.H. (2012). Lymphatic endothelial cells — key players in regulation of tolerance and immunity. Front Immunol, 3, 305.
  11. Moyron-Quiroz, J.E., Rangel-Moreno J., Kusser K., Hartson L., Sprague F., Goodrich S., Woodland D.L., Lund F.E., & Randall T.D. (2004). Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity. Nat Med, 10(9), 927-934.
  12. Mirsky, H.P., Miller, M.J, Linderman, J.J, & Kirschner, D.E. (2011). Systems biology approaches for understanding cellular mechanisms of immunity in lymph nodes during infection. J Theor Biol. 287, 160-170.
  13. Zierath, D., Schulze, J., Kunze, A., Drogomiretskiy, O., Nhan, D., Jaspers, B., Dressel, A., & Becker, K. (2013). The immunologic profile of adoptively transferred lymphocytes influences stroke outcome of recipients. J Neuroimmunol, 263(1-2), 28-34.
  14. Weigent, D.A. (2013). Lymphocyte GH-axis hormones in immunity. Cell Immunol, 285(1-2), 118-132.

## Резюме

### ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ І ПЕРИБРОНХІАЛЬНИХ ЛІМФОВУЗЛІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Павлова О.О.

*Харківський національний медичний університет*

При з'ясуванні участі клітин імунної системи в місцевих імунних реакціях легень та перибронхіальних лімфовузлів при хронічній серцевій недостатності за допомогою імуногістохімічних методів в порівнянні з гострою серцевою недостатністю встановлено, що в тканині легень виявляється відносна активація Т- клітинних популяцій, що сприяє збільшенню продукції ІЛ-6, у той час як дефіцит макрофагів призводить до зниження продукції ІЛ-1. В тканині перибронхіальних лимфатичних вузлів спостерігається дефіцит як Т-, так і В-лимфоцитів, а також клітин-продуцентів імуноглобулінів та інтерлейкінів та збільшена популяція макрофагів експресуючих рецептори до CD56, останнє свідчать про компенсаторну активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету, що має адаптивний характер і спрямована на відновлення функціонального стану імунної системи.

**Ключові слова:** *хронічна серцева недостатність, бронхоасоційована лімфоїдна тканина, пери бронхіальні лимфатичні вузли, імунокомпетентні клітини.*

## Summary

### IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN TISSUE OF LUNG AND PERIBRONCHIAL LYMPH NODES DURING CHRONIC HEART FAILURE

Pavlova E.A.

*Kharkov National Medical University*

During finding out the role of cells of immune system in local immune reactions of lungs and peribronchial lymph nodes at chronic heart failure with the help of immunohistochemical methods compared with acute heart failure it is established that: there is relative activation of T- lymphocyte

populations which promotes increasing of IL-6 production, while deficit in macrophages number results in decrease of IL-1 production. In tissue of peribronchial lymphatic nodes there is expressed deficit of both T- and B- lymphocytes, as well as cells-producers of immunoglobulins and interleukins. There is also an increase of macrophage population which expresses receptors to CD56+ indicating that compensatory activation of nonspecific

humoral immunity having adaptive nature and directed on restoration of the functional state of the immune system

**Key words:** *chronic cardiac insufficiency, broncho-associated lymphoid tissue, peribronchial lymph nodes, immunocompetent cells.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.276:615.454.1:615.032

## **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ КАЛИКС[4]АРЕНА И ИБУПРОФЕНА ПРИ МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

**Александрова А. И.**

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова;  
aleksa713135@mail.ru*

Работа посвящена изучению противовоспалительного действия модифицированного каликс[4]арена при местном и системном трансдермальном введении на модели каррагинанового воспаления. Было показано, что местное трансдермальное введение модифицированного каликс[4]арена обеспечивает более высокую противовоспалительную активность по сравнению с ибупрофеном. Снижение морфологических показателей до уровня нормы при использовании модифицированного каликс[4]арена происходит к шестым суткам терапии, для ибупрофена – к 7 суткам терапии. Системное трансдермальное введение модифицированного каликс[4]арена также обеспечивает высокое противовоспалительное действие, которое уступает местному введению в первые сутки терапии за счёт процессов поступления вещества во внутреннюю среду организма.

**Ключевые слова:** *воспаление, каликс[4]арен, ибупрофен, трансдермальное введение.*

### **Введение**

Основной задачей в фармацевтической химии, медицине является создание лекарств с максимальным терапевтическим эффектом и минимальным проявлением побочного действия. Данная проблема является актуальной и при создании новых нестероидных противовоспалительных препаратов – класса соединений, которые широко используются в медицинской практике, благодаря уникальному сочетанию таких фармакологических эффектов, как противовоспалительное, жаропонижающее и аналь-

гетическое действие [1, 2]. Применение препаратов данной группы приводит к возникновению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы [3]. Для терапии воспалительных процессов используются препараты, которые отвечают оптимальному соотношению терапевтического и побочного эффектов. Это препараты так называемого «золотого стандарта» к которым относится и ибупрофен [4].

С другой стороны, в последнее время большое внимание уделяется но-

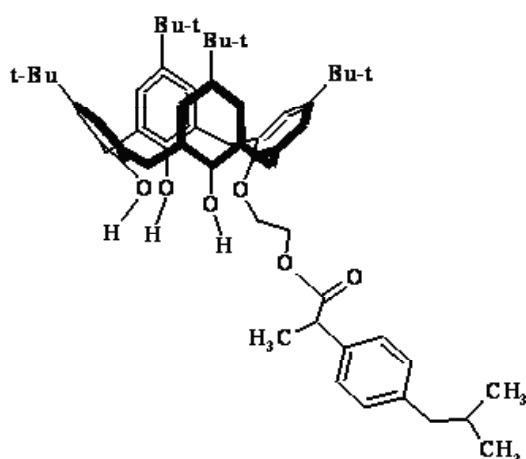
вому классу макроциклических соединений – каликс[4]аренам, которые проявляют широкий спектр фармакологической активности: антикоагуляционную, противовирусную, антибактериальную, противоопухолевую активность [5-7]. Благодаря своим физико-химическим свойствам каликс[4]арены могут быть использованы в нано-медицине как системы доставки лекарств к органу мишени [8].

Новые лекарственные препараты могут быть созданы путём химической модификации уже известных соединений [9, 10], с целью повышения их терапевтического эффекта или увеличения спектра фармакологической активности.

Таким образом, целью данной работы являлось изучение противовоспалительной активности нового соединения каликс[4]арена, содержащего по нижнему ободу молекулу ибупрофена при его трансдермальном введении [11, 12].

Соединение было синтезировано в физико-химическом институте имени А.В. Богатского НАН Украины, в отделе молекулярной структуры и хемоинформатики Алексеевой А.А.

#### Объект



5, 11, 17, 23 – тетра-трет-бутил-25, 26, 27-тригидрокси-28[(4-изобутилфенил)пропилкарбоксииэтокси]-каликс[4]арен

#### Методы исследования

В исследованиях использовались белые крысы, массой 180-200 г в соответствии с условиями биоэтики и правилами «Европейской Конвенции защиты животных используемых для экспериментов».

Противовоспалительное действие оценивалось на модели каррагинан-индуцированного воспаления [13], путём введения 0,2 мл 0,2 % раствора каррагинана в заднюю конечность крысы. На следующие сутки, после развития воспаления, проводилась соответствующая терапия. Динамику изменения воспалительного процесса оценивали на основании изменения двух морфологических показателей – ширины и объёма поражённой конечности крыс.

Для трансдермального введения была приготовлена мазевая основа, состоящая из смеси полиэтиленгликоля (ПЭГ 1500), полиэтиленоксида (ПЭО 400) и 1,2 пропиленгликоля в соотношении 4:2:3. Доза для трансдермального введения составляла 15 мг/кг для ибупрофена (препарат сравнения) и 15 мг/кг для модифицированного каликсарена в пересчете на молекулу ибупрофена. Крысам наносилось 0,5 г мази: для оказания местного эффекта – на поражённую конечность животного; для оказания системного воздействия – на предварительно выбритый участок спины между лопатками. От воздействия внешних факторов мазь сверху покрывали защитной эластичной плёнкой.

Животных делили на четыре экспериментальные группы, по 6 животных в каждой. Первая группа животных – контроль воспаления, животные, которым после индуцирования воспаления, терапия не проводилась. Вторая и третья – животные, которых лечили путём нанесения мази с каликс[4]ареном, содержащим остаток молекулы ибупрофена и с ибупрофеном, соответственно, на повреждённую конечность. Четвёртая группа – животные, которым проводилась терапия путем нанесения мази с калик-

с[4]ареном, содержащим остаток молекулы ибупрофена на выбритый участок спины между лопатками. Терапия проводилась ежедневно на протяжении 9 суток с момента введения флогогенного агента.

### Результаты и их обсуждение

Аппликация мази на пораженную конечность, т.е. введение непосредственно в очаг воспаления, позволяет быстрее активному компоненту достичь пораженного участка тела. Полученные данные (рис. 1) свидетельствуют о снижении воспаления, как при использовании ибупрофена, так и при использовании модифицированного каликсарена. В первые сутки терапии при использовании ибупрофена ширина пораженной

конечности уменьшилась на 8 % относительно группы животных, которым терапия не проводилась (контроль воспаления), при использовании модифицированного каликсарена – на 31 %. На третьи сутки эксперимента данный показатель для модифицированного каликсарена остаётся на неизменном уровне, а для ибупрофена снижается на 21 %, относительно контроля воспаления.

На четвёртые и пятые сутки эксперимента трансдермальное введение модифицированного каликсарена снижает воспаление до 112-113 %, а к 6 суткам эксперимента выходит на уровень контроля. Применение ибупрофена в составе мягкой лекарственной формы также уменьшает воспалительную реакцию,

однако, на протяжении 4 суток эксперимента уступает действию модифицированного каликсарена. К пятым суткам и до конца эксперимента показатели ширины пораженной конечности подопытных животных как при использовании модифицированного каликсарена, так и ибупрофена практически одинаковы.

Проявление противовоспалительного эффекта демонстрирует динамика изменения второго морфологического показателя (объёма поражённой конечности) при использовании в составе мази как модифицированного каликсарена, так и ибупрофена. Уменьшение объёма по-

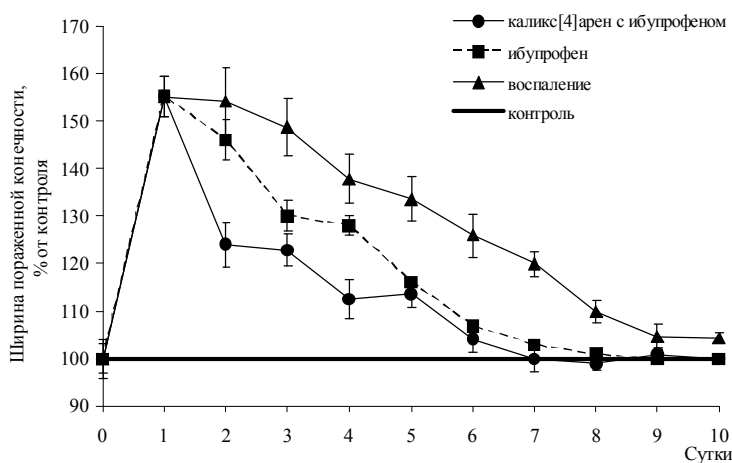


Рис. 1. Динамика изменения ширины пораженной конечности крыс при трансдермальном введении (местном) исследуемых соединений.

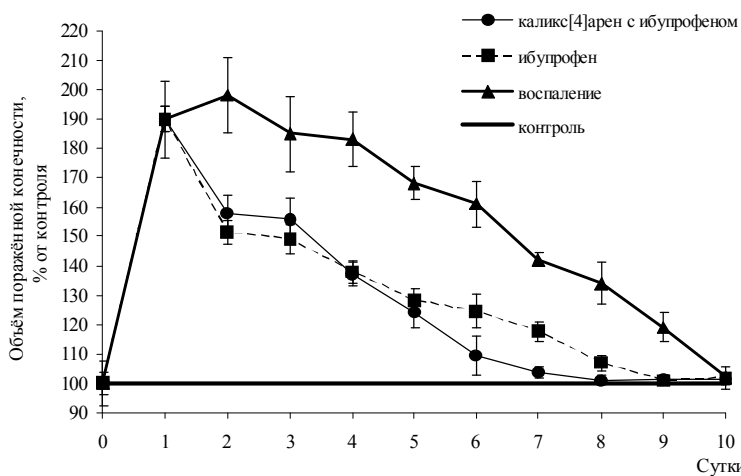


Рис. 2. Динамика изменения ширины пораженной конечности крыс при трансдермальном введении (местном) исследуемых соединений.



раженной конечности крыс происходит практически одинаково на протяжении четырёх суток эксперимента с момента терапии воспалительного процесса. К шестым суткам эксперимента, в случае использования модифицированного каликсарена, показатели объёма лапы досто-

верно не отличаются от значений лап интактных животных. При терапии воспаления путём нанесения мази с ибупрофеном данный показатель выходит на уровень контрольных значений интактных животных лишь к восьмым суткам эксперимента. Таким образом, более выраженным противовоспалительным действием при местном использовании мягкой лекарственной формы обладает модифицированный каликсарен.

Для оказания системного действия, поступление в системный кровоток животных модифицированного каликсарена из мягкой лекарственной формы, осуществлялось через кожный покров. Следует отметить, что противовоспалительное действие по двум морфологическим показателям, в данном случае, наблюдалось уже после первых суток нанесения лекарственной формы (табл. 1). Однако, на протяжении первых трёх дней терапии показатели и ширины, и объёма поражённой конечности животных при системном введении вещества уступают аналогичным показателям при местном применении модифицированного каликсарена. Это связано с тем, что процесс поступления модифицированного каликсарена из лекарственной формы через неповреждённую кожу в системный кровоток является продолжительным и обусловлен формированием кожного депо.

К пятым суткам эксперимента оба

Динамика изменения морфологических показателей поражённой конечности крыс при системном трансдермальном введении каликс[4]арена, содержащего молекулу ибупрофена

Таблица 1.

Сутки	Ширина поражённой конечности, % от контроля	Объём поражённой конечности, % от контроля
0	100 ± 4,1	100 ± 4,0
1	155 ± 4,2	190 ± 4,3
2	135 ± 5,8	170 ± 5,0
3	138 ± 6,0	165 ± 3,2
4	130 ± 7,6	146 ± 4,9
5	115 ± 4,5	114 ± 2,1
6	107 ± 5,1	106 ± 2,8
7	102 ± 3,7	104 ± 4,6
8	101 ± 0,9	101 ± 1,4
9	102 ± 4,5	102 ± 1,2
10	100 ± 0,3	100 ± 1,0

показателя заметно снижаются и к шестым суткам эксперимента выходят практически на уровень значений интактных животных. Поступление модифицированного каликсарена из сформированного кожного депо в системный кровоток животных приводит к установлению необходимой концентрации вещества в крови, которая и обуславливает противовоспалительный эффект.

### Выводы

Таким образом, трансдермальное введение модифицированного каликсарена, как местное так и системное, обеспечивает высокую противовоспалительную активность. Системное действие вещества обусловлено достаточно хорошей проницаемостью полученной молекулы через кожные слои благодаря способности молекулы каликсарена встраиваться в липидные слои мембран клеток. Кроме того, полученное вещество является более липофильным по сравнению с ибупрофеном, что приводит к более длительному пребыванию молекул во внутренней среде организма, и как следствие, к увеличению терапевтического эффекта. В эффективность местного применения модифицированного каликсарена свой вклад дают и мембранно-стабилизирующие свойства молекул самого каликсарена.

### Литература

1. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные средства / Е. Л. Насо-

- нов // М.: Анко. — 2000. — 143 с.
2. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические аспекты / Е. Л. Насонов / РМЖ. — 2002, №10. — С. 206-212.
  3. Шварц Г. П. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов / Г.П. Шварц // Врач. — 2004. — №7. — С. 49-52.
  4. Каратаев А. Е. Оценка безопасности современных противовоспалительных препаратов / А. Е. Каратаев // Новая аптека. — 2010. — №1. — С. 58-60.
  5. Mourer M. Functional organisation and gain of activity: the case of the antibacterial para-guanidino-ethylcalix [4]arene / M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance [et al.] // Bioorg Med Chem Lett.— 2006.— № 16. — P. 2960.
  6. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity.— 2004.— № 72.— P. 6318–6323.
  7. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
  8. Головенко М. Я. Високопродуктивні технології дослідження та створення лікарських засобів / М. Я. Головенко // Біофармація та фармакокінетика. Вісник фармакології та фармації. — 2002. — № 2. — С. 9–16.
  9. Баренбойм Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска / Г. М. Баренбойм, В. Г. Маленков // М.: Наука. — 1986.— 363 с.
  10. Мартинов А. В. Хімічна модифікація високомолекулярних лікарських засобів— продуктів біотехнології як інструмент тонкого впливу на їх фармакологічні властивості / А. В. Мартинов В. П. Черних / Клінічна фармація.— 2002.— Т. 6, № 3.— С. 3–8.
  11. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов / И. А. Кравченко // Одесса: Астропринт. — 2001. — 166 с.
  12. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management / K. Budd // Int. J. Clin. Pract. Suppl. — 2003. — Vol. 133, № 2. — P. 9-14.
  13. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol.— 2003.— v. 225. — P. 115-121.

### References

1. Nasonov E.L. Non-steroidal anti-inflammatory agents / E. L. Nasonov // М.: Анко. — 2000. — 143 p.
2. Nasonov E.L. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic aspects / E. L. Nasonov // RMG. — 2002, № 10. — P. 206-212.
3. Schwartz G. P. Portability modern nonsteroidal antiinflammatory drugs / G. P. Schwartz // Doctor. — 2004. — № 7. — P. 49-52.
4. Karataev A. E. The safety assessment of modern anti-inflammatory drugs / A. E. Karataev // New Pharmacy. — 2010. — № 1. — P. 58-60.
5. Mourer M. Functional organisation and gain of activity: the case of the antibacterial para-guanidino-ethylcalix [4]arene / M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance [et al.] // Bioorg Med Chem Lett.— 2006.— № 16. — P. 2960.
6. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity.— 2004.— № 72.— P. 6318–6323.
7. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
8. Golovenko M. J. High technology research and creation of drugs / M. J. Golovenko / Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Journal of Pharmacology and Pharmacy. — 2002. — № 2. — P. 9-16.
9. Barenboim G. M Biologically active substances. New principles of search / G. M. Barenboim, V. G. Malenkov // Science. — 1986. — 363 p.
10. Martynov A. V. Chemical modification of

macromolecular medicines, products of biotechnology as a tool for the small impact on their pharmacological properties / A. V. Martynov V. Chernykh // Clinical Pharmacy. — 2002. — Vol 6, № 3. -P. 3-8.

11. Kravchenko A. Transdermal administration of drugs / I. A. Kravchenko // Odessa: Astroprint. — 2001. — 166 p.
12. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management / K. Budd // Int. J. Clin. Pract. Suppl. — 2003. — Vol. 133, № 2. — P. 9-14.
13. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol.— 2003.— v. 225. — P. 115-121.

### Резюме

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НОВОЇ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ КАЛІКС [4] АРЕНА І ІБУПРОФЕНУ ПРИ МІСЦЕВОМУ І СИСТЕМНОМУ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

*Александрова А.І.*

Робота присвячена вивченню протизапальної дії модифікованого калікс[4]арену при місцевому та системному трансдермальному введенні на моделі карагінанового запалення. Було показано, що місцеве трансдермальне введення модифікованого калікс[4]арену забезпечує більш високу протизапальну активність порівняно з ібупрофеном. Зниження морфологічних показників до рівня норми при використанні модифікованого калікс[4]арену відбувається на шосту добу терапії, для ібупрофену — на 7 добу терапії. Системне трансдермальне введення модифікованого калікс[4]арену також забезпечує високу протизапальну дію, яка поступається місцевому введенню

ню в перші дві доби терапії за рахунок процесів надходження речовини у внутрішнє середовище організму.

**Ключові слова:** запалення, калікс[4]арен, ібупрофен, трансдермальне введення.

### Summary

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NEW DOSAGE FORMS COMPOUNDS BASED ON CALIX [4] ARENE AND IBUPROFEN WHEN LOCAL AND SYSTEMIC TRANSDERMAL ADMINISTRATION

*Alexandrova A.I.*

Work is dedicated to the study of anti-inflammatory activity of the modified calix[4]arene after local and systemic transdermal administration on carrageenan model of inflammation. It was shown that that topical transdermal administration of modified calix[4]arene provides greater anti-inflammatory activity compared with ibuprofen. Reduction to the level of physiological morphological parameters after modified calix[4]arene administration is noted by the sixth day of therapy, and using ibuprofen — by seventh days of therapy. Systemic transdermal modified calix[4]arene administration also provides high anti-inflammatory effect, which is less than local administration in the first days of the experiment due to the absorption of the substances into the body.

**Keywords:** inflammation, calix[4]arene, ibuprofen, transdermal administration.

*Впервые поступила в редакцию 09.01.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.916:577.122

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ ЕСМІН® ДЛЯ ІНДУКЦІЇ МЕТАЛОТІОНЕЇНУ ТА ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ КАДМІЮ

*Пихтєєва О.Г., Самохіна Н.А., Большой Д.В.*

*Український НДІ медицини транспорту, Одеса; pyhteeva@rambler.ru*

Профілактичне вживання мікроелементних комплексів (наприклад, ЕСМІН®) сприяє підвищенню стійкості організму до пошкоджуючої дії важких металів завдяки підвищенню синтезу металотранспортного білка металотіонеїну та нормалізації співвідношень між токсичними та есенціальними важкими металами за рахунок накопичення в печінці та нирках есенціальних мікроелементів. Профілактичне вживання мікроелементних комплексів разом з нормальним збалансованим харчуванням з достатньою кількістю білків в раціоні особливо показане для контингентів, що працюють або мешкають у несприятливих умовах, які передбачають можливість контакту зі сполуками токсичних важких металів.

**Ключові слова:** металотіонеїн, ЕСМІН®, кадмій

### Актуальність дослідження

Металотіонеїни (МТ), більше 50 років тому відкриті і охарактеризовані В.L.Vallee із співробітниками (1957) [1], є багатofункціональними білками, які відіграють центральну роль в транспорті есенціальних і токсичних важких металів (зокрема, Zn, Cd, Hg), в їх обміні і детоксикації. Неослабний інтерес дослідників до проблеми МТ протягом більше 50 років пояснюється його унікальними структурою та функціями в системі захисту клітинних структур, органів, тканин і організму в цілому від дії різних за природою шкідливих факторів. Показана участь у здійсненні та регуляції функцій МТ численних кофакторів білкової природи, в тому числі ініціаторів, індукторів і репресорів. В останні роки особливий інтерес представляють питання терапевтичного застосування МТ. У недалекій перспективі розвиток біотехнології сприятиме забезпеченню потреб практичної медицини МТ, що дасть можливість використовувати його як високоефективний детоксикуючий та антиоксидантний агент. Але вже на сьогодні можливо використовувати власні резерви організму для ефективного синтезу ендегенного

МТ.

Оскільки численними експериментальними роботами на різних видах тварин, в тому числі нашими [2], показано, що есенціальні і багато токсичних металів є потужними індукторами синтезу МТ, було би привабливим вважати, що призначення Zn та інших мікроелементів в лікувальних схемах практично автоматично викликати експресію МТ, який буде включатися в процеси детоксикації, гасіння активних форм кисню і боротьбу з оксидативним стресом, який є одним з універсальних механізмів у патогенезі переважної більшості захворювань людини.

Для перевірки цієї гіпотези нами проведено порівняння концентрації МТ в печінці інтактних щурів та при використанні дозволеного препарату ЕСМІН®, який розроблений ДУ Інститут фармакології та токсикології НАМН України та випускається Київським вітамінним заводом. Препарат ЕСМІН® рекомендований до вживання в цілях профілактики та лікування мікроелементозів в дозі до 2 капсул на добу. 1 капсула містить кислоти мєфєнамінової 85 мг; заліза (у формі FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) 3 мг; цинку (у формі ZnCl<sub>2</sub>) 4

мг; марганцю (у формі  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ) 0,8 мг; міді у формі  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ) 0,7 мг; кобальту (у формі  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ ) 0,07 мг; хрому (у формі  $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ ) 0,07 мг; селену (у формі  $Na_2SeO_3$ ) 0,05 мг; молібдену (у формі  $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ ) 0,07 мг; ванадію (у формі  $NH_4VO_3$ ) 0,01 мг. Як можна побачити зі складу препарату, він містить низку індукторів МТ, серед яких найбільш потужними є цинк, мідь і селен.

### Матеріали і методи

Для проведення експерименту шляхом 6 місячної дієти зі зниженим вмістом мікроелементів (рафінований корм та дистильована вода) була отримана група щурів масою 250-300 г з дефіцитом основних мікроелементів, зокрема цинку. Ця група була поділена на контрольну та експериментальну. Для щоденного введення експериментальній групі була обрана доза ЕСМІН®, яка по цинку складає 0,3 мг/кг, та (як було показано попередніми дослідженнями) викликає достовірне зростання концентрації МТ в печінці при одноразовому введенні. Щурамна протязі 30 діб з питною водою щоденно вводили мікроелементний препарат ЕСМІН® для вивчення ролі індукції МТ і накопичення есенціальних ВМ в печінці та нирках в протистоянні токсичній дії ВМ.

Схема експерименту наведена на рис. 1. Тварини були поділені на 5 груп. Щури I-III груп отримували ЕСМІН® щоденно з питною водою (у вигляді 0,5 % крохмального гелю). Розрахунок необхідної концентрації ЕСМІН® був проведений з урахуванням маси тварин після попередніх спостережень за добовою кількістю споживаного гелю протягом 2 тижнів, яка для од-

ного щура склала  $12 \pm 2$  мл/добу.

Тварин I та II експериментальних груп виводили з експерименту (по 5 тварин) після 2 і 4 тижнів введення мікроелементного комплексу. Визначали вміст МТ в печінці та ВМ в печінці та нирках. Після 4 діб введення додатково проводили визначання показників ГАОС.

Тварин III та IV груп після закінчення експозиції препаратом ЕСМІН® протягом 30 діб піддавали дії хлориду кадмію в дозі 0,1 мг/кг. Вміст МТ визначали згідно МР 61.13/238.13 «Замісний метод визначення вмісту металотіонеїну в біологічних матеріалах». Вимірювання вмісту ВМ проводили методом атомно-емісійної спектроскопії з електродугової атомізацією на спектрометрі ЭМАС-200 CCD. Біохімічні дослідження проведені у гомогенатах внутрішніх органів за стандартними методиками [3].

### Результати та їх обговорення

Шестимісячне утримування тварин на рафінованих кормах та дистильованій воді призвело до зниження концентрацій мікроелементів в печінці та нирках. Введення препарату ЕСМІН® дозволяє за місяць практично повністю нормалізувати вміст мікроелементів, як це можна

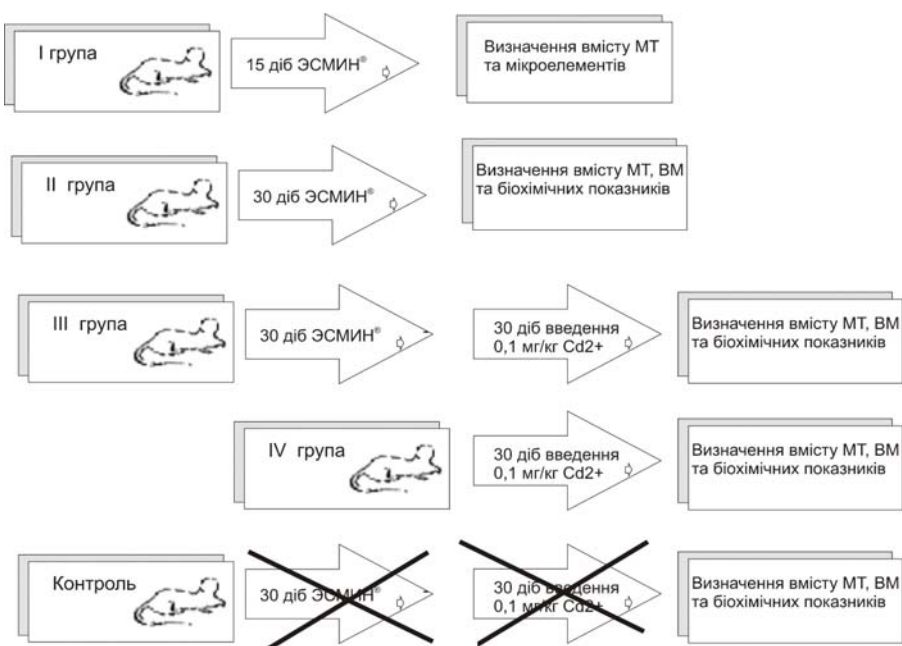


Рис. 1. Схема експерименту з дослідження впливу препарату ЕСМІН® на індукцію МТ та його протекторної дії при експозиції кадмієм.

побачити з табл. 1.

Таблиця 1

Концентрація мікроелементів в печінці та нирках щурів після введення препарату ЕСМІН® ( $M \pm m, n = 5$ ), мг/кг

Орган	Елемент	Група			
		Контроль	Інтактні з дефіцитом МЕ	15 діб	30 діб
Печінка	Fe	203,1 ± 0,4	141,0 ± 0,6	176,5 ± 0,3	194,1 ± 0,2
	Zn	16,6 ± 0,2	7,52 ± 0,03	12,7 ± 0,1	13,8 ± 0,1
	Mn	1,92 ± 0,01	1,43 ± 0,01	1,64 ± 0,01	1,76 ± 0,01
	Cu	4,35 ± 0,02	3,95 ± 0,01	4,29 ± 0,03	4,36 ± 0,02
	Co	0,052 ± 0,001	0,045 ± 0,000	0,054 ± 0,001	0,059 ± 0,001
	Cr	0,020 ± 0,001	0,013 ± 0,000	0,019 ± 0,000	0,021 ± 0,001
	Se	0,447 ± 0,002	0,342 ± 0,001	0,386 ± 0,000	0,465 ± 0,002
	Mo	3,05 ± 0,02	2,45 ± 0,014	3,02 ± 0,01	3,25 ± 0,02
	Fe	110,3 ± 0,2	86,5 ± 0,3	101,9 ± 0,1	112,5 ± 0,2
Нирки	Zn	11,9 ± 0,1	6,56 ± 0,04	11,4 ± 0,1	11,6 ± 0,1
	Mn	0,762 ± 0,003	0,586 ± 0,005	0,702 ± 0,003	0,786 ± 0,003
	Cu	4,113 ± 0,003	4,110 ± 0,005	4,174 ± 0,001	4,233 ± 0,004
	Co	0,085 ± 0,000	0,064 ± 0,000	0,088 ± 0,000	0,091 ± 0,000
	Cr	0,037 ± 0,000	0,030 ± 0,000	0,033 ± 0,000	0,044 ± 0,000
	Se	0,594 ± 0,003	0,493 ± 0,001	0,559 ± 0,003	0,602 ± 0,003
	Mo	4,332 ± 0,014	3,787 ± 0,010	4,433 ± 0,006	4,877 ± 0,012

Динаміку зміни концентрації мікроелементів в печінці та нирках щурів після введення мікроелементного комплексу ЕСМІН® більш наглядно проілюстровано на рис. 2. Як можна побачити, найбільш виражено накопичення в печінці мікроелементів, яких відчувалась нестача, а саме цинку, хрому, заліза, селену. Так наприкінці введення мікроелементного комплексу ЕСМІН® концентрація цинку зростає майже на 84 % і наближається до нормальних показників.

Крім того, вживання препарату ЕСМІН® не тільки сприяє нормалізації вмісту мікроелементів в організмі, а й викликає зростання вмісту МТ в печінці при збільшенні терміну використання препарату, але темпи зростання суттєво знижуються (рис. 3).

Важлива роль МТ в запобіганні токсичної дії хлориду кадмію була доказана нами експериментально. Щоденне введення хлориду кадмію в дозі 0,1 мг/кг з питною водою на протязі 30 діб призводило наприкінці досліду до зміни активності ключових ферментів в печінці та нирках, причому максимальні зміни спостер-

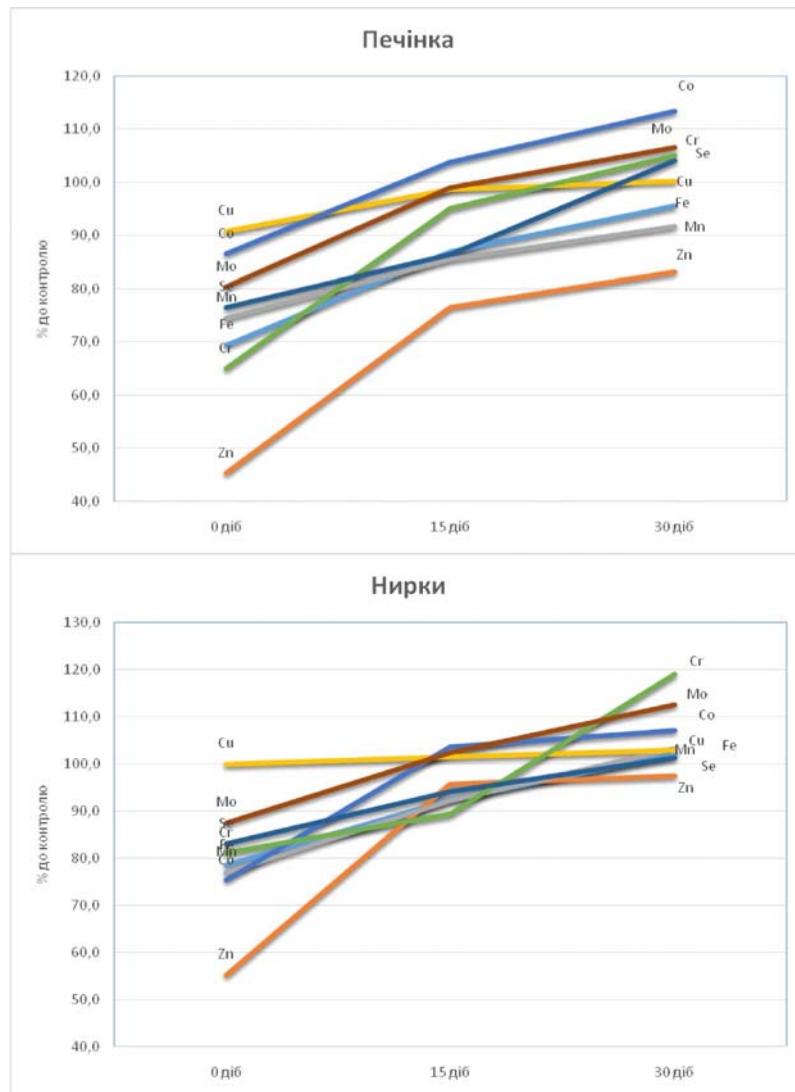


Рис. 2. Динаміка зміни концентрацій мікроелементів в печінці та нирках щурів при введенні мікроелементного комплексу ЕСМІН®

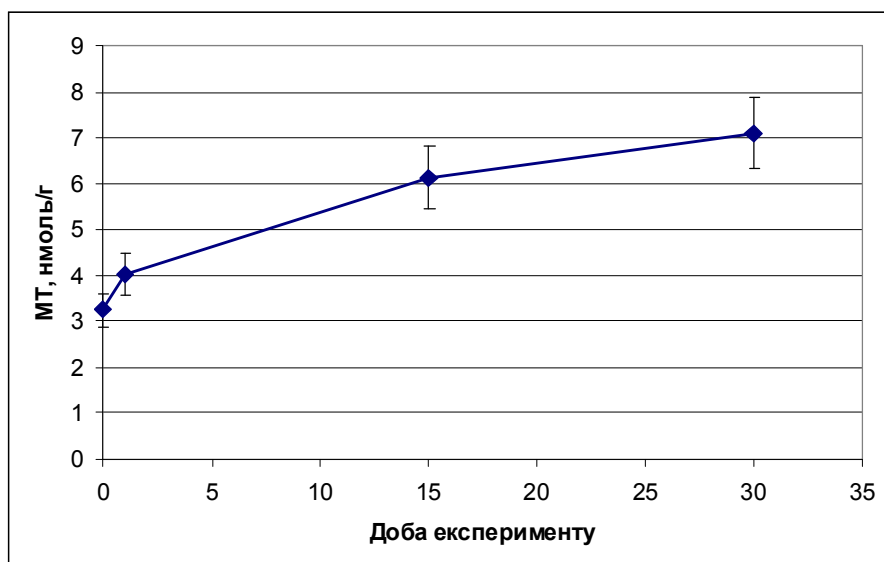


Рис. 3. Динаміка зміни концентрації МТ в печінці щурів при введенні мікроелементного комплексу ЕСМІН®

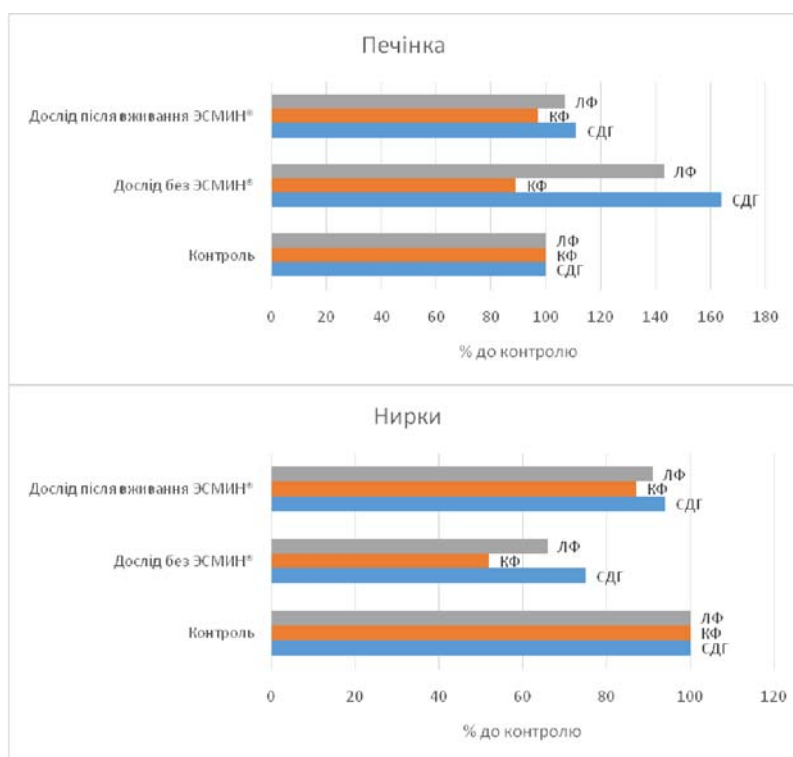


Рис. 4. Зміна активності ферментів в гомогенатах тканин у тварин після 30 введеннь хлориду кадмію в дозі 0,1 мг/кг після введення мікроелементного комплексу ЕСМІН®(30 діб) або без нього (% відносно контролю)

ігали у тварин, які не отримували комплекс ЕСМІН®.

В печінці мало місце підвищення активності маркерних мітохондріальних та лізосомальних ферментів, що можливо лише при різкому підвищенні проникливості і деструкції відповідних клітинних органел. Найбільш виражені зміни мали

місце у активності СДГ та ЛФ у тварин, які не отримували ЕСМІН®. Адаже саме в печінці, де проходять найважливіші процеси детоксикації ксенобіотиків, активність СДГ зростала на 64 %. Показники у групі, яка отримувала мікроелементний комплекс мало відрізнялась від контролю.

Навпаки у нирках ми спостерігали суттєве, у відношенні до контролю, зниження активності всіх досліджених ключових ферментів енергетичного метаболізму та детоксикаційної функції. Причому, активність СДГ була пригнічена приблизно у 2 рази менше, ніж активність лізосомальних ферментів КФ і ЛФ.

Значно менші (відносно контролю) зміни біохімічних показників в групі, в якій індукція МТ була викликана введенням мікроелементного комплексу ЕСМІН®, свідчать

про значну ефективність профілактичного вживання індукторів МТ для захисту клітин печінки та нирок від пошкоджуючої дії кадмію.

### Висновки

Профілактичне вживання мікроелементних комплексів (наприклад, ЕСМІН®) сприяє підвищенню стійкості організму до пошкоджуючої дії важких металів зав-

дяки підвищенню синтезу металотранспортного білка металотіонеїну та нормалізації співвідношень між токсичними та есенціальними важкими металами за рахунок накопичення в печінці та нирках есенціальних мікроелементів. Профілактичне вживання мікроелементних комплексів разом з нормальним збалансованим харчуванням з достатньою кількістю білків в раціоні особливо показане для контингентів, що працюють або мешкають у несприятливих умовах, які передбачають можливість контакту зі сполуками токсичних важких металів.

### Література

1. Шафран Л.М. Металлотионеины / Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство “Чорномор’я”, 2011. – 428 с.
2. Пыхтеева. Е.Г. Изучение индукции металлотионеинов в печени мышей при внутрибрюшинном введении двухвалентных металлов / Е.Г.Пыхтеева. // Современные проблемы токсикологии. – 2012. — № 1 (56). С. 20-24.
3. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учеб. пособие / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — 272 с.

### References

1. Shafran L.M. Metallothioneins / Shafran L.M., Pykhtieva E.G., Bolshoy D.V. Edited by prof. LM Shafran - Odessa: Publishing “Chornomor’ya”, 2011. - 428 p.
2. Pykhtieva E.G. Izuchenie induction of metallothionein in the liver of mice by intraperitoneal injection of divalent metal / E.G. Pykhtieva. / / Modern problems of toxicology. - 2012. - № 1 (56). Pp. 20-24.
3. Methods of biochemical studies (lipid and energy metabolism). Textbook. manual / Ed. M.I. Prohorovoy. - Leningrad: Publishing House of Leningrad. University Press, 1982. - 272.

Впервые поступила в редакцию 15.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

### Резюме

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА ЭСМИН ДЛЯ ИНДУКЦИИ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА И СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАДМИЯ

*Пыхтеева А.Г., Самохина Н.А., Большой Д.В.*

Профилактическое применение микроэлементных комплексов (например, ЭСМИН®) способствует повышению устойчивости организма к повреждающему действию тяжелых металлов, благодаря повышению синтеза металлотранспортного белка металлотионеина и нормализации соотношения между токсическими и эссенциальными тяжелыми металлами за счет накопления в печени и почках эссенциальных микроэлементов. Профилактическое применение микроэлементных комплексов вместе с нормальным сбалансированным питанием с достаточным количеством белков в рационе особенно показано для контингентов, работающих или проживающих в неблагоприятных условиях, которые предусматривают возможность контакта с соединениями токсичных тяжелых металлов.

**Ключевые слова:** металлотионеин, ЭСМИН, кадмий

### Summary

#### EXPERIMENTAL BASIS FOR USE DRUG ESMIN FOR THE INDUCTION OF METALLOTHIONEIN AND CADMIUM TOXIC EFFECTS REDUCTION

*Pykhtieva E.G., Samokhina N.A., Bolshoy D.V.*

Prophylactic use of micronutrient complexes (eg ESMIN®) enhances the body's resistance to the toxic effects of heavy metals. Toxic damage is reduced due to the increased protein synthesis of metallothionein and normalization of relations between toxic and essential heavy metals. Prophylactic use of micronutrient complexes with enough protein in the diet is especially necessary for contingents working or living in adverse conditions, which include the possibility of contact with the toxic heavy metal compounds.

**Keywords:** metallothionein, ESMIN, cadmium



УДК 615.099:661.743.2:577.125+577.158

## СУБХРОНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ, ОКСИДА АЗОТА И ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

*Палагина И.А., Лалыменко О.С., Кудря М.Я., Устенко Н.В.*

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, lab-tox@ukr.net*

Цель исследования заключалась в выяснении особенностей воздействия сукцинатсодержащих соединений на процессы липопероксидации, обмен оксида азота и липидов в организме крыс. Изучали антидиабетическое средство фенсукцинал (ФС) и метаболиты I фазы его биотрансформации – 2-гидроксифенил- и ЖЖбетаЖЖ-фенилэтилсукцинамид (2-ГФСА и ЖЖбетаЖЖ-ФЭСА). Установлено, что ФС в эффективной дозе (25 мг/кг м.т.) и его метаболиты в эквимольных дозах проявляют гиполлипидемическую и антиокислительную активность. В субтоксических дозах ФС и 2-ГФСА вызывают дислипидемию, кроме того оба метаболита и ФС стимулируют процессы липопероксидации, в том числе за счет снижения активности NO-синтазного звена метаболизма NO. При введении малых доз изменения в системе NO-NOS носят адаптивный характер и направлены на установление баланса свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Метаболиты ФС в различной степени влияют на его биологические эффекты.

**Ключевые слова:** сукцинатсодержащие соединения, липидный обмен, метаболиты оксида азота, липопероксидация.

### Введение

Наиболее опасными и распространенными осложнениями сахарного диабета (СД) 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в развитии которых значительную роль играют нарушения липидного обмена, приводящие к атеросклерозу. При гипертриглицеридемии и снижении уровня

холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) увеличивается содержание мелких, более плотных фракций липопротеидов низкой плотности (гликозилированных ЛПНП), обладающих атерогенностью вследствие высокой склонности к окислительной модификации [1].

Характерная для СД 2 типа дислипидемия патогенетически взаимосвязана с интенсификацией свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), основными субстратами которого являются ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК), а продукты ПОЛ, в свою

очередь, участвуют в регулировании состава липидов мембран и их проницаемости [2, 3]. Оксидативный стресс при СД сопровождается снижением потенциала антиоксидантной защиты (АОЗ), а также нарушениями функции эндотелия, что проявляется в виде падения уровня NO за счет ингибирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), участвующей в релаксации гладкомышечных клеток и агрегации тромбоцитов. С повышением активности индуцибельной iNOS связывают ускоренный апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что способствует развитию СД [4, 5].

Для коррекции липидного обмена при ССЗ у пациентов с СД 2 типа высокий положительный эффект может иметь применение антидиабетических средств (АДС) с антиоксидантной активностью. Оригинальным АДС является  $\beta$ -фенилэтиламинид 2-оксисукцинаниловой кислоты (фенсукцинал), который, обладая выраженным антиокислительным потенциалом, способен снижать риск указанных

осложнений СД 2 типа, что подтверждено клинико-экспериментальными исследованиями. Установлено, что фенсуцинал (ФС) стимулирует регенерацию, секреторную функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и снижает инсулинорезистентность [6]. Возможность клинического применения ФС предусматривает оценку его безопасности с учетом особенностей фармакокинетики. В I фазе биотрансформации ФС образуются потенциально активные метаболиты: 2-гидроксифенилсукцинамид (2-ГФСА) и  $\beta$ -фенилэтилсукцинамид ( $\beta$ -ФЭСА), которые могут влиять на его специфические и токсические свойства.

**Цель работы** – определить особенности изменений липидного обмена, состояния ПОЛ и метаболизма NO в организме крыс при воздействии сукцинатсодержащих соединений: фенсуцинала и его метаболитов I фазы.

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

Исследования проведены на 96 белых беспородных крысах-самцах массой 200-280 г, которые были разделены на опытные и контрольные группы по 8 особей в каждой. Животные опытных групп получали вещества в виде суспензии на Твин-80 перорально натошак в течение 30 дней. ФС вводили в эффективной и субтоксической дозах: 25 мг/кг массы тела (м.т.) и 100 мг/кг м.т., 2-ГФСА – в дозах 17 мг/кг м.т. и 68 мг/кг м.т.,  $\beta$ -ФЭСА – 18 мг/кг м.т. и 72 мг/кг м.т. Дозы метаболитов рассчитывались как эквивалентные указанным дозам ФС. Контрольным животным вводили Твин-80 в идентичных количествах. На протяжении эксперимента все животные содержались на стандартном рационе в условиях вивария. Эксперименты выполнены с соблюдением норм и общепринятых этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001). Для получения исследуемого биоматериала животных умерщвляли декапитацией под эфирным наркозом.

Исследовали липидный состав сы-

воротки крови: уровень общих липидов и общего холестерина (ОХС) с использованием тест-наборов фирмы «Филисит-Диагностика» (Днепропетровск), концентрацию триглицеридов (ТГ) колориметрическим, энзиматическим методом с глицерофосфорной оксидазой согласно инструкции к тест-набору «PZ Cormay S.A.» (Польша), содержание ХС-ЛПВП [7], рассчитывали концентрацию ХС-ЛПНП и липотропидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) [8].

Определяли показатели состояния ПОЛ: уровень диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГПЛ) и ТБК-активных соединений (ТБК-АС) в гомогенате печени, сыворотке и цельной крови [9-11].

Состояние метаболизма NO оценивали по уровню нитрит-анионов ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат-анионов ( $\text{NO}_3^-$ ) в плазме крови, моче и гомогенате печени [12], активности NO-синтазы (NOS) (КФ 1.14.13.19) в гомогенате печени [13].

Данные обрабатывали методами вариационной статистики системы Anova. Нормальность распределения в рядах определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка (W). Множественное сравнение выполняли с помощью теста Тьюки. Результаты представлены в виде среднего арифметического и его статистической ошибки ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ ). Расхождения между группами сравнения считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$  и близкими к статистически значимым при  $0,05 < p < 0,1$ .

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

Исследования липидограм показали (табл. 1), что при субхроническом воздействии ФС в дозе 25 мг/кг м.т. в сыворотке крови у крыс отмечается умеренное снижение (на 20 % относительно контроля) содержания ТГ, ассоциированное с падением уровня наиболее опасной атерогенной фракции ХС-ЛПОНП ( $p < 0,05$ ). Липидный спектр сы-

Таблица 1.

Показатели липидного обмена, ПОЛ и метаболизма оксида азота при воздействии фенсуцинала в эффективной дозе и его метаболитов в эквиволярных дозах

Показатель	Контроль	Фенсуцинал, 25 мг/кг	2-ГФСА, 17 мг/кг	β-ФЭСА, 18 мг/кг
Общие липиды, г/л	3,09 ± 0,21	2,53 ± 0,08	3,16 ± 0,15	3,36 ± 0,29
Триглицериды, ммоль/л	1,31 ± 0,09	1,05 ± 0,07 p <sub>1</sub> < 0,05	1,23 ± 0,08 p <sub>3</sub> < 0,05	0,94 ± 0,03 p <sub>1</sub> < 0,005; p <sub>3</sub> < 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	2,97 ± 0,1	3,02 ± 0,08	2,21 ± 0,12 p <sub>1</sub> < 0,03; p <sub>2</sub> < 0,02; p <sub>3</sub> < 0,006	3,13 ± 0,29 p <sub>3</sub> < 0,006
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,98 ± 0,07	1,11 ± 0,04	0,96 ± 0,12 p <sub>3</sub> < 0,01	1,43 ± 0,05 p <sub>1</sub> < 0,02; p <sub>3</sub> < 0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,59 ± 0,07	1,42 ± 0,08	0,80 ± 0,04 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>2</sub> < 0,002	1,12 ± 0,21 p <sub>1</sub> < 0,03
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,59 ± 0,03	0,47 ± 0,03 p <sub>1</sub> < 0,05	0,55 ± 0,04 p <sub>3</sub> < 0,05	0,43 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,006; p <sub>3</sub> < 0,05
ДК: сыворотка, мкмоль/л	3,23 ± 0,1	2,66 ± 0,07 p <sub>1</sub> < 0,08	2,41 ± 0,19 p <sub>1</sub> < 0,002	2,04 ± 0,14 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>2</sub> < 0,05
печень, нмоль/мг белка	0,2 ± 0,01	0,14 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,04	0,16 ± 0,01 p <sub>3</sub> < 0,02	0,1 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,0004; p <sub>3</sub> < 0,02
ТБКАС: кровь, мкмоль/л	1,28 ± 0,07	1,03 ± 0,07	1,59 ± 0,08 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>2</sub> < 0,001; p <sub>3</sub> < 0,0007	0,96 ± 0,13 p <sub>3</sub> < 0,0007
печень, нмоль/мг белка	0,23 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,29 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,01	0,26 ± 0,05
ГПЛ: сыворотка, мкмоль/л	3,38 ± 0,27	3,07 ± 0,22	3,00 ± 0,15	2,88 ± 0,12
печень, нмоль/мг белка	0,51 ± 0,05	0,58 ± 0,14	0,70 ± 0,09 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>3</sub> < 0,03	0,35 ± 0,04 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>3</sub> < 0,03
NO <sub>2</sub> : плазма крови, мкмоль/л	5,6 ± 0,4	2,12 ± 0,14 p <sub>1</sub> < 0,0002	1,25 ± 0,09 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>3</sub> < 0,0003	4,25 ± 0,45 p <sub>1</sub> < 0,08; p <sub>3</sub> < 0,0003
моча, мкмоль/л	9,1 ± 0,3	4,63 ± 0,38 p <sub>1</sub> < 0,0002	8,90 ± 0,23 p <sub>2</sub> < 0,0002	7,85 ± 0,18 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>2</sub> < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	42,3 ± 1,3	25,2 ± 1,5 p <sub>1</sub> < 0,0002	46,2 ± 1,1 p <sub>2</sub> < 0,0002	42,9 ± 1,9 p <sub>2</sub> < 0,0002
NO <sub>3</sub> : плазма крови, мкмоль/л	27,4 ± 0,9	13,5 ± 1,7 p <sub>1</sub> < 0,0002	12,0 ± 0,6 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>3</sub> < 0,0002	23,9 ± 0,4 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>3</sub> < 0,0002
моча, мкмоль/л	66,8 ± 1,9	44,7 ± 1,9 p <sub>1</sub> < 0,0002	61,9 ± 1,3 p <sub>2</sub> < 0,0002	60,7 ± 0,9 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>2</sub> < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	55,4 ± 1,8	36,6 ± 2,2 p <sub>1</sub> < 0,0004	49,2 ± 1,1	59,6 ± 2,3 p <sub>2</sub> < 0,0002
Активность NOS, нмоль НАДФН/ мг белка Ч мин.	3,1 ± 0,29	2,18 ± 0,09 p <sub>1</sub> < 0,04	1,30 ± 0,14 p <sub>1</sub> < 0,0003	1,58 ± 0,14 p <sub>1</sub> < 0,09

Примечание:

P<sub>1</sub> — достоверные различия с показателями группы контроля;

P<sub>2</sub> — достоверные различия с показателями группы «фенсуцинал, 25 мг/кг»;

P<sub>3</sub> — достоверные различия между показателями групп «2-ГФСА, 17 мг/кг» и «β-ФЭСА, 18 мг/кг».

воротки крови на фоне изолированного введения метаболитов ФС характеризуется снижением уровня ХС-ЛПНП: на 50 % и 23,3 %, соответственно, для 2-ГФСА и β-ФЭСА относительно контроля (p < 0,05). Причем при воздействии 2-ГФСА уровень ХС-ЛПНП заметно ниже по сравнению с ФС (p < 0,05). В случае 2-ГФСА изменение данного показателя отражается на снижении содержания ОХС (на 25,6 % к контролю, 27 % и 30 % относительно ФС и β-ФЭСА; p < 0,05), а при поступлении в организм β-ФЭСА сочетается с умеренным понижением уровня ТГ, ХС-ЛПОНП (относительно контроля и 2-ГФСА; p < 0,05) и одновременным значительным повышением содержания ХС-ЛПВП в сыворотке (на 46 % сравнительно с контролем и в такой же степени относительно 2-ГФСА; p < 0,05). Представленные данные свидетельствуют о том, что ФС и оба его метаболита обладают гиполипидемическим действием. Его проявления сходны при воздействии ФС и β-ФЭСА, а, следовательно, влияние этого метаболита, примененного в дозе 18 мг/кг м.т., в большей степени может сказываться на данном виде активности АДС. Снижение уровня сывороточных ТГ и ХС-ЛПОНП, возможно, связано с замедлением их синтеза печенью вследствие снижения интенсивности липоли-

за и концентрации в кровотоке легко окисляемых ННЖК. Можно предположить, что эти изменения обусловлены специфической активностью ФС, связанной, по-видимому, с повышением чувствительности висцеральной жировой ткани к антилипидитическому действию инсулина, и, возможно, реализуемой при участии β-ФЭСА. Не исключено также повышение катаболизма ТГ и ЛПОНП в случае стимуляции эндотелиальной липопроотеинлипазы.

Исследованиями состояния окислительного гомеостаза установлено, что ФС и оба его метаболита при изолированном введении снижают активность реакций ПОЛ, что проявляется в виде уменьшения содержания ДК в сыворотке крови, наиболее выраженного под воздействием β-ФЭСА (снижение ДК на 36,8 % к контролю и на 23,3 % к ФС; p < 0,05). Отмечено достоверно сниженное содержание ТБКАС в крови на 39,6 % после воздействия β-ФЭСА и двукратное при введении ФС сравнительно со значениями показателя в крови крыс, получавших 2-ГФСА (табл. 1). В печени содержание ДК также уменьшено: под влиянием ФС на 30 % к контролю (p < 0,05), β-ФЭСА – на 50 % и 37,5 % относительно контроля и 2-ГФСА, соответственно (p < 0,05). β-ФЭСА в печени вы-

зывает и снижение уровня ГПЛ на 31,4 % относительно контроля ( $0,05 < p < 0,1$ ). Изменения показателей ПОЛ указывают на наличие антиокислительного потенциала у ФС, в реализации которого больший вклад из двух его метаболитов вносит  $\beta$ -ФЭСА. Определенные ограничения процессов ПОЛ под влиянием ФС и его метаболитов закономерно взаимосвязаны со снижением уровня атерогенных процессов, что важно учитывать при целевом использовании АДС.

Анализируя состояние системы NO/NOS при субхроническом воздействии ФС в дозе 25 мг/кг м.т. и его метаболитов в эквимольных дозах установлено, что у животных подопытной группы снижается активность NOS в гомогенате печени под влиянием ФС, 2-ГФСА и  $\beta$ -ФЭСА, соответственно, на 30 %, 58 % и 49 % относительно контроля (табл. 1). Ингибирование NOS отражается на падении концентрации  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  в плазме крови и моче, что, вероятно, обусловлено взаимодействием высокореакционного NO с тиол-, SH-, и гемсодержащими соединениями с образованием более стабильных транспортных форм и последующим депонированием в тканях. Замедление темпов мочевого экскреции  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  при действии ФС и его метаболитов, по-видимому, связано с усилением их канальцевой реабсорбции и направлено на сохранение физиологических констант этих анионов в плазме крови, а снижение тканевых пулов  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  при воздействии ФС (на 39 % и 34 % относительно контроля;  $p < 0,05$ ) является закономерным следствием ингибирования NOS (табл. 1). В целом, изменения в системе NO/NOS носят адаптивный характер, обеспечивая установление оптимального физиологического баланса процессов свободнорадикального окисления (СРО) и активности АОЗ в условиях воздействия ФС и его метаболитов, проявляющих антиокислительную активность. Кроме того, увеличение использования NO в реакциях нейтрализации супероксидного ради-

кала можно рассматривать как проявление своеобразного «антиоксидантного» эффекта NO, определяющего интенсивность детоксикации потенциально активных форм кислорода.

При воздействии ФС в субтоксической дозе (100 мг/кг м.т.), в отличие от эффективной, наблюдается повышение содержания в сыворотке крови общих липидов (на 38,4 % к контролю,  $p < 0,05$ ), ОХС, в том числе за счет ХС-ЛПНП (возрастание на 42 % к контролю,  $p < 0,05$ ), сопровождающееся увеличением уровня ГПЛ ( $p < 0,05$ ), что, в свою очередь, является признаком интенсификации ПОЛ в целостном организме (табл. 2). При этом в печени содержание ДК и ТБКАС снижается, соответственно, на 26 % и 47, 4 % к контролю ( $p < 0,05$ ), что характеризует развитие компенсаторных реакций, направленных, очевидно, на снижение синтеза липидов, в том числе ХС, в клетках печени, а, возможно, и активацию рецепторного захвата гепатоцитами ЛПНП из крови. Под влиянием ФС в печени практически втрое снижется суммарная активность NOS и, как следствие этого, происходит падение концентрации  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  анионов, что взаимосвязано со снижением интенсивности ПОЛ (табл. 2). Зарегистрировано выраженное снижение уровня  $\text{NO}_2^-$ , в меньшей степени  $\text{NO}_3^-$  в плазме крови и моче, что, вероятнее всего, связано с падением активности eNOS и может отражаться на повышенной продукции супероксиданиона, пероксинитрита и обуславливать возможное развитие эндотелиальной дисфункции.

Изменения липидного профиля сыворотки при введении 2-ГФСА в дозе 68 мг/кг м.т. аналогичны выявленным под влиянием ФС. Отличие заключается в более высоком уровне ОХС (повышение на 33 % к контролю и на 18 % относительно ФС;  $p < 0,05$ ) и одновременном компенсаторном возрастании содержания антиатерогенной фракции ХС-ЛПВП в сыворотке (на 18 % к контролю;  $p < 0,05$ ). Этот же метаболит ФС оказывает

Таблица 2.

Показатели липидного обмена, ПОЛ и метаболизма оксида азота при воздействии фенсуцинала и его метаболитов в субтоксических дозах

Показатель	Контроль	Фенсуцинал, 100 мг/кг	2-ГФСА, 68 мг/кг	β-ФЭСА, 72 мг/кг
Общие липиды, г/л	2,94 ± 0,18	4,09 ± 0,41 p <sub>1</sub> < 0,05	4,04 ± 0,07 p <sub>1</sub> < 0,09	3,87 ± 0,38
Триглицериды, ммоль/л	1,42 ± 0,06	1,24 ± 0,19	1,34 ± 0,03	1,50 ± 0,16
Общий холестерин, ммоль/л	3,00 ± 0,09	3,38 ± 0,06 p <sub>1</sub> < 0,04	3,98 ± 0,08 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>2</sub> < 0,001; p <sub>3</sub> < 0,0002	3,29 ± 0,06 p <sub>3</sub> < 0,0002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,04	1,09 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,07	1,48 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,0002	1,51 ± 0,04 p <sub>1</sub> < 0,0004; p <sub>2</sub> < 0,0002
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,21 ± 0,09	1,72 ± 0,07 p <sub>1</sub> < 0,04	1,69 ± 0,06 p <sub>1</sub> < 0,002; p <sub>3</sub> < 0,0005	1,05 ± 0,09 p <sub>2</sub> < 0,004; p <sub>3</sub> < 0,0005
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,64 ± 0,03	0,54 ± 0,09	0,60 ± 0,02	0,73 ± 0,06 p <sub>2</sub> < 0,1
ДК: сыворотка, мкмоль/л	3,19 ± 0,16	3,74 ± 0,21	5,12 ± 0,46 p <sub>1</sub> < 0,0003; p <sub>2</sub> < 0,01; p <sub>3</sub> < 0,0002	2,35 ± 0,16 p <sub>3</sub> < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	0,23 ± 0,01	0,17 ± 0,01 p <sub>1</sub> < 0,07	0,19 ± 0,03 p <sub>3</sub> < 0,06	0,13 ± 0,01 p <sub>1</sub> < 0,0007; p <sub>3</sub> < 0,05
ТБКАС: кровь, мкмоль/л	0,96 ± 0,07	0,80 ± 0,05	1,16 ± 0,05 p <sub>2</sub> < 0,03	1,28 ± 0,06 p <sub>1</sub> < 0,05; p <sub>2</sub> < 0,003
печень, нмоль/мг белка	0,38 ± 0,02	0,20 ± 0,02 p <sub>1</sub> < 0,03	0,39 ± 0,07 p <sub>2</sub> < 0,02	0,52 ± 0,03 p <sub>1</sub> < 0,07; p <sub>2</sub> < 0,0002
ГПЛ: сыворотка, мкмоль/л	3,11 ± 0,13	5,16 ± 0,56 p <sub>1</sub> < 0,007	5,92 ± 0,44 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>3</sub> < 0,02	4,37 ± 0,35 p <sub>1</sub> < 0,07; p <sub>3</sub> < 0,02
печень, нмоль/мг белка	0,48 ± 0,03	0,53 ± 0,04	0,55 ± 0,10	0,48 ± 0,05
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> : плазма крови, мкмоль/л	6,25 ± 0,51	1,69 ± 0,06 p <sub>1</sub> < 0,0002	4,07 ± 0,52 p <sub>1</sub> < 0,03; p <sub>2</sub> < 0,02	3,40 ± 0,29 p <sub>1</sub> < 0,003
моча, мкмоль/л	9,26 ± 0,31	3,88 ± 0,65 p <sub>1</sub> < 0,0002	2,97 ± 0,34 p <sub>1</sub> < 0,0002	4,14 ± 0,66 p <sub>1</sub> < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	51,60 ± 3,23	40,2 ± 4,7 p <sub>1</sub> < 0,02	29,5 ± 2,3 p <sub>1</sub> < 0,02	33,4 ± 3,2 p <sub>1</sub> < 0,01
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : плазма крови, мкмоль/л	19,6 ± 0,8	14,5 ± 0,5 p <sub>1</sub> < 0,005	12,6 ± 1,0 p <sub>1</sub> < 0,0002	11,4 ± 0,5 p <sub>1</sub> < 0,0002
моча, мкмоль/л	59,6 ± 1,9	38,3 ± 3,7 p <sub>1</sub> < 0,0002	27,3 ± 1,5 p <sub>1</sub> < 0,0002; p <sub>2</sub> < 0,09	32,5 ± 3,0 p <sub>1</sub> < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	58,6 ± 1,9	41,5 ± 4,5 p <sub>1</sub> < 0,05	40,0 ± 6,5	50,0 ± 4,6
Активность NOS, нмоль НАДФН/мг белка Ч мин.	4,65 ± 0,39	1,42 ± 0,17 p <sub>1</sub> < 0,0004	3,09 ± 0,37 p <sub>1</sub> < 0,03	3,48 ± 0,43 p <sub>1</sub> < 0,1; p <sub>2</sub> < 0,02

Примечание:

P<sub>1</sub> – достоверные различия с показателями группы контроля;

P<sub>2</sub> ? достоверные различия с показателями группы «фенсуцинал, 25 мг/кг»;

P<sub>3</sub> – достоверные различия между показателями групп «2-ГФСА, 17 мг/кг» и «β-ФЭСА, 18 мг/кг».

более выраженное стимулирующее действие на процессы ПОЛ, что приводит к накоплению ДК и ГПЛ в сыворотке (до 60 % и 90 % относительно контроля; p < 0,05). Уровень ДК и ТБКАС после введения 2-ГФСА на 37 % и 45 % выше сравнительно со значениями показателей на фоне воздействия ФС (табл. 2).

Другой метаболит ФС – β-ФЭСА в дозе 72 мг/кг м.т. вызывает умеренное возрастание уровня ХС-ЛПВП к контролю (p < 0,05), а уровень ХС-ЛПНП на его фоне существенно ниже сравнительно с ФС (p < 0,05). Вместе с тем β-ФЭСА стимулирует процессы ПОЛ, повышая содержание ГПЛ и ТБКАС в сыворотке крови (на 40,5 % и на 33,3 % к контролю; p < 0,05), а также двукратно увеличивая уровень ТБКАС в печени (табл. 2).

Оба метаболита в субтоксических дозах проявляют более выраженную прооксидантную активность, чем сам ФС, а из них двоих несколько активнее в этом плане 2-ГФСА, вызывающий дислипидемию в виде гиперхолестеринемии и повышения уровня ХС-ЛПНП.

Изменения оксидазотного статуса при введении субтоксических доз метаболитов ФС характеризовалось ингибированием основных этапов метаболизма NO, в частности, отмечено падение активности NOS печени при воздействии

2-ГФСА на 33 % (p < 0,03), а под влиянием β-ФЭСА на 25 % по отношению к контролю (p < 0,1), инициирующее снижение плазменных концентраций NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и уменьшение темпов их мочевой экскреции. Обращает внимание более выраженное падение плазменных концентраций NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> на фоне действия β-ФЭСА (на 46 % и 42 % к контролю p < 0,003), что в условиях активации процессов ПОЛ возможно свидетельствует о неспособности NO в данных условиях взаимодействовать с пероксильными и алкоксильными радикалами липидов с образованием нитроперокси- и нитросоединений. В свою очередь, 2-ГФСА в большей степени затрагивает внутрипочечные механизмы регуляции системы NO/NOS, вызывая снижение экскреции NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (на 68 % и 54 % относительно контроля p < 0,0002). Необходимо отметить, что специфическая ренальная активность 2-ГФСА по степени выраженности сдвигов основных контролируемых показателей превосходит сам фенсуцинал (на 29 % p < 0,09). В ткани печени под влиянием обоих метаболитов отмечено снижение тканевого пула только NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (на 42 % под воздействием 2-ГФСА и на 36 % – β-ФЭСА p < 0,01), концентрация которого напрямую зависит от экспрессии NOS.

**Выводы**

1. Сукцинатсодержащие соединения: фенсукцинал в эффективной дозе и его метаболиты в эквимольных дозах, обладают гипополидемическим действием, снижая уровень атерогенных процессов, а также антиоксидительной активностью, проявляющейся в виде торможения процессов ПОЛ в организме крыс.
2. В субтоксических дозах фенсукцинал и его метаболит 2-ГФСА вызывают дислипидемию с увеличением в сыворотке уровня холестерина и его атерогенных фракций, что отличает их от b-ФЭСА, введение которого стимулирует адаптивное повышение уровня антиатерогенных процессов. В этих же дозах сукцинатсодержащие соединения способны в различной степени стимулировать процессы ПОЛ в организме крыс.
3. Фенсукцинал и его метаболиты вызывают снижение активности NO-синтазного звена метаболизма оксида азота. Эти изменения в малых дозах носят адаптивный характер и взаимосвязаны со снижением интенсивности ПОЛ и липолиза, обеспечивая установление баланса СРО и АОЗ. В субтоксических дозах уменьшение уровня NO может служить одним из факторов, способствующих усилению окислительных процессов.
4. Из двух метаболитов фенсукцинала более выраженная антиатерогенная и антиоксидительная активность присуща b-ФЭСА, который может вносить больший вклад в реализацию данных видов активности антидиабетического средства, примененного в эффективной дозе. В субтоксических дозах фенсукцинал уступает своим метаболитам, а b-ФЭСА менее активен, чем 2-ГФСА по степени токсических изменений, в числе которых активация ПОЛ, ингибирование NOS и развитие дислипидемии.

**Литература**

1. Аметов, А. С. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и их коррекция / А. С. Аметов, Е. В. Сокарева // Рус. мед. журнал. – 2009. – Т. 17, № 24. – С. 48-55.
2. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете : современные концепции и лечение / Х. Е. Родбард // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 20-24.
3. Балаболкин, М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин // М. Мед., 2000. – 672 с.
4. Потапенко, Р. І. Вплив ліпопротеїдів на продукцію стабільних метаболітів оксиду азоту аортою дорослих і старих щурів / Р. І. Потапенко, О. В. Ніжанковська, С. М. Новікова [та ін.] // Буков. Медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 210-212.
5. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете / В. А. Метельская, С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С.63–68.
6. Горбенко, Н. І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження) : автореф. дис. д-ра біол. наук : 14.01.14 / Горбенко Наталія Іванівна ; Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України. – Х., 2004. – 36 с.
7. Burstein, M. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions / M. Burstein, H. R. Scholnick, R. Morfin // J. Lipid Res. – 1980. – Vol. 11. – P. 583 – 595.
8. Friedwald, W. T Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499 – 502.
9. Плацер, З. Определение диеновых конъюгатов и общих гидроперекисей в биологических материалах / З. Плацер, М. Видлакова, Л. Купила // Чехосл. мед. обзор. – 1970. – Т. 16, № 1. – С. 30 – 34.
10. Asakawa, T. Colorings conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushite // Lipids. – 1980. – Vol. 15. – P. 137 – 140.
11. Стальная, И. Д. Метод определения ма-

- лонового диальдегида с по-мо-щью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Га-ри-швили // *Соврем. методы в биохимии.* – М., 1977. – С. 66 – 68.
12. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению) : утв. М-вом здравоохранения республики Беларусь 19.03.01. – Витебск : [Б.и.], 2001. – 9 с.
  13. Сумбаев, В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Яси-н-ская // *Соврем. пробл. токсикологии.* – 2000. – № 3. – С. 3 – 7.

### References

1. Ametov, A. S. Defection of Lipids Metabolism under Type II Diabetes Mellitus and Their Correccion // Ametov A. S., Sokaryeva E.V. // *Russ. Med. J.* – 2009. – Vol. 17, No 24/ — P. 48-55 (in Russian).
2. Defection of Lipids Metabolism under Diabetes Mellitus: Contemporary Conceptions and Treatment / H. E. Rodbard // *Diabetes Mellitus.* – 2004. – No 2. – P. 20-24 (in Russian).
3. Balabolkin, M. I. Diabetology / M. I. Balabolkin // Moscow: Medicine, 2000. – 672 pp (in Russian).
4. Potapenko, R. I. Impact of Lipoproteids on Production of Stable Metabolites of Nitrogen Oxide by Aorta of Adult and Old Rats / R. I. Potapenko, O. V. Nyzhankovs'ka, S. M. Novikova [e.a.] // *Buk. Med. Herald.* – 2005. – Vol. 9, No 2. – P. 210-212 (in Ukrainian).
5. Role of Nitrogen Oxide in Formation of Endothelial Dysfunction under Diabetes Mellitus / V. A. Metel'skaya, S. G. Dzugkoev, F. C. Dzugkoeva // *Cardiovasc. Therapy and Prophylaxis.* – 2010. – No 8. – P. 63–68 (in Russian).
6. Gorbenko, N. I. Pathogenetical Substantiation of Effectiveness of a Succinic Acid Derivative (Phensuccinal) in the Therapy of Diabetes Mellitus and Its Vascular Complications (Experimental Study): Autoref. Thes. D.Sc. (Biology): 14.01.14 / Gorbenko Natalya Ivanivna; V.Y. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, AMS of Ukraine. – Kharkiv, 2004. – 36 pp (in Ukrainian).
7. Burstein, M. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions / M. Burstein, H. R. Scholnick, R. Morfin // *J. Lipid Res.* – 1980. – Vol. 11. – P. 583–595.
8. Friedwald, W. T. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499 – 502.
9. Platzer, Z. Definition of Dienic Cojugates and General Hydroperoxides in Biological Samples / Z. Platzer, M. Vydlovakova, L. Kupila // *Czechoslovak Med. Survey.* – 1970. – Vol. 16, No 1. – P. 30–34 (in Russian).
10. Asakawa, T. Colorings Conditions of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushite // *Lipids.* – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.
11. Stal'naya, I. D. Method of Detecting Malonic Aldehyde Using Thiobarbituric Acid / I. D. Stal'naya, T. G. Garishvili // *Contem. Methods in Biochemistry.* – Moscow, 1977. – P. 66–68 (in Russian).
12. Photometrical Method of Detecting the Nitrates and Nitrites in Biological Liquids (Methodology Instruction) : Appr. by Ministry of Health Protection of Belarus Republic 19.03.01. – Vitebsk: [w/o publ.], 2001. – 9 pp (in Russian).
13. Sumbayev, V. V. Impact of DDT on Activeness of NO-synthase in the Liver, Lungs and Brain of Rats / V. V. Sumbayev, I. M. Yasinskaya // *Contem. Probl. of Toxicol.* – 2000. – No 3. – P. 3-7 (in Russian).

### Резюме

#### СУБХРОНІЧНИЙ ВПЛИВ СУКЦИНАТВМІСНИХ СПОЛУК НА ОБМІН ЛІПІДІВ, ОКСИДУ АЗОТУ ТА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Палагіна І.А., Лалименко О.С.,  
Кудря М.Я., Устенко Н.В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, lab-tox@ukr.net

Метою дослідження було з'ясування особливостей впливу сукцинатвмісних сполук на процеси ліпопероксидації, обміну оксиду азоту та ліпідів в організмі щурів. Вивчено антидіабетичний засіб фенсукцинал (ФС) та метаболіти I фази його біотрансформації – 2-гідрокси-

феніл- і β-фенілетилсукцинамід (2-ГФСА і β-ФЕСА). Встановлено, що ФС в ефективній дозі (25 мг/кг м.т.) та його метаболіти в еквімолярних дозах проявляють гіполіпідемічну та антиокислювальну активність. У субтоксичних дозах ФС і 2-ГФСА викликають дисліпідемію, крім того обидва метаболіти та ФС стимулюють процеси ліпопероксидації, у тому числі за рахунок зниження активності NO-синтазного ланцюга метаболізму NO. За малих доз зміни у системі NO-NOS мають адаптивний характер і спрямовані на встановлення балансу вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту. Метаболіти ФС різною мірою впливають на його біологічні ефекти.

**Ключові слова:** сукцинатвмісні сполуки, ліпідний обмін, метаболіти оксиду азоту, ліпопероксидація.

#### Summary

SUBCHRONICAL IMPACT OF SUCCINATE-CARRYING COMPOUNDS ON METABOLISM OF LIPIDS, NITROGEN OXIDE AND PROCESSES OF LIPIDS PEROXIDATION IN RATS ORGANISM

*Palagina I.A., Lalimenko O.S.,  
Kudria M.Ya., Ustenko N.V.*

*State Institution "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, NAMS of Ukraine", Kharkov, lab-tox@ukr.net*

Aim of our study was to investigate the peculiar impact of succinate-carrying compounds on the state of lipid

peroxidation, NO and lipids metabolism in rats organism. We examined an anti-diabetic medicine Phensuccinal (PhS) and metabolites of its 1st phase biotransformation – 2-hydroxyphenylsuccinamide (2-HPhSA) and Я-phenilethylsuccinamide (Я-PhESA). We found that PhS in an effective dose (25 mg/kg of b.w.) and its metabolites in equimolar doses showed the hypolipidemic and antioxidant activeness. In sub-toxic doses PhS and 2-HPhSA proved to cause dislipidemia; beside that, PhS and both of its metabolites stimulated processes of lipid peroxidation, amongst other by decreasing the NO-synthase chain of NO metabolism activeness. When injected in small doses, all three compounds brought to NO-NOS system the changes exclusively that exclusively enhanced its adaptability and stroke a balance between the free radical oxidation and antioxidant protection. We concluded that PhS metabolites could vary by their influence on its biological effects.

**Key words:** succinate-carrying compounds, lipids metabolism, nitrogen oxide metabolites, lipid peroxidation.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*



УДК 616.3+616.33-002.44-072: 579.835.12

## ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАПЛАЗИИ ПО ЖЕЛУДОЧНОМУ ТИПУ И АКТИВНЫХ ФОРМ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ С МЕДИОГАСТРАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

**Авраменко А.А.**

*Кафедра физиологии и биохимии биологического факультета Николаевского Национального Университета им. В.А. Сухомлинского, Центр прогрессивной медицины и реабилитации «Rea+Med», г. Николаев; e-mail: aaahelic@mksat.net*

Была проверена достоверность теории язвообразования в двенадцатиперстной кишке — теории «протекающей крыши» путем комплексного обследования 36 больных хроническим хеликобактериозом с медиогастральными язвами. Было выяснено, что в 100 % случаев на слизистой двенадцатиперстной кишки метаплазия по желудочному типу и активные формы НР отсутствовали; в 32-х случаях (88,9 %) были выявлены неактивные формы НР-инфекции, что ставит под сомнение достоверность теории «протекающей крыши».

**Ключевые слова:** хеликобактерная инфекция, медиогастральные язвы, теория «протекающей крыши».

Теория «протекшей крыши» — основа современных взглядов на механизм язвообразования в двенадцатиперстной кишке (ДПК), суть которой состоит в том, что под воздействием гиперацидности желудочного сока на слизистой ДПК формируется метаплазия по желудочному типу, на которую из желудка переселяется хеликобактерная инфекция (НР), что в дальнейшем приводит к формированию в этом месте язвенного дефекта [3, 6, 8]. Однако формирование язв ДПК при любом уровне кислотности ставит под сомнение такой механизм язвообразования [3]. Кроме того, появились публикации, в которых исследователи, не отрицая возможности образования желудочной метаплазии, утверждают, что у одних и тех же больных на этой метаплазии живут штаммы НР, отличные от штаммов, живущих на слизистой антрального отдела желудка [6, 9]. Нами уже была проверена эта теория на примере данных, полученных при обследовании 160 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями луковицы ДПК: в результа-

те исследований ни метаплазии слизистой по желудочному типу, ни активных форм НР в 100 % случаев выявлено не было [1]. Надо учесть тот факт, что язвенные повреждения на поверхности содержат некроз и фибрин, где трудно определить — была ли там до повреждения слизистой метаплазия по желудочному типу, поэтому нами продолжен цикл исследований по дальнейшей проверке теории «протекшей крыши» с использованием данных по комплексному обследованию больных хроническим хеликобактериозом как с язвенным процессом другой локализации, так и при отсутствии признаков язвообразования.

### Материалы и методы

Было комплексно обследовано 36 больных хроническим хеликобактериозом, у которых были выявлены медиогастральные язвы. Возраст пациентов колебался от 36 до 72-х лет (средний возраст составил  $53,3 \pm 1,69$  года); лиц мужского пола было 25 (69,4 %), женского — 11 (30,6 %). Комплексное обследование больных включало: внутриведоч-

ную рН-метрию по методике Чернобрового В.Н. [7] с использованием условных единиц (УЕ) [2]; эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике [4], двойное тестирование на НР (урезазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков), биопсийный материал для которых брался из 4-х топографических зон желудка: из средней трети антрального отдела по большой и малой кривизне, из краёв медиогастральных язв (отступив 0,5-1 см) и средней трети тела желудка по большой кривизне, а также из зон луковицы ДПК с наиболее выраженным воспалительным процессом на слизистой и у края рубцовой деформации, отступив от края рубца 0,5-1 см, по разработанной нами методике [5], и гистологическое исследование состояния самой слизистой желудка и ДПК в этих же зонах, согласно последней классификации [4].

Полученные данные были обработаны статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента с вычислением средних величин (*M*) и оценкою вероятности отклонений (*m*). Изменения считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

### Результаты исследований и их обсуждение

При проведении ФГДС медиогастральные язвы в активной стадии определялись у 15-ти (41,7 %), в стадии начальной эпителизации – у 10-ти (27,8 %), в стадии неполной эпителизации – у 11-ти (30,5 %) пациентов с локализацией в средней-верхней трети тела желудка по малой кривизне. Размеры язвенных дефектов колебались от 1,2 до 3,3 см и в среднем составили  $2,54 \pm 0,21$  см. У 6-ти пациентов (16,7 %) имелись проявления перенесенной в прошлом ЯБДПК в виде рубцовой деформации луковицы ДПК разной степени выраженности. Данные по уровню кислотности представлены в табл. 1.

При переводе с УЕ средний уро-

вень кислотности в активной фазе соответствовал уровню гипоацидности умеренной абсолютной, в стадии начальной эпителизации — гипоацидности умеренной тотальной, в стадии неполной эпителизации — нормацидности субтотальной. Определено достоверное увеличение среднего уровня кислотности ( $p < 0,05$ ) в стадию неполной эпителизации медиогастральных язв по отношению к активной стадии.

При анализе данных гистологических исследований в желудке в 100 % случаев был подтверждён хронический воспалительный процесс разной степени выраженности, в ДПК — в 34-х (94,4 %) случаях. На слизистой ДПК в 4-х случаях (11,8 %) была выявлена очаговая дисплазия желез слизистой со степенью выраженности (+), в 3-х случае (8,8 %) — атрофия желез слизистой со степенью выраженности (+) -(++). Метаплазия по желудочному типу не была выявлена в 100 % случаев.

При анализе данных по наличию НР на слизистой желудка в 100 % случаев было подтверждено наличие активных форм НР при разной степени обсеменённости – от (+) до (+ + +). Данные по наличию, формы и концентрации НР-инфекции на слизистой ДПК представлены в табл. 2.

При обследовании на слизистой в 100 % случаев отсутствовали активные формы НР (подтверждалось микроскопически и отсутствием положительных уреазных тестов). Неактивные формы были выявлены при 32-х (88,9 %) исследованиях.

Анализ полученных данных можно проводить только с позиции знаний особенностей жизнедеятельности НР-инфекции. Активные формы НР развиваются и живут только на слизистой желудка, так как для пополнения своих энергоресурсов в виде АТФ они используют кислую среду желудочного сока, создавая разницу между своим внутренним рН и рН внешней среды (не менее 1,4). рН внешней среды НР-инфекция регулирует

**Уровень кислотности желудочного сока, выявленный при первичном обследовании ( $M \pm m$ )**

Стадия развития язвенного процесса	Уровень кислотности ( $M \pm m$ ) (УЕ)
1. Активная стадия ( $n = 15$ )	$7,53 \pm 0,89$
2. Стадия начальной эпителизации ( $n = 10$ )	$9,7 \pm 1,95$
3. Стадия неполной ( $n = 11$ )	$13,7 \pm 1,81$

Примечание:  $n$  – количество исследований

**Концентрация различных форм НР-инфекции на слизистой двенадцатиперстной кишки ( $M \pm m$ )**

Стадия развития язвенного процесса	Активные формы (+)	Неактивные формы (+)	Уреазный тест (мин)
1. Активная стадия ( $n = 15$ )	-	$1,0 \pm 0,22$	-
2. Стадия начальной эпителизации ( $n = 10$ )	-	$2,4 \pm 0,21$	-
3. Стадия неполной эпителизации ( $n = 11$ )	-	$2,0 \pm 0,29$	-

Примечание:  $n$  – количество исследований.

ет за счёт нейтрализующего по отношению к соляной кислоте действия щёлочи — гидроксида аммония, который образуется из аммиака в следствие расщепления пищевой мочевины ферментом уреазы, продуцируемого НР. За счёт этого параллельно происходит и защита НР от повреждающего воздействия пепсинов, так как при повышении рН желудочного сока выше 4,0 ни пепсиногены I типа, ни пепсиногены II типа не переходят в активную форму [2, 3].

Однако активная форма НР не имеет нейтрализующего механизма против ферментов поджелудочной железы (ПЖ), которые ведут себя активно в щелочной среде и которые вместе с желчью попадают в просвет ДПК. Поэтому пройти в кишечник и сохраниться НР может только в неактивной форме. Активная форма НР, даже если она и поселилась на желудочной метаплазии в ДПК, всё равно будет подвергаться повреждающему действию желчи и ферментов ПЖ, что и подтверждается результатами нашего исследования: отсутствие в 100 % случаев метаплазии по желудочному типу и активных форм НР в ДПК, присутствие в 32-х случаях (88,9 %) неактивных форм НР.

Таким образом, теория «протекшей крыши», с нашей точки зрения, которая

подтверждается данными наших исследований, себя не оправдывает и не объясняет механизм язвообразования, в отличие от теории «едкого щелочного плевка» (аммиачно-щелочного повреждения) (Авраменко А.А., Гоженко А.И., 2007 г.) [3]. Согласно этой теории, повреждение слизистой ДПК происходит за счёт щелочного воздей-

ствия гидроксида аммония, который образуется из остаточного аммиака (ОА) – аммиака, который не был израсходован на нейтрализацию кислоты, а сконцентрировался в полости желудка. Повреждающей концентрации гидроксид аммония достигает уже в ДПК, поэтому метаплазия по желудочному типу и наличие на ней активных форм НР для язвообразования в ДПК вообще не нужны [3]. То, что механизм язвообразования не зависит от уровня кислотности, подтверждается результатами и данного исследования: медиогастральные язвы образуются при низком уровне кислотности.

### Выводы

1. Проведенные нами исследования не подтвердили основные положения теории «протекшей крыши» об обязательном наличии для язвообразования в ДПК метаплазии слизистой по желудочному типу и наличии на ней активных форм НР.
2. Полученные данные исследований подтвердили правильность теории «едкого щелочного плевка» (аммиачно-щелочного повреждения).

### Литература

1. Авраменко А.А. Частота выявления метаплазии по желудочному типу и активных форм хеликобактерной инфекции в двенадцатиперстной кишке у больных хро-

- ническим хеликобактериозом с эрозивно-язвенными поражениями данной зоны / А.А. Авраменко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – випуск 3, том 1 (102). – С.11 – 15.
2. Авраменко А. А. Хеликобактериоз /А. А. Авраменко, А. И. Гоженко – Николаев, «Х-press полиграфия», 2007. – 336 с.
  3. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) /Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. – Одесса, ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с.
  4. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / За ред. В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. — Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. – 208 с., іл. 4.
  5. Патент на корисну модель 17723 Украина, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко.- № u 200603422; Заявл.29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10.– 4 с.
  6. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2012. — № 8. – С.11 – 18.
  7. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (метод. рекомендации)/ В.Н. Чернобровый. — Винница, 1991. – С.3-12.
  8. Goodwin C.D. Duodenal ulcer? Campylobacter pylori and the «Leaking roof» concept // Lancet. — 1988. – Vol. 2. – P.1467 – 1469.
  9. Different Helicobacter pylori strains colonize the antral and duodenal ulcer patients / Thoresen A., Nosseini N., Svannenhelm A.M. et all.// Helicobacter. – 2000. — Vol. 5. — P. 69 – 78.
  3. Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. 2008, «Peptic ulcer disease (Clinical Pathophysiology essays)». – Odessa, ООО «РА «ART-V». – 304 p. (in Russian).
  4. Kimakovych V. I., Nikishayev V.I., Tumac I.M. and al. 2008, «Endoscopy gastrointestinal tract. Norma, pathology, modern classification»/ edited V.I. Kimakovych and V. I. Nikishayev.- Lviv: Publishing World Medicine. — 208 p., IL. 4. (in Ukrainian).
  5. Avramenko A.A. Patent for utility model 17723 Ukraine, UA IPC A61V1/00 Method of diagnosis of chronic gastritis type B and peptic ulcer disease and gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection.- № u 200603422; Zayavl.29.03.06, Publ. 16.10.06, Bull. Number 10. — 4 p. (in Ukrainian).
  6. Zimmermann Y.S. 2012, «Peptic ulcer: actual problems of etiology, pathogenesis, differential treatment», Clinical Medicine, No 8, pp.11 — 18. (in Russian).
  7. Chernobrovyy V.N. 1991, «Clinical use of gastric acidity indicator (metod. recommendations)». — Vinnitsa. — pp.3-12. (in Russian).
  8. Goodwin C.D. Duodenal ulcer? Campylobacter pylori and the «Leaking roof» concept // Lancet. — 1988. – Vol. 2. – P.1467 – 1469.
  9. Different Helicobacter pylori strains colonize the antral and duodenal ulcer patients / Thoresen A., Nosseini N., Svannenhelm A.M. et all.// Helicobacter. – 2000. — Vol. 5. — P. 69 – 78.

#### References

1. Avramenko A.A. 2013, «The detection rate for gastric metaplasia type and active forms of H. pylori infection in the duodenum of patients with chronic Helicobacter pylori infection with erosive and ulcerative lesions of the zone», Bulletin of the Strait of Biology and Medicine, Issue 3, Vol. 1, No 102, pp. 11-15. (in Russian).
2. Avramenko A.A., Gozhenko A.I. 2007, «Helicobacterioz». — Nikolaev, «X-press polygraphy». – 336 p. (in Russian).

#### Резюме

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ МЕТАПЛАЗІЇ ПО ШЛУНКОВОМУ ТИПУ І АКТИВНИХ ФОРМ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДВНАДЦЯТИПАЛІЙ КИШЦІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ З МЕДІОГАСТРАЛЬНИМИ ВИРАЗКАМИ

Авраменко А.О.

Було перевірена достовірність теорії виразкоутворення у дванадцятипалій кишці — теорії «протікаючого даху» шляхом комплексного обстеження 36 хворих на хронічний гелікобактеріоз з медіогастральними виразками. Було з'ясовано, що в 100 % випадків на слизовій дванадцятипалої кишки метаплазія по шлунковому типу і активні форми гелікобактерної інфекції були відсутні; в 32 -х випадках (88,9 %) були виявлені неак-

тивні форми HP- інфекції, що ставить під сумнів достовірність теорії «протікаючого даху».

**Ключові слова:** гелікобактерна інфекція, медіогастральні виразки, теорія «протікаючого даху».

#### Summary

PREVALENCE OF TYPE GASTRO METAPLASIA AND ACTSVE FORMS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN THE DUODENUM PATIENTS WITH CHRONIC HELICOBACTER PYLORI INFECTION WITH MEDIOGASTRUM ULCERS

Avramenko A.A.

It was re-checked the accuracy of the theory of ulceration in the duodenum — the

theory of “leaking roof” by a comprehensive survey of 36 patients with chronic Helicobacter pylori infection with mediogastrum ulcers. It was found that in 100 % of cases at the duodenal mucosa by gastric metaplasia type and active forms of H. pylori infection was absent; in 32 cases (88,9 %) were found inactive forms of HP infection, which casts doubt on the accuracy of the theory of “leaking roof”.

**Key words:** Helicobacter pylori infection, mediogastrum ulcers, the theory of “leaking roof”

Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

616.12-008.333.1-053.86/.89-085]:615.83 – 036.8

## МЕТАБОЛІЧНІ ВЕКТОРИ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВАРІАНТУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Алипова О.Є.**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; e-mail: elena\_alyp@mail.ru

Проведено порівняльну оцінку впливу «сухих» вуглекислих ванн (СВВ) та загальної низькочастотної магнітотерапії (ЗНМТ) на нейрогуморальні параметри симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, ендотеліальної функції; обміну ліпідів й колагену у 120 хворих похилого віку з ізольованою систолічною (ІСАГ) і систоло-діастолічною (СДАГ) артеріальною гіпертензією. Доведено ефективність для корекції виявлених метаболічних і нейрогуморальних розладів при СДАГ моноваріантного, а при ІСАГ – комбінованого використання ЗНМТ і СВВ, що обґрунтовує інтенсифікацію реабілітаційних інтервенцій у даної категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** ізольована систолічна та систоло-діастолічна артеріальна гіпертензія, похилий вік, реабілітація, катехоламіни, ендотелін-1, альдостерон, оксид азоту, оксипролін, ліпідодіаграма, «сухі» вуглекислі ванни, загальна низькочастотна магнітотерапія.

#### Вступ

Становлення й прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) у геронтологічного контингенту хворих характеризується тісною взаємодією гемодинамічних, нейрогуморальних та метаболічних механізмів: віковим зростанням проатерогенного потенціалу крові [1], гіперактивністю симпато-адреналової (САС) та

ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем [2], порушенням ендотеліальної функції (ЕФ) [3], обміну сполучної тканини [4], що зумовлює патологічне ремоделювання серцево-судинної системи із підвищенням артеріальної жорсткості (АЖ); визначає гетерогенність клінічних варіантів АГ із превалюванням ізольованої систолічної (ІСАГ), над сис-

толо-діастолічною (СДАГ) та обґрунтовує стратегію фармакологічної терапії [5, 6].

Сьогодні активно вивчається геронтопротективна, антигіпертензивна та метаболічна ефективність застосування немедикаментозної терапії, зокрема лікувальних фізичних факторів (ЛФФ) при АГ у віковому аспекті: озонотерапії [7]; «сухих» вуглекислих ванн (СВВ) [8]; загальної низькочастотної магнітотерапії (ЗНМТ) [9]. У той же час, порівняльної інтегративної оцінки впливу СВВ та ЗНМТ на нейрогуморальний і метаболічний статус при відновлювальному лікуванні (ВЛ) хворих похилого віку в залежності від варіанту АГ не проводилось.

### Мета роботи.

Порівняльна оцінка впливу СВВ та ЗНМТ на метаболічні параметри стану САС, РААС, ЕФ, обміну ліпідів й сполучної тканини у хворих похилого віку в залежності від варіанту АГ: ІСАГ й СДАГ.

### Матеріали та методи дослідження

В умовах клінічного санаторію обстежено 120 хворих (67 чоловіків і 53 жінки; середній вік –  $65,8 \pm 4,6$  років) з АГ 1 і 2 ст.: 60 осіб з ІСАГ та 60 – зі СДАГ. Кожну групу хворих з ІСАГ ( $n = 60$ ) та й СДАГ ( $n = 60$ ), залежно від застосованого ЛФФ поділено на додаткові групи, порівняні за гендерно-віковими й клінічними критеріями: А – контроль ( $n = 15$ ) – плацебо-імітація фізіопроцедур; В ( $n = 15$ ) – застосування СВВ; С ( $n = 15$ ) – ЗНМТ; D ( $n = 15$ ) – комбінація СВВ і ЗНМТ. Всі хворі одержували базисний реабілітаційний комплекс на підставі сучасних стандартів медикаментозного [10] і санаторно-курортного [11] лікування АГ. Проводили динамічне комплексне клініко-лабораторне дослідження до й після 21-денного курсу ВЛ.

Визначали вміст: NO (ммоль/л) за сумарною концентрацією стабільних метаболітів ( $\text{NO}_x$ ), нітратів ( $\text{NO}_3$ ) і нітритів ( $\text{NO}_2$ ); вільного оксипроліну – ОПв (ммоль/л) у плазмі крові спектрофотометричним методом.

Методом імуноферментного аналізу визначали вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1)

(фмоль/мл); та концентрацію альдостерону (АДС) у плазмі крові (pg/ml).

Визначали добову уроекскрецію катехоламінів (КХА): адреналіну (Ад), норадреналіну (НАд), дофаміну (ДФ) і діоксифенілаланіну (ДОФА) (мкг/доба) флюорометричним методом за методикою О.Ш. Матліної та співавт., 1965.

Оцінювали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди низької-, дуже низької- (ЛПНЩ, ЛПДНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеріди (ТГ); розраховували індекс атерогенності (ІА) за формулою:  $IA = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ , ум. од.

СВВ здійснювали у спеціальному пристрої за параметрами: концентрація вуглекислого газу – 12,8 об. %; швидкість подачі – 15 л/хв.; температура газової суміші – 28 °С; 10 процедур по 15 хв. через добу.

ЗНМТ проводили за методикою загальної дії (апарат «DIMAP D2000»), Чехія; аплікатор – матрац): імпульсне магнітне поле низької (72 Гц) частоти з інтенсивністю 3 мТл; 10 процедур по 25 хв., через добу.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакету програм Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США) з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінність вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Динаміку показників нейрогуморального та метаболічного профілю хворих зі СДАГ на тлі ВЛ СВВ та ЗНМТ представлено у табл. 1. З даних табл. 1 видно, що моноваріантне застосування СВВ (група В) у хворих зі СДАГ сприяло вірогідному зменшенню проатерогенного потенціалу крові із вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням вмісту: ЗХС на 5,2 %; ТГ – на 6,1 %; ЛПНЩ – на 7,0 %; ЛПДНЩ – на 6,8 %; ІА – на 5,7 % та підвищенням концентрації ЛПВЩ – на 5,2 %. Паралельно відбувалось односпрямоване зниження рівнів екскреції КХА: ДОФА ( $p < 0,05$ ) й ДФ ( $p < 0,01$ ), при відсутності вірогідних змін у контролі ( $p > 0,05$ ), що демонст-

Таблиця 1.

Показники метаболічного й нейрогуморального профілю у хворих із систоло-діастолічною артеріальною гіпертензією на тлі відновлювального лікування СВВ та ЗНМТ (*M ± m*)

Показник, одиниця вимірювання	Контроль (n = 15)		СВВ (n = 15)		ЗНМТ (n = 15)		СВВ+ЗНМТ (n = 15)	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
ЗХС, ммоль/л	6,56 ± 1,28	6,44 ± 1,31	6,38 ± 1,14	6,04 ± 1,08#	6,23 ± 1,17	5,84 ± 1,10*#	6,89 ± 1,22	6,42 ± 1,18*
ТГ, ммоль/л	2,17 ± 0,21	2,14 ± 0,44	2,28 ± 0,41	2,11 ± 0,38*#	2,21 ± 0,19	2,09 ± 0,34*	2,25 ± 0,21	2,07 ± 0,14*#
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 ± 0,26	1,17 ± 0,12	1,13 ± 0,33	1,19 ± 0,43*#	1,14 ± 0,34	1,05 ± 0,63*#	1,12 ± 0,38	1,18 ± 0,26*#
ЛПНЩ, ммоль/л	4,35 ± 1,16	4,29 ± 1,04	4,41 ± 1,45	4,10 ± 1,08*#	4,45 ± 1,11	4,22 ± 0,09*#	4,57 ± 1,09	4,25 ± 1,16*
ЛПДЩ, ммоль/л	1,15 ± 0,47	1,13 ± 0,87	1,17 ± 0,22	1,09 ± 0,33*#	1,16 ± 0,51	1,05 ± 0,73*#	1,14 ± 0,61	1,03 ± 0,48*#
ІА, ум. од.	4,70 ± 0,85	4,63 ± 0,56	4,73 ± 0,53	4,42 ± 0,85*	4,56 ± 0,23	4,26 ± 0,36*#	4,89 ± 0,71	4,53 ± 0,61*
Ад, мкг/доба	43,63 ± 2,67	42,93 ± 1,32	45,11 ± 3,07	42,18 ± 4,40*#	47,22 ± 2,07	42,40 ± 3,27*#	46,45 ± 3,87	42,50 ± 4,17*
НАд, мкг/доба	154,5 ± 18,1	152,1 ± 12,2	164,5 ± 18,2	151,2 ± 22,5*	167,8 ± 11,5	158,5 ± 18,1*#	170,5 ± 22,3	157,2 ± 33,1*#
ДОФА, мкг/доба	144,8 ± 13,6	142,5 ± 11,6	148,1 ± 10,3	138,1 ± 13,8*#	159,8 ± 11,8	146,5 ± 14,0*#	156,7 ± 11,8	141,8 ± 19,6*
ДФ, мкг/доба	706,5 ± 18,9	695,6 ± 15,8	711,5 ± 19,4	659,5 ± 20,3*#	806,5 ± 28,9	708,5 ± 18,6*#	791,2 ± 21,4	709,5 ± 22,5*#
АДС, пг/мл	144,5 ± 14,5	142,3 ± 10,1	139,5 ± 15,0	134,3 ± 14,1#	142,5 ± 13,5	123,9 ± 13,7*#	144,8 ± 14,2	133,5 ± 12,0*#
ЕТ-1, фмоль/мл	1,12 ± 0,09	1,10 ± 0,07	1,13 ± 0,06	1,02 ± 0,04*#	1,12 ± 0,09	1,06 ± 0,20*#	1,11 ± 0,05	1,01 ± 0,09*#
NO <sub>2</sub> , ммоль/л	7,85 ± 0,42	7,73 ± 0,56	7,90 ± 0,84	7,09 ± 0,64*#	7,68 ± 0,75	8,12 ± 0,54*#	8,02 ± 0,68	8,85 ± 0,72*#
NO <sub>3</sub> , ммоль/л	7,80 ± 0,32	7,68 ± 0,28	7,56 ± 0,44	6,90 ± 0,21*#	7,84 ± 0,67	8,24 ± 0,35*#	8,17 ± 0,36	8,80 ± 0,32*#
NO <sub>x</sub> , ммоль/л	16,63 ± 1,08	16,38 ± 1,21	17,03 ± 1,13	15,03 ± 1,04*#	16,89 ± 1,08	17,93 ± 1,18*#	17,12 ± 1,12	18,93 ± 1,08*#
ОПв, мкмоль/л	14,74 ± 0,71	14,49 ± 0,56	13,98 ± 0,51	12,94 ± 0,25#	14,07 ± 0,71	13,81 ± 0,71	15,01 ± 0,35	14,24 ± 0,71

Примітки: 1.\* – вірогідність різниці стосовно вихідного рівня,  $p < 0,05$ ;  
2. # – вірогідність різниці стосовно контролю,  $p < 0,05$ .

рує позитивний вплив СВВ на стан САС. Однак, достовірних змін біомаркеру РААС – АДС досягнуто не було ( $p > 0,05$ ). Спостерігалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення вмісту ЕТ-1 (на 9,5 %) із паралельним підвищенням NO<sub>x</sub> – на 10,4 %, що свідчило про суттєвий регрес ЕД на тлі курсового ВЛ із застосуванням СВВ.

Одночасно відбувалась позитивна тенденція щодо зменшення вмісту ОПв, як показника метаболізму сполучної тканини, не досягаючи вірогідних значень ( $p > 0,05$ ).

Моноваріантне застосування ЗНМТ продемонструвало аналогічно спрямовані, співставлені з групою СВВ зміни. Так, у групі С спостерігалась достовірна позитивна модифікація ліпідного профілю із вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням вмісту: ЗХС на 6,1 %; ІА – на 6,5 % та підвищенням концентрації ЛПВЩ – 6,9 %; зниження екскреції: Ад – на 10,2 %;

НАд – на 5,8 %. Регрес вмісту АДС (на 12,3 %;  $p < 0,05$ ) відбиває покращення стану РААС за рахунок позитивного впливу ЗНМТ на мікроциркуляцію нирок та наднирників. Встановлено також суттєве ( $p < 0,05$ ) зменшення вмісту ЕТ-1 (на 5,1 %) та підвищення: NO<sub>x</sub> – на 5,8 % при наявності позитивної тенденції щодо регресу вмісту ОПв (на 3,2 %).

Суттєвої переваги щодо комбінованого застосування СВВ та ЗНМТ у хворих зі СДАГ, порівняно з моноваріантним використанням даних ЛФФ не було виявлено.

Динаміку показників метаболічного й нейрогуморального профілю у хворих з ІСАГ на тлі ВЛ СВВ та ЗНМТ представлено у табл. 2. З даних табл. 2. бачимо, що моноваріантне застосування як СВВ, так і ЗНМТ показало істотну позитивну корекцію стану ліпідного обміну із вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням вмісту: ЗХС;

Таблиця 2

Показники метаболічного й нейрогуморального профілю у хворих з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією на тлі відновлювального лікування СВВ та ЗНМТ (*M ± m*)

Показник, одиниця вимірювання	Контроль (n = 15)		СВВ (n = 15)		ЗНМТ (n = 15)		СВВ+ЗНМТ (n = 15)	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
ЗХС, ммоль/л	6,60 ± 0,13	6,51 ± 0,21	6,63 ± 0,32	6,11 ± 1,08*	6,84 ± 0,51	6,38 ± 1,23*#	6,81 ± 1,03	5,78 ± 1,13*#
ТГ, ммоль/л	2,21 ± 0,35	2,17 ± 0,38	2,34 ± 0,26	2,21 ± 0,29*#	2,32 ± 0,43	2,20 ± 0,21	2,28 ± 0,41	2,05 ± 0,21*#
ЛПВЩ, ммоль/л	1,12 ± 0,15	1,14 ± 0,26	1,14 ± 0,19	1,15 ± 0,33*#	1,13 ± 0,29	1,20 ± 0,34*#	1,16 ± 0,44	1,26 ± 0,36*#
ЛПНЩ, ммоль/л	4,39 ± 1,01	4,32 ± 0,09	4,41 ± 0,12	4,15 ± 1,12*#	4,51 ± 1,03	4,15 ± 1,06*#	4,62 ± 1,02	4,02 ± 1,16*#
ЛПДЩ, ммоль/л	1,13 ± 0,89	1,11 ± 0,58	1,14 ± 0,45	1,21 ± 0,47*#	1,14 ± 0,42	1,07 ± 0,27*	1,16 ± 0,36	1,02 ± 0,47*#
ІА, ум. од.	4,89 ± 1,08	4,81 ± 0,69	4,91 ± 0,58	4,54 ± 0,85*#	5,04 ± 0,83	4,55 ± 0,62*#	5,02 ± 0,91	4,26 ± 0,75*#
Ад, мкг/доба	54,32 ± 8,41	53,50 ± 1,05	55,46 ± 2,09	54,50 ± 3,67	49,45 ± 1,37	48,65 ± 3,67	54,58 ± 3,82	44,40 ± 4,67*#
НАд, мкг/доба	176,9 ± 38,2	174,1 ± 15,7	178,4 ± 16,9	174,6 ± 38,1	178,8 ± 19,1	176,1 ± 28,4	180,1 ± 19,5	149,5 ± 38,1*#
ДОФА, мкг/доба	168,4 ± 20,5	150,8 ± 14,6	159,6 ± 17,3	156,8 ± 12,6#	166,2 ± 15,2	163,4 ± 20,6#	169,1 ± 13,7	144,8 ± 20,6*#
ДФ, мкг/доба	847,2 ± 40,3	842,8 ± 14,7	852,3 ± 21,7	836,5 ± 28,9#	835,6 ± 18,2	819,4 ± 28,4#	823,6 ± 31,2	674,5 ± 28,9*#
АДС, пг/мл	158,5 ± 14,9	155,9 ± 12,5	160,4 ± 16,8	157,1 ± 13,9#	160,2 ± 15,6	146,9 ± 13,8*#	161,2 ± 24,5	128,2 ± 16,5*#
ЕТ-1, фмоль/мл	1,28 ± 0,06	1,25 ± 0,09	1,31 ± 0,10	1,29 ± 0,09#	1,17 ± 0,11*	1,12 ± 0,09#	1,31 ± 0,12	1,05 ± 0,09*#
NO <sub>2</sub> , ммоль/л	5,15 ± 0,73	5,69 ± 0,38	5,25 ± 0,41	7,43 ± 0,72*#	5,68 ± 0,75	7,85 ± 0,72*#	8,02 ± 0,68	10,85 ± 0,72*#
NO <sub>3</sub> , ммоль/л	4,10 ± 0,52	4,36 ± 0,81	5,03 ± 0,68	5,14 ± 0,32#	6,38 ± 0,67	7,80 ± 0,32#	6,97 ± 0,47	8,80 ± 0,32*#
NO <sub>x</sub> , ммоль/л	9,85 ± 1,02	10,01 ± 1,09	9,09 ± 1,05	10,13 ± 1,04	10,09 ± 1,02	16,63 ± 1,08#	14,10 ± 1,09	18,83 ± 1,08*#
ОПв, мкмоль/л	17,83 ± 1,12	17,49 ± 0,96	19,09 ± 0,56	18,70 ± 0,71	18,02 ± 0,71	17,74 ± 0,71	21,01 ± 0,45	18,20 ± 0,71*#

Примітки: 1.\* – вірогідність різниці стосовно вихідного рівня,  $p < 0,05$ ;  
2. # – вірогідність різниці стосовно контролю,  $p < 0,05$ .

ЛПНЩ; ЛПДНЩ; ІА; та підвищенням концентрації ЛПВЩ. Досягнуто вірогідного ( $p < 0,05$ ) регресу у групі В щодо ЕТ-1 (на 9,5 %;  $p < 0,05$ ) і у групі С – АДС (на 14,1 %;  $p < 0,05$ ).

За рештою біохімічних показників достовірних змін не спостерігалось.

Комбіноване застосування СВВ та ЗНМТ у хворих з ІСАГ показало вірогідну позитивну динаміку щодо усіх досліджуваних біомаркерів.

Так, встановлено достовірний ( $p < 0,05$ ) антиатерогенний ефект із зниженням ЗХС (на 15,1 %) та інтегративного показника ІА (на 15,3 %). Вірогідний регрес ОПв (на 13,3 %;  $p < 0,05$ ) опосередковано свідчив про зменшення АЖ у хворих ІСАГ. Паралельно суттєво ( $p < 0,05$ ) покращився стан САС із зменшенням уроекскреції КХА у середньому на 15 %. Істотно підвищився рівень метаболітів  $NO_x$  (на 33,6 %;  $p < 0,01$ ), на користь поліпшення ЕФ та адаптаційних можливостей старіючого організму.

Проведене дослідження демонструє гетерогенність метаболічного та нейрогуморального профілю на тлі ВЛ із застосуванням СВВ та ЗНМТ у хворих похилого віку в залежності від клініко-патогенетичного варіанту АГ: ІСАГ або СДАГ.

Регрес вазоконстрикторних пептидів (ЕТ-1, АДС) при моноваріантному застосуванні ЗНМТ при СДАГ, та комбінуванні з СВВ – при ІСАГ може бути пов'язаним з відновленням енергетичного метаболізму у літніх хворих [2, 3].

Позитивна модифікація ліпідограми на тлі одночасного зменшення вмісту АДС при моноваріантному застосуванні ЗНМТ при СДАГ, та комбінованому з СВВ – при ІСАГ, обґрунтовує сполучення зниження активації РААС при АГ із прямим атеропротективним ефектом, незалежно від варіанту АГ.

#### Висновки

1. У хворих зі СДАГ курсове моноваріантне застосування як СВВ, так і ЗНМТ виявляє співставлений позитивний односпрямований коригую-

чий вплив на динаміку метаболічних параметрів ліпідного спектру крові, стану САС, РААС, ЕФ та обміну сполучної тканини.

2. У хворих похилого віку з ІСАГ курсове використання СВВ та ЗНМТ у моноваріантному режимі виявляє вірогідний ліпідкоригуючий ефект, без суттєвої динаміки біомаркерів стану САС, ЕФ та сполучної тканини.
3. Комбіноване використання СВВ і ЗНМТ у хворих з ІСАГ сприяє позитивній модифікації ліпідного спектру крові; має більш вагомий, щодо моноваріантного застосування, вплив на параметри стану САС, РААС, ЕФ, обміну ліпідів та сполучної тканини.
4. Комплексна оцінка нейрогуморального та метаболічного профілю має бути врахованою у визначенні реабілітаційного прогнозу та програми реабілітаційних інтервенцій у хворих похилого віку з різними варіантами АГ.

#### Література

1. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Шумаков В.А. [и др.]. Роль системных метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и ее исходов // Укр. кардиол. журн. – 2011. – № 2. – С. 15-31.
2. Mendlowitz M. Neurohumoral mechanisms in hypertension // *Angiology*. – 1975. – Part 1, Vol. 26 (1). – P. 25-29.
3. Brunnera F., Brös-Silvab C., Cerdeirab A.S. [et al.] Cardiovascular endothelins: Essential regulators of cardiovascular homeostasis // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 508-531.
4. Wang T.J., Gona P., Larson M.G. [et al.] Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 432-438.
5. Дзизинский А.А., Протасов К.В. Изолированная систолическая артериальная гипертензия: патогенез, диагностика, лечение. – Иркутск, 2008. – 149 с.
6. Stokes G.S. Management of hypertension in the elderly patient // *Clinical Interventions in Aging*. – 2009. – Vol. 9. – P. 379-390.
7. Ключко В.В. Ефективність застосування



- озоно- та магнітотерапії у відновлювальному лікуванні осіб похилого віку, хворих на гіпертонічну хворобу з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.33. – Одеса, 2010. – 21 с.
8. Ястребов А.П., В.Н. Мещанинов, В.А. Сырнев [и др.] Использование «сухих» углекислых ванн с целью замедления темпов старения у пациентов разных возрастных групп // Клин. геронтология. – 1998. – № 3. – С. 62-66.
  9. Исева Д.Р. Применение магнитотерапии в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.11. – М., 2012. – 24 с.
  10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.] ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // J. of Hypertension. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281-1357.
  11. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування / За загальною ред. М.В. Лободи, К.Д. Бабова, Т.А. Золотарьової [та ін.]. – К.: «КИМ», 2008. – 416 с.

#### References

1. Kovalenko V.N., Talayeva T.V., Shumakov V.A. [et al.]. 2011, «Significance of systemic metabolic disturbances in the pathogenesis of essential hypertension and its outcomes», Ukr. card. J., № 2, pp. 15-31. [In Russian]
2. Mendlowitz M. 1975, Neurohumoral mechanisms in hypertension, Angiology, Part 1, Vol. 26 (1), pp. 25-29.
3. Brunnera F., Brbs-Silvab C., Cerdeirab A.S. [et al.]. 2006, Cardiovascular endothelins: Essential regulators of cardiovascular homeostasis, Pharmacology and Therapeutics, Vol. 1, № 2, pp. 508-531.
4. Wang T.J., Gona P., Larson M.G. [et al.]. 2007, Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension, Hypertension, Vol. 49, pp. 432-438.
5. Dzyzynsky A.A., Protasov K.V. 2008, «Isolated systolic arterial hypertension: pathogenesis, diagnostics, treatment», Irkutsk, 149 p. [In Russian]
6. Stokes G.S. 2009, Management of hypertension in the elderly patient, Clinical Interventions in Aging, Vol. 9, pp. 379-390.
7. Klochko V.V. 2010, «The efficacy of ozono- and magnetotherapy usage in restorative treatment of elderly persons with hypertensive disease with isolated systolic arterial hypertension.: Autoref. dissert. cand. degree in med. sciences: 14.01.33», Odessa, 21 p. [In Ukrainian]
8. Yastrebov A.P., Meschaninov V.N., Syrnev V.A. [et al.]. 1998, «Use of «dry» carbonic baths for the purpose of delay of ageing rates at different age groups patients», Clin. Gerontology, № 3, pp. 62-68. [In Russian]
9. Iseeva D.R. 2012, «Magnetotherapy application in complex treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy: Autoref. dissert. cand. degree in med. sciences: 14.03.11», Moscow, 24 p. [In Russian]
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.]. 2013, ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension, J. of Hypertension, Vol. 31, № 7, pp. 1281-1357.
11. Standards (clinical protocols) of restorative treatment / Gener. edn. by M.V. Loboda, K.D. Babov, T.A. Zolotareva [et al.]. – Kyiv: «KIM», 2008. – 416 p. [In Ukrainian]

#### Резюме

#### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Алыпova Е.Е.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Проведена сравнительная оценка влияния «сухих» углекислых ванн (СУВ) и общей низкочастотной магнитотерапии (ОНМТ) на нейрогуморальные параметры симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, эндотелиальной функции; обмена липидов и коллагена у 120 больных пожилого возраста с изолированной систолической (ИСАГ) и систоло-диастолической (СДАГ) артериальной гипертензией.

Установлена эффективность применения для коррекции выявленных метаболических и нейрогуморальных расстройств при СДАГ моновариантного, а при ИСАГ – комбинированного применения ОНМТ и СУВ, что обосновывает интенсификацию реабилитационных интер-

венций у данной категории больных.

**Ключевые слова:** изолированная систолическая и систоло-диастолическая артериальная гипертензия, пожилой возраст, реабилитация, катехоламины, эндотелин-1, альдостерон, оксид азота, оксипролин, липидограмма, «сухие» углекислые ванны, общая низкочастотная магнитотерапия.

**Summary**

METABOLIC VECTORS OF RESTORATIVE TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS DEPENDING ON ARTERIAL HYPERTENSION VARIANT

*Alypova O.E.*

*SI "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine"*

The comparative estimation of «dry» carbonic baths (DCB) and general low-frequency magnetotherapy (GLMT) influence on the neurohumoral parameters of the simpaticoadrenal, renin-angiotension-

dosterone systems, endothelial function; lipid and collagen metabolism in 120 elderly patients with the isolated systolic (ISAH) and systolic-diastolic (SDAH) arterial hypertension has been carried out. The efficiency of application at SDAH both the GLMT, and DCB in a monovariant mode, and at ISAH – combined use of the GLMT and DCB for correction of the revealed metabolic and neurohumoral disorders is established, that grounds the rehabilitation interventions intensification in this patient' category.

**Keywords:** *isolated systolic and systolic-diastolic arterial hypertension, elderly age, rehabilitation, catecholamines, endothelin-1 (ET-1), nitric oxide, aldosterone, oxyproline, blood lipids, «dry» carbonic baths, general low-frequency magnetotherapy.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.681-006-073

**ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

**<sup>1</sup>Клименко Э.С., <sup>2</sup>Головко Т.С., <sup>2</sup>Бакай О.А., <sup>2</sup>Свинцицкий В.С.**

<sup>1</sup>ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, *ellina1964@mail.ru*

<sup>2</sup>Национальный институт рака, Киев

Проведен анализ результатов ультразвукового обследования 847 больных опухолями яичников, из них 28 пограничными опухолями (ПОЯ). Полученные результаты свидетельствуют о достаточно благоприятном клиническом заболевании у больных ПОЯ I стадии, с начальным опухолевым процессом. Доказано, что сонография в совокупности с доплерографией является надежным методом диагностики рецидива у больных ПОЯ.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли яичника, ультразвуковая диагностика, доплерография, рецидивы опухоли.

**Актуальность темы**

Опухоли яичников занимают 3 место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов, однако смертность от них стоит на первом месте и составляет 49 %. Эпидемиологические исследования показали, что за пос-

ледние десятилетия отмечается отчетливая тенденция роста заболеваемости новообразованиями яичников, встречаются во всех возрастных группах, начиная с раннего детского возраста и до старческого, чаще выявляются у женщин репродуктивного возраста, поэтому

представляют собой не только медицинскую проблему, но и в определенной мере и социальную. Доброкачественные формы составляют примерно 80 %, злокачественные – 20 % [1].

Особое место среди новообразований яичников занимают пограничные опухоли (ПОЯ), так называемые карциномы с низким потенциалом злокачественности. Согласно современным данным, среди всех опухолей яичников пограничные формы составляют от 5 % до 20 % [1, 6].

Достаточно часто пограничные опухоли яичников диагностируют у женщин в возрасте до 40 лет (31,8 %), что определяет необходимость оптимизации тактики ведения молодых пациенток с учетом возможности сохранения у них репродуктивной функции.

В качестве самостоятельной нозологической формы пограничные опухоли были введены в Международную гистологическую классификацию ВОЗ в 1973 г. под названием «опухоли потенциально низкой степени злокачественности». На сегодняшний день актуальна проблема выработки конкретных диагностических критериев для характеристики данной подгруппы как самостоятельной нозологической единицы. Пограничные опухоли яичника имеют такие признаки злокачественности как стратификация эпителиальных клеток, формирование многослойных солидных структур, митотическая активность и явления ядерной атипии, но, в то же время, очевидная инвазия прилегающей стромы отсутствует.

В течение длительного времени при гистологическом исследовании эти новообразования описывали как пролиферирующие кистомы, цистаденомы и не было четко определено, врачи какой специальности должны заниматься этой категорией пациенток. Общие гинекологи придерживались тактики лечения как при доброкачественных кистах, а для онкогинекологов не существовало каких либо рекомендаций относительно подхо-

дов к лечению и динамическому наблюдению при пограничных новообразованиях яичников. Количество женщин с диагнозом «опухоль яичника пограничной степени злокачественности» возрастает. Несмотря на более благоприятное клиническое течение, в 20-25 % случаев выявляется распространение опухоли на соседние органы и существует риск рецидивирования неоплазии, особенно в отдаленном периоде после лечения [7, 10].

В ряде случаев на этапах диагностики и лечения врачами общей лечебной сети допускаются грубые тактические ошибки, влияющие на исход болезни для пациенток [6].

До недавнего времени считалось, что операция в любой стадии опухолевого процесса должна быть выполнена в объеме удаление матки с придатками и резекцией большого сальника, что соответствует стандартному лечению инвазивных карцином [2]. Однако, исследования последних лет свидетельствуют о возможности функционально – щадящего лечения для сохранения фертильности женщин молодого возраста даже при раке яичников начальных стадий [3]. Совершенствование технологий органосохраняющего лечения патологии половой сферы возможно лишь при условии разработки новых научно-обоснованных подходов без ущерба для онкологических результатов.

Применение неадекватных морфологических критериев может привести к терапевтическим ошибкам, в частности, в вопросах сохранения фертильности у молодых женщин и целесообразности проведения химиотерапии.

Исследований, посвященных пограничным опухолям яичников в отечественной и зарубежной литературе достаточно много. В то же время, большинство из них содержат данные о малом количестве наблюдений, не всегда позволяющие делать статистически значимые выводы. Нет исследований, посвященных тактическим ошибкам при лече-

нии пограничных опухолей яичников, которые являются следствием того, что нередко первичное хирургическое вмешательство у этого контингента больных выполняется не в специализированном онкологическом учреждении, а в условиях хирургических гинекологических отделений общего профиля.

В связи с затруднениями дооперационного морфологического разделения пограничных опухолей яичников сохраняется значительная доля субъективизма при постановке диагноза, что приводит к разнообразию точек зрения относительно характера этих новообразований, принципов дифференциальной диагностики, определения необходимого объема оперативного лечения, а также целесообразности проведения химиотерапии таким больным.

Выделяют шесть гистологических типов пограничных опухолей яичника: серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные (мезонефроидные), опухоль Бреннера и смешанные опухоли «пограничной злокачественности» [6].

Выявить объективные морфологические критерии между пограничными и злокачественными формами опухолей достаточно трудно. Несомненно, наиболее информативным методом диагностики в онкологии является гистологическое исследование.

В современных условиях одно из ведущих мест среди методов диагностики опухолей органов малого таза занимает ультразвуковое исследование благодаря относительной простоте, доступности, неинвазивности и высокой информативности [4]. По данным литературы, точность трансабдоминальной эхографической диагностики заболеваний внутренних половых органов у женщин составляет 42 – 95 %, точность ультразвуковой нозологической диагностики объемных образований яичников составляет при серозных и муцинозных цистаденомах – 80 %, тератомах — 95,5 %, эндометриоидных кистах — 97,2 %, фол-

ликулярных кистах — 96,7 %, кистах желтого тела – 94 %. Достоверность трансабдоминальной эхографии в выявлении патологических образований яичников находится в пределах 60 – 86 %. При этом точность диагностики при установлении нозологической принадлежности образований придатков матки, по сравнению с данными клинического исследования, возрастает на 25 % [2].

В последние годы отдают предпочтение трансвагинальной эхографии с применением акустических излучателей, обладающих высокой разрешающей способностью при непосредственном соприкосновении сканирующей поверхности датчика с исследуемым объектом [5]. При этой методике ультразвукового исследования выраженное ожирение или обширный спаечный процесс в малом тазу не оказывают существенного влияния на визуализацию матки и ее придатков.

Сравнительное изучение информативности ультразвукового исследования яичников трансабдоминальным и трансвагинальным доступами показало, что трансвагинальная эхография является более эффективной, потому что позволяет более четко определить внутреннюю структуру яичниковых образований [6].

Несомненно перспективным при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей яичников является применение доплерографии. Особенностью злокачественного роста является феномен неоваскуляризации, при котором опухоль под влиянием ангиогенных факторов индуцирует рост своих капилляров, а последние способствуют ее росту.

Характерным для новообразованных сосудов злокачественной опухоли является недостаток гладкомышечных клеток, что ведет к низкому сопротивлению кровотоку. Также особенностью строения сосудистой системы злокачественных новообразований являются множественные шунты, способствующие

появлению высоких скоростей внутриопухолевого кровотока. Для доброкачественных опухолей, сосуды которых имеют гладкомышечный компонент, характерна более высокая резистентность сосудистого русла и меньшие скорости кровотока. Такая разница строения внутриопухолевых сосудов и дает возможность проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников при доплерографии [7].

Цветное доплеровское картирование позволяет визуализировать кровоток исследуемого органа с помощью ультразвуковой аппаратуры, снабженной доплеровским блоком. Визуализация сосудов с помощью цветового доплеровского картирования возможна в 23-47 % случаев при доброкачественных и 95-98 % случаев при злокачественных опухолях [8]. Артериальный кровоток регистрируется у 69 % случаев при доброкачественных и 100 % случаев при злокачественных опухолях, а венозные — в 54 и 73 % случаев соответственно [2]. Применение энергетического доплеровского картирования увеличивает частоту визуализации сосудов преимущественно за счет венозных.

Таким образом, в современных условиях трансвагинальная эхография является необходимым методом диагностики всех больных с подозрением на наличие опухоли или опухолевидного образования яичников. Но несмотря на указываемую высокую информативность этого исследования, трудности в интерпретации характера образования и проведении дифференциальной диагностики ограничивают возможности ультразвукового исследования. В дальнейшем, возможно, более тщательное изучение эластографии при ПОЯ позволит более чувствительно определять характер встречаемых образований в яичниках.

Расширение диагностических возможностей, связанное с широким применением контрастного усиления при магнитно-резонансном исследовании, а

также возможность оценки пролиферативной и апоптотической активности при иммуногистохимическом исследовании позволяют выделить новые критерии оценки характера новообразований яичников.

В настоящее время нет обнадеживающих данных о применении методики трехмерной реконструкции, в том числе и сосудистого дерева новообразования, для уточнения характера опухолевого процесса. Но если использовать эту методику с одновременным внутривенным введением ультразвукового контрастного вещества, результаты дифференцирования доброкачественного и злокачественного процессов улучшаются. Для наиболее эффективного использования доплерографии с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников Буланов М.Н. (2010) сформулировал мультилокусный анализ внутриопухолевого кровотока с выделением различных типов цветовых локусов: 1) МАС (максимальная артериальная скорость) нужно оценивать только в артериальном локусе с максимальной скоростью в опухоли; 2) ИР (индекс резистентности) — в артериальном локусе с минимальным значением индекса в опухоли; 3) МВС (максимальная венозная скорость) — в венозном локусе с максимальной скоростью в опухоли. Для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников пороговыми значениями следует считать: для МАС — 19,0 см/с; для МВС — 5,0 см/с; для ИР — 0,44. Пренебрежение вышеуказанными правилами легко приведет к диагностической ошибке [2, 8, 9, 10].

Таким образом, весьма актуальным становится разработка комплексного подхода к диагностике пограничных опухолей яичника, позволяющего выбрать оптимальный метод лечения и последующего мониторинга больных.

#### **Цель исследования**

Изучить особенности ультразвуковой диагностики пограничных опухолей

яичников для разработки современных принципов прогнозирования клинического течения и разработки терапевтической тактики у этой категории больных.

### Материалы и методы

За период с 2006 года по 2011 год, из 847 больных злокачественными эпителиальными, неэпителиальными опухолями яичников I-IV стадией, в Луганском областном клиническом онкологическом диспансере (ЛОКОД) истинные карциномы диагностированы у 658 (77,6 %) больных, неэпителиальные злокачественные новообразования у 189 (19,9 %) наблюдений, ПОЯ выявлены у 28 (3,3 %) пациенток. Возраст пациенток с ПОЯ варьировал от 20 до 89 лет, в средний возраст  $44,7 \pm 1,8$  года.

Согласно алгоритмам диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями по приказу № 554 Министерства охраны здравоохранения «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «онкология» от 17.09.2007 г., в объем диагностических мероприятий при опухолях яичников входят: лабораторные исследования, определения опухолевых маркеров и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, дополнительное обследование органов пищеварительного тракта с целью исключения метастатического поражения.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «My Lab Bridge – 40» фирмы «Esaote» (Италия) с использованием трансабдоминальных конвексных (частота 2,5 – 5,0 МГц) и транскавитальных ЕС 123 (частота 3–9 МГц) датчиков. Ультразвуковая диагностика органов малого таза проводилось многопроеекционно: в стандартных (продольно, поперечно) и косых проекциях.

### Результаты исследования и их обсуждение

С целью выяснения диагностической ценности эхографии, при пограничных опухолях яичников, обследовано 28 пациенток с морфологически подтверж-

денным диагнозом данной патологии.

При профилактическом осмотре опухоль яичника была диагностирована только у 13 (46,4 %) пациенток, остальные обратились с жалобами в лечебные учреждения. Боли или дискомфорт в нижних отделах живота наблюдались у 20 (71,4 %) больных, увеличение живота у 11 (39,2 %) случаев, менометроррагии – у 2 (7,1 %) и общая слабость у 3 (10,7 %) пациенток.

Двусторонний процесс констатирован в 8 (27,6 %) наблюдениях. Выполненные исследования позволили выявить следующие характерные признаки этих опухолей яичников: 1) наличие фрагментарно утолщенных или зазубренных перегородок в жидкостном образовании (рис. 1); 2) появление плотных разрастаний на перегородках жидкостного образования с бахромчатой поверхностью (рис. 2); 3) выявление небольших двусторонних образований с папиллярными разрастаниями по перегородкам и по внутренней поверхности в сочетании с асцитом (рис. 3); 6) рецидив папиллярных новообразований после удаления пограничных опухолей яичника.

Среди других критериев, указывающих на возможность возникновения пограничных опухолей, можно отметить наличие одного диаметром более 2 см или множественных пристеночных папиллярных разрастаний различных размеров, бахромчатость внутренней поверхности опухоли, многокамерность образований, обнаружение в больших размерах образований множественных перегородок (рис. 1-3).

При оценке степени распространенности опухоли по классификации FIGO, в значительном числе наблюдений диагностировали начальные стадии заболевания. Так Ia стадия у 16 (57,2 % случаев); Ib – 2 (7,14 %), Ic – 8 (28,6 %); IIa в одном наблюдении (3,5 %). У одной пациентки установлена III стадия с наличием микрометастазов в большой сальник и асцитом – 3,5 %.

Преобладающим гистологическим



Рис. 1. Многокамерное кистозное образование правого яичника, жидкостная структура. Подозрение на пограничную опухоль правого яичника.

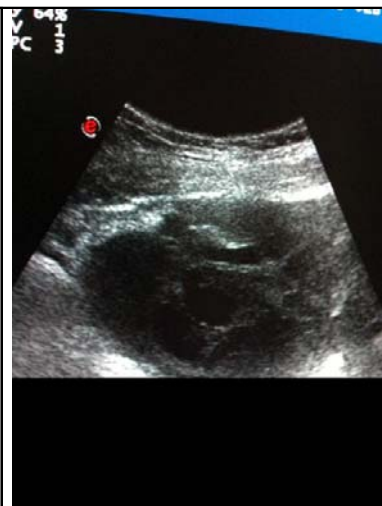


Рис. 2. Жидкостное новообразование яичника больших размеров с перегородками без разрастаний по капсуле. Подозрение на ПОЯ.



Рис. 3. Пункционная биопсия жидкостного образования ПОЯ (под контролем УЗИ).

вариантом был серозный тип, установленный у 21 (75 %) пациентки. Пограничная муцинозная опухоль выявлена в 6 случаях (21,4 %), эндометриоидная – у одной пациентки (3,6 %).

Специальное лечение начиналось в среднем через 9,4 месяца с момента появления жалоб. У одной пациентки хирургическое лечение было выполнено по экстренным показаниям в связи с клинической картиной «острого живота». Остальные 27 пациенток (96,5 %) с пограничными опухолями яичников прооперированы в плановом порядке. Сопутствующие заболевания диагностированы у 21 пациенток (75 %). Чаще всего встречались болезни сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия) и пищеварительного тракта (гастриты, холециститы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), реже – заболевания органов дыхания и периферических вен. Обращает на себя внимание, что более половины больных (пациенток 21–75 %) имели в анамнезе заболевания репродуктивной системы. Чаще всего наблюдали: миомы матки, эрозии шейки матки, хронические аднекситы. Хирургическое лечение по поводу доброкачественных кист яичников в прошлом выполнены у 4 больных (14,2 %).

С целью своевременного выявления рецидива болезни все пациентки

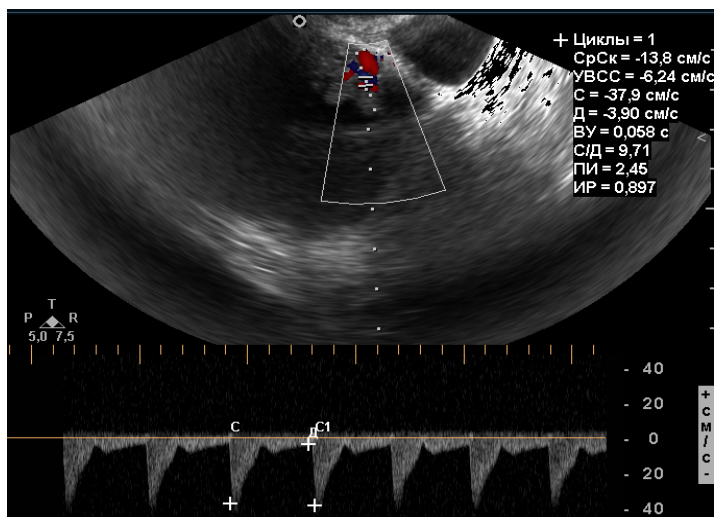
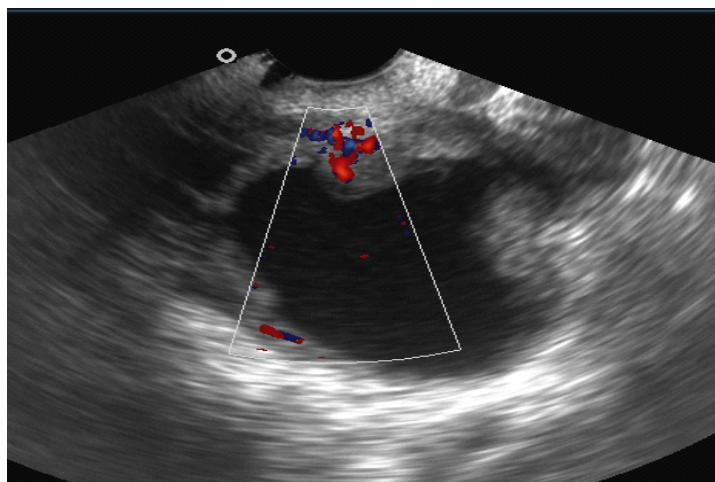
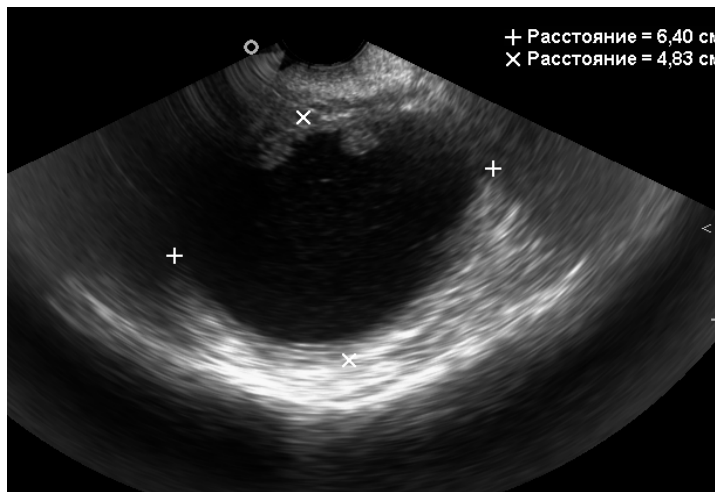
после окончания первичного лечения находятся под тщательным врачебным наблюдением. Комплексное обследование, кроме клинического осмотра, обязательно включает сонографию органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства с применением абдоминального и трансабдоминального датчиков, доплерометрию, исследование в сыворотке крови опухолевого маркера СА 125 в динамике, а так же при необходимости – дополнительные методы обследования (рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография).

Рецидивирование наблюдалось независимо от возраста больных, выполненного объема оперативного вмешательства, сроков и объемов предварительного лечения и выявленной начальной стадии опухолевого процесса.

Ультразвуковая диагностика обладает высокой информативностью при поиске рецидива опухоли яичников. После органосохраняющих операций особого внимания заслуживают кистозные образования в яичниках. Основная задача в данном случае – провести дифференциальную диагностику между функциональными кистами, доброкачественными опухолями и злокачественными новообразованиями. К сожалению, однозначных ультразвуковых критериев не су-

ществует. При комплексной оценке нужно учитывать, что малые размеры, однородное содержимое, тонкие стенки и от-

сутствие папиллярных вегетаций более свойственно доброкачественным образованиям, в то время как большие раз-



А

Б

В

меры, толстые, неравномерной толщины стенки и перегородки, наличие разрастаний по ним, особенно, если в последних определяется кровоток, более характерно для злокачественных опухолей. В определенной степени информативна спектрометрия, для злокачественных образований свойственны высокая систолическая скорость кровотока ( $V_{max}$ )  $> 19$  см/с и низкий индекс резистентности (RI)  $< 0,4$  в сосудах стенок и папиллярных разрастаний (рис. 4). В сложных диагностических случаях помогает динамическое наблюдение: функциональные кисты после менструации в большинстве случаев исчезают либо уменьшаются в размерах, для доброкачественных опухолей характерно отсутствие либо крайне незначительная динамика, в то время как злокачественный процесс быстро прогрессирует.

Прогрессирование болезни чаще проявляется наличием асцитической жидкости в малом тазу и брюшной полости, одиночными метастазами и массивной диссеминацией в брюшной полости и малом тазу, метастазированием в забрюшинные лимфатические узлы, распространением процесса в большой сальник в случае невыполненной омен-

Рис. 4. Рецидив в яичнике после нерадикального удаления опухоли. А) кистозное образование с наличием папиллярных разрастаний по внутренней стенке; Б) в разрастаниях определяется кровоток; В) при спектрометрии регистрируется высокая систолическая скорость кровотока в пристеночных вегетациях.





Рис. 5. Рецидив ПОЯ, в малом тазу справа, жидкостная структура округлой формы.

тэктомии и в различные сегменты печени. После органосохраняющих операций (односторонняя аднексэктомия, резекция яичника) рост опухоли отмечается в большинстве случаев в оставшуюся ткань оперированного яичника, реже с распространением на матку и соседние органы.

Сонографические проявления рецидива заболевания ПОЯ – это опухолевые узлы диаметром от 0,5 до 1,5 см мелкозернистой или «губчатой» солидной структуры, округлой или неправильной формы, которые локализуются в участке пузырьно-маточной складки или над



Рис. 6. Забор асцитической жидкости из малого таза под контролем УЗИ трансабдоминальным путем.

культей влагалища, а так же в латеральных каналах. Опухоли размерами больше 2 см чаще имеют солидную или кистозно-солидную структуру (рис. 5).

Следует отметить, что рецидивные опухоли имеют в большинстве случаев четкие контуры, реже бугристые неровные очертания. Как правило, ультразвуковые характеристики и размеры образований совпадают с характером удаляемых структур в момент оперативного лечения.

За период наблюдения за больными в ЛОКОД с 2010 по 2012 гг., оперированными по поводу ПОЯ, осмотрено и



Рис. 7. Метастазирование в малый таз после пангистерэктомии у больной ПОЯ

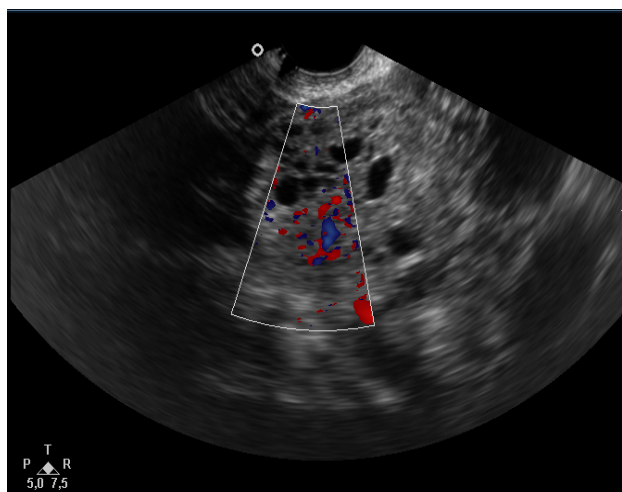


Рис. 8. Рецидив на культе влагалища после пангистерэктомии.

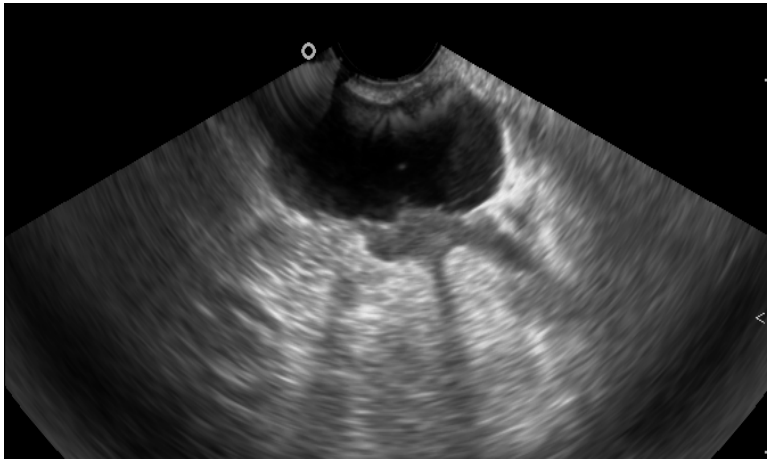


Рис. 9. Рецидивное образование преимущественно кистозного характера над культей.

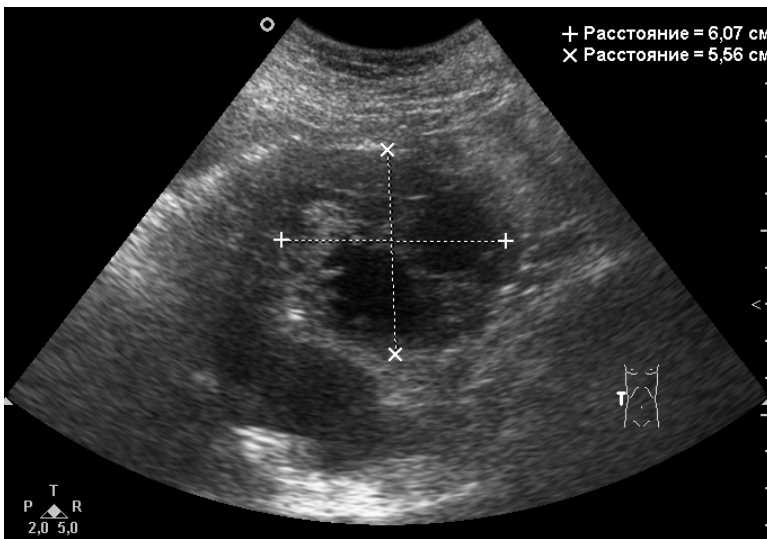


Рис. 10. Метастатическое образование в подвздошной области, рядом небольшое количество свободной жидкости.

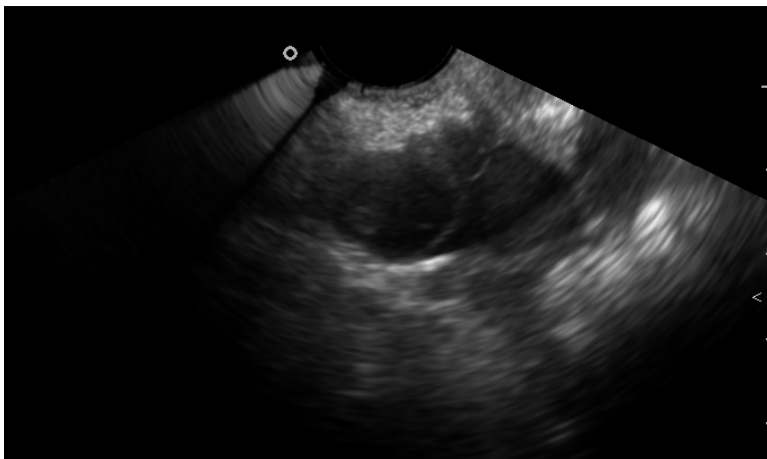


Рис. 11. Метастатические образования в тазу.

выявлено при ультразвуковом исследовании пять рецидивов пограничных опухолей яичника. Два случая представлены ультразвуковой картиной наличия асцитической жидкости преимущественно

в малом тазу и умеренным количеством ее межпетельно в брюшной полости (рис. 6-7).

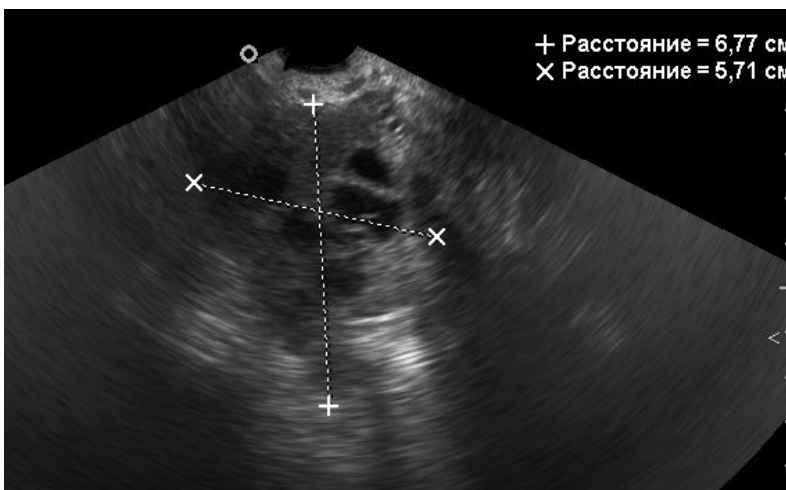
Эти больные были оперированы по поводу серозных пограничных опухолей яичников в объеме пангистерэктомии с придатками с удалением сальника 4 и 5,5 лет назад. В одном случае рецидивирование произошло в правую долю печени и проявлялось визуализацией солидной структуры достаточно правильной формы и однородной структуры размерами до 4 см в диаметре. Пациентка оперирована по поводу серозной эндометриoidной ПОЯ в полном объеме 3,7 лет назад. В дальнейшем была выполнена алкоголизация этого образования под контролем УЗИ. После чего контрольные сонографические обследования показывали положительные результаты.

Две пациентки имели продолжение болезни после оперативного лечения ПОЯ по поводу серозных муцинозных ПОЯ 1,5 и 2 года назад соответственно. Во время сонографического исследования были выявлены солидно-кистозные образования в малом тазу с относительно четкими контурами до 3,5 и 4 см в диаметре при доплерометрии со скудной васкуляризацией, что указывало на доброкачественность процесса. После хирургического удаления этих образований гистологически были подтверждены рецидивы ПОЯ.

При исследовании пациентов после пангистерэктомии большое внимание



А



Б

печеночном пространстве, межпетельно (рис. 10, 11). Часто бывают множественными, могут прорастать в стенки кишечника, внутренние органы, подрастать к передней брюшной стенке. Размеры их могут быть различными. Можно видеть такие канцероматозные образования по стенкам брюшины, легче их выявлять на фоне свободной жидкости, особенно при вагинальном исследовании, когда иногда можно визуализировать даже разрастания малых размеров (рис. 12 А, Б).

Большое значение при ультразвуковой диагностике имеет оценка свободной жидкости в тазу и брюшной полости. Небольшое количество ее может быть после овуляции, после операционных вмешательств также вследствие воспалительного выпота. Большое ее количество, особенно, увеличение ее в динамике

Рис. 12. Канцероматоз брюшины (А, Б — по брюшине определяются образования неправильной формы с нечеткими контурами солидного или солидно-кистозного

следует уделять оценке культи и области вокруг нее, так как рецидивные опухоли локализуются там чаще всего. Они визуализируются в виде образований неправильной формы без четких контуров, чаще солидного либо солидно-кистозного характера, в которых определяется неоваскуляризация (рис. 8, 9).

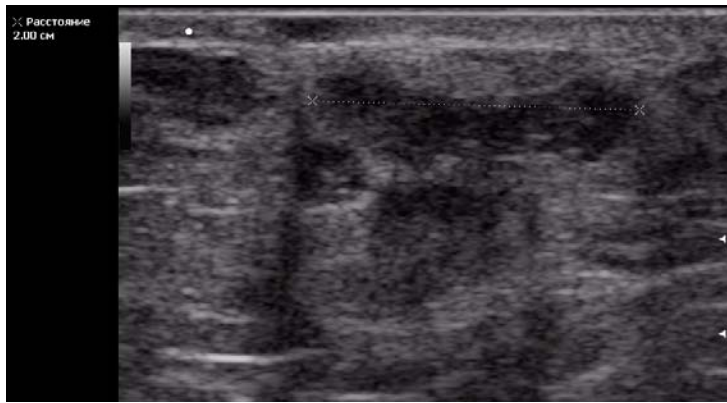
Определяется образование солидно-кистозного характера, в котором регистрируется неоваскуляризация. Кроме того небольшое количество свободной жидкости в тазу.

Аналогичного характера образования могут определяться также в других отделах малого таза и брюшной полости, чаще в подвздошных областях, под-

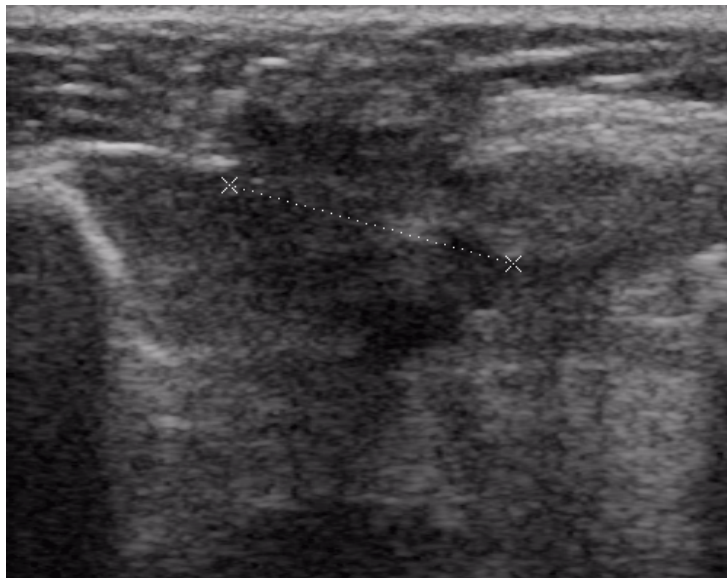
ке более характерно для асцита при прогрессировании опухолевого процесса.

При оценке мягких тканей вдоль послеоперационного рубца можно выявить имплантационные метастазы в виде бесформенных гипоэхогенных образований без четких контуров, часто с наличием кровотока (рис. 13 А, Б). В этих случаях существует необходимость дифференцировать их послеоперационными изменениями тканей, в том числе липогранулемами. Последние, как правило, аваскулярны, имеют более четкие контуры и не меняются в динамике.

Частой находкой при прогрессировании опухолевого процесса являются метастазы в лимфатические узлы, в пер-



А



Б

Рис. 13. А, Б — имплантационные метастазы опухоли яичника в переднюю брюшную стенку вдоль послеоперационного рубца.

ных ПОЯ является хирургический. Для пациенток старшей возрастной группы оптимальным объемом является пангистерэктомия с обязательной резекцией большого сальника. Дальнейшая химиотерапия применима как второй этап комплексного лечения при наличии отягчающих факторов прогноза. Высокие показатели выживаемости больных молодого возраста с начальными стадиями ПОЯ (47,6 % пациенток репродуктивного возраста) подтверждает необходимость активного использования органосохраняющих хирургических вмешательств.

По результатам исследования, одним из наиболее важных факторов развития рецидивов ПОЯ является недостаточный объем хирургического вмешательства. В лечении больных с рецидивами ПОЯ самое важное значение придается хирургическому вмешательству для выполнения радикальной циторедуктивной операции, в дальнейшем дополняется адьювантной ПХТ.

Подобная тактика дает положительный эффект в лечении большинства пациенток с рецидивами ПОЯ и обеспечивает высокий уровень выживаемости.

При динамическом наблюдении больных ПОЯ после лечения существенное значение имеет концентрация в сыворотке крови СА 125, повышение которой в динамике является вероятным фактором прогрессирования болезни.

Нами изучалось также динамика маркера СА125 и сонографии при консервативном лечении больных с рецидивами ПОЯ. По информативности эти методы не уступают другим и доступны ши-

вую очередь поражаются лимфоузлы эпигастрия, вдоль аорты и нижней полой вены, кроме того могут определяться измененные лимфоузлы в воротах селезенки, печени, вдоль почечных сосудов, реже поражаются подвздошные лимфоузлы (рис. 14, 15). Иногда можно видеть метастазы в шейные и надключичные лимфоузлы. Измененные лимфоузлы увеличены в размерах, сферически трансформированы, бесструктурные, с утраченной дифференцировкой коры и ворот, часто с интенсивным хаотическим кровотоком.

При прогрессировании опухолевого процесса можно видеть отдаленные метастазы в печени (рис. 16), метастатический плеврит (рис. 17).

Основным методом лечения боль-

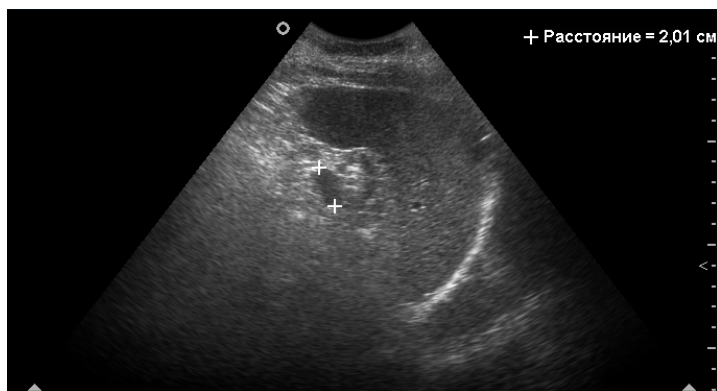


Рис. 14. Метастатически измененный лимфоузел ворот селезенки.

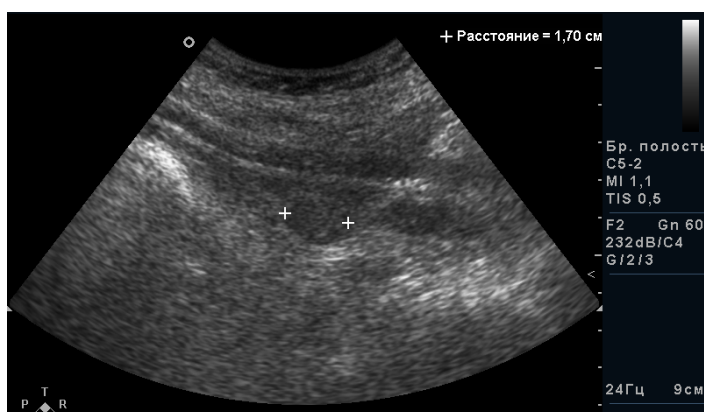


Рис. 15. Метастаз в подвздошный лимфоузел.

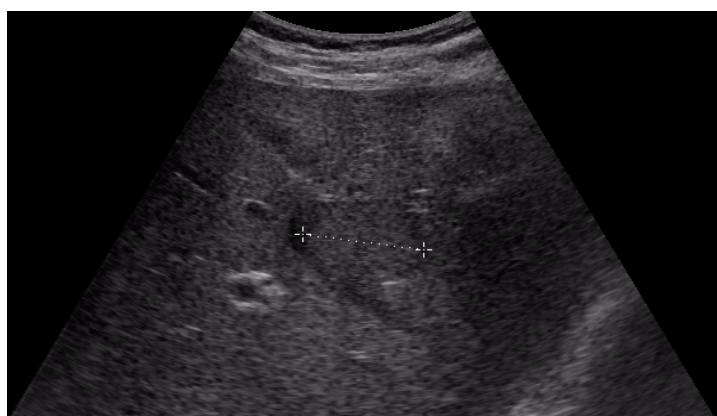


Рис. 16. Метастаз опухоли яичника в печень.

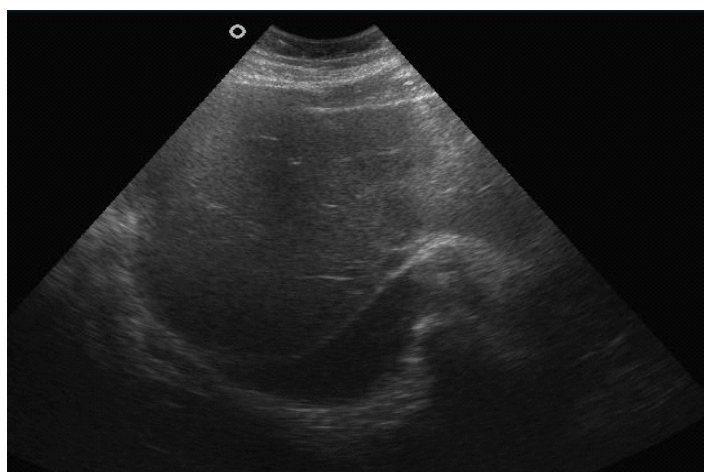


Рис. 17. Метастатический плеврит.

рокому кругу больных.

Дополнительным критерием оценки правильности сонографических выводов при маркеропозитивных опухолях являются показатели уровня СА — 125 в сыворотке крови, в большинстве (85 %) наблюдений наступление рецидивов по времени они совпадают с данными сонографии. Итак, сонография в совокупности с определением маркера СА — 125 в сыворотке крови является надежным методом диагностики больных с рецидивами ПОЯ.

### Вывод

Пограничные опухоли яичников имеют характерные ультразвуковые особенности, которые, как правило, подтверждались во время хирургического лечения. Обязательными являются ультразвуковая диагностика с использованием доплерографии, определение онкомаркера Са-125, с целью своевременной диагностики рецидива заболевания.

### Литература

1. Батталова Г.Ю. Современные представления о пограничных опухолях яичников / Г.Ю. Батталова, Е.Г. Новикова // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, №2. – С. 173-181.
2. Буланов М.А. Ультразвуковая гинекология / Буланов М.А. // Изд.: Видар-М. – 2011. – Т.3. – 286с.
3. Губина О.В. Морфоультразвуковые сопоставления в диагностике пограничных опухолей яичников / О.В. Губина, В.П. Казаченко, А.И. Карселадзе и др. // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – № 2. – С. 22-27.
4. Леваков С.А. Дифференциальная диагностика объемных образований матки и яичников при помощи эхографии и компьютерной томографии с построением гистограмм / С.А. Леваков // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 1. – С. 61-63.

5. Медведев М.В. Цветное доплеровское картирование в онкогинекологии / М.В. Медведев, И.М. Куница // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1997. – № 1. – С. 26-34.
6. Онкогинекология: Руководство для врачей // Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой и М.К. Михайлова. – 2-е изд. – М: МЕДпресс-информ, 2002. – 384с.
7. Опухоли женской репродуктивной системы / В.В. Баринов [и др.]; под общ. ред. М. И.Давыдова, В. П.Летягина, В.В. Кузнецова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 376с.
8. Olejek A. Guzy jajnika o granicznej zlosliwosci // Miedzynarodowy Kongres Rak Jajnika: Krakow, 18-21 czerwca 2008 / Uniwersytet Jagiellonski Wzdzial Lekarski. – Krakow, 2008. – S. 13-14.
9. Restaging Surgery for Women with Borderline Ovarian Tumors / Raffaele Fauvet [et al] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 6. – P. 1145-1151.
10. Survival among Women with Borderline Ovarian Tumors and Ovarian Carcinoma / Mark E. Sherman [et al] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 5. – P. 1045-1052.
- Mikchailova. – 2d edition. – M: Med press inform, 2002. – 384 p. «(in Russian)».
7. Tumors of women reproductive system / V.V.Barinov; under the general edition M.I. Davidov, V.P. Letyagin, V.V. Kuznetsov. // M.: ООО «Medical informative agency», 2007. – 376p.
8. Olejek A. Guzy jajnika o granicznej zlosliwosci // Miedzynarodowy Kongres Rak Jajnika: Krakow, 18-21 czerwca 2008. Uniwersytet Jagiellonski Wzdzial Lekarski. – Krakow, 2008. – S. 13-14 «(in Russian)».
9. Restaging Surgery for Women with Borderline Ovarian Tumors / Raffaele Fauvet [et al] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 6. – P. 1145 – 1151.
10. Survival among Women with Borderline Ovarian Tumors and Ovarian Carcinoma / Mark E. Sherman [et al] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 5. – P. 1045-1052.

#### References

1. Battalova G.U. Modern notions about borderline ovarian tumors / G.U. Battalova, E.G. Novikova // Oncology questions. – 2005. – V. 51, №2. – P. 173-181. «(in Russian)».
2. Bulanov M.A. Ultra Sound Gynecology / Bulanov M.A. –V/3.- Edited.: Vidar-M.- 2011. – 286p. «(in Russian)».
3. Gubina O.V. Morphological ultra sound comparison in the diagnostics of borderline ovarian tumors / O.V. Gubina, V.P. Kazatchenko, A.I. Karseladze // Ultra Sound Diagnostics. – 1996. – № 2. – P. 22-27 «(in Russian)»
4. Levakov S.A. Differential diagnostics of volume formations of uterus and ovaries with the help of echography and CT with the building of histograms / S.A. Levakov // Obstetrics and Gynecology. – 1997. – № 1. – P. 61-63 «(in Russian)».
5. Medvedev M.V. Colorful Doppler Imaging in oncology / M.V. Medvedev, I.M. Kunitsya // Ultra Sound Diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics – 1997. – № 1. – P. 26-34 «(in Russian)».
6. Oncogynecology. Manual for doctors / Under the edition Z. Sh. Gylyasytdinovy and M.K.

#### Резюме

#### ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ГРАНИЧНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

<sup>1</sup>Клименко Е.С., <sup>2</sup>Головко Т.С., <sup>3</sup>Бакай О.А., <sup>4</sup>Свінцицький В.С.

<sup>1</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», Луганськ

<sup>2</sup>Національний інститут рака, Київ

Був проведений аналіз результатів ультразвукових обстежень 847 хворих пухлинами яєчників, з них 28 граничними пухлинами яєчників (ГПЯ). Отримані результати свідчать про досить сприятливий клінічний перебіг захворювання у хворих ГПЯ 1 стадії з початковим пухлинним процесом. Доказано, що сонографія в купі з доплерографією є надійним методом діагностики рецидивів у хворих на ГПЯ.

**Ключові слова:** граничні пухлини яєчника, ультразвукова діагностика, доплерографія, рецидиви пухлин.

#### Summary

#### THE PECULIARITIES OF ULTRA SOUND DIAGNOSTICS OF BORDERLINE OVARIAN TUMORS

<sup>1</sup>Klymenko E.S., <sup>2</sup>Golovko T.S., <sup>3</sup>Bakay O.A., <sup>4</sup>Svintsitsky V.S.

<sup>1</sup>Lugansk State Medical University

<sup>2</sup>National Institute of Cancer Study, Kiev

**Actuality of the topic.** Ovarian tumors occupies the third place in the structure of oncological diseases of women genitals, but the mortality occupies the first place and makes 49 %. Epidemiological investigations showed, that the vivid tendency for the growth of morbidity is indicated during the last decades, ovarian tumors are met in all age groups, beginning from the early juvenile age up to senile, more often the tumors are identified at women of reproductive period, that's why the tumors represent not only medical problem but also a social one.

Borderline ovarian tumors (BOT) occupies an important place among new formations of ovaries, so called carcinomas with low potential of malignancy. According to modern data, among all other ovarian tumors, borderline forms make from 5 up to 20 %. Nowadays in modern society and modern facilities, transvaginal echography is an obligatory method of diagnostics of all women with suspicion for the presence of tumor or tumoral formation of ovaries.

**The aim of investigation.** To study the peculiar features of Ultra Sound Diagnostics of borderline ovarian tumors for the working out of modern principles of prognosis of clinical flow and for working out of treatment tactics for this category of patients.

**Materials and methods.** During a period from 2006 up to 2011, according to statistics, among the total amount of 847 patients with malignant epithelial, non epithelial ovarian tumors of I-IV stages in the Lugansk Regional Clinical Oncological Dispensary(LRCOD) pure carcinomas were diagnosed at 658(77,6 %) patients, non epithelial malignant new formations – at 189 (19,9 %) cases, BOT were identified at 28 (3,3 %) patients. The age of the patients with BOT varies from 20 up to 89 years old, the average age is  $44,7 \pm 1,8$  years old.

**The results of investigation and their discussion.** With the aim of identification of the diagnostic value of echography of BOT, 28 patients with the morpho-

logically confirmed diagnosis of this pathology were investigated

Bilateral process was stated in 8 (27,6 %) observations. Carried out investigations allowed to identify the following characteristic signs of those ovarian tumors: 1) the presence of fragmentary thickened or hacked septum in liquid state; 2) the appearance of dense growth at the septum of liquid formation with fringed surface; 3) the identification of small bilateral formations with papillary growth along septum and along internal surface in combination with ascites the residual of papillary formations after the removal of borderline tumors.

Sonographic manifestations of the residual of BOT are the tumoral nodes with diameter from 0,5 up to 1,5 cm of small grained or "spongy" solid structure, round or incorrect form, which are localized in the part of vesical — uterine folder or over a vagina stump and also in the lateral channels. The tumors with the sizes more then 2 cm very often have solid or cystic-solid structure.

During the supervision over patients in Lugansk Regional Clinical Oncological Dispensary from 2010 to 2012, which were operated for borderline ovarian tumors, five residuals of BOT were observed and identified during Ultra Sound. Two cases were represented by the ultra sound picture of ascites liquid mainly in the small pelvis and moderate amount of ascites liquid intra loop in the abdominal cavity.

**Conclusion.** Borderline ovarian tumors have characteristic ultra sound peculiarities, which were definitely proved during surgical intervention. Ultra Sound Diagnostics with the usage of doplerography, the identification of onco marker CA – 125 are obligatory for timely diagnostics of the residual of the disease.

**Keywords:** *borderline ovarian tumors, ultra sound diagnostics, doplerography, residuals of the tumor.*

*Впервые поступила в редакцию 12.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.61 — 002.3 -007.271 -036.12 — 036.87

## МЕХАНІЗМИ ІНІЦІАЦІЇ РЕЦИДИВУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

**Барінов Е.Ф., Кравченко А.Н., Твердохліб Т.А., Баликіна А.О.**

*Донецький національний медичний університет (ДонНМУ);*

*barinoff@dsmu.edu.ua*

**Мета досліджень:** встановити моделюючу роль адреналіну при активації тромбоцитів в фазі рецидиву хронічного обструктивного пієлонефриту (ХОПН). В досліджах використовували периферичну венозну кров 18 пацієнтів при надходженні до стаціонару. Дослідження агрегації тромбоцитів (АТц) проводили на агрегометрі фірми Chrono — Log (США). Для оцінки функціонального статусу тромбоцитів використовували субпорогові концентрації агоністів (ФАТ, АДФ, адреналін). В фазу рецидиву ХОПН (8 пацієнтів) стимулюючий вплив адреналіну на тромбоцити був декілька вищим, ніж в фазу ремісії, але нижчим, ніж в контролі ( $p > 0,05$ ). АДФ відтворив ефект менший, ніж в контролі і в фазі ремісії ( $p < 0,05$ ). Не виявлено значимих відмінностей впливу адреналіну на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів на відміну від фази ремісії ( $p > 0,05$ ). ФАТ відтворював АТц більше, ніж в контролі і в фазу ремісії захворювання ( $p < 0,01$ ). Синергізм дії адреналіну і ФАТ був максимально вираженим і перевищував такий в контролі в 3,5 рази і в фазу ремісії в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ). Таким чином, при рецидиві ХОПН адреналін потенціює ефект ФАТ. Має місце зниження як ефекту АДФ на тромбоцити, так і потенційної дії адреналіну на АДФ-індуковану АТц, що дозволяє припустити обмеження активуючого впливу тромбоцитів на лейкоцити.

**Ключові слова:** *агрегація тромбоцитів, патогенез, хронічний обструктивний пієлонефрит.*

130

Традиційно тромбоцити розглядають як елемент первинної (судинно — тромбоцитарної) ланки гемостазу [1]. Однак, в останні роки акцент досліджень перенесений на з'ясування участі тромбоцитів у розвитку запалення [2,3], оскільки індукція запалення забезпечується взаємодією ендотелію судин, тромбоцитів і лейкоцитів [4]. Одним з механізмів такої взаємодії вважається секреція активованими тромбоцитами медіаторів (АДФ, ТхА2, серотоніну та ін.), які можуть змінювати (посилювати чи послаблювати) функцію лейкоцитів [5]. У цьому контексті залишаються не з'ясованими механізми стимуляції самих тромбоцитів при запаленні, насамперед роль у цьому процесі нейтрофілів, які продукують потужний медіатор запалення — ФАТ (фактор активації тромбоцитів). Залишається маловивченою роль гуморальних регуляторів, зокрема адреналіну, в модуляції функціональної активності тромбоцитів,

хоча адреналін розглядається як коактиватор агоністів, стимулюючих тромбоцити, в тому числі і ФАТ [6]. Встановлено, що б — і в — адренорецептори регулюють функцію нейтрофілів, секрецію ними ФАТ і цитокінів [7].

Дослідження ролі адреналіну в стимуляції тромбоцитів при хронічному обструктивному пієлонефриті (ХОПН) набуває особливого значення враховуючи особливості патогенезу, для якого характерно латентний перебіг хронічного запалення (фаза ремісії) на фоні активації симпатoadреналової системи (САС). Останнє обумовлено наявністю конкременту в місці або/і сечоводі, що періодично провокує обструкцію сечовивідних шляхів. Причини виникнення гострого запалення залишаються маловивченими. Можна припустити, що зростання рівня циркулюючих катехоламінів в крові і підвищення продукції ФАТ і АДФ в процесі нейтрофіл — тромбоцитарних взає-



мин змінюють функціональний стан тромбоцитів.

Мета дослідження: встановити модулюючу роль адреналіну при активації тромбоцитів у фазах ремісії і рецидиву хронічного обструктивного пієлонефриту.

### Матеріали і методи

У дослідженні використовували периферичну венозну кров 18 пацієнтів на момент надходження для стаціонарного лікування. Діагноз ХОПН був виставлений на основі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного огляду, лабораторних та додаткових досліджень. У фазі ремісії у 10 пацієнтів (1-а група) були відсутні клінічні синдроми хронічного пієлонефриту, однак, могла зберігатися лейкоцитурія і діагностично не значима бактеріурія; в загальному аналізі крові були відсутні зміни, що характеризують гостре запалення. Діагноз фази рецидиву ХОПН (2-а група, 8 пацієнтів) був заснований на присутності, щонайменше, одного з трьох основних симптомів (лихоманка, біль в реберно — хребетному куті, інфекція сечових шляхів, ІСШ). Критеріями запалення були лейкоцитоз і рівень С-реактивного білка (СРБ). Лейкоцитурія або бактеріурія були допоміжними критеріями, що підтверджують наявність ІСШ. Аналіз крові виконувався на гемоаналізаторі АВХ Pentra XL 80 — HORIBA (Франція). Дослідження агрегації тромбоцитів (АТц) проводили на агрегометрі фірми Chrono — Log (США) Для оцінки функціонального статусу тромбоцитів використовували субпорогові концентрації агоністів, що викликають у контрольній групі агрегацію тромбоцитів не вище 10 %. Для ФАТ ЕС<sub>10</sub> склала 30 мкМ, АДФ — 0,5 мкМ і адреналіну — 0,1 мкМ. Модулюючий вплив адреналіну в активації тромбоцитів досліджували при їх спільній інкубації з адреналіном і кожним з агоністів (АДФ, ФАТ). Контрольна група представлена 5 донорами. Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакета Med Stat.

### Результати та обговорення

У контрольній групі субпорогова концентрація адреналіну індукувала АТц на рівні  $8,7 \pm 1,0$  %. При спільній інкубації адреналін посилював ефект АДФ на 30,2 % ( $p < 0,05$ ) і не впливав на стимулюючий вплив ФАТ. У фазу ремісії ХОПН аналогічна концентрація адреналіну — 0,1 мкМ відтворювала АТц на 39,1 % менше ( $p < 0,05$ ), ніж у контролі (табл.). У разі попередньої блокади б2- адренорецепторів тромбоцитів йохімбіном (IC<sub>50</sub> 10 мкМ), ефект адреналіну скасовувався, що підтверджує участь б2- адренорецепторів у реєстрованому ефекті. Сам по собі факт зниження реакції тромбоцитів на адреналін — знаменний, оскільки підтверджує вплив конкременту на активність САС і підвищення рівня катехоламінів в циркулюючій крові, наслідком чого може бути десенситизація рецепторів тромбоцитів [8]. Не можна виключити, що в фазу ремісії ХОПН відбувається пошкодження у сигнальній системі Gi — цАМФ. Субпорогова концентрація АДФ відтворювала ефект на 77,3 % ( $p < 0,01$ ) більше, ніж адреналін. Для порівняння в контролі ефект АДФ перевищував такий адреналіну на 21,8 % ( $p = 0,08$ ), тобто при ремісії має місце домінування ролі АДФ в активації тромбоцитів. При інкубації тромбоцитів одночасно з адреналіном і АДФ у субпорогових концентраціях, ефект зростав і перевищував значення АТц- індукованої АДФ на 54,2 % ( $p < 0,01$ ). ФАТ -індукована АТц була вище, ніж у контролі на 40,3 % ( $p < 0,05$ ), що відображає прозапальну активацію тромбоцитів з боку нейтрофілів. Ефект ФАТ був порівнянний з таким АДФ, при цьому субпорогова концентрація адреналіну не впливала на АТц — індуковану ФАТ. Інкубація тромбоцитів спільно з адреналіном і АДФ відтворювала АТц на 36,8 % більше ( $p < 0,05$ ), ніж комбінація адреналіну і ФАТ.

Таким чином, якщо адреналін не посилює ефект ФАТ, а по суті не змінює вплив нейтрофілів на тромбоцити, але потенціює ефект АДФ на тромбоцити, то

**Агрегація тромбоцитів *in vitro* при інкубації з агоністами в субпороговій концентрації у пацієнтів з ХОПН**

Групи	Агоністи				
	Адреналін (0,1 мкМ)	АДФ (0,5 мкМ)	ФАТ (30 мкМ)	Адреналін (0,1 мкМ) + АДФ (0,5 мкМ)	Адреналін (0,1 мкМ) + ФАТ (30 мкМ)
1-а	5,3 ± 0,5**	9,4 ± 0,7	10,1 ± 0,8*	14,5 ± 1,3	10,6 ± 1,0
2-а	6,8 ± 0,9	7,3 ± 0,5*•	14,3 ± 1,0***••	18,5 ± 2,2	26,9 ± 1,6***•••
Контроль	8,7 ± 1,0	10,6 ± 1,1	7,2 ± 0,6	13,8 ± 0,9	7,7 ± 0,7

Примітки : \* — вірогідність розбіжностей від контролю  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ . • — вірогідність розбіжностей від 1-ї групи  $p < 0,05$ , •• —  $p < 0,01$ , ••• —  $p < 0,001$

можна припустити, що в фазу ремісії адреналін може модулювати функцію лейкоцитів опосередковано через активацію тромбоцитів і формування тромбоцит-лейкоцитарних агрегатів. Розуміння сигналів, які впливають на лейкоцити з боку активованих тромбоцитів дозволить наблизитися до розуміння механізмів підтримання хронічного запалення і, в той же час, лімітування розвитку гострої запальної реакції.

У фазу рецидиву ХОПН стимулюючий вплив адреналіну на тромбоцити був трохи вище, ніж у фазу ремісії на 28,3 % ( $p > 0,05$ ), але нижче, ніж у контролі на 21,9 % ( $p > 0,05$ ). Більш демонстративною була динаміка АТц — індукованої АДФ, оскільки даний агоніст відтворював ефект на 31,1 % і 22,4 % менше, ніж відповідно у контролі та у фазі ремісії ( $p < 0,05$ ). При цьому ізольовані ефекти адреналіну і АДФ на тромбоцити були порівнянними ( $p > 0,1$ ). Чи означає це, що в фазу гострого запалення нівелюється роль АДФ в індукції тромбоцитів і нейтрофілів?

При спільній дії адреналіну і АДФ на тромбоцити — реєстрований ефект перевищував дію одного АДФ в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ); для порівняння в фазу ремісії цей ефект, як уже зазначалося, становив 54,2 % ( $p < 0,01$ ). Тим не менш, в фазу рецидиву ХОПН не виявляється значущих відмінностей впливу адреналіну на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів порівняно з фазою ремісії ( $p > 0,05$ ). Можна припустити, що при переході хронічного запалення в гостру фазу запалення знижується роль тромбоцитів у регуляції

лейкоцитів. Однак, при цьому чітко проявлявся стимулюючий ефект ФАТ на тромбоцити. Так, в фазу рецидиву захворювання ФАТ відтворював АТц більше, ніж у контролі приблизно в 2 рази і на 41,6 %

вище, ніж у фазу ремісії захворювання ( $p < 0,01$ ). Синергізм дії адреналіну і ФАТ був максимально вираженим і перевищував такий в контролі в 3,5 рази і в фазу ремісії в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ).

Таким чином в фазу рецидиву ХОПН, адреналін потенціює ефект ФАТ, по суті, посилюється стимулюючий вплив нейтрофілів на тромбоцити, який, ймовірно, спрямований на посилення рекрутування лейкоцитів з крові в тканини. При цьому ми стикаємося зі зниженням як ефекту АДФ на тромбоцити, так і потенціювання дії адреналіну на АДФ, що дозволяє припустити обмеження активуючого впливу тромбоцитів на лейкоцити. Вірогідно, при рецидиві ХОПН можливе включення петлі негативного зворотного контролю, яка дозволяє при підвищенні рівня адреналіну одним сигналам посилюватися, а інші лімітувати, що й зумовлює ефективність взаємодії тромбоцитів і лейкоцитів у процесі розвитку гострого запалення.

**Література**

1. Michelson A. D. Platelets / A. D. Michelson. – San Diego, CA: Academic Press., 2006. – 520 p.
2. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators *in vivo* / Müller F., Mutch N. J., Schenk W. A., [et al.] // Cell. – 2009– Vol. 139(6). – P.1143 – 1156.
3. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective / Horstman L. L., Jy W., Ahn Y. S. [et al.] // Neuroinflammation. – 2010. – Vol. 3 (7). – P. 10.
4. Kaplan Z. S. The role of platelets in atherothrombosis / Kaplan Z. S., Jackson S. P. // Hematology – 2011. – P. 51– 61.

5. Michelson A.D. Platelets and leukocytes: aggregate knowledge / Michelson A. D., Newburger P. E. // Blood – 2007. – Vol. 110(3). – P. 794 –795
6. D'Elia J. A. The autonomic nervous system and renal physiology / D'Elia J. A., Weinrauch L. A. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2013. – Vol. 6. – P. 149 – 160.
7. Zarbock A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation / Zarbock A., Polanowska-Grabowska R. K., Ley K. // Blood Reviews. – 2007. – Vol. 21. – P. 99–111.
8. Benarroch E. E. Autonomic-mediated immunomodulation and potential clinical relevance // Neurology. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 236 – 242.

#### References

1. Michelson A. D. Platelets / A. D. Michelson. – San Diego, CA: Academic Press., 2006. – 520 p.
2. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators *in vivo* / Müller F., Mutch N. J., Schenk W. A., [et al.] // Cell. – 2009– Vol. 139(6). – P.1143 – 1156.
3. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective / Horstman L. L., Jy W., Ahn Y. S. [et al.] // Neuroinflammation. – 2010. – Vol. 3 (7). – P. 10.
4. Kaplan Z. S. The role of platelets in atherothrombosis / Kaplan Z. S., Jackson S. P. // Hematology – 2011. – P. 51– 61.
5. Michelson A.D. Platelets and leukocytes: aggregate knowledge / Michelson A. D., Newburger P. E. // Blood – 2007. – Vol. 110(3). – P. 794 –795
6. D'Elia J. A. The autonomic nervous system and renal physiology / D'Elia J. A., Weinrauch L. A. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2013. – Vol. 6. – P. 149 – 160.
7. Zarbock A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation / Zarbock A., Polanowska-Grabowska R. K., Ley K. // Blood Reviews. – 2007. – Vol. 21. – P. 99–111.
8. Benarroch E. E. Autonomic-mediated immunomodulation and potential clinical relevance // Neurology. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 236 – 242.

#### Резюме

#### МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИИ РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

*Баринов Э.Ф., Кравченко А.Н., Твердохлеб Т.А., Балыкина А.О.*

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

Цель исследования: установить модулирующую роль Адреналина при активации тромбоцитов в фазе рецидива хронического обструктивного пиелонефрита (ХОПН). В исследовании использовали периферическую венозную кровь 18 пациентов при поступлении в стационар. Исследование агрегации тромбоцитов (АТц) проводили на агрегометре Chrono-Log (США). Для оценки функционального статуса тромбоцитов использовали субпороговые концентрации агонистов (ФАТ, АДФ, Адреналин). В фазу рецидива ХОПН (8 пациентов) стимулирующее влияние Адреналина на тромбоциты было несколько выше, чем в фазу ремиссии, но ниже, чем в контроле ( $p > 0,05$ ). АДФ воспроизводил эффект меньше, чем в контроле и в фазе ремиссии ( $p < 0,05$ ). Не обнаружено значимых различий воздействия Адреналина на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов по сравнению с фазой ремиссии ( $p > 0,05$ ). ФАТ воспроизводил АТц больше, чем в контроле и в фазу ремиссии заболевания ( $p < 0,01$ ). Синергизм действия Адреналина и ФАТ был максимально выраженным и превышал таковой в контроле в 3,5 раза и в фазу ремиссии в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Таким образом, при рецидиве ХОПН Адреналин потенцирует эффект ФАТ. Имеет место снижение как эффекта АДФ на тромбоциты, так и потенцирующего действия Адреналина на АДФ-индуцируемую АТц, что позволяет предположить ограничение активирующего воздействия тромбоцитов на лейкоциты.

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов, патогенез, хронический обструктивный пиелонефрит.

**Summary**

**MECHANISMS OF RELAPSE INITIATION  
IN COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PYELONEPHRITIS**

*Barinov E.F., Kravchenko A.N.,  
Tverdokhleb T.A., Balykina A.O.*

*M. Gorky Donetsk National Medical  
University*

Aim of research: evaluate modulating affect of adrenaline on platelets' activation during remission and relapse of chronic obstructive pyelonephritis (COP). Blood of 18 patients at the time of admission to hospital was used for investigation. Platelets' aggregation was performed at aggregometer Chrono-Log (USA) using subthreshold concentration of PAF, ADP, adrenaline, whose stimulation in control group did not exceed 10 % aggregation. During relapse of COP (8 patients), stimulating effect of adrenaline on platelets was somewhat higher than during remission, but still lower than in control ( $p < 0.05$ ). ADP induced an effect lower than

during remission and in control group. Simultaneous action of ADP and adrenaline exceeded action of ADP alone ( $p < 0.001$ ). Nevertheless, during relapse of COP no significant differences in adrenaline action on ADP-stimulated platelets as compared to remission phase was observed ( $p < 0.01$ ). PAF induced platelets' aggregation higher than in control and during remission ( $p < 0.01$ ). Synergism of action of adrenaline and PAF was most marked and exceeded that of control and remission phase group ( $p < 0.001$ ). Thus, during COP relapse, adrenaline potentiates PAF affect, while action of ADP on platelets decreases, as well as potentiating effect of adrenaline, which implies restriction of stimulatory effect of platelets on leukocytes.

**Key words:** *platelet aggregation, pathogenesis, chronic obstructive pyelonephritis, inflammation.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-006.446.1-053.2-037

**АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК С ЛЕЙКОЗ-  
АССОЦИИРОВАННЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ У ПАЦИЕНТОВ С  
ОСТРЫМ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

*Вильчевская Е.В., Михайличенко В.Ю., Конашенкова В.В., Букалова  
Т.Н., Тетюра С.А., Бахчиванжи И.А.*

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака  
НАМН Украины», г. Донецк; e-mail:pancreas1978@mail.ru*

Мониторинг минимальной резидуальной болезни (МРБ) основан на выявлении популяции клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом (ЛАИФ), характерным для опухолевых клеток и никогда не встречающийся на нормальных. В данной работе проанализирована экспрессия применяемых для мониторинга МРБ антигенов CD10, CD58, CD34, CD38 на бластных клетках В-лимфобластного лейкоза детского возраста до начала и в ходе антилейкемического лечения. Установлено, что данные антигены не всегда гомогенно экспрессированы на лимфобластах: встречаются варианты с отсутствием какого-либо антигена, а также с гетерогенной экспрессией. Популяция В-лимфоидных опухолевых клеток в начале заболевания неоднородна, существуют субпопуляции с различными физическими и функциональными характеристиками. В ходе антилейкемического лечения происходит снижение показателей средней интенсивности флюоресценции лейкоз-ассоциированных антигенов.

**Ключевые слова:** *острый лейкоз, лейкоз-ассоциированный иммунофенотип, минимальная резидуальная болезнь, средняя интенсивность флюоресценции*

В большинство современных протоколов терапии детского острого лейкоза введен мониторинг минимальной резидуальной болезни (МРБ) как независимый критерий оценки ответа на терапию и полноту ремиссии [1, 2, 3, 5, 6, 7]. Определение МРБ заключается в выявлении остаточных лейкоэмических бластов, нераспознаваемых морфологически, но способных дать рост опухолевому клону. Метод иммунофенотипирования позволяет охарактеризовать клетку по ее функциональным рецепторам и дает возможность распознать морфологически недифференцируемые нормальные и патологические клетки. Принцип выявления популяции резидуальных клеток основан на том, что лейкозный клон клеток, имеющий однородные морфоцитохимические характеристики, является гетерогенным по антигенной структуре бластных элементов, с уникальной экспрессией в норме не встречающихся антигенов [4]. Совокупность таких признаков называют лейкоз-ассоциированный иммунофенотип (ЛАИФ) [8]. Для мониторинга МРБ при остром В-лимфолейкозе (В-ОЛЛ)

применяют различные комбинации моноклональных антител, к числу которых относятся CD10, CD58, CD34, CD38.

**Целью** настоящей работы была оценка экспрессии применяемых для мониторинга МРБ антигенов в ходе антилейкемического лечения.

#### Материалы и методы

Объект исследования – костный мозг 68 пациентов с CD10-положительным вариантом острого В-лимфобластного лейкоза (38 мальчиков и 30 девочек) в возрасте от 1 месяца до 16 лет (средний возраст — 5,7 лет), проходивших лечение в ДОГЦ с октября 2009 г по ноябрь 2013

г. Материал для анализа — костный мозг. Иммунофенотипирование на проточном цитометре FACSCalibur (BD). Анализ данных с помощью программного обеспечения FACSComp (BD) — программа CellQUEST.

#### Результаты и их обсуждение

На момент установления диагноза всем пациентам было проведено иммунофенотипирование с установлением количества позитивных по экспрессии лейкоз-ассоциированных антигенов CD10, CD58, CD34, CD38 бластных клеток. Данные антигены, являясь диагностически-значимыми при выявлении популяции лимфоидных бластов, не всегда были экспрессированы гомогенно: так, антиген CD10 в 9 % (6 из 68 обследованных образцов) отсутствовал на бластных клетках. В 26 % случаев ( $n = 18.$ ) отсутствовала экспрессия CD34 (рис. 1).

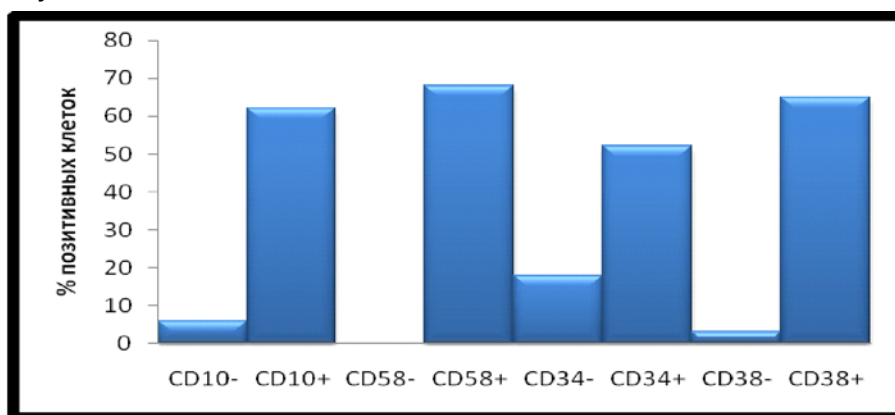


Рис. 1. Гетерогенность экспрессии антигенов

При этом в подгруппе CD10+ позитивных бластов, в 50 образцах из 62 CD10+ (80 %), экспрессия антигена была гомогенной, а в 12 образцах (20 %) присутствовали как CD10-положительные, так и CD10-отрицательные клетки. Во всех образцах с CD34-положительными бластами ( $n = 50$  или 74 %), в общем пуле бластных клеток определялись как CD34-положительные, так и CD34-отрицательные клетки. В 48 случаях (74 %) все опухолевые клетки одновременно экспрессировали CD10 и CD34. В костном мозге 2 образцов (3 %) определялись бласты, не экспрессиро-

вавшие ни CD10, ни CD34. Во всех случаях (100 %) на бласных клетках на момент установления диагноза наблюдали позитивную экспрессию антигена CD58 (от 28 до 83 %).

При выявлении у пациента популяции клеток с ЛАИФ, экспрессию данных антигенов/их сочетаний определяли при мониторинге МРБ. Также регистрировали среднюю интенсивность флюоресценции (СИФ) маркера, которая выражается в условных единицах (усл.ед.) и отражает плотность его распределения на мембране лимфобласта. Для изучения воздействия антилейкемического лечения на опухолевые клетки, мы оценили параметры интенсивности флюоресценции во временных точках контроля ответа на терапию, предусмотренных ALL IC-BFM 2009 протоколом [11]. Из всех обследованных нами пациентов, ни один не вошел в группу высокого риска (МРБ > 10 %). 47 пациентов (69 %) составили группу стандартного риска (0,1 % < МРБ < 10 %) и 21(31 %) — низкого риска (МРБ < 0,1 %). Полученные результаты представлены в табл. 1.

ванные комбинации маркеров на мембране опухолевых клеток, определить неклассические фенотипы (bright/dim), функциональная значимость которых не установлена. В нашем исследовании, при проведении множественного окрашивания ЛАИФ-антигенов с другими диагностическими маркерами, было выявлено разнообразие распределения клеток в опухолевой популяции с позитивной экспрессией CD10, CD34, CD38, CD58. Было установлено, что при наличии гомогенной коэкспрессии со стандартными «якорными» диагностическими маркерами (CD10<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup>), хотя бы один из антигенов CD10, CD34, CD58 или CD38 неравномерно распределялся в популяции В-лимфобластов (CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>dim</sup> или CD34<sup>dim</sup>/CD38<sup>+</sup> и т.д.). В подгруппе с уровнем МРБ < 0,1 % распределение клеток с позитивной экспрессией CD10, CD34 было более однородным: из 21 образца только в 4 случаях наблюдали гетерогенность распределения на точечном графике при окрашивании с антигеном CD38. Антиген CD58 демонстрировал гетерогенность

распределения на точечном графике при множественном окрашивании с антигенами CD9 CD19, CD38. При этом в подгруппе с более высоким значением МРБ, в ходе лечения наблюдали изменения в распределении CD58-позитивных клеток при двойном окрашивании с антигеном CD9 (рис. 2). В одном и том же образце костного мозга на 15 и 33 дни контроля, фиксировали наличие субпопуляций с различными фенотипами: CD9/CD58: CD9<sup>dim</sup>/CD58<sup>bright</sup>, CD9<sup>dim</sup>/CD58<sup>dim</sup>, CD9<sup>bright</sup> /CD58<sup>bright</sup>.

Таблица 1.

**Изменения параметров интенсивности флюоресценции антигенов в ходе терапии**

Антиген	СИФ в усл.ед					
	МРБ стандартный риск			МРБ низкий риск		
	0 день	15 день	33 день	0 день	15 день	33 день
CD 10	595	87	75	378	47	44
CD 34	280	80	207	122	29	29
CD 38	380	507	300	621	127	80
CD 58	102	92	90	309	233	122

Из таблицы видно, что в подгруппе с хорошим ответом на терапию (МРБ < 0,01 %), наблюдали снижение плотности распределения маркеров на мембране в ходе терапии. В подгруппе стандартного риска данная тенденция наблюдалась только для антигенов CD10 и CD58.

Метод проточной цитометрии позволяет проводить одновременно анализ нескольких параметров, что позволяет выявлять некоторые несистематизиро-

ванности клеток при двойном окрашивании с антигеном CD9 (рис. 2). В одном и том же образце костного мозга на 15 и 33 дни контроля, фиксировали наличие субпопуляций с различными фенотипами: CD9/CD58: CD9<sup>dim</sup>/CD58<sup>bright</sup>, CD9<sup>dim</sup>/CD58<sup>dim</sup>, CD9<sup>bright</sup> /CD58<sup>bright</sup>.

**Заключение**

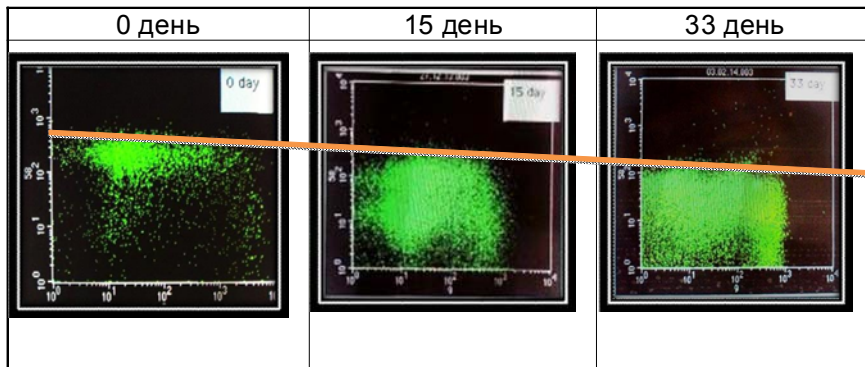
Любые изменения параметров экспрессии мембранных антигенов отражают процессы, происходящие внутри

клетки. Таким образом, возможно предположить, что популяция b-лимфоидных опухолевых клеток в начале заболевания неоднородна, существуют субпопуляции с различными физическими и функциональными характеристиками, с различной степенью

восприимчивости и резистентности к проводимой терапии. В ходе антилейкемического лечения происходит снижение показателей средней интенсивности флуоресценции лейкоз-ассоциированных антигенов. Это следует учитывать при проведении мониторинга МРБ: применять многоцветные комбинации антител, учитывать интенсивность флуоресценции маркеров, контролировать популяции с нестандартным фенотипом.

#### Литература

1. Савва Н.Н. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ) / Н.Н. Савва, О.В. Красько, М.В. Белевцев и др. // Онкогематология. -2009.-№2.-С. 17-21.
2. Borowitz M.J. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study / M.J. Borowitz, M. Devidas, S.P. Hunger et al. // Blood. — 2008. — Vol. 111.- N12. — P. 5477-5485.
3. Vidriales M.B. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukaemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value / M.B. Vidriales, J.J. Perez, M.C. Lopez-Berges et al. // Blood.- 2003. -Vol. 101.- N12. — P. 4695-4700.
4. Borowitz M.J. Minimal residual disease detection in childhood ALL / M.J. Borowitz // Haematopoiesis Immunology. -2010. - Vol. 7.- N1. — P. 24-35.



Линия указывает снижение интенсивности флуоресценции

Рис. 2. Изменение распределения CD58-позитивных клеток в опухолевой популяции на бластных клетках (Пациентка Н. МРБ = 5,8 %)

5. Bruggemann M. Standardized MRD quantification in European ALL trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008 / M. Bruggemann, A. Schrauder, T. Raff // Leukemia. — 2010. — Vol. 24. — P. 521-535.
6. Campana D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia / D. Campana // Curr. Hematol. Malig. Rep. — 2010. — Vol. 5.- N3. — P.169-176.
7. Coustan-Smith E. Clinical importance of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia / E. Coustan-Smith, J. Sancho, M.L.Hancock et al // Blood. — 2000. — Vol. 96, N8. — P. 2691-2696.
8. McKenna RW, Asplund SL, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) and neoplastic lymphoblasts by 4-color flow cytometry. Leuk Lymphoma. 2004;45:277-285.)
9. Campana, D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia / D. Campana // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2010. — P. 7–12.
10. J.J.M van Dongen, L.Lhermitte,, EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes / Leukemia (2012) 26, www.nature.com/leu

#### References

1. Savva N.N. Prognostic meaning of minimal residual disease for relapse-free survival of children with acute lymphoblastic leucosis by the ALL-MB-2002 protocol (single-factor and multiple-factor analysis) / N.N. Savva,

O.V. Krasko, M.V. Belevtsev and colleagues  
// Oncohematology -2009.-№2.-P. 17-21.  
[Rus.]

2. Borowitz M.J. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study / M.J. Borowitz, M. Devidas, S.P. Hunger et al. // Blood. — 2008. — Vol. 111.- N12. — P. 5477-5485.
3. Vidriales M.B. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukaemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value / M.B. Vidriales, J.J. Perez, M.C. Lopez-Berges et al. // Blood.- 2003. -Vol. 101.- N12. — P. 4695-4700.
4. Borowitz M.J. Minimal residual disease detection in childhood ALL / M.J. Borowitz // Haematopoiesis Immunology. -2010. - Vol. 7.- N1. — P. 24-35.
5. Bruggemann M. Standardized MRD quantification in European ALL trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008 / M. Bruggemann, A. Schrauder, T. Raff // Leukemia. — 2010. — Vol. 24. — P. 521-535.
6. Campana D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia / D. Campana // Curr. Hematol. Malig. Rep. — 2010. — Vol. 5.- N3. — P.169-176.
7. Coustan-Smith E. Clinical importance of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia / E. Coustan-Smith, J. Sancho, M.L.Hancock et al // Blood. — 2000. — Vol. 96, N8. — P. 2691-2696.
8. McKenna RW, Asplund SL, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) and neoplastic lymphoblasts by 4-color flow cytometry. Leuk Lymphoma. 2004;45:277-285.)
9. Campana, D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia / D. Campana // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2010. — P. 7-12.
10. J.J.M van Dongen, L.Lhermitte,, EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes / Leukemia (2012) 26, www.nature.com/leu

## Резюме

### АНАЛІЗ ПОПУЛЯЦІЇ БЛАСТНИХ КЛІТИН З ЛЕЙКОЗ-АСОЦІЙОВАНИМ ІМУНОФЕНОТИПОМ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ В-ЛІМФОБЛАСТНИМ ЛЕЙКОЗОМ

*Вільчевская Е.В., Михайліченко В.Ю.,  
Конашенкова В.В., Букалова Т.Н.,  
Тетюра С.А., Бахчіванжі І.А.*

Моніторинг мінімальної резидуальної хвороби (МРБ) заснован на виявленні популяції клітин з лейкоз-асоційованим імунофенотипом (ЛАІФ), характерним для пухлинних клітин і який ніколи не зустрічається на нормальних. У даній роботі проаналізована експресія застосовуваних для моніторингу МРБ антигенів CD10, CD58, CD34, CD38 на бластних клітинах В-лімфобластного лейкозу дитячого віку до початку і в ході антлейкемічного лікування. Встановлено, що данні антигени не завжди гомогенно експресовані на лімфобластах: зустрічаються варіанти з відсутністю будь-якого антигену, а також з гетерогенною експресією. Популяція В-лімфоїдних пухлинних клітин на початку захворювання неоднорідна, існують субпопуляції з різними фізичними та функціональними характеристиками. У ході антлейкемічного лікування відбувається зниження показників середньої інтенсивності флюоресценції лейкоз-асоційованих антигенів.

**Ключові слова:** *гострий лейкоз, лейкоз-асоційований імунофенотип, мінімальна резидуальна хвороба, середня інтенсивність флюоресценції*

## Summary

### ANALYSIS OF THE POPULATION WITH LEUKEMIA-ASSOCIATED IMMUNOPHENOTYPE BLAST CELLS FROM PATIENTS WITH ACUTE B- LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

*Vilchevskay E.V., Mikhailichenko V.Yu.,  
Konashenkova V.V., Bukalova T.N.,  
Tetura S.A., Bahchivangi I.A.*

Monitoring of minimal residual disease (MRD) is based on the identification of cell population with leukemia-associated immunophenotype (LAIF), which is in-



herent for tumor cells and has never found on normal ones. This study we analyzed the expression of antigens, CD58 CD10, CD34, CD38 which are used for the monitoring MRD on blast cells children's B-lymphoblastic leukemia before and during antileukemic treatment. Found that these antigens are not always homogeneously expressed on lymphoblasts: there are variants with the absence of any antigen and with heterogeneous expression. The population-lymphoid tumor cells at the beginning of the disease

is heterogeneous, there are subpopulations with different physical and functional characteristics. During antileukemic treatment the average fluorescence intensity leukemia-associated antigens is decrease.

**Key words:** *acute leukemia, leukemia-associated immunophenotype, minimal residual disease, mean fluorescence intensity*

*Впервые поступила в редакцию 25.02.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.233 – 02 – 053.2 – 092 : 612.017] – 085 : 615.8

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

**Нечипуренко О.Н., Пархоменко Л.К.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования;  
shonik@list.ru*

Увеличение количества детей, получающих лечение по поводу рецидивирующего бронхита в условиях поликлиники, диктует необходимость разработки новых комплексных схем лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** *дети, рецидивирующий бронхит, новый способ лечения, динамика клинических симптомов.*

### Введение

Ухудшение экологической обстановки, общепопуляционное снижение резистентности к воздействиям неблагоприятных факторов внешней среды продолжают способствовать росту заболеваемости бронхитами у детей. Увеличивается количество рецидивирующих форм данной патологии [1, 2].

Увеличивается количество больных, получающих лечение по поводу рецидивирующего бронхита (РБ) в условиях детской поликлиники [3].

Современные проблемы, тенденции развития бронхитов у детей, свидетельствуют о необходимости создания новых схем их профилактики и лечения с включением комплексных физиотерапевтических методов, которые обладают возможностью позитивного влияния как на этиопатогенез заболевания, так и на различные звенья физиологических мер

защиты организма [4].

### Цель

Разработать новый комплексный метод лечения рецидивирующего бронхита у детей с учетом возможности влияния физиотерапии, как на патогенез патологического процесса, так и на физиологические меры защиты организма.

### Материалы и методы

Нами был разработан новый комплекс физиотерапии РБ (фаза обострения) у детей (Патент України «Спосіб лікування рецидивуючого бронхіту у дітей» М.кл. А61В 5/00, № 32631, бюл. № 10. Нечипуренко О.М.), который состоит из последовательного применения теплового воздействия на ЛОР-органы, сочетанного воздействия низкочастотного ультразвука, оптического потока красного диапазона спектра и низкочастотного магнитного поля, ингаляции синглетно-кислородной смесью.

Сочетание вышеперечисленных физических факторов было продиктовано следующим: лечение острых респираторных вирусных заболеваний и их осложнений в виде бронхитов затруднено тем, что у организма нет устойчивого иммунитета, так как вирус развивается внутри клеток слизистой оболочки. В этом случае у организма существуют только неспецифические факторы защиты: выработка интерферона, накопление кислых радикалов, которые «убивают вирусы», повышение температуры до цифр, при которых начинается процесс замедления размножения и гибель вируса. При развитии любого вирусного заболевания эти три фактора включаются организмом примерно к 3 — 5 дню заболевания, поэтому очень важно прогреть внешним источником тепла очаг размножения вирусов на самых ранних стадиях болезни [5].

Включение в новый комплекс лечения рецидивирующего бронхита у детей магнитолазероультразвуковой терапии от аппарата «МИТ-11» основано на совокупной возможности лечебного влияния трех факторов на пато-и саногенетические звенья патологического процесса [6].

Под воздействием ультразвука изменения в системе органов дыхания носят компенсаторный характер за счет влияния механического, теплового, физико-химического эффектов.

Одновременное сочетание нескольких физических факторов широко используется в современной физиотерапии и, в частности, магнитного поля с низкоэнергетическим оптическим излучением. При подобном воздействии эффект светового излучения усиливается в магнитном поле за счет увеличения поглощения красного излучения. Низкоэнергетическое оптическое излучение оказывает на организм многообразное действие с различными эффектами, основными из которых являются противовоспалительное, анальгезирующее действие и стимуляция репаративных про-

цессов.

Лечебные возможности синглетного кислорода, обеспечивающие нормализацию антиоксидантного статуса организма, повышение иммунитета, улучшение реологических свойств крови, дезинтоксикацию организма, восстановление структуры слизистой оболочки бронхов и нормализацию функции внешнего дыхания [7], явились основанием для его включения в данный комплекс.

Под нашим наблюдением находились 64 ребенка с РБ. Основная группа состояла из 34 детей, контрольная группа из 30 детей. Дети из основной группы с третьего дня заболевания получали разработанный комплекс физиотерапии для РБ. Дети из контрольной группы получали традиционную физиотерапию РБ (лекарственный электрофорез, ингаляционную терапию, вибрационный массаж).

#### **Результаты и их обсуждение**

В основной группе больных положительная динамика в виде улучшения субъективных данных отмечалась после 4 — 5 процедуры и характеризовалась улучшением общего состояния и самочувствия. Сухой кашель трансформировался во влажный с выделением различного количества слизистой или слизисто-гнойной мокроты.

Уже к 7 дню кашель стал отмечаться только по утрам. Аускультативные данные свидетельствовали к этому времени о значительном уменьшении количества влажных и сухих хрипов.

При объективном исследовании детей, получавших традиционные методы физиотерапии, динамика была менее показательна, что проявлялось значительным уменьшением и урежением кашля к 10 — 13 дню лечения. Аускультативные данные указывали на исчезновение влажных и уменьшение сухих хрипов по сравнению с таковыми в основной группе на 4 — 5 дней позже.

Позитивная динамика клинической симптоматики у детей основной группы,

страдающих РБ, после проведенного лечения с включением разработанного нами комплекс физиотерапии в сравнении с пациентами контрольной группы, свидетельствует о его значимой эффективности, которая выражается в сокращении сроков лечения в среднем на 4 дня ( $p < 0,01$ ).

#### Выводы

1. Комбинация физиотерапевтических факторов в разработанном для лечения РБ комплексе подобрана с учетом возможности их влияния, как на патогенез, так и саногенез патологического процесса.
2. Разработанный физиотерапевтический комплекс лечения РБ у детей оказывает значимое позитивное влияние на динамику клинических симптомов по сравнению с контролем.
3. Новый комплексный метод лечения РБ у детей может использоваться в детских лечебных учреждениях.

#### Литература

1. Антипкин Ю. Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманцев // Здоров'я України. – 2008. – № 18/1. – С. 19-21.
2. Bityutskaya O. E. Mussel concentrate Bipolan and its effect on the lipid metabolism in radiation injuries / O. E. Bityutskaya, D. B. Zhirko, M. M. Luk'yantsov // International journal of radiation medicine. – 2004. – № 6. – P. 144.
3. Пархоменко Л. К. Медико-социальные проблемы сохранения здоровья подростков в Украине / Л. К. Пархоменко // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1. – С. 15-17.
4. Тондий Л. Д. Значение курортного лечения в мобилизации физиологических мер защиты организма / Л. Д. Тондий // Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини : матер. ІІ з'їзду Всеукраїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів наук.-практ. конф. з міжнародною участю. –Одеса, 2003. – Додаток до журналу “Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія”. – 2003. – № 2. – С. 79.
5. Иванов А. И. Аппараты нового поколения для локальной магнитотерапии и локаль-

ного теплечения / А. И. Иванов, Ю. Б. Кириллов. – М., 2001. – 38 с.

6. Магнитолазерноультрозвуковая терапия / И. З. Самосюк, Н. В. Чухраев, В. Г. Мясников [и др.] // Научно- практические материалы. – К. – М., 2001. – С. 189.
7. Самосюк И. З. Синглетно-кислородная терапия : научно-методическое пособие / И. З. Самосюк, Н. В. Чухраев, О. И. Писанко. – К. ; М., 2004. – 104 с.

#### References

1. Antipkin Yu. G. Recidiviruyushhij bronxit u detej: diskussionnye voprosy / Yu. G. Antipkin, V. F. Lapshin, T. R. Umancev // Zdorov'ya Ukraini. – 2008. – № 18/1. – S. 19-21. (in Russian)
2. Bityutskaya O. E. Mussel concentrate Bipolan and its effect on the lipid metabolism in radiation injuries / O. E. Bityutskaya, D. B. Zhirko, M. M. Luk'yantsov // International journal of radiation medicine. – 2004. – № 6. – P. 144.
3. Parxomenko L. K. Mediko-socialnye problemy soxraneniya zdorovya podrostkov v Ukraine / L. K. Parxomenko // Zdorove rebenka. – 2006. – № 1. – S. 15-17. (in Russian)
4. Tondij L. D. Znachenie kurortnogo lecheniya v mobilizacii fiziologicheskix mer zashhity organizma / L. D. Tondij // Likuvalni fizichni chinniki ta zdorov'ya lyudini : mater. ІІ z'їzdu Vseukraїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів наук.-практ. конф. z mizhnarodnoyu uchastyu. –Одеса, 2003. – Додаток до zhurnalу “Medichna reabilitaciya, kurortologiya, fizioterapiya”. – 2003. – № 2. – S. 79. (in Russian)
5. Ivanov A. I. Apparaty novogo pokoleniya dlya lokalnoj magnitoterapii i lokalnogo teploleniya / A. I. Ivanov, Yu. B. Kirillov. – М., 2001. – 38 s. (in Russian)
6. Magnitolazernoul'trozvukovaya terapiya / I. Z. Samosyuk, N. V. Chuxraev, V. G. Myasnikov [i dr.] // Nauchno- prakticheskie materialy. – К. – М., 2001. – S. 189. (in Russian)
7. Samosyuk I. Z. Singletno-kislородnaya terapiya : nauchno-metodicheskoe posobie / I. Z. Samosyuk, N. V. Chuxraev, O. I. Pisanko. – К. ; М., 2004. – 104s. (in Russian)

**Резюме**

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДУ  
ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО  
БРОНХІТУ У ДІТЕЙ

*Нечипуренко О.М., Пархоменко Л.К.  
Харківська медична академія післядип-  
ломної освіти*

Збільшення кількості дітей, які отримують лікування з приводу рецидивуючого бронхіту в умовах поліклініки, диктує необхідність розробки нових комплексних схем лікування даної патології.

**Ключові слова:** діти, рецидивуючий бронхіт, новий спосіб лікування, динаміка клінічних симптомів.

**Summary**

THEORETICAL SUBSTANTIATION OF A  
NEW COMPLEX METHOD OF  
RECURRENT BRONCHITIS TREATMENT  
IN CHILDREN

*Nechepurenko O.N., Parkchomenko L.K.  
Kharkov Medical Academy for Advanced  
Training of Doctors*

Increasing the number of children being treated for recurrent bronchitis in a clinic, dictates the need to develop new integrated circuits treatment of this pathology.

**Keywords:** children, recurrent bronchitis, a new treatment, dynamics of clinical symptoms.

*Впервые поступила в редакцию 13.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.352.1/357-092-02:616.711/.714-001-005.1-085.361:611.013]-092/9

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА  
ПОГЛИНАЛЬНО-ВИДІЛЬНУ ТА ГЛІКОГЕНСИНТЕЗУВАЛЬНУ  
ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В РАННІЙ ПЕРІОД КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ  
ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОВТРАТОЮ**

**Гудима А.А., Заєць Т.А.**

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.  
Горбачевського МОЗ України”*

В експерименті на нелінійних білих щурах вивчали вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на поглинально-видільну і глікогенсинтезувальну функції печінки та корекцію виявлених змін клітинною терапією. Встановлено, що умовах модельованої травми виникають порушення поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій, про що свідчить істотне збільшення тривалості виділення бромсульфалеїну із жовчю та зниження вмісту глікогену в печінці. Внутрішньоочеревинне ведення фетальних нервових клітин через 12 год. після нанесення травми сприяє скороченню тривалості виділення бромсульфалеїну у всі терміни спостереження та збільшенню глікогенсинтезувальної функції печінки, особливо через 3 і 7 діб посттравматичного періоду.

**Ключові слова:** краніоскелетна травма, крововтрата, печінка, поглинально-видільна функція, глікоген.

**Вступ**

Поліорганна недостатність є тяжким ускладненням травматичної хвороби і належить до основних причин загибелі організму в умовах тяжкої травми [1]. Ключове місце серед її причин займає

краніоскелетна травма (КСТ). Одночасне пошкодження кісток скелета, черепа та головного мозку створює сприятливий ґрунт для порушення нейрогуморальної регуляції, розвитку системної реакції організму на запалення з ураженням ба-

гатьох органів і систем, віддалених від місця безпосереднього пошкодження [2]. Тому розробка шляхів профілактики і корекції поліорганної дисфункції недостатності належить до перспективних напрямків сучасної теоретичної і практичної медицини.

Останнім часом у корекції системних відхилень при тяжкій травмі відводиться застосуванню фетальних нервових клітин, які належать до “поліфункціональних” модуляторів надсистемної дії [3]. У ряді робіт доведено їх ефективність на тлі КСТ [4]. Однак їх вплив на функціональний стан печінки практично не вивчений, що спонукало дане дослідження.

**Мета роботи:** з’ясувати ефективність корекції фетальними нервовими клітинами функціональної недостатності печінки в умовах КСТ, ускладненої крововтратою.

#### Основна частина

Експерименти виконано на 50 нелінійних білих щурах-сацях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин розділили на три групи: контрольну і дві дослідні. У контрольну групу увійшли 6 інтактних тварин. В обох дослідних групах – по 24 тварин під тіопентало-натрієвим наркозом ( $40 \text{ мгЧкг}^{-1}$  маси тіла) моделювали закрити черепно-мозкову травму за методикою [2] у власній модифікації. Спеціально розробленим пристроєм наносили однократний удар по кожному стегну, що вик-

ликало закритий перелом стегнових кісток. Крім цього, в обох дослідних групах додатково моделювали кровотечу зі стегнової вени (20-22 % об’єму циркулюючої крові), 1 мл якої водили у порожнину живота для відтворення гематоми. Через 12 год. після травмування в одній із дослідних груп внутрішньочеревинно вводили суспензію кріоконсервованих фетальних нервових клітин щура в дозі  $5 \times 10^6$  клітин на 100 г маси тварини [5].

У тварин, які вижили, відповідно до методичних рекомендацій [6] досліджували поглинально-видільну функцію печінки, та за методикою, описаною у роботі [7] вміст глікогену у тканині печінки.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” (European Convention, 1984). Евтаназію щурів після забору жовчі проводили в умовах знечулення методом тотального кровопускання з серця.

Отримані цифрові дані підлягали статистичному аналізу. Достовірність відмінностей між дослідними і контрольними групами оцінювали з використанням програми STATISTICA 10.0 (“StatSoft, Inc.”, США).

Дослідження показали (табл.), що у постравматичному періоді відмічалось

Таблиця

**Динаміка тривалості виділення бромсульфалеїну із жовчю та вміст глікогену у тканині печінки у відповідь на КСТ у поєднанні з крововтратою, кореговану клітинною терапією ( $M \pm m$ )**

Умови експерименту	Контроль	Краніо-скелетна травма		
		1 доба	3 доба	7 доба
Тривалість виділення бромсульфалеїну із жовчю, хв.				
Без корекції	$38,00 \pm 1,57$ (n = 6)	$57,00 \pm 1,53$ (n = 7)	$64,80 \pm 0,93$ (n = 6)	$71,20 \pm 0,93$ (n = 6)
Клітинна терапія		$51,57 \pm 1,15$ (n = 8)	$55,29 \pm 0,81$ (n = 7)	$55,86 \pm 1,57$ (n = 7)
<i>p</i>		<0,05	<0,001	<0,001
Глікоген печінки, г·кг <sup>-1</sup>				
Без корекції	$25,32 \pm 0,58$ (n = 6)	$19,36 \pm 0,38$ (n = 7)	$18,81 \pm 0,24$ (n = 6)	$17,30 \pm 0,16$ (n = 6)
Клітинна терапія		$20,30 \pm 0,51$ (n = 8)	$20,69 \pm 0,65$ (n = 7)	$20,06 \pm 0,30$ (n = 7)
<i>p</i>		>0,05	<0,05	<0,001

1. \*# – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,10$ ).

2. *p* – достовірність відмінностей стосовно між групами корегованих і не корегованих тварин.

значне збільшення тривалості виділення бромсульфалеїну з жовчю порівняно із контрольною групою: через 1 добу – на 50,0 %, через 3 доби – на 70,5 %, через 7 діб – на 87,4 % ( $p < 0,001$ ). Під впливом клітинної терапії відхилення величини цього показника були меншими: через 1 добу – на 35,7 %, через 3 доби – на 45,5 %, через 7 діб – на 47,0 %. Хоча результат виявився статистично достовірно більшим, ніж у контролі ( $p < 0,001$ ), у кожен термін спостереження він виявився істотно меншим, ніж у групі некорегованих тварин (через 1 добу – на 9,5 %,  $p < 0,05$ ; через 3 доби – на 14,7 %,  $p < 0,001$ ; через 7 діб – на 21,5 %,  $p < 0,001$ ).

У свою чергу вміст глікогену в тканині печінки під впливом травми суттєво знижувався. Порівняно із контрольною групою через 1 добу він ставав меншим на 23,5 %, через 3 доби – на 19,3 %, через 7 діб – на 31,7 % ( $p < 0,001$ ). Клітинна терапія супроводжувалася протекторним впливом на глікогенсинтезувальну функцію печінки: через 1 добу показник ставав меншим від контролю на 19,8 %, через 3 доби – на 18,3 %, через 7 діб – на 20,8 %, що продовжувало залишатися статистично достовірно меншим, ніж у контролі ( $p < 0,001$ ), проте через 3 і 7 діб також й істотно меншим, ніж у групі не корегованих тварин (відповідно на 10,0 %,  $p < 0,05$  і на 16,0 %,  $p < 0,001$ ).

Таким чином, однократне введення фетальних нервових клітин в умовах КСТ, ускладненої крововтратою, супроводжується вираженим протекторним впливом на функціональний стан печінки у гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби. Враховуючи, що бромсульфалеїнова проба відноситься до найчутливіших тестів поглинально-видільної функції печінки, можна припустити, що клітинна терапія забезпечила більшу спряженість мембранозалежних механізмів, які здатні захоплювати молекули барвника, транспортувати їх через цитоплазму гепатоцитів та виділяти у

просвіт жовчного капіляра. Це вказує на виражений мембранопротекторний вплив клітинної терапії. Крім цього, клітинна терапія сприяє і збереженню вмісту глікогену в печінці, особливо через 3 і 7 діб. Глікоген в умовах травми забезпечує швидкозростаючі енергетичні потреби організму, особливо в період “гіперметаболічного синдрому”. Отже, клітинна терапія в цих умовах здійснює протистресорний і анаболічний вплив.

Отримані результати істотно доповнюють існуючі уявлення про позитивний вплив клітинної терапії в умовах КСТ [4], що відносить її до перспективних засобів системної корекції травматичної хвороби.

### Висновки

1. В умовах КСТ, ускладненої крововтратою виникає порушення поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій, про що свідчить істотне збільшення тривалості виділення бромсульфалеїну із жовчю та зниження вмісту глікогену в печінці.
2. Внутрішньоочеревинне ведення фетальних нервових клітин через 12 год. після нанесення травми сприяє скороченню тривалості виділення бромсульфалеїну у всі терміни спостереження та збільшенню глікогенсинтезувальної функції печінки, особливо через 3 і 7 діб посттравматичного періоду.

### Література

1. Малыш И. Р. Характеристика изменений в клеточном и гуморальном иммунитете у пострадавших с синдромом полиорганной недостаточности вследствие тяжелой политравмы / И. Р. Малыш // Украинський медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С 98-101.
2. Ельский В. Н. Нейрогуморальные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В. Н. Ельский. С. В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во “Новый мир”, 2008. – 240 с.
3. Терапия фетальными нервными клетками в остром периоде экспериментального ишемического инсульта (антиоксидантный эффект) / Д. В. Лебединец, С. Е.

- Овсянников, В. В. Лебединец [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2010. – Т. 20, №3. – С. 338-347.
4. Борис Р. М. Морфологічні і біохімічні зміни внутрішніх органів при експериментальній краниоскелетній травмі : монографія / Р. М. Борис. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – 142 с.
  5. Гольцев А. Н. Апоптические процессы в тимусе и головном мозге при развитии экспериментального аллергического энцефаломиелита до и после лечения фетальными нервными клетками / А. Н. Гольцев, Е. А. Порожан, Н. Н. Бабенко, М. В. Останков // Патология. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 69-72.
  6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекоменд. ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
  7. Прохорова М. И. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену / М. И. Прохорова, З. Н. Тупикова. – Л. : Узд-во Ленингр. ун-та, 1995. – С. 53–65.

#### References

1. Malysh I. P. Features of changes in cellular and humoral immunity in the persons with the syndrome of polyorganic insufficiency because of severe polytrauma / I. P. Malysh // Ukrainiane Medical Almanac. – 2005. – Vol. 8, № 5. – P. 98-101.
2. Yelsky V.N. Neurohumoral Regulatory Mechanisms at Cranial Trauma /V. N. Yelsky, S.V. Ziablitsev. – Donetsk: New World, 2008. – 240 p.
3. Therapy of Fetal Neural Cells in the Acute Period of Experimental Ischemic Stroke (Anti-Oxidative Effect) / D. V. Lebedinets, S.E.. Ovsiannikov, V. V. Lebedinets [et al.] / Problems of Cryobiology. – 2010. – Vol. 20, №3. – P. 338-347.
4. Boris R. N. Morphological and Biochemical Changes of Inner Organs at Experimental Cranioskeletal Trauma: Monograph / R.N. Boris. – Ternopol: Ukrmedkniga, 2013. – 142 p.
5. Goltsev A. N. Apoptotic Processes in Thymus and Brains at the Development of Experimental Allergic Encephalomyelitis before and after the Treatment with Fetal Neural Cells / A. N. Goltsev, Ye. A. Porozhan, N. N. Babenko, M. V. Ostankov // Pathology. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 69-72.

6. Pre-clinical Investigations of Medicinal Remedies: Methodical recommendations; Ed. Cor. Member of UAMS O. B. Stefanova. – Kiev: Avitsena, 2001. – 528 p.
7. Prokhorova M.I. A Greater Laboratory Manual on Carbohydrative and Lipid Metabolism / M. I. Prokhorova, Z. N. Tupikova. – Leningrad: Ed. Leningrad University, 1995. – P. 53–65.

#### Резюме

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОГЛОТИТЕЛЬНО-ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ И ГЛИКОГЕНСИНТЕЗИРУЮЩУЮ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В РАННИЙ ПЕРИОД КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

Гудыма А.А., Заец Т.А.

ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины”

В эксперименте на нелинейных белых крысах изучали влияние краниоскелетной травмы, осложненной кровопотерей, на поглотительно-выделительную и гликогенсинтезирующую функции печени и коррекцию выявленных изменений клеточной терапией. Установлено, что в условиях моделируемой травмы возникают нарушения поглотительно-выделительной и гликогенсинтезирующей функций, о чем свидетельствует существенное увеличение продолжительности выделения бромсульфалеина с желчью и снижение содержания гликогена в печени. Внутрибрюшинное ведение фетальных нервных клеток через 12 ч. после нанесения травмы способствует сокращению продолжительности выделения бромсульфалеина во все сроки наблюдения и увеличению гликогенсинтезирующей функции печени, особенно через 3 и 7 суток посттравматического периода.

**Ключевые слова:** краниоскелетная травма, кровопотеря, печень, поглотительно-выделительную функция.

**Summary**

THE EFFICIENCY OF CELL THERAPY  
INFLUENCE ON THE ABSORBINGLY  
EXCRETORY AND GLYCOGEN-  
SYNTHESIZING LIVER FUNCTIONS IN THE  
EARLY PERIOD OF CRANIOSKELETAL  
INJURY COMPLICATED BY BLOOD LOSS

*Hudyma A.A., Zayets T.A.*

*SHEI "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State  
Medical University"*

During the experiment on nonlinear white rats the influence of cranioskeletal injury complicated by blood loss on absorbingly excretory and glycogen-synthesizing liver functions and management of revealed changes by cell therapy were studied. It was established that in the presence of modeled injury the

absorbingly excretory and glycogen-synthesizing liver dysfunctions occur as evidenced by the significant increase in the duration of the bromsulfalein with bile excretion and decrease of glycogen contents in liver. Intra-abdominal maintenance of fetal nerve cells in 12 hours after causing an injury contributes to the duration reduction of the bromsulfalein excretion in all periods of finding and to the increase of the glycogen-synthesizing liver function, especially in 3 and 7 days of the post-traumatic period.

**Keywords:** *cranioskeletal injury, blood loss, liver, absorbingly excretory function.*

*Впервые поступила в редакцию 13.05.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617.57-007.271:616.839-089.87

**ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ СИМПАТЭКТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ ВЕРХНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Ерошкин А.А.<sup>1</sup>, Миминошвили О.И.<sup>2</sup>, Михайличенко В.Ю.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Центральный госпиталь МВД Украины, Киев,

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака  
НАМН Украины», Донецк. e-mail: pancreas1978@mail.ru

В работе проанализирован результат лечения 142 пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий верхних конечностей, из них болезнь/синдром Рейно был у 67 пациентов (47,2 %), облитерирующий тромбангиит – 11 (7,7 %), позиционный синдром – 2 (1,4 %) и посттромботические или постэмболические хронические окклюзии – 62 (43,7 %). Средний возраст пациентов был  $42,8 \pm 7,3$  лет, мужчин было 98 (69 %), женщин – 44 (31 %). Большинство пациентов было трудоспособного возраста, длительность заболевания была в среднем  $1,5 \pm 0,7$  года. Всем больным была выполнена торакоскопическая симпатэктомия на уровне Th2-3. Ближайшие и отдаленные результаты оперативного вмешательства оценивали, по базальному кровотоку определяемого лазерной доплерофлуометрией, транскutánной оксигемометрии и доплеро-, реовазографии для оценки состояния сосудистого русла. Из прооперированных пациентов 37 пациентов (26,1 %) имели хороший результат, удовлетворительный 73 (51,4 %) и неудовлетворительный – 32 (22,5 %). В результате анализа полученных данных, мы видим, что торакоскопическая симпатэктомия является эффективным методом лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий верхних конечностей у самой тяжелой категории больных, которым не возможно технически выполнить реваскуляризирующую операцию, как правило по причины закрытия периферического сосудистого сегмента. Сохранение конечности, а также улучшение качество жизни у пациентов после ТСЭ, подчеркивают актуальность данного оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** *торакоскопическая симпатэктомия, облитерирующие заболевания артерий верхних конечностей.*



Эндоскопическая торакальная симпатэктомия в настоящее время используется для лечения ладонного гипергидроза, стрессового покраснения лица (блашинг-синдром), комплексного регионарного болевого синдрома верхней конечности, вазоспастического акроцианоза, а также других патологиях. Отсутствие единой классификации ТСЭ не позволяет сравнить результаты лечения в различных клиниках. Общеизвестным является только уровень симпатических грудных узлов. Далее начиная с воздействия на симпатический ствол может быть в виде полной резекции, пересечения, коагуляции и клипирования. Вариабельность анатомического и гистологического строения симпатического ствола не позволяет четко дать описание той или иной методики операции [1-6].

Лечение ишемии верхних конечностей за счет поражения дистальных отделов артериального русла проблематично, в связи с невозможностью восстановления магистрального кровотока [7]. Поэтому лечение данной категории больных направлено на стимуляцию коллатерального кровотока, которому соответствует эффект грудной симпатэктомии [8]. Торакоскопическая симпатэктомия нашло свое применение при болезни и синдроме Рейно, облитерирующем эндартериите, посттромботической дистальной окклюзии и др. [8, 9, 10].

В настоящее время выделены четкие показания для ТСЭ при ишемии верхних конечностей: стойкий болевой синдром в области кисти и пальцах; прогрессирующие трофические расстройства, на фоне проводимой консервативной терапии не менее года; невозможность выполнения реконструктивной операции [10, 11]. Montorsi W. et al. [12], выделил следующие показания к ТСЭ: невозможность пациента социально адаптироваться вследствие возникшей критической ишемии верхних конечностей; неэффективность медикаментозной терапии; наличие трофических и некротических нарушений в дистальных отде-

лах верхних конечностей.

Цель работы – изучить эффективность применения грудной симпатэктомии у «нешунтабельных» больных с облитерирующими заболеваниями сосудов верхних конечностей.

### Материал и методы

В основу работы положен совместный анализ Центрального госпиталя МВД Украины и ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины» 142 торакоскопических симпатэктомий выполненных по поводу облитерирующих заболеваний артерий верхних конечностей, из них болезнь/синдром Рейно был у 67 пациентов (47,2 %), облитерирующий тромбангиит – 11 (7,7 %), позиционный синдром – 2 (1,4 %) и посттромботические или постэмболические хронические окклюзии – 62 (43,7 %). Средний возраст пациентов был  $42,8 \pm 7,3$  лет, мужчин было 98 (69 %), женщин – 44 (31 %). Большинство пациентов было трудоспособного возраста, длительность заболевания была в среднем  $1,5 \pm 0,7$  года. У 67 пациента (47,2 %) были акральные некрозы пальцев кистей пораженной конечности, болевой синдром в конечности был у 132 пациентов, что составило 93 %. Среди больных с синдромом Рейно, причиной CREST-синдром был у 4 (6 %), склеродермия в чистом виде у 14 (20,9 %), болезнь Рейно – 27 (40,3 %), вибрационная болезнь – 8 (11,9 %), СКВ – 12 (17,9 %), хроническая интоксикация различной этиологии – 2 (3 %).

Торакоскопическую симпатэктомию выполняли по классической методике на уровне Th2-3. Оперативное вмешательство выполняли под эндотрахеальной интубацией одного легкого, использовали лапароскопическое оборудование фирмы Olympus. Операционное поле ограничено: сзади – задней подмышечной линией, сверху – подмышечной впадиной, спереди – среднеключичной линией, снизу V ребром. Прокол для наложения карбокситоракса, выполняли в V

межреберье, по передней подмышечной линии. Иглой Вериша пунктировали грудную клетку строго перпендикулярно к её поверхности. После прокола игле придавали наклонное положение, чтобы уменьшить опасность повреждения лёгкого при дыхательных движениях. В плевральную полость с помощью инсуффлятора нагнетали углекислый газ до создания давления 6,5-, 7 мм рт.ст. Второй троакар вводили в V-ом межреберьи по передней подмышечной линии или несколько медиальнее в намеченной ранее точке в центре межреберья делали разрез кожи длиной до 0,5 – 1 см параллельно ходу ребер, через разрез производили торакоцентез троакопортом, стилет которого удаляли. При правильной постановке камеры и рабочего инструмента, они шли параллельно, что позволяло четко контролировать манипуляцию. При плохом колабировании легкого, ее дополняли тракцией последнего камерой, что бы четко визуализировать симпатический ствол. После чего выделяли и производили симпатотомию на уровне Th2-3. Далее производили дренирование по Бюлау. На следующие сутки после оперативного вмешательства, выполняли контрольное рентгеновское исследование грудной клетки и при отсутствии патологических изменений (выпот, большое количество газа) удаляли дренаж и пациента выписывали из отделения на амбулаторное лечение.

Ближайшие и отдаленные результаты оперативного вмешательства оценивали, по базальному кровотоку определяемого ЛДФ (лазерной доплерофлоуметрия), транскутанную оксигемометрию использовали для определения степени ишемии ткани и доплеро- и реовазографию для оценки состояния сосудистого русла. Для оценки результатов ТСЭ использовали критерии Булдишкина В.В. (1996г.) в модификации Миминошвили О.И., Перепелицы С.В. (2012г.), по которым хорошими результаты считались при исчезновении или значительного уменьшения болевого синдрома, сокращение длительности и частоты вазоспаз-

ма, повышение кожной температуры пальцев кисти и нормализация их окраски, отсутствие отека пальцев, при наличии язв – их очищение и эпителизация, ускорение регенерации ран после первичных операций и ампутаций.. При УЗДГ регистрировали увеличение линейной скорости кровотоку до 70 % от начального значения, снижение индекса периферического сопротивления, дилатацию артерий предплечья и кисти. По результатам РВГ отмечалось увеличение реографического индекса (0,6 — 0,7). При ЛДФ отмечалась картина стойкой вазодилатации, увеличение базального кровотока на 100 %, (25 мл/мин/100г), негативные холодовую и нитроглицериновую пробы. При транскутанной оксигемометрии отмечалось увеличение парциального напряжения кислорода ( $T_cPO_2$ ) в коже пальцев кистей до 55 — 60 мм рт. ст.

Удовлетворительными считали результаты, при которых уменьшался болевой синдром, пароксизмы вазоспазма возникали реже, нормализовалась кожная температура и цвет кожных покровов, не прогрессировали трофические расстройства, медикаментозная терапия сопровождалась клинической эффективностью применения. На УЗДГ увеличивалась линейная скорость кровотоку до 30 % и снижался индекс периферического сопротивления. По результатам реовазографии отмечалось увеличение реографического индекса (0,5-0,59). При лазерной доплерофлоуметрии отмечали увеличение базального кровотоку на 50-99 % (20-24,9 мл/мин/100г), негативные холодовая и нитроглицериновая пробы. Транскутанная оксигемометрия показывала значение  $T_cPO_2$  45 — 54 мм рт. ст.

Результаты признавали неудовлетворительными при отсутствии положительного эффекта после операции, возвращение или прогрессирование существующих проявлений заболевания.

### Результаты и обсуждение

Количество правосторонних торакоскопических симпатэктомий (ТСЭ)

было 94 (66,2 %), левосторонних 23 (16,2 %) и двусторонних – 25 (17,6 %). Среднее время операции составило  $32,5 \pm 12,4$  мин. Из прооперированных пациентов 37 пациентов (26,1 %) имели хороший результат, удовлетворительный 73 (51,4 %) и неудовлетворительный – 32 (22,5 %). Среди нозологических форм облитерирующих заболеваний верхних конечностей больные распределились следующим образом (табл. 1). Как видно из полученных данных наилучшие результаты ТСЭ были при болезни/синдроме Рейно и позиционном синдроме, наихудшие при постромботической или постэмболической хронической окклюзии, частота неудовлетворительных результатов – 38,7 %.

Наибольшую группу составили пациенты с удовлетворительным результатом лечения, это можно обосновать с патофизиологическим фактором нозологической единицы, а также следует учитывать, что почти все больные имели 2-3 ст. ишемии, что существенно влияло на результаты ТСЭ. В отдаленные периоды наблюдения, следует отметить, что наилучшие результаты были у пациентов с болезнью/синдромом Рейно, в остальных нозологиях гораздо хуже. Следует отметить, что не зависимо от нозологии при регулярном консервативном лечении, отдаленные результаты были гораздо лучшими.

### Выводы

В результате анализа полученных данных, мы видим, что торакаоскопическая симпатэктомия является эффективным методом лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий верхних конечностей у самой тяжелой категории больных, которым не возможно технически выполнить реваскуляризирующую операцию, как правило по причины

закрытия периферического сосудистого сегмента. Сохранение конечности, а также улучшение качества жизни у пациентов после ТСЭ, подчеркивают актуальность данного оперативного вмешательства.

### Литература

1. Классификация эндоскопической торакальной симпатэктомии / В.С. Мазурин, В.А. Кузьмичев, С.С. Дадыкин // Материалы конференции 50 лет кардиоторакальной хирургии в Сибири, 17-19 июня 2011г., Россия, Новосибирск.-С.23-24.
2. Арбузов В.И. Основные морфологические отличия латеральной ветви второго грудного симпатического узла от межреберного нерва и их значение в хирургической практике / В.И. Арбузов // Украинський медичний альманах.-2008.-Т.11.-№3.-С.7-8.
3. Management of facial blushing / P.B. Licht, H.K. Pilegaard // Thorac.-2008.-Vol.18.-N2.-P.223-228.
4. Results of video-assisted thoracoscopic sympathectomy for facial blushing // M.A. Callejas, R. Grimalt, S. Mejeia, M. Peri / Actas Dermos.-2012.-Vol.103.-N6.-P.525-531.
5. Thoracoscopic sympathectomy: a literature review / B. Bejarano, M. Manrique // Neurocirurgia.-2010.-Vol.21.-N1.-P.5-13.
6. Thoracoscopic anatomy and approaches of the anterior thoracic spine: cadaver study / B. Abuzayed, Y. Tuna, N. Gazioglu // Surg. Radiol. Anat.-2012.-Vol.34.-N6.-P.539-549.
7. Хвороба Рейно як невіршена проблема сучасної медицини / І.В. Арбузов, Ю.С. Спірін, О.О. Землянкін, І.С. Полінчук // Шпитальна хірургія.-2003.-№4.-С.78-82.
8. Хроническая критическая ишемия верхних конечностей / Д.Д. Султанов, А.Д. Гаилов, У.А. Курбанов и др. // Ангиология и сосудистая хирургия.-2001.-Т.7.-31.-С.15-20.
9. Опыт торакаоскопической симпатэктомии при дистальных поражениях артерий конечностей / Ш.И. Каримов, У.Б. Беркинов, Н.Ф. Кротов, Д.А. Ганиев // Ангио-

Таблица 1.

Результаты ТСЭ при различной нозологии

ТСЭ (№ 142)	Результаты	Нозология				Всего
		Б./с. Рейно (№ 67)	Облит. Тромбанг. (№11)	Позиц. с-м. (№ 2)	П/тр. и п/эмб. окклюз. (№62)	
	Хорошие	29 (43,3 %)	3 (27,3 %)	1 (50 %)	4 (6,5 %)	37 (26,1 %)
	Удовлетвор.	32 (47,8 %)	6 (54,5 %)	1 (50 %)	34 (54,8 %)	73 (51,4 %)
	Неудовлетв.	6 (8,9 %)	2 (18,2 %)	-	24 (38,7 %)	32 (22,5 %)

логия и сосудистая хирургия.-2011.-Т.17.-№1.-С.131-136.

10. Грудная симпатэктомия в лечении хронической дистальной ишемии верхних конечностей / О.И. Миминошвили, С.В. - Перепелица // Вестник неотложной и восстановительной медицины.-2009.-Т.10.-№1.-С.121-125.
11. Роль десимпатизации при критической ишемии верхних конечностей, обусловленной дистальным поражением артерий / О.А. Алуханян, Х.Г. Мартиросян, О.В. Курганский // Ангиология и сосудистая хирургия.-2006.-Т.12.-№3.-С.85-89.
12. Indication and results of surgical treatment in Raynaud's phenomenon / W. Montorsi, C. Ghirighell, F. Ammoni // Journal Cardiovascular Surgery. – 1980. – №21. – P. 203 – 210.

### References

1. Classification of endoscopic thoracal sympathectomy / V.S. Mazurin, V.A. Kuzmichov, S.S. Dadykin // Conference Materials of 50-th Anniversary of cardiothoracal surgery in Siberia, 17-19 June 2011, Russia, Novosibirsk-P.23-24. [Rus.]
2. Arbuzov V.I. Main morphological differences of lateral branch of second thoracal sympathetic ganglion from the intercostal nerve and their meaning in surgical practice / V.I. Arbuzov // Ukrainian Medical Literary Miscellany -2008.-В.11.-№3.-Р.7-8. [Rus.]
3. Management of facial blushing / P.B. Licht, H.K. Pilegaard // Thorac.-2008.-Vol.18.-N2.-P.223-228.
4. Results of video-assisted thoracoscopic sympathectomy for facial blushing // M.A. Callejas, R. Grimalt, S. Mejeia, M. Peri / Actas Dermos.-2012.-Vol.103.-N6.-P.525-531.
5. Thoracoscopic sympathectomy: a literature review / B. Bejarano, M. Manrique // Neurocirurgia.-2010.-Vol.21.-N1.-P.5-13.
6. Thoracoscopic anatomy and approaches of the anterior thoracic spine: cadaver study / B. Abuzayed, Y. Tuna, N. Gazioglu // Surg. Radiol. Anat.-2012.-Vol.34.-N6.-P.539-549.
7. Raynaud's disease as unsolved problem of contemporary medicine / I.V. Arbuzov, I.S. Spirin, O.O. Zemlyanikin, I.S. Polinchuk // Hospital Surgery-2003.-№4.-P.78-82. [Ukr.]
8. Chronic critical ischemia of upper extremities / D.D. Sultanov, A.D. Gaibov, U.A. Kurbanov and colleagues // Angiology and vessel surgery-2001.-В.7.-31.-P.15-20.

[Rus.]

9. Thoracoscopic sympathectomy experience in distal affections of extremity arteries / S.I. Karimov, U.B. Berkinov, N.F. Krotov, D.A. Ganiev // Angiology and vessel surgery-2011.-В.17.-№1.-P.131-136. [Rus.]
10. Thoracal sympathectomy in treatment of chronic distal ischemia of upper extremities / O.I. Miminoshvili, S.V. Perepelitsa // Herald of Urgent and Recovery Medicine - 2009.-В.10.-№1.-P.121-125. [Rus.]
11. Desympathization role in critical ischemia of upper extremities conditioned by distal arteries ischemia affection / O.A. Alukhanyan, C.G. Martirosyan, O.V. Kurganskiy // Angiology and vessel surgery-2006.-В.12.-№3.-P.85-89. [Rus.]
12. Indication and results of surgical treatment in Raynaud's phenomenon / W. Montorsi, C. Ghirighell, F. Ammoni // Journal Cardiovascular Surgery. – 1980. – №21. – P. 203 – 210.

### Резюме

#### ТОРАКОСКОПІЧНА СІМПАТЕКТОМІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ОБЛІТЕРУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АРТЕРІЙ ВЕРХНІХ КІНЦІВОК

*Єрошкін О.О., Міміношвілі О.І., Михайліченко В.Ю.*

У роботі проаналізований результат лікування 142 пацієнтів з облітеруючими захворюваннями артерій верхніх кінцівок, з них хвороба/синдром Рейно був в 67 пацієнтів (47,2 %), облітеруючий тромбангіїт – 11 (7,7 %), позиційний синдром – 2 (1,4 %) і посттромботині або постемболічні хронічні оклюзії – 62 (43,7 %). Середній вік пацієнтів був 42,8 ± 7,3 років, чоловіків було 98 (69 %), жінок – 44 (31 %). Більшість пацієнтів була працездатного віку, тривалість захворювання була в середньому 1,5 ± 0,7 року. Усім хворим була виконана торакоскопічна сімпатектомія на рівні Th2-3. Найближчі й віддалені результати оперативного втручання оцінювали, по базальному кровотоку обумовленого лазерної доплерофлуометрією, транскутанною оксигемометрією й доплеро-, реовазографією для оцінки стану судинного русла. Із прооперованих пацієнтів 37 пацієнтів (26,1 %) мали гарний результат, задовільний 73 (51,4 %) і незадовільний – 32 (22,5

%). У результаті аналізу отриманих даних, ми бачимо, що торакоскопичні сімпатектомія є ефективним методом лікування хронічних облітеруючих захворювань артерій верхніх кінцівок у найважчої категорії хворих, яким не можливо технічно виконати ревазуляризуючу операцію, як правило по причини закриття периферичного судинного сегмента. Збереження кінцівки, а також поліпшення якості життя в пацієнтів після торакоскопичної сімпатектомії, підкреслюють актуальність даного оперативного втручання.

**Ключові слова:** торакоскопична сімпатектомія, об літеруючи захворювання артерій верхньої кінцівки.

### Summary

#### THORACOSCOPIC SYMPATHECTOMY IN TREATMENT OF UPPER EXTREMITIES OBLITERATING ARTERIES DISEASES

*Eroshkin A.A., Miminoshvili O.I.,  
Mikhailichenko V.Yu.*

Study purpose is to investigate the effectiveness of thoracal sympathectomy implementation in "unshuntable" patients with obliterating diseases of upper extremity vessels.

Materials and Methods. In the study basement was put a combined analysis of Central Hospital of Home Affairs of Ukraine and SI "Institute of Urgent and Recovery Surgery n.a. V.K. Gusak of NAMS of Ukraine" of 142 thoracoscopic sympathectomies on the occasion of obliterating diseases of arteries in upper extremities; they included: Raynaud's disease/syndrome in 67 of patients (47,2 %); thromboangiitis obliterans in 11 (7,7 %); positional syndrome in 2 (1,4 %), and post-thrombotic or post-embolic chronic occlusions in 62 (43,7 %). The median age of the patients was  $42,8 \pm 7,3$  years; there were 98 (69 %) men, and 44 (31 %) women. The majority of patients was of working age; the average disease duration was  $1,5 \pm 0,7$  years. Sixty seven (47,2 %) patients had acral necrosis of fingers of affected extremity; pain syndrome of extremity was noticed in 132 of patients that numbered 93 %. Among the patients with Raynaud's syndrome, the

cause of CREST-syndrome was in 4 (6 %) of them; scleroderma as it is in 14 (20,9 %); Raynaud's disease had 27 (40,3 %); pneumatic hammer disease was noticed in 8 (11,9 %) of them; SCV had 12 (17,9 %) of patients; chronic intoxication of different etiology was in 2 (3 %) of them.

Results and Discussion. As the result of the executed operative intervention the absolute pain syndrome liquidation was achieved in 136 of patients (95,8 %); the weakening was observed in 4 (2,8 %) and without the changes remained 2 (5,4 %) patients. Though 2 patients suffered from critical ischemia that lead to the amputation of upper extremity at the level of low third shoulder following the developed gangrene. As a result a thoracoscopic sympathectomy significantly increased the indices of microcirculation, oxygen tension in tissues.

The number of right-sided thoracoscopic sympathectomies (TS) was 94 (66,2 %); left-sided was 23 (16,2 %) and bilateral was 25 (17,6 %). The average surgery time lasted  $32,5 \pm 12,4$  min. A good result achieved 37 (26,1 %) of the operated patients; satisfactory had 73 (51,4 %) and unsatisfactory numbered 32 (22,5 %).

Conclusions. After analyzing of the achieved data we see that thoracoscopic sympathectomy is an effective treatment method of chronic obliterating diseases of upper extremity arteries in the severe patient category; for which ones it is impossible to carry out a revascularizing surgery as a rule because of peripheral vessel segment closing. The extremity preserving as well as improvement of life quality in patients after the TS underlines an actuality of this operative intervention.

**Key words:** thoracal sympathectomy, obliterating diseases of arteries in upper extremities.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-009.1:616.8

## НОВІ АСПЕКТИ ЗАПОБІГАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕГКОГО КОГНІТИВНОГО РОЗЛАДУ («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

**Кириченко А.Г.**

ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності  
МОЗ України»; grial09@list.ru

Когнитивные нарушения при ЦВЗ в большинстве случаев не вызывают социальной изоляции и проявляются структурно неустойчивыми изменениями памяти, внимания, обучения и риском последующего развития деменции. Лечение глиатилином показало улучшение когнитивных процессов у большинства пациентов, страдающих ЦВЗ.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, глиатилин.

Незважаючи на актуальність вивчення найважливіших всесвітніх проблем захворюваності, інвалідності та смертності при цереброваскулярних захворюваннях (ЦВЗ), в достатній мірі не розроблені заходи, які спрямовані на профілактику та лікування когнитивних порушень або клінічної маніфестації судинної деменції [1, 2, 3, 4]. У більшості випадків когнитивні порушення при ЦВЗ не викликають соціальної дезадаптації і позначаються терміном «помірні когнитивні порушення» або легкий когнитивний розлад («mild cognitive impairment») [3, 5], який має підвищений ризик переходу в деменцію протягом найближчих 3 – 5 років і є проміжною стадією між віковою нормою та деменцією [3]. Тому для запобігання її маніфестації необхідно ідентифікувати категорію пацієнтів з ризиком розвитку погіршення функцій когнитивної сфери [6].

**Метою** дослідження явилось визначення засобів запобігання та лікування когнитивних порушень.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено в клініці ДУ «Українського державного НДІ МСПІ МОЗ України». Обстежено 164 хворих з ЦВЗ, 38 – 60 років (середній вік  $46,2 \pm 12,4$  років). Для оцінки неврологічного статусу та когнитивних функцій всім хворим проводилося неврологічне обстеження, що включа-

ло послідовне дослідження рухових, чутливих, координаторних, вегетативних та когнитивних функцій. Ці дослідження проводилися до призначення препарату гліатилін і після закінчення курсу лікування (60 днів). Для комплексного дослідження нервової системи використовувалася шкала Ліндмарк – LS (Lindmark B. et al., 1995). Когнитивну діяльність і рівень загальної інтеграційної діяльності мозку (пам'ять на слова і образи) досліджували за допомогою 10 стандартних методик нейропсихологічного тестування: а) вербальні асоціації (звукові та категоріальні), б) повторення цифр; в) шкала деменції Маттіса; г) коротке дослідження психічного статусу; д) батарея лобової дисфункції; е) тест «5 слів»; ж) тест малювання годинника; з) тест Бостона назви; і) тест «10 слів»; й) розпізнавання малюнків. Всі отримані результати були статистично оброблені з використанням методів математичної статистики та кореляційного аналізу.

### Обговорення результатів дослідження

Всі обстежені хворі ЦВЗ за сукупністю анамнестичних даних і результатів клініко-неврологічного дослідження були розділені на дві клінічні групи залежно від протоколу лікування: 1-а група – пацієнти з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП) II ст. – 108 осіб (54,4 %), які одержували гліатилін та 2-а група – пацієнти з ДЕП II ст. – 56 осіб (45,6 %), які не одержу-

жували гліатилін. Групи також розрізнялися за статевою ознакою: в 1-й і в 2-й групі переважали чоловіки: I група – 38 жінок; II група – 19 жінок. Схема призначення гліатиліну була слідкуючою: 1 г на добу в/м протягом 20 днів, потім по 1200 мг перорально протягом 40 днів. Пацієнтам II-ї групи призначалася тільки стандартна терапія без гліатиліну. Термін курсу терапії становив 2 місяці. Дослідження проводили відкритим методом. Стан хворих оцінювали до призначення препарату, через 20 днів і в кінці лікування.

У порівнянні когнітивних і моторних порушень в обох клінічних групах до лікування гліатиліном не було виявлено достовірної різниці, тому групи були однакові. Після терапії гліатиліном було виявлено достовірну різницю між групами за шкалою Ліндмарк і результатами нейропсихологічного обстеження.

Аналіз отриманих результатів показав, що у всіх хворих на ЦВЗ визначалося інтелектуально-мнестичне зниження легкого ступеня (початкові прояви), тобто зниження мислення, функції рахунку, пам'яті на зорові образи і слова в межах 1-2 балів. У хворих 1-ої групи (108 пацієнтів) встановлені вербальні порушення у 13 пацієнтів і мнестичні непрофесійні порушення – у 43 пацієнтів, у хворих 2-ої клінічної групи – мнестичні порушення були у 39 пацієнтів і вербальні – у 27 пацієнтів. По групах ці показники розташувалися таким чином: у 85,3 % пацієнтів 1-ої групи відзначалося зниження інтелекту до середніх значень і лише у 8,8 % хворих був інтелект вище середнього. Тому загальний індекс склав 31 бал. У 2-ій групі у 94,5 % пацієнтів відзначалося зниження інтелекту до середніх значень, у 5,5 % хворих були показники вище середнього, при цьому значних порушень у пацієнтів цієї групи не було виявлено. Загальний індекс склав 33 бали. Таким чином, в обох клінічних групах не спостерігалось зниження інтелекту до дефекту.

Такий показник, як «дослідження уваги» виявив зниження загальної психічної працездатності у 81,0 % хворих, порушен-

ня стійкості – у 39,0 % пацієнтів, в тому – у 91,0 % хворих, що виражалося в допущенні помилок, характерних для хворих з судинними або іншими органічними ураженнями головного мозку. Одноманітні зорові подразники в умовах довгострокових перевантажень зорового аналізатора у даної групи пацієнтів викликали в тому і збільшення часу на виконання завдання, це відзначалося у 66,9 % пацієнтів I клінічної групи та у 78,2 % хворих 2-ої клінічної групи. Після призначення гліатиліну аналіз неврологічної симптоматики показав, що провідні неврологічні клінічні синдроми (цефалічний, вестибуло-атактичний, екстрапірамідний, сенсорно-пірамідний і псевдобульбарний) у хворих 1-ї клінічної групи регресували на 2-му тижні застосування препарату, в другій групі частковий регрес неврологічної симптоматики відзначався протягом 20 – 30 днів.

У досліджуваних пацієнтів після закінчення курсу лікування гліатиліном при нейропсихологічному тестуванні були отримані наступні результати: вербальні асоціації (максимальна оцінка – 20 балів) – кількість балів складала від 10 до 15 балів у 14 пацієнтів; повторення цифр (максимально – 4 бали) – від 2-х наголошувалося у 21 пацієнта; до 4-х балів у 13 осіб. Шкала деменції Маттіса (максимально – 144 бали, менше 124 – це ознаки легких когнітивних порушень, менше 50 – це помірні когнітивні порушення). Таким чином, розподіл хворих 1-ї клінічної групи: 130–144 бали мали 68 осіб і 116–129 балів мали 35 осіб, 102–115 балів мали 5 чоловік.

Дослідження когнітивного статусу (орієнтація, сприйняття, концентрація уваги, пам'ять, мова) після курсу лікування гліатиліном – максимально 24 – 30 балів) – у 95-ти пацієнтів, у 13 осіб – 15–18 балів.

Таким чином, аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що в 2-ій клінічній групі переважали психопатологічні (56 %), вестибулярно-атактичні (74 %), пірамідні (52 %), аміостатичні (37 %), псевдобульбарні (31 %) розлади. В 1-ї клінічній групі переважали ізольовані розлади: легкі ког-

нітивні порушення, що характеризуються зниженням пам'яті, збереженням соціальної адаптації, нормальним станом інтелекту і відсутністю проявів деменції. Важливою особливістю цих пацієнтів було критичне ставлення до свого стану, усвідомлення наявного дефекту.

Аналіз отриманих результатів показав, що у всіх хворих на ЦВЗ, які мали інтелектуально-мнестичне зниження легкого ступеня вираженості (початкові прояви), тобто зниження мислення, функції рахунки, пам'яті на зорові образи і слова в межах 1-2 балів після лікування гліатиліном відзначалося значне поліпшення нейрологічних та когнітивних функцій.

На тлі лікування гліатиліном відзначалося поліпшення пізнавальних процесів у більшості пацієнтів у вигляді порушень уваги та інтелекту, переважало відновлення здібностей до вирішення проблем і мислення – у 104 пацієнтів. Аналіз отриманих результатів показав, що позитивний ефект від лікування гліатиліном відзначався через 2 тижні призначення і тривав інтенсивно протягом 2-х місяців.

### Висновки

1. В обох клінічних групах не спостерігалося зниження інтелекту до когнітивного дефекту, але відновлення або поліпшення інтелектуальних здібностей достовірно було виявлено в групі пацієнтів, які отримували курс лікування гліатиліном.
2. Застосування гліатиліну в комплексній терапії дисциркуляторної енцефалопатії сприяє поліпшенню локомоторних, нейродинамічних та когнітивних функцій пацієнтів.
3. Результати дослідження дозволяють рекомендувати застосування гліатиліну для запобігання та лікування порушень когнітивного функціонування (когнітивного зниження – «mild cognitive impairment») у хворих на ЦВЗ.

### Література

1. Левин О. С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. – М., 2010. – 8 с.

2. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration / D. Muresanu, X. Alvarez, H. Moessler [et al.] // J Neurol Sci. 2008; 267: 1–2: 112–119.
3. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG) / R. Peters, N. Beckett, F. Forette [et al.] // The Lancet Neurology. 2008; 7; 8: 683–689.
4. Одинак М. М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин. – СПб: ВМедА, 2006. – 158 с.
5. Хомская Е. Д. Нейропсихология: Учебник – 4-е изд. (Серия: Классический университетский учебник) / под. ред. Е. В. Хомской – Питер-Юг, 2008. – 496 с.
6. Яхно Н. Н. Нервно-психические расстройства. Прошлое и настоящее / Н. Н. Яхно / Сборник тезисов: «Когнитивные и другие нервно-психические нарушения». – Москва: Издательство Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – С. 137–138.

### References

1. Levin O.S. 2010, Diagnosis and treatment of vascular encephalopathy. Toolkit. Moscow, 8.
2. Muresanu D., Alvarez X., Moessler H. [et al.] 2008, A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration, J. Neurol Sci.; Vol. 267, № 1-2, pp. 112-119.
3. Peters R., Beckett N., Forette F. [et al.] 2008, Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG), The Lancet Neurology, Vol. 7, № 8, pp. 683-689.
4. Odinak M, Yu Emelin A., Lobzin V. 2006, Cognitive impairment in cerebrovascular pathology, St Petersburg Military Medical Academy, p.158.
5. Khomskaya D. 2008, Neuropsychology: Tutorial-4th ed. (Series: Classic university textbook) /under. Ed. EV Chomsky-Peter-South, p.496.
6. Yahno N. 2011, Neuropsychiatric disorders. Past and present, Abstracts: «Cognitive and other neuropsychiatric disorders», Moscow: Publishing First MG MU them. Sechenov, pp. 137-138.



**Резюме**

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОГО КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Кириченко А.Г.*

*ГУ «Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности МЗ Украины»*

Когнитивные нарушения при ЦВЗ в большинстве случаев не вызывают социальной изоляции и проявляются структурно неустойчивыми изменениями памяти, внимания, обучения и риском последующего развития деменции. Лечение глиатилином показало улучшение когнитивных процессов у большинства пациентов, страдающих ЦВЗ.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, глиатилин.

УДК 616.831-002+616.379-008.64

**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

**Котюжинская С.Г.**

*Одесский национальный медицинский университет*

Известно, что нарушение углеводного обмена, а именно сахарный диабет, способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза, за счет усугубления поражений сосудистой стенки. Важную роль в развитии нарушений функции эндотелия сосудов при этом играют изменения со стороны липидтранспортной системы, особенно при сочетании с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Целью настоящего исследования было изучение степени выраженности нарушений липидтранспортной системы у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа. Обследовано 64 пациента с клиническим диагнозом диффузный кардиосклероз, среди них: 26 человека с СД 1 типа и 38 больных с СД 2 типа. Установлено, что у больных диффузным кардиосклерозом с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа изменения липидтранспортной системы сводились к гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и дислипидемии. При этом гипертриглицеридемия у больных с СД 1 типа сопряжена с повышением содержания ХС ЛПОНП, а у пациентов с СД 2 типа – увеличением ХС ЛПНП. Показано, что изменения качественного и количественного содержания жирных кислот у пациентов с СД двух типов характеризуются нарушением их утилизации и сопровождаются увеличением содержания НЖК и снижением ПНЖК, что может являться патогенетическим механизмом не только атеросклеротического поражения сосудов, но и инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** липопротеины, жирнокислотный спектр, сахарный диабет, липидтранспортная система.

**Summary**

NEW ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT («MILD COGNITIVE IMPAIRMENT») IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

*Kyrychenko A.G.*

*State Institution «Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability Ministry of Public Health of Ukraine»*

Cognitive impairment in CVD in most cases do not cause social isolation and appear structurally unstable changes in memory, attention, learning and risk of subsequent development of dementia. Gliatilin treatment showed improvement of cognitive processes in the majority of patients with CVD.

**Keywords:** cerebrovascular disease, cognitive disorders, gliatilin.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

### Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы – одна из острейших медицинских и социальных проблем современного общества. Ведущую роль в патогенезе этих заболеваний играет атеросклероз. Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому в значительной части случаев нарушения не ограничивается патологией одной системы, при этом наблюдается сочетанное нарушение обмена липидов, липопротеинов, углеводов, развитие системного воспаления и окислительного стресса [1, 2]. Нарушения же в системе липопротеидов, вызванные изменениями в продукции различных вазоактивных соединений, считаются одним из наиболее вероятных механизмов развития сосудистой дисфункции при атерогенезе [3, 4].

Известно, что нарушение углеводного обмена, а именно сахарный диабет (СД), способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза, за счет усугубления поражения сосудистой стенки [5, 6]. Сегодня доказано, что хроническая гипергликемия инициирует возникновение изменений структуры и функций мембран клеток не только с помощью гликозилирования различных белков, но и ряда неспецифических механизмов, таких как активация свободнорадикального окисления [6-8]. Механизм интенсификации свободнорадикального окисления высокими концентрациями глюкозы включает активацию липоксигеназного пути, а ингибирование активности мембраносвязанных ферментов происходит в результате нековалентного взаимодействия глюкозы с белками-ферментами [9].

Важную роль в развитии нарушений функции эндотелия сосудов при этом играют изменения со стороны липидтранспортной системы, особенно при сочетании с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Однако к настоящему времени остается неясной степень и характер нарушений со стороны липид-

транспортной системы в зависимости от типа сахарного диабета.

**Цель исследования:** изучение степени выраженности нарушений липидтранспортной системы у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

Материалы и методы исследования

Обследовано 64 пациента с клиническим диагнозом диффузный кардиосклероз, среди них: 26 человека с СД 1 типа, средний возраст  $40,4 \pm 1,6$  лет (15 мужчин и 11 женщин) и 38 больных с СД 2 типа, средний возраст пациентов  $55,7 \pm 8,5$  лет (18 мужчин и 20 женщин). Все пациенты находились на стационарном лечении в Одесском областном клиническом медицинском центре. Группу контроля составили 17 соматически здоровых человека в возрасте  $41,4 \pm 2,1$  года (среди них 12 мужчин и 5 женщин).

У всех лиц, включенных в исследование, содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС-ЛПВП) в плазме крови определяли ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы Cormay Diana (Польша). Концентрацию ХС-ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание ХС в ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта, коэффициент атерогенности (КА) – по А.Н. Климову.

Жирнокислотный состав липидов крови оценивали по содержанию пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой, арахидоновой, б-линоленовой, эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот (метод газовой хроматографии по методике F. Mangoni (2004) на хромато-масс-спектрометре Agilent MS D 1100 ("Hewlett Packard", США). Кровь для определения забирали из пальца.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программ «Excel». Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (различия считали достоверными при  $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Согласно данным наших исследований, изменения показателей липидтранспортной системы носили разнонаправленный характер (табл. 1). Так, липопротеиновый спектр сыворотки крови у больных атеросклерозом с СД как 1 типа, так и 2 типа характеризовался повышением концентрации ОХС, снижением уровня ХС ЛПВП и повышением индекса атерогенности относительно контрольной группы.

У пациентов с СД 2 типа наблюдались более выраженные отклонения показателей липидного обмена: повышение содержания ОХС и ТГ в сыворотке крови наряду со снижением концентрации ХС ЛПОНП. Следует отметить, что у больных с СД 1 типа в отличие от пациентов СД 2 типа отмечалось уменьшение концентрации ХС ЛПНП и повышение содержания ХС ЛПОНП.

Механизмы развития гиперхолестеринемии при сахарном диабете, на наш взгляд, связаны с нарушением гормональной регуляции. При этом инсулярная недостаточность проявляется не только в нарушении углеводного и жирового обмена, но и активацией контринсулярных гормонов. Гипертриглицеридемия у больных СД 1 типа сопряжена с повышением содержания ХС ЛПОНП,

которое превышало соответствующий показатель у здоровых доноров в 1,17 раза. При этом у пациентов, страдающих СД 2 типа, в сыворотке крови было обнаружено уменьшение концентрации ХС ЛПОНП в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) на фоне гипертриглицеридемии.

Повышение образования ЛПОНП в печени происходит благодаря увеличенному поступлению жирных кислот [9, 10], а также отсутствию ингибирующего влияния инсулина на продукцию и формирование ХС ЛПОНП [11]. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что имеется возможность увеличения синтеза жирных кислот в печени *de novo* [12].

Известно, что при гиперлипидемии формирование атерогенных изменений в значительной степени обусловлено составом жирных кислот, входящих в молекулы липидов разных классов липопротеидов. Наши исследования показателей жирнокислотного профиля у больных исследуемых групп выявили изменения разнонаправленного характера (табл. 2).

В обеих группах по сравнению со здоровыми людьми в составе липидов плазмы крови наблюдалось повышение относительного содержания пальмитиновой кислоты в 1,4 раза при СД 1 типа и почти в 1,5 раза при СД 2 типа, а концентрации стеариновой кислоты уменьшалось – на 61,25 и 39,80 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) и у больных с СД 1 типа, и у пациентов с СД 2 типа возрастало относительно контрольных

Таблица 1. величин.

Показатели липидного обмена у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом, ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль	АТ+СД 1 типа	АТ + СД 2 типа
ОХС, ммоль/л	5,01 ± 0,16	5,34 ± 0,12	6,51 ± 0,19* **
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,62 ± 0,02	0,93 ± 0,05*	1,05 ± 0,02*
ТГ, ммоль/л	1,29 ± 0,11	2,07 ± 0,13	2,78 ± 0,16* **
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,83 ± 0,18	0,77 ± 0,17	4,43 ± 0,21*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	2,53 ± 0,14	2,97 ± 0,03	1,96 ± 0,06**
КА, ед.	2,64 ± 0,25	4,70 ± 0,13*	5,37 ± 0,23*

Примечание: \* –  $p ? 0,05$  – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* –  $p ? 0,05$  – достоверность различий между группами.

Известно, что при недостатке инсулина усиливается липолиз ТГ жировой ткани, что приводит к повышению общего уровня НЖК в крови.

Повышение

концентрации ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) у пациентов с СД 2 типа происходило за счет увеличения удельного веса мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), уровень которых увеличивался в 1,5 раза относительно показателей здоровых лиц, а у больных с СД 1 – в 1,4 раза.

В группе больных с СД 2 типа в отличие от пациентов с СД 1 типа отмечалось увеличение б-линоленовой кислоты, синтез которой активировался в условиях дефицита полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Уровни арахидоновой, линолевой кислот, ЭПК и ДГК в обеих группах пациентов снижались относительно контроля, однако степень изменений была разной.

Нами было установлено повышение коэффициента НЖК/ПНЖК во всех группах обследованных относительно контрольных данных, что может свидетельствовать о напряжении функциональных систем организма. Возможным механизмом изменения жирнокислотного состава плазмы крови при СД является хронически высокая активность ПОЛ, субстратом для которого служат ПНЖК. Известно, что гиперинсулинемия, развивающаяся у больных СД, является дополнительным фактором, в результате действия которого резко активируются процессы ПОЛ, нарастает интенсивность процессов гликозилирования белков. С другой стороны, высокий уровень свободнорадикального окисления может быть следствием увеличения содержания НЖК в липидном бислое мембраны клеток эндотелия.

Снижение уровня ПНЖК может быть также следствием усиленного образования простагландинов и лейкотриенов в цикло- и липооксигеназных ферментных системах, а также свидетель-

**Жирнокислотный состав липидов плазмы крови у больных атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом, (M ± m)**

Жирные кислоты, %	Контроль (n = 17)	АТ+СД 1 типа (n = 14)	АТ+СД 2 типа (n = 12)
Пальмитиновая	26,71 ± 3,25	38,74 ± 1,30*	39,68 ± 2,44*
Стеариновая	14,58 ± 3,33	5,65 ± 0,50*	6,32 ± 1,07*
Олеиновая	17,66 ± 3,20	25,11 ± 2,27*	27,14 ± 2,68*
Арахидоновая	9,03 ± 4,62	4,82 ± 0,95*	2,89 ± 1,17*
Линолевая	24,18 ± 5,10	21,48 ± 2,83	19,44 ± 3,54
α-линоленовая	0,88 ± 0,13	0,56 ± 0,51*	1,99 ± 0,63
Эйкозапентаеновая	4,25 ± 1,72	2,58 ± 0,64*	0,96 ± 0,16*
Докозагексаеновая	2,71 ± 0,54	1,06 ± 0,28*	1,58 ± 0,72*

Примечание: \* – p < 0,05 – достоверность различий с контрольной группой.

ствовать о разбалансировке системы регуляции липидного гомеостаза, при котором страдают клеточные мембраны органов и тканей, что, в свою очередь, влияет на нарушение механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки, в первую очередь, эндотелия сосудов и обуславливает снижение антиоксидантной защиты.

### Выводы

1. Установлено, что у больных диффузным кардиосклерозом с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа изменения липидтранспортной системы сводились к гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и дислипидемии. При этом гипертриглицеридемия у больных с СД 1 типа сопряжена с повышением содержания ХС ЛПОНП, а у пациентов с СД 2 типа – увеличением ХС ЛПНП.
2. Проведенные исследования позволили заключить, что изменения качественного и количественного содержания жирных кислот у пациентов с СД двух типов характеризуются нарушением их утилизации и сопровождаются увеличением содержания НЖК и снижением ПНЖК, что может являться патогенетическим механизмом не только атеросклеротического поражения сосудов, но и инсулинорезистентности.

### Литература

1. Кратнов А.Е. Атеросклероз и ИБС: роль окислительного стресса / А. Е. Кратнов. – Ярославль, 2003. – 196 с.

2. Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88-91.
3. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гасанов [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54-60.
4. Rerian M. K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M. K. Rerian, L.O. Lerman, A. Lerman // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 351-360.
5. Александров А. А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек / А. А. Александров // Консилиум медиум. – 2010. – № 10. – С. 464-468.
6. Дедов И. И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленская. – М.: Медицина, 2011. – 344 с.
7. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, S. Kalidindi [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 255-262.
8. Никитин Ю. П. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза / Ю. П. Никитин, Ю. И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 61-70.
9. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / [В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков] ; под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
10. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R. Taskinen // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 46. – P. 733-749.
11. Панин Л. Е. Влияние плазменных липопротеинов на секрецию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы / Л. Е. Панин, О. Н. Потеряева, Г. С. Русских // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 28-32.
12. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect

against palmitate-induced cell injury / J. M. Collins, M. J. Neville, M. D. Hoppa, K. N. Frayn // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285(9). – P. 6044-6052.

### References

1. Kratnov A. E. Atherosclerosis and coronary heart disease: the role of oxidative stress / A. E. Kratnov. – Yaroslavl, 2003. – 196 p.
2. Alekperov E. Z. Current concepts of the role of inflammation in atherosclerosis / E. Z. Alekperov, R. N. Nadzhafov // *Cardiology.* – 2010. – Vol. 6. – P. 88-91.
3. Significance of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of drug correction / N. S. Zagidullin, K. F. Valeyeva, H. Hasanov [et al.] // *Cardiology.* – 2010. – Vol. 5. – P. 54-60.
4. Rerian M. K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M. K. Rerian, L.O. Lerman, A. Lerman // *Biomark. Med.* – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 351-360.
5. Aleksandrov A. A. Diabetes mellitus: a disease “exploding” plaques / A. A. Alexandrov // *Consilium medium.* – 2010. – Vol. 10. – P. 464-468.
6. Dedov I. I. Diabetes Mellitus: retinopathy, nephropathy / I. I. Dedov, M. V. Shestakov, T. M. Milenkaya. – M.: Medicine, 2011. – 344 p.
7. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, S. Kalidindi [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 255-262.
8. Nikitin Y. P. Hypersensitivity low-density lipoprotein to oxidation as a risk factor for atherosclerosis / Y. P. Nikitin, Y. I. Ragino / *Russian Journal of Cardiology.* – 2008. – Vol. 1. – P. 61-70.
9. Bratus B. V. Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome: basic and clinical aspects / [B. V. Bratus, T. V. Talaeva, V. A. Shumakov]; ed. V. N. Kovalenko. – K.: The fourth hvilya, 2009. – 416 p.
10. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R. Taskinen // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 46. – P. 733-749.
11. Panin L. E. Influence of plasma lipoproteins on insulin secretion of pancreatic islets of Langerhans / L. E. Panin, O. N. Poteryaeva, G. S. Ruskich // *Bulletin of the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences.* – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 28-32.

12. De novo lipogenesis and stearyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury / J. M. Collins, M. J. Neville, M. D. Hoppa, K. N. Frayn // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285(9). – P. 6044-6052.

**Резюме**

ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ  
ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ  
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

*Котюжинська С. Г.*

*Одеський національний медичний університет*

Відомо, що порушення вуглеводного обміну, а саме цукровий діабет, сприяє більш ранньому виникненню і прогресуванню атеросклерозу, за рахунок посилення пошкодження судинної стінки. Важливу роль у розвитку порушень функції ендотелію судин при цьому відіграють зміни з боку ліпідтранспортної системи, особливо при поєднанні з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Метою цього дослідження було вивчення ступеня виразності порушень ліпідтранспортної системи у хворих на атеросклероз в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 1-го та 2-го типу. Обстежено 64 пацієнта з клінічним діагнозом дифузний кардіосклероз, серед них: 26 осіб з СД 1 типу та 38 хворих з ЦД 2 типу. Встановлено, що у хворих дифузним кардіосклерозом з цукровим діабетом 1 типу і 2 типу зміни ліпідтранспортної системи зводилися до гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та дисліпідемії. При цьому гіпертригліцеридемія у хворих з ЦД 1 типу зв'язана з підвищенням вмісту ХС ЛПДНЩ, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – зі збільшенням ХС ЛПНЩ. Показано, що зміни якісного та кількісного вмісту жирних кислот у пацієнтів з ЦД двох типів характеризуються порушенням їх утилізації і супроводжуються збільшенням вмісту НЖК і зниженням ПНЖК, що може бути патогенетичним механізмом не тільки атеросклеротичного ураження судин, а й інсулінорезистентності.

**Ключові слова:** ліпопротеїни, жирно-

*кислотний спектр, цукровий діабет, ліпідтранспортна система.*

**Summary**

PATHOLOGICAL CHANGES OF THE LIPID-TRANSPORT SYSTEM WITH DIABETES

*Kotyuzhinskaya S. G.*

*Odessa National Medical University*

It is known that impaired carbohydrate metabolism, namely diabetes, contributes to an earlier onset and progression of atherosclerosis, due to worsening of lesions of the vascular wall. An important role in the development of vascular endothelial dysfunction is played changes in lipid-transport system, especially in combination with insulin resistance and hyperinsulinemia. The aim was to study the degree of the lipid-transport system disorders in patients with atherosclerosis and diabetes mellitus (DM) 1 and type 2. We examined 64 patients with a clinical diagnosis of diffuse cardiosclerosis, among them 26 people with type 1 diabetes and 38 patients with type 2 diabetes. Found that in patients with diffuse cardiosclerosis type 1 diabetes and type 2 lipid-transport system changes manifested as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia. While hypertriglyceridemia in patients with type 1 diabetes is associated with increased levels of VLDL, and in patients with type 2 diabetes — an increase of LDL. It is shown that changes in the qualitative and quantitative content of fatty acids in patients with diabetes of any type are characterized by the violation of their utilization and are accompanied by an increase in the content of the NLC and the reduction of PUFA, which can be a pathogenesis mechanism not only atherosclerotic vascular lesions, but also insulin resistance.

**Keywords:** lipoproteins, fatty acid spectrum, diabetes, lipid-transport system.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Конференции

Conferences



Одеса, Будинок вчених. вул. Сабанєєв міст, б. 4.

**МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
“МІКРОЕЛЕМЕНТИ В МЕДИЦИНІ, ВЕТЕРИНАРІЇ, ХАРЧУВАННІ: ПЕРСПЕКТИВИ  
СПІВРОБІТНИЦТВА І РОЗВИТКУ”**

**Інформаційний лист № 1**

Вельмишановні колеги!

Організаційний комітет Міжнародної науково-практичної конференції “Мікроелементи в медицині, ветеринарії, харчуванні: перспективи співробітництва і розвитку”, яка відбудеться 24-26 вересня 2014 р. в м. Одесі, у приміщенні Будинку вчених, за адресою: м. Одеса, вул. Сабанєєв міст, б. 4, запрошує вас взяти участь у Конференції і виступити з доповіддю.

***В організації та проведенні конференції приймають участь:***

Український науково-дослідний інститут медицини транспорту,  
Інститут мікроелементів ЮНЕСКО,  
Південний науковий центр НАН і МОН України,  
Київський національний університет харчових технологій,  
Одеська національна академія харчових технологій,  
Одеський державний аграрний університет,  
Науково-дослідний інститут нанобіотехнологій та ресурсозбереження, Україна,  
Українське наукове товариство токсикологів,  
Загальноросійська спілка громадських об'єднань «Російське товариство медичинської елементології»

***Оргкомітет конференції очолюють:***

Почесний голова: академік НАМН і чл.-кор. НАН України,  
проф. **Ісаак Михайлович Трахтенберг**  
Співголови: проф. **Шафран Л.М.** і проф. **Скальний А.В.**

***Основні наукові напрямки:***

- ***Медична географія та епідеміологія мікроелементозів;***
- ***Методологія та методична база сучасної мікроелементології;***
- ***Токсичність мікроелементів і токсигенні мікроелементози;***
- ***Молекулярні механізми металотоксікозів і металопатій;***

- **Діагностика, лікування та профілактика мікроелементозов;**
- **Мікроелементи і проблеми онкогенеза;**
- **Еволюційні аспекти мікроелементології;**
- **Біодоступність мікроелементів і раціон харчування;**
- **Вплив на здоров'я людини низьких і високих експозиційних доз токсичних металів;**
- **Мікроелементи в сучасній науці про харчування і професійний (хімічний, оксидативний та психоемоційний) стрес, їх вплив на мінеральний гомеостаз організму;**
- **Профілактика і лікування гострих і хронічних отруєнь та інтоксикацій із застосуванням мікроелементів для діагностики, лікування та профілактики нефрометалопатій;**
- **Серцевосудинні та легеневі захворювання як мікроелементози;**
- **Діабет, метаболічний синдром, ожиріння — роль мікроелементів;**
- **Мікроелементи і БАДи;**
- **Мікроелементи в клінічній, профілактичній медицині і спорті;**
- **геронтології та геріатрії ;**
- **Репродуктивне здоров'я, мікроелементи і якість життя;**

**Наукова програма включає в себе:**

- **проведення пленарних та секційних засідань;**
- **презентацію стендових доповідей;**
- **круглі столи з пріоритетних проблем мікроелементології;**

**Планується проведення конкурсу робіт молодих вчених. Комісійно будуть відзначені одна краща усна та одна краща стендова доповіді. Доповіді - переможці будуть опубліковані в журналі «Trace Elements in Medicine» (Москва).**

162

**Наукова програма включає в себе:**

- проведення пленарних та секційних засідань;
- презентацію стендових доповідей;
- круглі столи з пріоритетних проблем мікроелементології ;

Планується проведення конкурсу робіт молодих учених Планується публікація повного тексту доповідей у науковому журналі «Актуальні проблеми транспортної медицини» (Одеса). Вимоги до змісту та оформлення матеріалів викладені на сайті <http://aptm.org.ua/avtoram/> або в розділі «Правила для авторів» в журналі «Актуальні проблеми транспортної медицини».

Тези доповідей обсягом до 3-х сторінок приймаються разом з реєстраційними картками (форма додається) до 01 липня 2014 року в форматі Microsoft Word електронною поштою [med\\_trans@ukr.net](mailto:med_trans@ukr.net) російською, українською або англійською мовою. Тексти доповідей (статті) приймаються до початку конференції.

Реєстраційний внесок на видавничі та організаційні витрати складає 400 гривень або їх еквівалент в рублях, доларах, євро. Вказану суму необхідно перераховувати на рахунок: Жовтневе відділення Одеської обласної філії Укрсоцбанку р/р 26008000058404 в ПАТ «Укрсоцбанк» МФО 300023 ОКПО 01898233 з поміткою «на конференцію з мікроелементології».

Відповідальні секретарі: Бадюк Наталія Сергіївна, Большой Дмитро Валерійович  
Українського НДІ медицини транспорту вул. Канатна 92, 65039, Одеса, Україна  
Контактні телефони:

+38 (048) 722-53-64 +38(048) 728-01-47



+38 (048) 728-14-51 +38 (048) 726-47-93

**Просимо Вас до 30 червня 2014 року за контактним телефоном або елек – тронною поштою повідомити оргкомітет про участь у роботі конференції, а також про необхідність резервування місць у готелі.**

**З повагою,**

**Співголова конференції проф. Л.М. Шафран**

<b>РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТА</b>		
<b>учасника Міжнародної науково-практичної конференції "Мікроелементи в медицині, ветеринарії, харчуванні: перспективи співпраці та розвитку", 24-26 вересня 2014 Одеса, Україна</b>		
1.	Прізвище	
2.	Ім'я	
3.	По батькові	
4.	Місце роботи	
5.	Посада	
6.	Вчений ступінь, звання	
7.	Ученое звание	
8.	Адреса для контактів (поштовий індекс, країна, область, місто, вулиця, будинок)	
9.	Телефон (з кодом міста)	
10.	Телефон мобільний	
11.	E-mail	
12.	Форма участі в конференції: - усна доповідь; - стендова доповідь; - участь без доповіді	
13.	Співавтори:	
14.	Необхідність в готелі: - одномісний номер; - місце у двомісному номері	
15.	Участь у товариській вечері	Так Ні (підкреслити)
16.	Дата заповнення карти	





*Міністерство освіти і науки України  
Управління охорони здоров'я Миколаївської облдержадміністрації  
Українська Асоціація фізичної терапії  
Український науково-дослідний інститут медицини транспорту  
Миколаївський політехнічний інститут*

**ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ**  
**Всеукраїнська науково-практична конференція «МЕТОДИ І**  
**ТЕХНОЛОГІЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В ТРАНСПОРТНІЙ ГАЛУЗІ»**  
**17 – 19 вересня 2014 року**

*Шановні колеги!*

**Запрошуємо** вчених, науковців та фахівців з фізичного виховання та спорту, здоров'я людини та фізичної реабілітації прийняти участь в роботі Всеукраїнської науково-практичної конференції «Методи і технології реабілітації в транспортній галузі».

**Тематичні напрямки конференції:**

- новітні досягнення медицини транспорту;
- проблематика реабілітаційних процесів працівників транспорту;
- науково-методичні засади технологій відновлювальної медицини;
- інновації фізичної та медико-психологічної реабілітації;
- комп'ютеризовані технології відновлення здоров'я людини.

**Час і місце проведення:**

17 – 19 вересня 2014 року, с. Коблево, Миколаївська обл., б/в «Лотос»

**Робочі мови конференції:**

українська, російська

**Оргкомітет конференції:**

Вільський Г.Б. – голова оргкомітету, д.ф.т.н., професор, ректор МПІ (Миколаїв)  
Гоженко А.І. – співголова оргкомітету, д.мед.н., професор, директор УНДІ МТ (Одеса)  
Кобелев С.Ю. – співголова оргкомітету, к.н.фізвиховання і спорту, голова ГО «УАФТ» (Львів)  
Шафран Л.М. – д.мед.н., професор, УНДІ медицини транспорту (Одеса)  
Пакін Ю.В. – д.мед.н., професор, зав. каф. МПІ (Миколаїв)  
Горша О.В. – д.мед.н., професор МПІ, керівник НЦВМ УНДІ медицини транспорту (Одеса)  
Бардашевський Ю.В. – к.н.фізвиховання і спорту, доцент, заст.голови ГО «УАФТ» (Житомир)  
Вовканич А.С. – к.б.н., доцент, зав. каф. ЛДУФК (Львів)  
Родін В.О. – голова правління обласного ГО «АФФР», ДЛПЗ «ЦКЛ Укрзалізниці» (Харків)  
Леонтєв А.В. – д.ф.у., академік АНБЕ, президент МПІ (Миколаїв)  
Дячук Ю.К. – заст. нач. упр. охорони здоров'я МОДА (Миколаїв)  
Корнеєв Г.С. – обласний фізіотерапевт (Миколаїв)  
Михалишин Б.Є. – к.т.н., проректор МПІ (Миколаїв)

**Основні етапи підготовки:**

- до 30.04. 2014 – представлення заявок на участь;
- до 02.06. 2014 – підтвердження включення в програму конференції разом з редставленням тез доповідей;
- до 02.09. 2014 – оплата реєстраційних внесків;
- до 12.09. 2014 – розсилка програми конференції.

**Вимоги до оформлення тез:**

Тези надаються в електронному вигляді обсягом не більше 4 аркушів формату А4 в редакторі Word for Windows з розширенням \*.doc; шрифт – Times New Roman Cyr 14; міжрядковий інтервал – 1,0; поля – 20 мм з усіх боків; без переносів та ущільнення тексту.

Оформлення тез здійснюється в наступному порядку: ПІБ автора, науковий ступінь та наукове звання, назва установи або закладу (вирівнювання по правому краю); назва тез (вирівнювання по центру, літери великі). Далі звичайним текстом друкується основний текст, що вирівнюється за шириною. Наприкінці публікації наводиться список використаних джерел. Назва файлу повинна відповідати прізвищу першого автора.

Оргкомітетом конференції будуть відібрані доповіді для друкування у фахових виданнях Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту.

**Банківські реквізити для перерахунку:**

Реєстраційний внесок в сумі 1260 грн. (разом з ПДВ) за участь в 3-денній роботі конференції з проживанням в комфортабельних номерах і харчуванням сплачується за наступними реквізитами: ВНЗ «Миколаївський політехнічний інститут», р/р № 26005131980001 в ПАТ «Банк «Київська Русь», м. Київ, МФО 319092, код ЄДРПОУ № 32819640, ІПН № 328196414035, свідоцтво платника ПДВ № 100204093. В призначенні платежу потрібно вказати: «Організаційний внесок за участь в конференції та П.І.Б. учасників». У випадку заочної участі реєстраційний внесок складає 150 грн., а за отримання друкованого екземпляру збірника матеріалів конференції потрібно додатково сплатити 60 грн. Реєстраційний внесок можна оплатити і на місці проведення конференції.

**Наші контакти:**

54030, м. Миколаїв, вул. Нікольська 11А, ВНЗ «МПІ»  
Тел.: 0512 – 379771 (Миколаївський політехнічний інститут)  
050 – 1578125 (Михалишин Богдан Євгенович)  
Електронна адреса: mihbog@mail.ua

**ЗАЯВКА  
учасника конференції**

Прізвище \_\_\_\_\_

Ім'я \_\_\_\_\_

По-батькові \_\_\_\_\_

Науковий ступінь, звання \_\_\_\_\_

Місце роботи, посада \_\_\_\_\_

Поштова адреса організації, навчального закладу \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Контактний телефон (роб., моб., дом.): \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Назва доповіді \_\_\_\_\_

Необхідність технічних засобів \_\_\_\_\_

Вказати необхідний пункт (тільки публікація тез чи участь у конференції з публікацією тез) \_\_\_\_\_

Необхідність проживання в готелі (вказати термін) \_\_\_\_\_

Дата заповнення заявки \_\_\_\_\_

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (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!**
3. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
4. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". 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 A.A., Author B.B., 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).
5. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
6. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (\*.doc, \*.rtf) (на носителях либо по электронной почте — [journal-medtrans@rambler.ru](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.
7. Правила оформления текста общекультурного характера:
  - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
  - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
  - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
  - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
  - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
  - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
  - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
  - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
  - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например:  $t = 2,3$  (но не  $t=2.3$ ); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
  - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
8. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
9. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.